



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95113 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПІРИДО[2,3-*D*]ПІРИМІДИНОНИ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ РІЗ

1

2

(21) а200902225

(22) 03.09.2007

(24) 11.07.2011

(86) PCT/IB2007/002578, 03.09.2007

(31) 60/845,065

(32) 15.09.2006

(33) US

(31) 60/947,852

(32) 03.07.2007

(33) US

(31) 60/952,628

(32) 30.07.2007

(33) US

(46) 11.07.2011, Бюл.№ 13, 2011 р.

(72) ЧЕНГ ХЕНГМЯО, СА/US, БХУМРАЛКАР ДІЛІП, US/US, ДРЕСС КЛАУС РУПРЕХТ, US, ХОФФМАН ДЖАКУ І ЕЛІЗАБЕТ, US, ДЖОНСОН МЕРІ КЕТРІН, US, КАНЯ РОБЕРТ СТІВЕН, US, ЛЕ ФУОНГ ТІ КУЙ, VN/US, НАМБУ МІТЧЕЛЛ ДЕВІД, US, ПЕРІШ МЕЙСОН АЛАН, US, ПЛЄВЕ МІХАЕЛЬ БРУНО, DE/US, ТРАН ХАНГ ТУАН, СА/US

(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

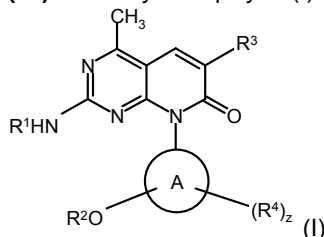
(56) WO 2005/105801 A1

US 2004/009993 A1

WO 2007/044813 A1

WO 2007/044698 A1

(57) 1. Сполука Формули (I)



або її сіль,

де:

R¹ є Н або (C₁-C₆)алкіл, необов'язково, заміщений принаймні однією R⁵ групою;

А є 3-10-членна циклоалкільна група;

R² є (C₁-C₆)алкіл, заміщений принаймні однією R⁶ групою;R³ є (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, галоген, ціано, -(CH₂)_nC(O)OR¹⁰, -(CH₂)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b}), COR¹², (C₆-C₁₄)арил або (C₂-C₉)гетероарил, де згаданий(C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, (C₆-C₁₄)арил і (C₂-C₉)гетероарил, необов'язково, заміщений принаймні однією R⁹ групою;кожен R⁴ є незалежно -ОН, галоген, CF₃, -NR^{11a}R^{11b}, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкініл;кожен R⁵ є незалежно -ОН, галоген, CF₃;кожен R⁶ є незалежно -ОН, -C(O)R¹², -C(O)NR^{11a}R^{11b}, -(CH₂)_nC(O)OR¹⁰, -(CH₂)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b});кожен R⁹ є незалежно -ОН, галоген, CF₃, -NR^{11a}R^{11b}, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкокси, ціано, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₉)циклогетероалкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил, -C(O)R¹², -C(O)NR^{11a}R^{11b}, -(CH₂)_nC(O)OR¹⁰, -(CH₂)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b}), -OC(O)R¹², -NR^{11a}C(O)R¹² або -NR^{11a}C(O)N(R^{11a}R^{11b});кожен R¹⁰ є незалежно Н або (C₁-C₆)алкіл;R^{11a} і R^{11b} є кожен незалежно Н або (C₁-C₆)алкіл;R¹² є (C₁-C₆)алкіл;

кожен n є незалежно 0, 1 або 2;

z є цілим числом, що незалежно вибирають з 0 або 1.

2. Сполука або її сіль за пунктом 1, де А є циклогексил.

3. Сполука або сіль за пунктом 1 або 2, де R³ є (C₆-C₁₄)арил або (C₂-C₉)гетероарил, де згаданий (C₆-C₁₄)арил або (C₂-C₉)гетероарил, необов'язково, заміщений принаймні однією R⁹ групою.

4. Сполука за пунктом 1, яку вибирають з групи, що містить:

2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-4-

метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он;2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он;2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-4-метил-6-хінолін-3-ілпіrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он;2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он;2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он;2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он;2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он;2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он;2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он;2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он;2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он;

(13) C2

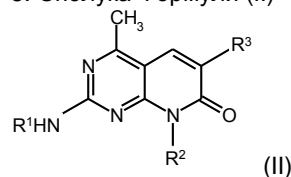
(11) 95113

(19) UA

2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-4-метил-6-(1Н-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-аміно-6-бром-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-аміно-8-[цис-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-4-метил-6-(1Н-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-аміно-8-(транс-4-((2S)-2,3-дигідроксипропіл)окси)циклогексил]-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-аміно-8-[цис-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-4-метил-6-хінолін-3-ілпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-[цис-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-аміно-8-[цис-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-аміно-8-[цис-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-аміно-6-бром-8-[цис-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-аміно-6-[6-(диметиламіно)піридин-3-іл]-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-((транс-4-[2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклогексил)оксі)ацетамід;
 метил ((транс-4-[2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклогексил)оксі)ацетат;
 2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-4-метил-6-(1Н-піразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-4-метил-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-((цис-4-[2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклогексил)оксі)ацетамід;
 2-((цис-4-[2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклогексил)оксі)ацетамід;
 2-((цис-4-[2-аміно-4-метил-7-оксо-6-(1Н-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклогексил)оксі)ацетамід;
 2-((цис-4-[2-аміно-4-метил-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклогексил)оксі)ацетамід;
 2-((цис-4-[2-аміно-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклогексил)оксі)ацетамід;
 2-((цис-4-(2-аміно-4-метил-7-оксо-6-хінолін-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклогексил)оксі)ацетамід;
 2-((транс-4-[2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклогексил)оксі)ацетамід, або її сіль.

2-((транс-4-(2-аміно-4-метил-7-оксо-6-хінолін-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклогексил)оксі)ацетамід;
 2-((транс-4-[2-аміно-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклогексил)оксі)ацетамід;
 2-((транс-4-[2-аміно-4-метил-7-оксо-6-(1Н-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклогексил)оксі)ацетамід;
 2-((транс-4-[2-аміно-4-метил-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклогексил)оксі)ацетамід;
 2-аміно-8-[транс-3-(2-гідроксіетокси)циклобутил]-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-[транс-3-(2-гідроксіетокси)циклобутил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-аміно-8-[транс-3-(2-гідроксіетокси)циклобутил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он;
 2-((транс-3-[2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклобутил)оксі)ацетамід;
 2-((транс-3-[2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклобутил)оксі)ацетамід;
 2-((транс-3-[2-аміно-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7Н)-іл]циклобутил)оксі)ацетамід, або її сіль.

5. Сполука Формули (II)



(II)

або її сіль, де:

R¹ є Н або (C₁-C₆)алкіл, необов'язково, заміщений принаймні однією R⁴ групою;

R² є (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₅-C₈)циклоалкеніл, (C₂-C₉)циклогетероалкіл або -(CH₂)_n(C₆-C₁₄)арил, де згаданий (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₅-C₈)циклоалкеніл, (C₂-C₉)циклогетероалкіл і -(CH₂)_n(C₆-C₁₄)арил, необов'язково, заміщений принаймні однією R⁴ групою;

R³ є (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, ціано, -(CH₂)_nC(O)OR^{5a} або -(CH₂)_nC(O)N(R^{5a}R^{5b}), де згаданий (C₁-C₆)алкіл або (C₂-C₈)алкеніл, необов'язково, заміщений принаймні однією R⁴ групою; кожен R⁴ є незалежно -ОН, галоген, CF₃, -NR^{5a}R^{5b}, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, ціано, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, -S(O)_mR^{5a}, -S(O)_mNR^{5a}R^{5b}, -C(O)R^{5a} або -C(O)NR^{5a}R^{5b};

R^{5a} і R^{5b} є кожен незалежно Н, (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₉)циклогетероалкіл, (C₂-C₉)гетероарил або (C₆-C₁₄)арил;

кожен m є незалежно 1 або 2; i

кожен n є незалежно 0, 1, 2, 3 або 4.

6. Сполука або її сіль за пунктом 5, де R³ є -(CH₂)_nC(O)N(R^{5a}R^{5b}).

7. Сполука або її сіль за пунктом 5 або 6, де R² вибирають з групи, що містить ізопропіл, аліл, циклопентил, циклобутил, гідроксциклогексил, гід-

роксициклопентил, гідроксициклобутил, гідроксициклогептил, метоксіетил, метоксипропіл, етил, метил, циклопропіл, циклопропілметил, циклопропілетил, 2-метил-2-гідроксипропіл, 3-метил-3-гідроксибутил, метоксibenзил і хлорбензил.

8. Сполука за пунктом 5, яку вибирають з групи, що містить:

2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-7-оксо-N-1H-піразол-5-іл-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід;
2-аміно-N-(1-етил-1H-піразол-5-іл)-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід;
8-циклопентил-4-метил-2-метиламіно-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (1H-піразол-3-іл)-амід;
2-аміно-8-ізопропіл-4-метил-7-оксо-N-1H-піразол-5-іл-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід;
2-аміно-N-(1-етил-1H-піразол-5-іл)-8-ізопропіл-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід;
8-циклопентил-N-[(1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-4-метил-2-(метиламіно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід;
8-циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)-7-оксо-N-піридин-2-іл-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід;
8-циклопентил-N-ізоксазол-3-іл-4-метил-2-(метиламіно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід,
або її сіль.

9. Фармацевтична композиція, що містить принаймні одну сполуку або її сіль за пунктом 1 і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

10. Фармацевтична композиція, що містить принаймні одну сполуку або її сіль за пунктом 5 і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

11. Спосіб лікування аномального росту клітин у ссавця, який цього потребує, що включає стадію введення згаданому ссавцю терапевтично ефективною кількістю принаймні однієї сполуки або її солі за пунктом 1.

12. Спосіб за пунктом 11, де аномальним ростом клітин є рак.

13. Спосіб лікування аномального росту клітин у ссавця, який цього потребує, що включає стадію введення згаданому ссавцю терапевтично ефективною кількістю принаймні однієї сполуки або її солі за пунктом 5.

14. Спосіб за пунктом 13, де аномальним ростом клітин є рак.

15. Спосіб інгібування ферментної активності PI3-K α , в якому вводять у контакт PI3-K α фермент з PI3-K α -інгібувальною кількістю принаймні однієї сполуки або її солі за пунктом 1.

16. Спосіб інгібування ферментної активності PI3-K α , в якому вводять у контакт PI3-K α фермент з PI3-K α -інгібувальною кількістю принаймні однієї сполуки або її солі за пунктом 5.

17. Застосування сполуки або її солі за пунктом 1 при виготовленні медикаменту для лікування аномального росту клітин у ссавця.

18. Застосування сполуки або її солі за пунктом 5 при виготовленні медикаменту для лікування аномального росту клітин у ссавця.

Пріоритет цієї заявки заявлений в попередній заявці US № 60/845,065, що подана 15 вересня 2006, попередній заявці US № 60/947,852, що подана 3 липня 2007 і попередній заявці US № 60/952,628, що подана 30 липня 2007, вміст яких включений як посилання у всій їх повноті.

Представлений винахід стосується нових 4-метилпіридопіримідинонів і їх солей, їх синтезу і їх застосування як модуляторів або інгібіторів ферменту фосфоінозитид 3-кінази альфа (PI3-K α). Сполуки представленого винаходу корисні для модулювання (наприклад, інгібування) активності PI3-K α і для лікування захворювань або станів опосередкованих PI3-K α , таких як наприклад, хворобливі стани пов'язані з аномальним ростом клітин, такі як рак.

Передумови створення винаходу

Фосфоінозитид 3-кінази (PI3-K) каналізують синтез вторинних месенджерів фосфатидилінозиту (PI) PI(3)P, PI(3,4)P₂ і PI(3,4,5)P₃ (PIP₃). (Fruman et al., Phosphoinositide kinases, Annu. Rev. Biochem. 67 (1998), pp. 481–507; Knight et al., A Pharmacological Map of the PI3-K Family Defines a Role for p110 α in Insulin Signaling, Cell 125 (2006), pp. 733–747.) В прийнятному клітинному контексті, ці три ліпіди контролюють різноманітні фізіологічні

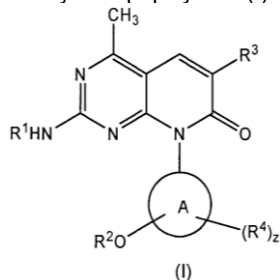
процеси, що включають ріст клітини, виживання, диференціацію і хемотаксис. (Katso et al., Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17 (2001), pp. 615–675.) PI3-K родина включає принаймні 15 різних ферментів, що підрозділяються на класи за структурною гомологією, з окремою субстратною специфічністю, системою експресії і шляхами регулювання. Головною ізоформою PI3-кінази в раку є Клас I PI3-K α , що включає каталітичну (p110 α) і адаптерну (p85) під одиниці. (Stirdivant et al., Cloning and mutagenesis of the p110 α subunit of human phosphoinositide 3'-hydroxykinase, Bioorg. Med. Chem. 5 (1997), pp. 65–74.)

3-Фосфорильовані фосфоліпіди (PIP₃), що генеруються PI3-K, діють як вторинні месенджери втягнутої кінази з ліпідів'язувальними доменами (включаючи плекстрін гомологічні (PH) регіони), такі як Akt і фосфоінозитид-залежна кіназа-1 (PDK1). (Vivanco & Sawyers, The Phosphatidylinositol 3-Kinase–Akt Pathway In Human Pак, Nature Reviews Pак 2 (2002), pp. 489–501.) Приєднання Akt до мембрани PIP₃ викликає транслокацію Akt до плазматичної мембрани, введення Akt в контакт з PDK1, що відповідає за активуван-

ня Akt. Пухлино-пригнічуюча фосфатаза, PTEN, дефосфорилує PIP_3 і таким чином діє як негативний регулятор активації Akt. PI3-K, Akt і PDK1 є важливими в регулюванні багатьох клітинних процесів включаючи регулювання клітинного циклу, проліферацію, виживання, апоптоз і рухливість і є важливими компонентами молекулярних механізмів захворювання, таких як рак, діабет і імунне запалення. Декілька компонентів PI3-K/Akt/PTEN шляху втягнуті в онкогенез. На додаток рецептора фактора росту тирозинкінази, інтегринзалежна адгезія клітини і G-протеїн зв'язувальні рецептори активують PI3-K і безпосередньо, і не безпосередньо через молекули адаптери. Функціональна втрата PTEN (найбільш звичайно мутований пухлино-супресорний ген в раку після p53), онкогенні мутації в PIK3CA гені, що кодує PI3-K α , ампліфікація PIK3CA гену і надмірна експресія Akt звичайні в багатьох злоякісних утвореннях. (дивіться, наприклад, Samuels, et al., High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers, Science 304 (2004), p. 554; Broderick et al., Mutations in PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas, Cancer Research 64 (2004), pp. 5048-5050.).

Таким чином, PI3-K α є цікавою цілью для розробки протиракового препарату, оскільки такі агенти, як очікується, будуть інгібувати проліферацію і долати резистентність до цитотоксичних агентів в ракових клітинах. Існує потреба в одержанні нових інгібіторів PI3-K α , що є добрими кандидатами в лікарські засоби. Вони повинні бути біодоступними, стабільними до метаболізму і мати відмінні фармакокінетичні властивості.

В одному з втілень, представлений винахід є сполукою формулою (I)



або її сіллю,

де:

R^1 є H або (C₁ - C₆) алкіл, необов'язково, заміщений принаймні однією R⁵ групою;

A є 3 - 10 членна циклоалкільна група;

R^2 є (C₁ - C₆) алкіл заміщений принаймні однією R⁶ групою, (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, (C₂ - C₉) циклогетероалкіл, (C₆ - C₁₄) арил, (C₂ - C₉) гетероарил, -NR^{7a}R^{7b}, або -N=CR^{8a}R^{8b}, де кожен згаданий (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, (C₂ - C₉) циклогетероалкіл, (C₆ - C₁₄) арил і (C₂ - C₉) гетероарил, необов'язково, заміщений принаймні однією R⁹ групою;

R^3 є (C₁ - C₆) алкіл, (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, (C₂ - C₉) циклогетероалкіл, (C₂ - C₈) алкеніл, (C₂ - C₈) алкініл, галоген, ціано, -(CH₂)_nC(O)OR¹⁰, -(CH₂)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b}), COR¹², (C₆ - C₁₄) арил або (C₂ - C₉) гетероарил, де згаданий (C₁ - C₆) алкіл, (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, (C₂ - C₉) циклогетероалкіл, (C₂ - C₈) алкеніл, (C₂ - C₈) алкініл, (C₆ - C₁₄) арил і

(C₂ - C₉) гетероарил, необов'язково, заміщений принаймні однією R⁹ групою;

кожен R⁴ є незалежно -OH, галоген, CF₃, -NR^{11a}R^{11b}, (C₁ - C₆) алкіл, (C₁ - C₆) алкеніл, (C₁ - C₆) алкініл, (C₁ - C₆) алкокси, ціано, (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, (C₂ - C₉) циклогетероалкіл, (C₆ - C₁₄) арил, (C₂ - C₉) гетероарил, -C(O)R¹², -C(O)NR^{11a}R^{11b}, -S(O)_mR¹², -S(O)_mNR^{11a}R^{11b}, -NR^{11a}S(O)_mR¹², -(CH₂)_nC(O)OR¹⁰, -(CH₂)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b}), -OC(O)R¹², -NR^{11a}C(O)R¹² або -NR^{11a}C(O)N(R^{11a}R^{11b}), де кожен згаданий (C₁ - C₆) алкіл, (C₁ - C₆) алкеніл, (C₁ - C₆) алкініл, (C₁ - C₆) алкокси, (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, (C₂ - C₉) циклогетероалкіл, (C₆ - C₁₂) арил і (C₂ - C₉) гетероарил, необов'язково, заміщений принаймні однією R¹³ групою;

кожен R⁵ є незалежно -OH, галоген, CF₃, -NR^{11a}R^{11b}, (C₁ - C₆) алкіл, (C₁ - C₆) алкокси, ціано, (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, (C₂ - C₉) циклогетероалкіл, (C₆ - C₁₄) арил, (C₂ - C₉) гетероарил, -S(O)_mR¹², -S(O)_mNR^{11a}R^{11b}, -C(O)R¹² або -C(O)NR^{11a}R^{11b}, де кожен згаданий (C₁ - C₆) алкіл, (C₁ - C₆) алкокси, (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, (C₂ - C₉) циклогетероалкіл, (C₆ - C₁₄) арил і (C₂ - C₉) гетероарил, необов'язково, заміщений принаймні однією R⁹ групою;

кожен R⁶ є незалежно -OH, (C₁ - C₆) алкініл, ціано, (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, (C₂ - C₉) циклогетероалкіл, (C₆ - C₁₄) арил, (C₂ - C₉) гетероарил, -C(O)R¹², -C(O)NR^{11a}R^{11b}, -S(O)_mR¹², -S(O)_mNR^{11a}R^{11b}, -NR^{11a}S(O)_mR¹², -(CH₂)_nC(O)OR¹⁰, -(CH₂)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b}), -OC(O)R¹², -NR^{11a}C(O)R¹² або -NR^{11a}C(O)N(R^{11a}R^{11b}), де кожен згаданий (C₁ - C₆) алкініл, (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, (C₂ - C₉) циклогетероалкіл, (C₆ - C₁₂) арил і (C₂ - C₉) гетероарил, необов'язково, заміщений принаймні однією R¹³ групою;

R^{7a} і R^{7b} є кожен незалежно H, (C₁ - C₆) алкіл, (C₂ - C₆) алкеніл, (C₂ - C₆) алкініл, (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, або (C₆ - C₁₀) арил, де кожен згаданий (C₁ - C₆) алкіл, (C₂ - C₆) алкеніл, (C₂ - C₆) алкініл, (C₃ - C₁₀) циклоалкіл і (C₆ - C₁₀) арил, необов'язково, заміщений принаймні однією R⁹ групою; або R^{7a} і R^{7b} можуть бути узяті разом з атомом азоту утворюючи 5 - 8 членне гетероциклічне кільце, де згадане гетероциклічне кільце має 1 - 3 кільцевих гетероатомів, що вибирають з групи, яка містить N, O, і S і де згадане 5 - 8 членне циклогетероалкільне кільце, необов'язково, заміщене принаймні однією R⁹ групою;

R^{8a} і R^{8b} є кожен незалежно H, (C₁ - C₆) алкіл або (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, де кожен згаданий (C₁ - C₆) алкіл і (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, необов'язково, заміщений принаймні однією R⁹ групою;

кожен R⁹ є незалежно -OH, галоген, CF₃, -NR^{11a}R^{11b}, (C₁ - C₆) алкіл, (C₁ - C₆) алкеніл, (C₁ - C₆) алкініл, (C₁ - C₆) алкокси, ціано, (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, (C₂ - C₉) циклогетероалкіл, (C₆ - C₁₄) арил, (C₂ - C₉) гетероарил, -C(O)R¹², -C(O)NR^{11a}R^{11b}, -S(O)_mR¹², -S(O)_mNR^{11a}R^{11b}, -NR^{11a}S(O)_mR¹², -(CH₂)_nC(O)OR¹⁰, -(CH₂)_nC(O)N(R^{11a}R^{11b}), -OC(O)R¹², -NR^{11a}C(O)R¹² або -NR^{11a}C(O)N(R^{11a}R^{11b}), де кожен згаданий (C₁ - C₆) алкіл, (C₁ - C₆) алкеніл, (C₁ - C₆) алкініл, (C₁ - C₆) алкокси, (C₃ - C₁₀) циклоалкіл, (C₂ - C₉) циклогетероалкіл, (C₆ - C₁₂) арил і (C₂ - C₉) гетероарил, необов'язково, заміщений принаймні

однією R^{13} групою;

кожен R^{10} є незалежно H або ($C_1 - C_6$) алкіл;

R^{11a} і R^{11b} є кожен незалежно H, ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_2 - C_9$) циклогетероалкіл, ($C_2 - C_9$) гетероарил або ($C_6 - C_{12}$) арил, де кожен згаданий ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_2 - C_9$) циклогетероалкіл, ($C_2 - C_9$) гетероарил і ($C_6 - C_{12}$) арил, необов'язково, заміщений принаймні однією R^{13} групою;

кожен з R^{12} є незалежно ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_3 - C_{10}$) циклоалкіл, ($C_2 - C_9$) циклогетероалкіл, ($C_2 - C_9$) гетероарил або ($C_6 - C_{14}$) арил, де кожен згаданий ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_3 - C_{10}$) циклоалкіл, ($C_2 - C_9$) циклогетероалкіл, ($C_2 - C_9$) гетероарил і ($C_6 - C_{14}$) арил, необов'язково, заміщений принаймні однією R^{13} групою;

кожен з R^{13} є незалежно -ОН, галоген, CF_3 , ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_1 - C_6$) алкеніл, ($C_1 - C_6$) алкініл, ($C_1 - C_6$) алкокси, ціано, ($C_3 - C_{10}$) циклоалкіл, ($C_2 - C_9$) циклогетероалкіл, ($C_6 - C_{14}$) арил, ($C_2 - C_9$) гетероарил, аміно, карбоніл, С-амідо, сульфініл, S-сульфонамідо, С-карбоксил, N-амідо або N-карбаміл;

кожен m є незалежно 1 або 2;

кожен n є незалежно 0, 1, 2, 3, або 4; і

кожен z є цілим числом, що незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

Одним з аспектів цього втілення є сполука Формули (I), як описано вище, де А вибирають з групи, що містить циклобутил, циклопентил і циклогексил.

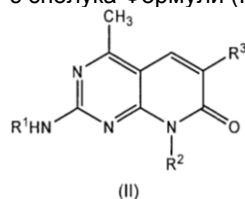
Наступним аспектом цього втілення є сполука Формули (I), як описано вище, де R^3 є ($C_6 - C_{14}$) арил або ($C_2 - C_9$) гетероарил, де згаданий ($C_6 - C_{14}$) арил або ($C_2 - C_9$) гетероарил, необов'язково, заміщений принаймні однією R^9 групою.

Наступним аспектом цього втілення є сполука Формули (I), як описано вище, яку вибирають з групи, що містить: 2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-4-метил-6-хінолін-3-ілпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-6-бром-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-[цис-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-(транс-4-[[2S]-2,3-дигідроксипропіл]окси)циклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-[цис-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-4-метил-6-хінолін-3-ілпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-[цис-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-[цис-4-(2-

гідроксиетокси)циклогексил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-[цис-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-6-бром-8-[цис-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-6-[6-(диметиламіно)піридин-3-іл]-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-((транс-4-[2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід; метил ((транс-4-[2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетат; 2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-4-метил-6-(1H-піразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он, 2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-4-метил-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он, 2-((цис-4-[2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід, 2-((цис-4-[2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід, 2-((цис-4-[2-аміно-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід, 2-((цис-4-[2-аміно-4-метил-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід, 2-((транс-4-[2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід, 2-((транс-4-(2-аміно-4-метил-7-оксо-6-хінолін-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід, 2-((транс-4-[2-аміно-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід, 2-((транс-4-[2-аміно-4-метил-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід, 2-аміно-8-[транс-3-(2-гідроксиетокси)циклобутил]-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он, 2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-[транс-3-(2-гідроксиетокси)циклобутил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он, 2-аміно-8-[транс-3-(2-гідроксиетокси)циклобутил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он, 2-((транс-3-[2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклобутил)окси)ацетамід, 2-((транс-3-[2-аміно-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метил-7-

оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклобутил)окси)ацетамід, або її сіль.

Наступним аспектом представленого винаходу є сполука Формули (II)



(II)

або її сіль,

де:

R^1 є Н або ($C_1 - C_6$) алкіл, необов'язково, заміщений принаймні однією R^4 групою;

R^2 є ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_2 - C_8$) алкеніл, ($C_3 - C_{10}$) циклоалкіл, ($C_5 - C_8$) циклоалкеніл, ($C_2 - C_9$) циклогетероалкіл або $-(CH_2)_n(C_6 - C_{14})$ арил, де згаданий ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_2 - C_8$) алкеніл, ($C_3 - C_{10}$) циклоалкіл, ($C_5 - C_8$) циклоалкеніл, ($C_2 - C_9$) циклогетероалкіл і $-(CH_2)_n(C_6 - C_{14})$ арил, необов'язково, заміщений принаймні однією R^4 групою;

R^3 є ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_2 - C_8$) алкеніл, ціано, $-(CH_2)_nC(O)OR^{5a}$ або $-(CH_2)_nC(O)N(R^{5a}R^{5b})$, де згаданий ($C_1 - C_6$) алкіл або ($C_2 - C_8$) алкеніл, необов'язково, заміщений принаймні однією R^4 групою;

кожен R^4 є незалежно -ОН, галоген, CF_3 , $NR^{5a}R^{5b}$, ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_1 - C_6$) алкокси, ціано, ($C_3 - C_{10}$) циклоалкіл, $-S(O)_mR^{5a}$, $-S(O)_mNR^{5a}R^{5b}$, $-C(O)R^{5a}$ або $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$;

R^{5a} і R^{5b} є кожен незалежно Н, ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_2 - C_9$) циклогетероалкіл, ($C_2 - C_9$) гетероарил або ($C_6 - C_{14}$) арил;

кожен m є незалежно 1 або 2; і

кожен n є незалежно 0, 1, 2, 3, або 4.

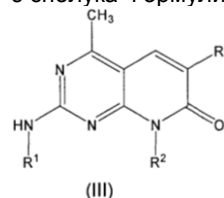
Наступним аспектом цього втілення є сполука Формули (II), де R^3 є $-(CH_2)_nC(O)N(R^{5a}R^{5b})$.

Наступним аспектом цього втілення є сполука Формули (II), де R^2 вибирають з групи, що містить ізопропіл, аліл, цикlopентил, циклобутил, гідроксициклогексил, гідроксициклопентил, гідроксициклобутил, гідроксициклогептил, метоксиетил, метоксипропіл, етил, метил, циклопропіл, циклопропілметил, циклопропілетил, 2-метил-2-гідроксипропіл, 3-метил-3-гідроксибутил, метоксибензил і хлорбензил.

Наступним аспектом представленого винаходу є сполука Формули (II), як описано вище, яку вибирають з групи, що містить: 2-Аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-7-оксо-N-1H-піразол-5-іл-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід; 2-аміно-N-(1-етил-1H-піразол-5-іл)-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід; 8-Цикlopентил-4-метил-2-метиламіно-7-оксо-7,8-дигідро-піrido[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (1H-піразол-3-іл)-амід; 2-аміно-8-ізопропіл-4-метил-7-оксо-N-1H-піразол-5-іл-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід; 2-аміно-N-(1-етил-1H-піразол-5-іл)-8-ізопропіл-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід; 8-циклопентил-N-[(1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-4-метил-2-(метиламіно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід; 8-

циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)-7-оксо-N-піридин-2-іл-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід; і 8-циклопентил-N-ізоксазол-3-іл-4-метил-2-(метиламіно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід, або її сіль.

Наступним аспектом представленого винаходу є сполука Формули (III)



(III)

або її сіль,

де:

R^1 є Н або ($C_1 - C_6$) алкіл, необов'язково, заміщений принаймні однією R^4 групою;

R^2 є спіроциклічна група, необов'язково, заміщена принаймні однією R^4 групою;

R^3 є ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_2 - C_8$) алкеніл, ціано, $-(CH_2)_nC(O)OR^5$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^{6a}R^{6b})$, ($C_6 - C_{14}$) арил або ($C_2 - C_9$) гетероарил, де згаданий ($C_1 - C_6$) алкіл або ($C_2 - C_8$) алкеніл, необов'язково, заміщений принаймні однією R^4 групою, і де згаданий ($C_6 - C_{14}$) арил або ($C_2 - C_9$) гетероарил, необов'язково, заміщений принаймні однією R^7 групою;

кожен R^4 є незалежно -ОН, галоген, CF_3 , $NR^{6a}R^{6b}$, ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_1 - C_6$) алкокси, ціано, ($C_3 - C_8$) циклоалкіл, $-S(O)_mR^{6a}$, $-S(O)_mNR^{6a}R^{6b}$, $-C(O)R^{6a}$ або $-C(O)NR^{6a}R^{6b}$;

кожен R^5 є незалежно Н або ($C_1 - C_6$) алкіл;

R^{6a} і R^{6b} є кожен незалежно Н, ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_2 - C_9$) циклогетероалкіл, ($C_2 - C_9$) гетероарил або ($C_6 - C_{14}$) арил;

кожен з R^7 є незалежно -ОН, галоген, $NR^{6a}R^{6b}$, ціано, ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_1 - C_6$) алкокси, ($C_3 - C_{10}$) циклоалкіл, ($C_2 - C_9$) циклогетероалкіл, $-S(O)_mR^{6a}$, $-S(O)_mNR^{6a}R^{6b}$, $-(CH_2)_nC(O)OR^5$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^{6a}R^{6b})$, $-OC(O)R^{6a}$, або $NR^{6a}C(O)R^{6b}$, де кожен згаданий ($C_1 - C_6$) алкіл, ($C_1 - C_6$) алкокси, ($C_2 - C_9$) циклогетероалкіл і ($C_3 - C_{10}$) циклоалкіл, необов'язково, заміщений принаймні однією R^4 групою;

кожен m є незалежно 1 або 2; і

кожен n є незалежно 0, 1, 2, 3, або 4.

Наступним аспектом представленого винаходу є сполука, що вибирають з групи, яка містить: 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-(цис-4-гідроксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-6-[6-(диметиламіно)піридин-3-іл]-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-6-хінолін-3-ілпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-6-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-(транс-4-

гідроксициклогексил)-4-метил-6-(6-піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-(цис-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-6-(6-етоксипіридин-3-іл)-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-6-[6-(диметиламіно)піридин-3-іл]-8-(цис-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-(транс-4-метоксипіридин-5-іл)-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-(цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-6-(1H-піразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-(цис-4-гідроксициклогексил)-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метиламіно)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-(етиламіно)-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-(етиламіно)-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он; 2-[(2,2-дифторетил)аміно]-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он, або її сіль.

Наступним втіленням є будь-які аспекти описані вище в комбінації з будь-яким іншим аспектом описаним вище, які не протирічать їм.

Представлений винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить принаймні одну сполуку, як тут описано, або її сіль, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Представлений винахід також стосується способу лікування аномального росту клітин, або будь-якого P13-Kα-опосередкованого захворювання або стану, у ссавця, який цього потребує, що включає стадію введення згаданому ссавцю терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки як тут описано, або її солі. Наприклад, в одному з втілень, аномальним ростом клітини є рак. В наступному втіленні, аномальним ростом клітин не є рак.

Представлений винахід також стосується способу інгібування ферментної активності P13-Kα, що включає контактування P13-Kα ферменту з P13-Kα-інгібувальною кількістю принаймні однієї сполукою, як тут описано, або її сіллю.

Представлений винахід також стосується застосування будь-якої із сполук, як тут описано, або її солі, при виготовленні медикаменту для лікування аномального росту клітин у ссавця.

Представлений винахід також стосується способів одержання сполук, як тут описано, використовуючи способи показані в особливих прикладах

тут і в загальних способах синтезу A, B, C, d, E, F, H і i, як тут описано.

Представлений винахід також стосується будь-яких сполук описаних вище або їх солей, для використання як медикаменту. Представлений винахід також стосується застосування будь-яких сполук описаних вище або їх солей, для виготовлення медикаменту для лікування аномального росту клітини.

Короткий опис малюнків

На ФІГ. 1 показаний приклад дозо-залежної протипухлинної дії 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (Сполука 152) на модель РС3 пухлини.

ФІГ. 2 показаний приклад дозо-залежної протипухлинної дії Сполуки 152 на моделі SKOV3 пухлини.

ФІГ. 3 показаний приклад дозо-залежної протипухлинної дії Сполуки 152 на моделі U87MG пухлини.

Як тут використовується, терміни "включає" і "містить" використовуються в їх вільному необмеженому значенні.

Терміни "гало" і/або "галоген" стосуються фтору, хлору, броду або йоду.

Термін "(C₁ - C₆)" алкіл стосується насиченого моновалентного вуглеводневого радикалу, що має нерозгалужену або розгалужену будову і містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Прикладами (C₁ - C₆) алкільних груп є метил, етил, пропіл, 2-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, пентил і т.і.. Терміни "Me" і "метил," як тут використовується, означають -CH₃ групу. Терміни "Et" і "етил," як тут використовується, означають -C₂H₅ групу.

Термін "(C₂ - C₈) алкеніл", як тут використовується, означає алкільний замісник, що містить від 2 до 8 вуглеців і має принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок в такій групі може бути розташований деінде серед 2 - 8 вуглецевого ланцюга утворюючи стабільну сполуку. Такі групи включають і E, і Z ізомери згаданого алкенільного замісника. Прикладами таких груп є, але не обмежується, етеніл, пропеніл, бутеніл, аліл і пентеніл. Термін "аліл," як тут використовується, означає -CH₂CH=CH₂ групу. Термін, "(C(R)=C(R))," як тут використовується, представляє вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, в якому кожен вуглець є заміщеним R групою.

Як тут використовується, термін "(C₂ - C₈) алкініл" означає алкільний замісник, що містить від 2 до 8 вуглеців і має принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок в такій групі може бути розташований деінде серед 2 - 8 вуглецевого ланцюга утворюючи стабільну сполуку. Прикладами таких груп є, але не обмежується, етин, пропін, 1-бутин, 2-бутин, 1-пентин, 2-пентин, 1-гексин, 2-гексин і 3-гексин.

Термін "(C₁ - C₈) алкокси", як тут використовується, означає O-алкільну групу, де згадана алкільна група містить від 1 до 8 атомів вуглецю і є нерозгалуженою, розгалуженою або циклічною. Прикладами таких груп є, але не обмежується,

метокси, етокси, е-пропілокси, ізо-пропілокси, н-бутокси, ізо-бутокси, трет-бутокси, циклопентилокси і циклогексилокси.

Термін "(C₆ - C₁₄) арил", як тут використовується, означає групу похідну від ароматичного вуглеводню, що містить від 6 до 14 атомів вуглецю. Прикладами таких груп є, але не обмежується, феніл або нафтил. Терміни "Ph" і "феніл," як тут використовуються, означають -C₆H₅ групу. Термін "бензил," як тут використовується, означає -CH₂C₆H₅ групу.

"(C₂ - C₉) гетероарил", як тут використовується, означає ароматичну гетероциклічну групу, що має загалом від 5 до 10 атомів в кільці і містить від 2 до 9 атомів вуглецю і від одного до чотирьох гетероатомів кожен з яких незалежно вибирають з O, S і N і, за умови, що кільце згаданої групи не містить два сусідні O атоми або два сусідні S атоми. Гетероциклічні групи включають бензо-конденсовані циклічні системи. Прикладами ароматичних гетероциклічних груп є піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, індолил, бензімідазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, триазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразиніл, бензофуразиніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл і фуropіридиніл. C₂ - C₉ гетероарильні групи можуть бути C-приєднаними або N-приєднаними, коли це можливо. Наприклад, група похідна від піролу може бути пірол-1-ілом (N-приєднаним) або пірол-3-ілом (C-приєднаним). Крім того, група похідна від імідазолу може бути імідазол-1-ілом (N-приєднаним) або імідазол-3-ілом (C-приєднаним).

"(C₂ - C₉) циклогетероалкіл", як тут використовується, означає неароматичну, моноциклічну, біциклічну, трициклічну, спіроциклічну або тетрациклічну групу, що має загалом від 4 до 13 атомів в кільцевій системі і містить від 2 до 9 атомів вуглецю і від 1 до 4 гетероатомів кожен з яких незалежно вибирають з O, S і N і, за умови, що кільце згаданої групи не містить два сусідні O атоми або два сусідні S атоми. Крім того, такі C₂ - C₉ циклогетероалкільні групи можуть містити оксозамісник по будь-якому доступному атому, що дає стабільну сполуку. Наприклад, така група може містити оксоатом по доступному атомі вуглецю або атому азоту. Така група може містити більше ніж один оксозамісник, якщо це допустимо з хімічної точки зору. Крім того, зрозуміло, що коли така C₂ - C₉ циклогетероалкільна група містить атом сірки, згаданий атом сірки може бути окислений одним або двома атомами кисню утворюючи або сульфоксид, або сульфон. Прикладом 4 членної циклогетероалкільної групи є азетидиніл (похідне від азетидину). Прикладом 5 членної циклогетероалкільної групи є піролідиніл. Прикладом 6 членної циклогетероалкільної групи є піперидиніл. Прикладом 9 членної циклогетероалкільної групи є індолініл. Прикладом 10 членної циклогетероалкільної групи є 4H-хінолізиніл. Додатковими прикладами таких C₂ - C₉ циклогетероалкільних груп є, але не обме-

жується, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тієтаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тієпаніл, оксазепаніл, діазепаніл, тіазепаніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дітіаніл, дітіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, 3H-індоліл хінолізиніл, 3-окспіперазиніл, 4-метилпіперазиніл, 4-етилпіперазиніл і 1-оксо-2,8-діазаспіро[4.5]дец-8-ил.

Термін "(C₃ - C₁₀) циклоалкільна група" означає насичене, моноциклічне, конденсоване, спіроциклічне або поліциклічне кільце, що має загалом від 3 до 10 кільцевих атомів вуглецю. Прикладами таких груп є, але не обмежується, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогептил і адамантил.

Термін "спіроциклічний", як тут використовується, має загальновідоме значення, тобто, будь-яка сполука, що має два або більше кілець, де два з кілець мають один спільний атом вуглецю. Кільця спіроциклічної сполуки, як тут визначено, незалежно мають від 3 до 20 кільцевих атомів. Переважно, вони мають 3 - 10 кільцевих атомів. Необмежуваними прикладами спіроциклічної сполуки є спіро[3.3]гептан, спіро[3.4]октан і спіро[4.5]декан.

Термін "(C₅ - C₈) циклоалкеніл" означає ненасичені, моноциклічні, конденсовані, спіроциклічні структури, що мають загалом від 5 до 8 кільцевих атомів вуглецю. Прикладами таких груп є, але не обмежується, циклопентеніл, циклогексеніл.

Термін "ціано" стосується -C≡N групи.

"Альдегідна" група стосується карбонільної групи, де R є водень.

"Алкокси" група стосується і -O-алкільної, і -O-циклоалкільної групи, як тут визначено.

"Алкоксикарбоніл" стосується -C(O)OR.

"Алкіламіноалкільна" група стосується -алкіл-NR-алкільної групи.

"Алкілсульфонільна" група стосується -SO₂алкілу.

"Аміно" група стосується -NH₂ або -NRR' групи.

"Аміноалкільна" група стосується -алкіл-NRR' групи.

"Амінокарбоніл" стосується -C(O)NRR'.

"Арилалкільна" група стосується -алкіларилу, де алкіл і арил є такими як тут визначено.

"Арилокси" група стосується і -O-арильної, і -O-гетероарильної групи, як тут визначено.

"Арилоксикарбоніл" стосується -C(O)Оарилу.

"Арилсульфоніл" група стосується -SO₂арилу.

"С-амідо" група стосується -C(O)NRR' групи.

"Карбонільна" група стосується -C(O)R.

"С-карбоксільна" група стосується -C(O)OR групи.

"Карбоксільна" група стосується С-карбоксільної групи, в якій R є водень.

"Ціано" група стосується -CN групи.

"Діалкіламіноалкільна" група стосується - (алкіл)N(алкіл)₂ групи.

"Гало" або "галоген" стосується фтору, хлору, бромово або йоду.

"Гетероаліциклокси" група стосується гетероаліциклічної-О групи з гетероаліциклілом, як тут визначено.

"Гетероарилокси" група стосується гетероарил-О групи з гетероарилом як тут визначено.

"Гідрокси" група стосується -ОН групи.

"N-амідо" група стосується -R'C(O)NR групи.

"N-карбамільна" група стосується -ROC(O)NR- групи.

"Нітро" група стосується -NO₂ групи.

"N-Сульфонамідо" група стосується -NR-S(O)₂R групи.

"N-тіокарбамільна" група стосується ROC(S)NR' групи.

"O-карбамільна" група стосується -OC(O)NRR' групи.

"O-карбоксильна" група стосується RC(O)O групи.

"O-тіокарбамільна" група стосується -OC(S)NRR' групи.

"Оксо" група стосується карбонільного замісника, так що алкіл заміщений оксо, стосується кетогрупи.

"Перфторалкільна група" стосується алкільної групи, де всі атоми водню замінені атоми фтору.

"Фосфонільна" група стосується -P(O)(OR)₂ групи.

"Силільна" група стосується -Si(R)₃ групи.

"S-сульфонамідо" група стосується -S(O)₂NR- групи.

"Сульфінільна" група стосується -S(O)R групи.

"Сульфонільна" група стосується -S(O)₂R групи.

"Тіокарбонільна" група стосується -C(=S)-R групи.

"Тригалометанкарбонільна" група стосується Z₃CC(O) групи, де Z є галоген.

"Тригалометансульфонамідо" група стосується Z₃CS(O)₂NR-групи.

"Тригалометансульфонільна" група стосується Z₃CS(O)₂ групи.

"Тригалометильна" група стосується -CZ₃ групи.

"C-карбоксильна" група стосується -C(O)OR груп.

Термін "заміщений" означає, що певна група або замісник несе один або більше замісників. Термін "незаміщений," означає, що певна група не несе замісників. Термін "необов'язково заміщений" означає, що певна група є незаміщеною або заміщеною одним або більше замісників. Зрозуміло, що в сполуках представленого винаходу, коли група згадується як "незаміщена" або є "заміщеною" декількома групами, тоді буде заповнюватись валентності всіх атомів у сполуці, валентності, що залишились на такій групі, заповнюються воднем. Наприклад, якщо C₆ арильна група, також тут називається "феніл", заміщена одним додатковим замісником, фахівцю в цій галузі буде зрозуміло, що така група має 4 відкриті положення, що залишились на атомах вуглецю C₆ арильного кільця (6

початкових положень, мінус одне до якого приєднаний залишок сполуки представленого винаходу, мінус додатковий замісник, залишається 4). В таких випадках, 4 атоми вуглецю, що залишились, є зв'язаними з одним атомом водню для заповнення їх валентностей. Аналогічно, якщо C₆ арильна група в представлених сполуках згадується як "дизаміщена," фахівцю в цій галузі буде зрозуміло, що це означає, що C₆ арил має 3 атомів вуглецю, які є незаміщеними. Ці три незаміщені атоми вуглецю є зв'язаними з одним атомом водню для заповнення їх валентностей.

Термін "сольват" використовується для опису комплексу між сполуками представленого винаходу і молекулами розчинника. Прикладами сольватів є, але не обмежується, сполуки винаходу у комбінації з водою, ізопропанолом, етанолом, метанолом, диметилсульфоксидом (ДМСО), етилацетатом, оцтовою кислотою, етаноламіном або її сумішами. Термін "гідрат" може бути використаний, коли згаданим розчинником є вода. Особливо розглядається, що в представленому винаході одна молекула розчинника може бути зв'язаною з одною молекулою сполуки представленого винаходу, такий як гідрат. Крім того, спеціально розглядається, що в представленому винаході більше ніж одна молекула розчинника може бути зв'язаною з одною молекулою сполуки представленого винаходу, такий як дигідрат. Крім того, спеціально розглядається, що в представленому винаході менше ніж одна молекула розчинника може бути зв'язаною з одною молекулою сполуки представленого винаходу, такий як гемігідрат. Крім того, сольвати представленого винаходу розглядаються як сольвати сполук представленого винаходу, що зберігають біологічну ефективність негідратованої форми сполуки.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль", як тут використовується, означає сіль сполуки представленого винаходу, що зберігає біологічну ефективність вільних кислот і основ певного похідного і що не є біологічно або іншим чином небажаною.

Термін "фармацевтично прийнятна рецептура", як тут використовується, означає комбінацію сполуки винаходу або її солі або сольвату і носія, розріджувача і/або наповнювача(ів), що є сумісними із сполукою представленого винаходу і не шкідливі для їх реципієнта. Фармацевтичні рецептури можна одержати за методиками відомими середньому фахівцю в цій галузі. Наприклад, сполуки представленого винаходу можна сформулювати із звичайними наповнювачами, розріджувачами або носіями і сформувати у таблетки, капсули і т.і. Прикладами наповнювачів, розріджувачів і носіїв, що є придатними для таких рецептур є наступні: наповнювачі, такі як крохмаль, цукри, маніт і похідні кремнію; зв'язувальні агенти, такі як карбоксиметилцелюлоза і інші похідні целюлози, алгірати, желатин і полівінілпіролідон; зволожувальні агенти, такі як гліцерин; дезінтегрувальні агенти, такі як повідон, крохмальгліколят натрію, натрій карбоксиметилцелюлоза, агар, карбонат кальцію і бікарбонат натрію; агенти для уповільнення розчинення, такі як парафін; уповільнювачі ресорбції, такі як четвертинні амонієві сполуки; поверхнево-

активні агенти, такі як ацетиловий спирт, моностеарат гліцерину; адсорбційні носії, такі як каолін і бентоніт; і змащувальні агенти, такі як тальк, стеарат кальцію і магнію і тверді поліетиленгліколі. Кінцеві фармацевтичні форми можуть бути пігулками, таблетками, порошками, лозенгами, саше, облатками або стерильними запакованими порошками і т.і., в залежності від типу використовуваного наповнювача. Крім того, спеціально планується, що фармацевтично прийнятні рецептури представленого винаходу можуть містити більше ніж один активний інгредієнт. Наприклад, такі рецептури можуть містити більше ніж одну сполуку згідно з представленим винаходом. Альтернативно, такі рецептури можуть містити одну або більше сполук представленого винаходу і один або більше додаткових агентів, що знижують аномальний ріст клітин.

Термін "P13-Ка-інгібувальна кількість" як тут використовується, стосується кількості сполуки представленого винаходу або її солі або сольову, що необхідна для інгібування ферментної активності P13-Ка *in vivo*, такого як ссавець, або *in vitro*. Кількість таких сполук, що необхідна для викликання такого інгібування, можна визначити без надмірних експериментів використовуючи способи описані тут і способи відомі середньому фахівцю в цій галузі.

Термін "інгібування активності P13-Ка фермента", як тут використовується, означає зменшення активності або функціонування P13-Ка ферменту або *in vitro*, або *in vivo*, наприклад у ссавця, такого як людина, шляхом контактування ферменту із сполукою представленого винаходу.

Термін "P13-Ка" як тут використовується означає P13-Ка або його мутанти або будь-які відомі P13-Ка ізоформні зрощені варіанти.

Термін "терапевтично ефективна кількість", як тут використовується, означає кількість сполуки представленого винаходу або її солі, що, коли вводиться ссавцю, що потребує такого лікування, є достатньою для забезпечення лікування, як тут визначено. Таким чином, терапевтично ефективною кількістю сполуки представленого винаходу або її солі є кількість достатня для модулювання або інгібування активності P13-Ка ферменту, такого що хворобливий стан, що опосередкований активністю P13-Ка ферменту, зменшується або полегшується.

Терміни "лікування" і "терапія" стосується аномального росту клітин або будь-якого захворювання або стану опосередкований активністю P13-Ка ферменту у ссавця, зокрема, людини, і включає: (i) профілактику захворювання або стану, що має місце у суб'єкта, який може бути схильний до стану, так що лікування становить профілактичне лікування для патологічного стану; (ii) модулювання або інгібування захворювання або стану, тобто, затримка його розвитку; (iii) полегшення захворювання або стану, тобто, викликання регресу захворювання або стану; або (iv) полегшення і/або ослаблення захворювання або стану або симптомів захворювання або стану, наприклад, полегшення запальної відповіді без адресації на захворювання або стан, що лежить в основі. Стосовно

анормального росту клітин, такого як рак, ці терміни просто означають, що середня тривалість життя особи, що має аномальний ріст клітин, буде збільшуватись або що один або більше симптомів захворювання зменшаться.


Якщо не вказано інше, всі посилання тут на сполуки винаходу включають посилання на солі, сольвати і їх комплекси, включаючи поліморфи, стереоізомери, таутомери і їх мічені ізотопами версії. Наприклад, сполуками представленого винаходу можуть бути їх фармацевтично прийнятні солі і/або фармацевтично прийнятні сольвати.

"Аномальний ріст клітини", як тут використовується, якщо не вказано інше, стосується росту клітини, що не залежить від нормальних регуляторних механізмів (наприклад, втрата контактного інгібування), включаючи аномальний ріст нормальних клітин і ріст аномальних клітин. Це включає, але не обмежується, аномальний ріст: пухлинні клітини (пухлини), що проліферують шляхом експресування мутованих тирозинкіназ або надмірно експресують рецептор тирозинкінази; доброякісні і злоякісні клітини інших проліферативних захворювань, в яких має місце активація аберантної тирозинкінази; будь-які пухлини, що проліферують завдяки рецептору тирозинкінази; будь-які пухлини, що проліферують завдяки активації аберантної серин/треонінкінази; доброякісні і злоякісні клітини інших проліферативних захворювань, в яких має місце активація аберантної серин/треонінкінази; пухлини і доброякісні, і злоякісні, що експресують активований Ras онкоген; пухлинні клітини і доброякісні, і злоякісні, в яких Ras протеїн активується внаслідок онкогенної мутації в іншому гені; доброякісні і злоякісні клітини інших проліферативних захворювань, в яких має місце активація аберантного Ras. Прикладами таких доброякісних проліферативних захворювань є псоріаз, доброякісна гіпертрофія простати, вірусу папіломи людини (HPV) і ретиноз. "Аномальний ріст клітини" також стосується і включає аномальний ріст клітин, як доброякісних, так і злоякісних, внаслідок активації ферменту - фарнезилтрансферази.


Терміни "аномальний ріст клітини" і "гіперпроліферативний розлад" використовуються в цій заявці по черзі.

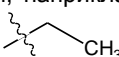
Термін "стереоізомери" стосується сполук, що мають ідентичну хімічну будову, але відрізняються розташуванням їх атомів або груп у просторі. Зокрема, термін "енантіомери" стосується двох стереоізомерів сполуки, що є дзеркальними відображеннями один одного. Терміни "рацемічний" або "рацемічна суміш", як тут використовується, стосується 1:1 суміші енантіомерів певної сполуки. Термін "діастереомери", з іншого боку, стосується відношення між парами стереоізомерів, що містять два або більше асиметричних центрів і не є дзеркальними відображеннями один одного.

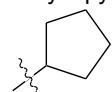
У відповідності із звичайною практикою в цій

галузі, символ , використовуваний в структурних формулах тут, зображає зв'язок, що є точкою приєднання фрагменту або замісника до ядра або каркасу структури. У відповідності з іншою тради-

цією, в деяких структурних формулах тут, атоми вуглецю і зв'язані з ними атоми водню чітко не

зображаються, наприклад,  означає метильну групу,

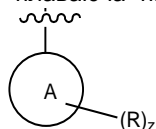
 означає етильну групу,



означає циклопентильну групу, і т.д.

Сполуки представленого винаходу можуть мати асиметричні атоми вуглецю. Зв'язки між атомами в сполуках представленого винаходу можуть бути зображені тут використовуючи суцільну лінію (—), суцільний клин (▲) або пунктирний клин (⋯). Застосування суцільної лінії для зображення зв'язків з асиметричних атомів вуглецю призначене для позначення, що включені всі можливі стереоізомери при цьому атомі вуглецю. Застосування або суцільного, або пунктирного клину для зображення зв'язків з асиметричного атому вуглецю покликане показати, що включений тільки показаний стереоізомер. Можливо, що сполуки винаходу можуть містити більше ніж один асиметричний атом вуглецю. В таких сполуках, застосування суцільної лінії для зображення зв'язків від асиметричного атому вуглецю покликане показати, що включені всі можливі стереоізомери. Застосування суцільної лінії для зображення зв'язків від одного або більше асиметричних атомів вуглецю в сполуках винаходу і застосування суцільного або пунктирного клину для зображення зв'язків від інших асиметричних атомів вуглецю в тій же самій сполуці є способом показати, що присутня суміш діастереомерів.

Якщо група, як наприклад, "R" зображається як "плаваюча" на циклічній системі A у формулі:



тоді, якщо не вказано інше, замісник "R" може розташовуватись на будь-якому атомі циклічної системи, за умови заміщення зображеного, передбачуваного або чітко визначеного водню на одному з атомів кільця, за умови, що утворюється стабільна структура. Кільцевою системою A може бути, наприклад, але не обмежується арил, гетероарил, циклоалкіл, циклогетероалкіл, спіроцикліл або конденсована циклічна система.

Якщо група "R" зображається як "плаваюча" на циклічній системі A, що містить насичені вуглеці, тоді "z" може бути більше ніж один, за умови заміщення зображеного, передбачуваного або чітко визначеного водню кільця A; тоді, якщо не вказано інше, коли одержувана структура є стабільною, два "R" можуть розташовуватись на одному атомі вуглецю. Наприклад, коли R є метил група, може існувати гермінальний диметил на вуглеці кільця A. В іншому прикладі, два "R" на одному атомі вуглецю, включаючи вуглець, можуть утворювати кільце, утворюючи таким чином спіроциклічне кільце ("спіроциклічна група").

Звичайні методи для одержання/виділення

індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з придатних оптично чистих попередників або розділення рацемату (або рацемату солі або похідного) використовуючи, наприклад, хіральну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ). Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) може реагувати з придатною оптично-активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука містить кислотний або основний замісник, кислотою або основою, такою як винна кислота або 1-фенілетиламін. Одержану діастереомерну суміш можна розділити хроматографічно і/або фракційною кристалізацією і один або обидва діастереомери перетворюють у відповідний чистий енантіомер(и) за допомогою засобів добре відомих фахівцю в цій галузі. Хіральні сполуки винаходу (і їх хіральні попередники) можна одержати в енантіомерно збагаченій формі використовуючи хроматографію, типово ВЕРХ, на асиметричній смолі з рухомою фазою, що складається з вуглеводню, типово гептану або гексану, що містить від 0 до 50% ізопропанолу, типово від 2 до 20%, і від 0 до 5% алкіламіну, типово 0,1% діетиламіну. Концентрування елюенту дає збагачену суміш. Стереоізомерні конгломерати можна розділити за допомогою звичайних методик відомих фахівцям в цій галузі; дивіться, наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994), опис якої включений сюди як посилання у всій своїй повноті.

Коли сполука винаходу містить алкенільну або алкеніленову групу, можливе існування геометричних цис/транс (або Z/E) ізомерів. Коли сполука містить, наприклад, кето або оксимну групу або ароматичний замісник, може мати місце таутомерний ізомеризм ("таутомеризм"). Прикладами таутомеризму є кето-енольні таутомери. Одна сполука може проявляти більше ніж один тип ізомеризму. Включеними в межі рамок винаходу є всі стереоізомери, геометричні ізомери і таутомерні форми сполук винаходу, включаючи сполуки, що проявляють більше ніж один тип ізомеризму і суміші одного або більше. Цис/транс ізомери можуть бути розділені використовуючи звичайні методи добре відомі фахівцю в цій галузі, наприклад, хроматографію і фракційну кристалізацію.

Сполуки представленого винаходу можуть вводитись як проліки. Таким чином, деякі похідні сполук Формули (I), які можуть мати незначну або зовсім не мати фармакологічної активності, коли вводяться ссавцю, перетворюються у сполуку Формули (I), що має бажану активність, наприклад, гідролітичне розщеплення. Такі похідні відносяться до "проліків". Проліки можуть бути, наприклад, одержані шляхом заміщення прийнятих груп присутніх в сполуці Формули (I) деякими замісниками відомими середньому фахівцю в цій галузі. Дивіться, наприклад "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) і "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), описи яких включені сюди як посилання у всій їх повноті. Деякими прикладами таких проліків є: естерний замісник замість карбоксильної групи; етерний заміс-

ник або амідний замісник замість спиртової групи; і амідний замісник замість первинної або вторинної аміногрупи. Наприклад, сполука показана як Приклад 31 нижче є одним з прикладів де водень в спиртовому заміснику замінений амідною групою. Інші приклади заміщу вальних груп відомі фахівцю в цій галузі. Дивіться, наприклад "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985), опис якої включений сюди як посилання у всій його повноті. Також можливо, що деякі сполуки Формули (I) можуть самі по собі діяти як проліки інших сполук Формули (I).

Солі представленого винаходу можна одержати згідно із способами відомі середньому фахівцю в цій галузі. Прикладами солей є, але не обмежується, ацетатні, акрилатні, бензолсульфонатні, бензоатні (такі як хлорбензоатні, метилбензоатні, диніробензоатні, гідроксибензоатні і метоксибензоатні), бікарбонатні, бісульфатні, бісульфітні, бітартратні, боратні, бромідні, бутин-1,4-діолатні, кальцій едетатні, камсилатні, карбонатні, хлоридні, капроатні, каприлатні, клавуланатні, цитратні, деканоатні, дигідрохлоридні, дигідрофосфатні, едетатні, едисилатні, естолатні, езилатні, етилсукцинатні, форміатні, фумаратні, глюцептатні, глюконатні, глутаматні, гліколатні, гліколіларсанілатні, гептаноатні, гексин-1,6-діолатні, гексилрезорцинатні, гідрабамінові, гідробромідні, гідрохлоридні, γ -гідроксибутиратні, йодидні, ізобутиратні, ізотіонатні, лактатні, лактобіонатні, лауратні, малатні, малеатні, малонатні, манделатні, мезилатні, метафосфатні, метан-сульфонатні, метилсульфатні, моногідрофосфатні, мукатні, напсилатні, нафталін-1-сульфонатні, нафталін-2-сульфонатні, нітратні, олеатні, оксалатні, памоатні (ембонатні), пальмітатні, пантотенатні, фенілацетатні, фенілбутиратні, фенілпропіонатні, фталатні, фосфатні/дифосфатні, полігалактеронатні, пропансульфонатні, пропіонатні, пропіолатні, пірофосфатні, піросульфатні, салицилатні, стеаратні, субацетатні, субератні, сукцинатні, сульфатні, сульфонатні, сульфитні, танатні, тартратні, теослатні, тозилатні, триетіододатні і валератні солі.

Сполуки представленого винаходу, що є основними по природі здатні утворювати широкий перелік різних солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Хоча такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для введення тваринам, бажаним на практиці є спочатку виділити сполуку представленого винаходу з реакційної суміші як фармацевтично неприйнятну сіль і потім просто перетворити назад у вільноосновну сполуку шляхом обробки лужним реагентом і в подальшому перетворити вільну основу у фармацевтично прийнятну кислотнаадитивну сіль. Кислотнаадитивні солі основних сполук цього винаходу можна одержати шляхом обробки основної сполуки по суті еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти у водному середовищі або в придатному органічному розчиннику, такому як метанол або етанол. Після упарювання розчинник, одержують бажану тверду сіль. Бажану кислотну сіль також можна осадити з розчину вільної основи в органічному розчиннику шляхом додавання до розчину прийнятої мінеральної або органічної

кислоти.

Ті сполуки представленого винаходу, що є кислими за природою здатні утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Прикладами таких солей є солі лужних і лужноземельних металів і, зокрема, солі натрію і калію. Всі ці солі одержуються з використанням загальновідомих методик. Хімічними основами, які використовуються як реагенти для одержання фармацевтично прийнятних основних солей цього винаходу, є основи які утворюють нетоксичні основні солі з кислими сполуками представленого винаходу. Такими нетоксичними основними солями є похідні від таких фармакологічно прийнятних катіонів, як натрій, калій, кальцій і магній, і т.і.. Ці солі можна одержати шляхом обробки відповідних кислотних сполук водним розчином, що містить бажані фармакологічно прийнятні катіони і потім упарити одержаний розчин досуха, переважно при пониженому тиску. Альтернативно, вони також можуть бути одержані шляхом змішування разом нижчих спиртових розчинів кислотних сполук і бажаного алкоксиду лужного металу і наступного упарювання одержаного розчину досуха таким же самим чином, як описано раніше. В будь-якому випадку, переважно використовуються стехіометричні кількості реагентів для забезпечення повноти реакції і максимальних виходів бажаного кінцевого продукту.

Якщо сполука винаходу є основою, бажану сіль можна одержати будь-яким придатним способом доступним в цій галузі, наприклад, обробкою вільної основи неорганічною кислотою, такою як хлорводнева кислота, бромоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т.і., або з органічною кислотою, такою як оцтова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, манделова кислота, фумарова кислота, маленова кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, піранозидолова кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринона кислота, альфа-гідрокси кислота, така як лимонна кислота або винна кислота, амінокислота, така як аспарагінова кислота або глютамінова кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота або цинамова кислота, сульфонові кислота, така як п-толуолсульфонова кислота або етансульфонова кислота або т.і..

Якщо сполука винаходу є кислотою, бажану сіль можна одержати будь-яким придатним способом, наприклад, обробкою вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний), гідроксидом лужного металу або гідроксидом лужноземельного металу або т.і.. Ілюстративними прикладами придатних солей є органічні солі похідні від амінокислот, таких як гліцин і аргінін, аміак, первинні, вторинні і третинні аміни, і циклічні аміни, такі як піперидин, морфолін і піперазин, і неорганічні солі похідні натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію і літію.

У випадку агентів, що є твердими, середньому фахівцю в цій галузі повинно бути зрозуміло, що сполуки винаходу, агенти і солі можуть існувати в різних кристалічних або поліморфних формах, всі

з яких попадають в межі рамок представленого винаходу і окреслюються формулами.

Винахід також включає ізотопічно-мічені сполуки винаходу, в яких один або декілька атомів замінені атомами, що мають те ж саме атомне число, але атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або масового числа, яке домінує в природі. Прикладами ізотопів придатних для включення в сполуки винаходу є ізотопи водню, такі як ^2H і ^3H , вуглецю, такі як ^{11}C , ^{13}C і ^{14}C , хлору, такі як ^{36}Cl , фтору, такі як ^{18}F , йоду, такі як ^{123}I і ^{125}I , азоту, такі як ^{13}N і ^{15}N , кисню, такі як ^{15}O , ^{17}O і ^{18}O , фосфору, такі як ^{32}P і сірки, такі як ^{35}S . Деякі ізотопічно-мічені сполуки винаходу, наприклад, ті що включають радіоактивний ізотоп, є корисними в дослідженнях лікарського засобу і/або розподілення субстрату в тканині. Радіоактивні ізотопи тритію, ^3H , і вуглецю-14, ^{14}C , є особливо корисними для цих цілей з огляду на легкість їх включення і легкість детектування. Заміщення тяжкими ізотопами, такими як дейтерій, ^2H , може давати деякі терапевтичні переваги внаслідок збільшення метаболітичної стабільності, наприклад, збільшення *in vivo* часу напіврозкладу або зменшення необхідної дози, і звідси може бути переважним в деяких випадках. Заміщення позитрон емітуючими ізотопами, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N , може бути корисним в дослідженнях позитронно-емісійної топографії (PET) для визначення блокування рецептора субстратом.

Ізотопічно-мічені сполуки винаходу загалом можна одержати за допомогою звичайних методик відомих спеціалісту в цій галузі або за допомогою процесів аналогічних тим, що описуються тут, використовуючи прийнятні мічені ізотопами реагенти замість не мічених реагентів використовуваних раніше.

Сполуки представленого винаходу можуть бути сформульовані у фармацевтичній композиції, як описано нижче, в будь-якій фармацевтичній формі, яка для фахівця в цій галузі є придатною. Фармацевтичні композиції винаходу містять терапевтично ефективну кількість принаймні однієї сполуки представленого винаходу і інертний фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Для лікування або профілактики захворювань або станів опосередкованих P13-Ka, фармацевтична композиція винаходу вводиться у формі придатної рецептури одержаної шляхом комбінування терапевтично ефективної кількості (тобто, P13-Ka модульовальної, регульовальної або інгібувальної кількості ефективної для досягнення терапевтичного ефекту) принаймні однієї сполуки представленого винаходу (як активного інгредієнту) з одним або більше фармацевтично прийнятних носіїв, які можуть бути вибрані, наприклад, з розріджувачів, екціпієнтів і допоміжних агентів, що полегшують переробку активних сполук у кінцеві фармацевтичні рецептури.

Використовувані фармацевтичні носії можуть бути або твердими, або рідкими. Прикладами твердих носіїв є лактоза, цукроза, тальк, желатин, агар, пектин, акація, стеарат магнію, стеаринова кислота і т.і.. Прикладами рідких носіїв є сироп, арахісова олія, оливкова олія, вода і т.і.. Також,

композиції винаходу можуть включати часовідсрочуваний або часопролонгувальний матеріал відомий в цій галузі, такий як моностеарат гліцерилу або дістеарат гліцерилу окремо або з воском, етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилметакрилат або т.і.. Також можуть бути додані добавки або екціпієнти для забезпечення бажаних властивостей рецептури. Наприклад, може бути доданий підвищувач біодоступності, такий як Лабразол, Гелуцир або т.і., або формулятор, такий як KMLC (карбокси-метилцелюлоза), ПГ (пропіленгліколь) або ПЕГ (поліетиленгліколь). Наприклад, коли одержується капсульна рецептура, може бути доданий Гелуцир®, напівтвердий розріджувач, що захищає активні інгредієнти від світла, вологи і окислення.

Якщо використовується твердий носій, рецептура може бути таблетованою, поміщеною у тверду желатинову капсулу у формі порошку або кульок або сформована у пігулку або лозенг. Кількість твердого носія може змінюватись, але загалом буде становити від приблизно 25 мг до приблизно 1 г. Якщо використовується рідкий носій, рецептура може бути у формі сиропу, емульсії, м'якої желатинової капсули, стерильного розчину або суспензії для ін'єкції у ампулі або пляшечці або неводної рідкої суспензії. Якщо використовується напівтвердий носій, рецептура може бути у формі рецептури в твердій і м'якій желатиновій капсулі. Композиції винаходу одержують у формі одиначної дози прийнятної для вибраного шляху введення, наприклад парентерального або перорального введення.

Для одержання придатної водорозчинної дозованої форми, сіль сполуки представленого винаходу можна розчинити у водному розчині органічної або неорганічної кислоти, такої як 0,3 М розчин бурштинової кислоти або лимонної кислоти. Якщо розчинна сіль недоступна, агент може бути розчинений в придатному співрозчиннику або комбінаціях співрозчинників. Прикладами придатних співрозчинників є спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь 300, полісорбат 80, гліцерин і т.і. в концентраціях в інтервалі від 0 до 60% від загального об'єму. В типовому втіленні, сполуку представленого винаходу розчиняють в ДМСО і розводять водою. Композиція також може бути у формі розчину солі активного інгредієнту в прийнятному водному розчиннику, такому як вода або ізотонічний салін або розчин декстрази.

Характер рецептури залежить від вибраного шляху введення. Для ін'єкції, агенти з сполук представленого винаходу можуть бути сформульовані у водні розчини, переважно у фізіологічно сумісних буферах, таких як розчин Ханка, розчин Рінгера або фізіологічний салін. Для трансмукозального введення, в рецептурі використовують прийнятні пенетранти для покращення проникнення через бар'єр. Такі пенетранти загалом відомі в цій галузі.

Для орального введення, сполуки можна сформулювати шляхом поєднання активних сполук з фармацевтично прийнятними носіями добре відомими в цій галузі. Такі носії допомагають сполукам винаходу сформулюватись в таблетки, пігулки,

лозенги, драже, капсули, рідини, гелі, сиропи, суспензії, дисперсії і т.і., для орального вживання пацієнтом. Фармацевтичні рецептури для орального застосування можна одержати використовуючи твердий екціпієнт, необов'язково, розмелюючи одержану суміш, і перетворюючи суміш у гранули, після додавання інших придатних допоміжних речовин, якщо це необхідно, з одержанням таблеток і ядер драже. Корисними екціпієнтами є, зокрема, наповнювачі, такі як цукри, включаючи лактозу, цукрозу, маніт або сорбіт; і похідні целюлози, такі як, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль і картопляний крохмаль і інші матеріали, такі як желатин, трагакантова камедь, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, і/або полівінілпіролідон (PVP). При бажанні, можна додати дезінтегрувальний агент, такий як поперечно зшитий полівінілпіролідон, агар або алгінова кислота. Також може бути використана сіль, така як алгінат натрію.

На ядра драже можна нанести прийнятне покриття. З цією ціллю можна використати концентровані розчини цукрів, які можуть необов'язково містити гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, гель карбополу, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, лакувальні розчини і придатні органічні розчинники або суміші. До таблеток або покриття драже можуть додаватись фарбники або пігменти призначені для ідентифікації або розрізнення різних комбінацій активних агентів.

Фармацевтичні композиції, які можуть бути використані орально включають капсули із щільною насадкою виготовлені з желатину, також як і м'які капсули, що закриваються, виготовлені з желатину і пластифікатору, такого як гліцерин або сорбіт. Капсули із щільною насадкою можуть містити активний інгредієнти в суміші з наповнювачем, таким як лактоза, зв'язувальний агент, такий як крохмаль, і/або змашувальний агент, такий як тальк або стеарат магнію і, необов'язково, стабілізатори. В м'яких капсулах, активні сполуки можна розчинити або суспендувати в придатних рідинах, таких як жирні олії, рідкий парафін, рідкі поліетиленгліколи, кремофор, капмул, середньо або довголанцюгові моно-, ди- або тригліцериди. Також до цих рецептур можна додавати стабілізатори. Всі рецептури для перорального введення повинні бути в дозах придатних для такого введення. Для букального введення, композиції можуть мати форму таблеток або лозенгів сформованих звичайним чином.

Для інтраназального введення або за допомогою інгаляції, сполуки для використання згідно з представленим винаходом звичайно вивільнюються у формі аерозольного спрею використовуючи аерозольний контейнер або розпилювач і придатний пропелант, наприклад, без обмеження, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан або діоксид вуглецю. У випадку аерозолу, одиницю дозування можна контролювати за допомогою клапана для вивільнення вимірюваної кількості. Можуть бути сформовані капсули і картриджі, наприклад, з желатину для застосування в інгаляторі або пристрої для вдихання, що міс-

ять порошкову суміш сполуки і придатної порошкової основи, такої як лактоза або крохмаль.

Сполуки можуть бути сформовані для парентерального введення за допомогою ін'єкції, наприклад, ін'єкції болюсу або безперервного вливання. Рецептури для ін'єкції можуть бути представлені у формі одиничної дози, наприклад, в ампулах або в багатодозових контейнерах, з добавкою консерванту. Композиції можуть набувати таку форму, як суспензії, розчини або емульсії в масляному або водному розчинниках, і можуть містити формулювальні агенти, такі як суспендувальні, стабілізувальні і/або диспергувальні агенти.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення є водними розчинами водорозчинної форми, такої як, без обмеження, сіль активної сполуки. Крім того, суспензії активних сполук можна одержати в ліпофільному розчиннику. Придатними ліпофільними розчинниками є жирні олії, такі як кунжутова олія, синтетичні естери жирних кислот, такі як етилолеат і тригліцериди, або матеріали, такі як ліпосоми. Водні ін'єкційні суспензії можуть містити речовини які підвищують в'язкість суспензії, такі як натрій карбоксиметилцелюлозу, сорбіт або декстран. Необов'язково, суспензія також може містити придатні стабілізатори і/або агенти, що підвищують розчинність сполук, дозволяючи одержати висококонцентровані розчини.

Альтернативно, активний інгредієнт може бути порошком для відновлення перед використанням приданим розчинником, наприклад, стерильною пірогенвільною водою.

На додаток до рецептур описаних раніше, сполуки також можна сформулювати як рецептури депо. Такі довгодіючі рецептури можна вводити шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або за допомогою внутрішньом'язової ін'єкції. Сполука цього винаходу може бути сформульована для цього шляху введення використовуючи придатні полімерні або гідрофобні матеріали (наприклад, у вигляді емульсії в фармакологічно прийнятній олії), з іонообмінними смолами або як погано розчинне похідне, таке як, без обмеження, погано розчинна сіль. Необмежуваним прикладом фармацевтичного носія для гідрофобних сполук винаходу є система співрозчинника, що містить бензиловий спирт, неполярну поверхнево-активну речовину, водозмішуваний органічний полімер і водну фазу, таку як система співрозчинника VPD. VPD є розчином 3% в/о бензинового спирту, 8% в/о неполярної поверхнево-активної речовини Полісорбат 80 і 65% в/о поліетиленгліколю 300, доведений до необхідного об'єму абсолютним етанолом. Система співрозчинника VPD (VPD:D5W) містить VPD розведений 1 : 1 5% розчином декстрази у воді. Ця система співрозчинника добре розчиняє гідрофобні сполуки і сама по собі є низькотоксичною при системному введенні. Природно, пропорції такої системи співрозчинника можуть значно змінюватись без значного впливу на характеристики її розчинності і токсичності. Крім того, може змінюватись індивідуальність компонентів співрозчинника: наприклад, замість Полісорбату 80 можуть бути використані інші низькотоксичні неполярні поверхнево-активні речовини,

може бути змінений розмір фракції поліетиленгліколю, поліетиленгліколю може бути замінений іншими біосумісними полімерами, наприклад, полівинілпіролідон, і декстроза може бути замінена іншими цукрами або полісахаридами.

Альтернативно, можуть бути використані інші системи вивільнення гідрофобних фармацевтичних сполук. Ліпосоми і емульсії є добре відомими прикладами розчинників або носіїв для гідрофобних лікарських засобів. Крім того, також можуть бути використані деякі органічні розчинники, такі як диметилсульфоксид, хоча часто за рахунок більшої токсичності. Крім того, сполуки можуть бути вивільнені використовуючи систему тривалого вивільнення, таку як напівпроникні матриці з твердих гідрофобних полімерів, що містить терапевтичний агент. Прийняті і добре відомі фахівцю в цій галузі різні матеріали тривалого вивільнення. Капсули тривалого вивільнення можуть, в залежності від їх хімічної природи, вивільнювати сполуки протягом від декількох тижнів до 100 днів. В залежності від хімічної природи і біологічної стабільності терапевтичного реагенту, можуть бути використані додаткові стратегії для стабілізації протеїну.

Фармацевтичні композиції приведені тут також можуть містити придатні тверді або гелеві носії або ексіпієнти. Ці носії і ексіпієнт можуть забезпечувати покращення біодоступності погано розчинних лікарських агентів. Прикладами таких носіїв або ексіпієнтів є карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин і полімери, такі як поліетиленгліколі. Крім того, можуть бути використані добавки або ексіпієнт, такі як Gelucire®, Capryol®, Labrafil®, Labrasol®, Lauroglycol®, Plurol®, Pécceol® Трансcutol® і т.і..

Крім того, фармацевтичні композиції можуть бути включені в пластири для шкіри для вивільнення лікарського засобу безпосередньо на шкіру.

Повинно бути зрозуміло, що фактичні дози агентів цього винаходу будуть змінюватись в залежності від особливості використовуваного агента, особливості сформульованої композиції, шляху введення і певного місця, хазяїна і захворювання, що лікується. Фахівець в цій галузі використовуючи звичайні тести по визначенню з огляду на експериментальні дані для даної сполуки може встановити оптимальні дози для даних станів. Для орального введення, типова загально використовувана добова доза буде становити від приблизно 0,001 до приблизно 1000 мг/кг ваги тіла, з курсами лікування, що повторюються через прийнятні інтервали.

Крім того, фармацевтично прийнятні рецептури представленого винаходу можуть містити сполуку представленого винаходу або її сіль або сольват від кількості від приблизно 10 мг до приблизно 2000 мг, або від приблизно 10 мг до приблизно 1500 мг, або від приблизно 10 мг до приблизно 1000 мг, або від приблизно 10 мг до приблизно 750 мг, або від приблизно 10 мг до приблизно 500 мг, або від приблизно 25 мг до приблизно 500 мг, або від приблизно 50 до приблизно 500 мг, або від приблизно 100 мг до приблизно 500 мг.

Додатково, фармацевтично прийнятні рецептури представленого винаходу можуть містити

сполуку представленого винаходу або її сіль або сольват, в кількості від приблизно 0,5 м/м% до приблизно 95 м/м%, або від приблизно 1 м/м% до приблизно 95 м/м%, або від приблизно 1 м/м% до приблизно 75 м/м%, або від приблизно 5 м/м% до приблизно 75 м/м%, або від приблизно 10 м/м% до приблизно 75 м/м%, або від приблизно 10 м/м% до приблизно 50 м/м%.

Сполуки представленого винаходу або їх солі або сольвати можуть бути введенні ссавцю, що страждає від аномального росту клітин, такого як людина, або окремо, або як частину фармацевтично прийнятної рецептури, один раз на день, двічі на день, тричі на день або чотири рази на день, або навіть більш часто.

Середньому фахівцю в цій галузі повинно бути зрозуміло, стосовно сполук представленого винаходу, певної фармацевтичної рецептури, дози і кількості доз, що даються протягом дня ссавцю, який потребує такого лікування, що всі вони вибираються в межах знань середнього фахівця в цій галузі і може бути визначена без надмірних зусиль.

Сполуки представленого винаходу є корисними для модулювання або інгібування P13-Kc активності. Відповідно, ці сполуки є корисними для профілактики і/або лікування хворобливих станів пов'язаних з аномальним ростом клітин, таких як рак, окремо або в комбінації з іншими протираковими агентами.

Цей винахід також стосується лікування аномального росту клітин у ссавця, включаючи людину, що включає введення згаданому ссавцю сполуки формули (I), як визначено вище, або її солі або сольвату, в кількості ефективній для лікування аномального росту клітин.

В одному з втілень цього способу, аномальним ростом клітин є рак, включаючи, але не обмежується, мезотеліома, гепатобілярний (печінки і жовчних шляхів) рак, первинна або вторинна пухлина ЦНС, первинна або вторинна пухлина мозку, рак легені (НДКРЛ і ДКРЛ), рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірна або внутрішньоочна меланома, рак яєчників, рак товстої кишки, ректальний рак, рак анального регіону, рак шлунку, гастроінтестинальний (шлунковий, колоректальний і дуоденальний) рак, рак грудей, рак матки, карцинома фалопієвих труб, карцинома ендометрію, карцинома шийки, карцинома вагіни, карцинома вульви, хвороба Ходжкіна, рак стравоходу, рак малої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паразитовидної залози, рак надниркової залози, саркома м'якої тканини, рак уретри, рак пенісу, рак простати, тестикулярний рак, хронічна або гостра лейкемія, хронічна мієлоїдна лейкемія, лімфоцитна лімфома, рак міхура, рак нирки або сечоводу, карцинома ренальних клітин, карцинома ниркової лоханки, неоплазма центральної нервової системи (ЦНС), первинна лімфома ЦНС, лімфома не-Ходжкіна, пухлина спинного мозку, гліома стовбура головного мозку, пітуїтарна аденома, адренокортикальний рак, рак жовчного міхура, множинна мієлома, холангіокарцинома, фібросаркома, нейробластома, ретинобластома або комбінація одно-

го або більшої кількості згаданих вище видів раку.

В одному з втілень представленого винаходу рак вибирають з раку легені (НДКРЛ і ДКРЛ), раку голови або шиї, раку яєчників, раку товстої кишки, ректального раку, раку анального регіону, раку шлунку, раку грудей, раку нирки або сечоводу, карциноми ренальних клітин, карциноми ниркової лоханки, неоплазми центральної нервової системи (ЦНС), первинної лімфоми ЦНС, лімфоми не-Ходжкіна, пухлини спинного мозку або комбінації одного або більшої кількості згаданих вище видів раку.

В іншому втіленні представленого винаходу, рак вибирають з раку легені (НДКРЛ і ДКРЛ), раку яєчників, раку товстої кишки, ректального раку, раку анального регіону або комбінації одного або більшої кількості згаданих вище видів раку.

В іншому втіленні представленого винаходу, рак вибирають з раку легені (НДКРЛ і ДКРЛ), раку яєчників, раку товстої кишки, ректального раку або комбінації одного або більшої кількості згаданих вище видів раку.

В іншому втіленні згаданого способу, згаданим аномальним ростом клітин є доброякісне проліферативне захворювання, включаючи, але не обмежується, псоріаз, доброякісна гіпертрофія простати або рестеноз.

Цей винахід також стосується способу лікування аномального росту клітин у ссавця, який включає введення згаданому ссавцю сполуки представленого винаходу або її солі або сольовату в кількості, що є ефективною при лікуванні аномального росту клітин в комбінації з протипухлинним агентом, що вибирають з групи, яка містить інгібітори мітозу, алкілувальні агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антитіла, цитотоксини, антигормони і антиандрогени.

В одному з втілень представленого винаходу протипухлинним агентом, що використовують у поєднанні із сполукою представленого винаходу і фармацевтичними композиціями описаними тут, є антиангіогенні агенти, інгібітор кіннази, інгібітор рап кіннази або інгібітор фактора росту. Переважними інгібіторами рап кіннази є Sutent™ (сунітиніб), описаний в патенті US № 6,573,293 (Pfizer Inc., NY, USA). Антиангіогенними агентами є, але не обмежується, наступні агенти, такі як інгібітори EGF, інгібітори EGFR, інгібітори VEGF, інгібітори VEGFR, інгібітори TIE2, інгібітори IGF1R, інгібітори COX-II (циклооксигенази II), інгібітори MMP-2 (матриксної-металопротеїнази 2) і інгібітори MMP-9 (матриксної-металопротеїнази 9).

Переважаючими інгібіторами VEGF є, наприклад, Avastin (бевацизумаб), анти-VEGF моноклональне антитіло від Genentech, Inc. of South San Francisco, California. Додатковими інгібіторами VEGF є CP-547,632 (Pfizer Inc., NY, USA), AG13736 (Pfizer Inc.), ZD-6474 (AstraZeneca), AEE788 (Novartis), AZD-2171, VEGF Trap (Regeneron/Aventis), Vatalanib (також відомий як PTK-787, ZK-222584: Novartis & Schering AG), Macugen (негаптанібу октанатрій, NX-1838, EYE-001, Pfizer

Inc./Gilead/Eyetech), IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); і ангіозим, синтетична рибозома від Ribozyme (Boulder, Colorado) і Chiron (Emeryville, California) і їх комбінації.

Інгібітори VEGF корисні на практиці представленого винаходу описуються в патенті US 6,534,524 і 6,235,764, обидва з яких включені у всій їх повноті для всіх цілей. Додаткові інгібітори VEGF описуються в, наприклад, WO 99/24440, WO 95/21613, WO 99/61422, патенті US 5,834,504, WO 98/50356, патенті US 5,883,113, патенті US 5,886,020, патенті US 5,792,783, патенті US 6,653,308, WO 99/10349, WO 97/32856, WO 97/22596, WO 98/54093, WO 98/02438, WO 99/16755 і WO 98/02437, всі з яких включені сюди як посилання у всій їх повноті.

Іншими антиангіогенними сполуками є ацитредин, фенретинід, талідомід, золедронова кислота, ангіостатин, аплідин, цилентид, комбрестатин A-4, ендостатин, галофугінон, ребімастат, ремоваб, Ревлімід, сквуламін, україн, Вітаксин і їх комбінації.

Іншими протипроліферативними агентами, що можуть бути використані в комбінації із сполуками представленого винаходу є інгібітори фарнезилпротейнтрансферази і інгібітори рецептора тирозинкінази PDGFR, включаючи сполуки описані і заявлені в наступному: патенті US 6,080,769; патенті US 6,194,438; патенті US 6,258,824; патенті US 6,586,447; патенті US 6,071,935; патенті US 6,495,564; і патенті US 6,150,377; патенті US 6,596,735; патенті US 6,479,513; WO 01/40217; U.S. 2003-0166675. Кожен із згаданих вище патентів і заявок включена сюди як посилання у всій їх повноті.

PDGFR інгібіторами є, але не обмежується, сполуки описані в міжнародних публікаціях WO01/40217 і WO2004/020431, вміст яких включений у всій їх повноті для всіх цілей. Переважними інгібіторами PDGFR є CP-673,451 і CP-868,596 і їх солі, фірми Пфайзер.

Переважаючими інгібіторами GARF є AG-2037 (пелітрексол і його солі) фірми Пфайзер. GARF інгібітори корисні на практиці представленого винаходу описуються в патенті US 5,608,082, який включений у всій його повноті для всіх цілей.

Прикладами корисних COX-II інгібіторів, які можуть бути використані у поєднанні із сполукою Формули (I) і фармацевтичними композиціями описаними тут є Целебрекс™ (целекоксиб), парекоксиб, деракоксиб, ABT-963, MK-663 (еторікоксиб), COX-189 (Луміракоксиб), BMS 347070, RS 57067, NS-398, Бекстра (валдекоксиб), паракоксиб, Біокс (рофекоксиб), SD-8381, 4-Метил-2-(3,4-диметилфеніл)-1-(4-сульфамоїл-феніл)-1H-пірол, 2-(4-Етоксифеніл)-4-метил-1-(4-сульфамоїлфеніл)-1H-пірол, T-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3, SC-58125 і Аркоксиа (еторікоксиб). Крім того, COX-II інгібітори описуються в патентній заявці US 2005-0148627 і US 2005-0148777, вміст яких включений у всій їх повноті для всіх цілей.

В особливому втіленні, протипухлинним агентом є целекоксиб (патент US 5,466,823), валдекоксиб (патент US 5,633,272), парекоксиб (патент US 5,932,598), деракоксиб (патент US 5,521,207), SD-8381 (патент US 6,034,256, Приклад 175), ABT-963

(WO 2002/24719), рофекоксиб (CAS № 162011-90-7), МК-663 (або еторікоксиб), як описано в WO 1998/03484, СОХ-189 (Луміракоксиб) як описано в WO 1999/11605, ВМС-347070 (патент US 6,180,651), NS-398 (CAS 123653-11-2), RS 57067 (CAS 17932-91-3), 4-Метил-2-(3,4-диметилфеніл)-1-(4-сульфамойл-феніл)-1Н-пірол, 2-(4-Етоксифеніл)-4-метил-1-(4-сульфамойлфеніл)-1Н-пірол або мелоксикам.

Іншими корисними інгібіторами, як протипухлинними агентами, використовували в комбінації із сполукою представленого винаходу і фармацевтичними композиціями описаними тут є аспірин і нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НСПЗЛК), які інгібують фермент, що утворює простагландини (циклооксигеназа I і II), призводячи до низьких рівнів простагландинів, є, але не обмежується, наступні, Салсалат (Амігезік), Діфлунизал (Долобід), Ібупрофен (Мотрін), Кетопрофен (Орудіс), Набуметон (Релафен), Піроксикам (Фелден), Напроксен (Алев, Напрзін), Диклофенак (Волтарен), Індометацин (Індоцин), Суліндак (Кліноріл), Толметин (Толектин), Етодолак (Лодин), Кеторолак (Торадол), Оксапрозин (Діапро) і їх комбінації.

Переважаючими інгібіторами СОХ-1 є ібупрофен (Мотрін), нуприн, напроксен (Алев), індометацин (Індоцин), набуметон (Релафен) і їх комбінації.

Націленими агентами використовуваними в комбінації з сполукою представленого винаходу і фармацевтичними композиціями описаними тут є інгібітори EGFr, такі як Іресса (гефітініб, AstraZeneca), Тарцева (ерлотиніб або OSI-774, OSI Pharmaceuticals Inc.), Ербітукс (цетуксимаб, Imclone Pharmaceuticals, Inc.), EMD-7200 (Merck AG), ABX-EGF (Amgen Inc. і Abgenix Inc.), HR3 (Cuban Government), IgA антитіла (University of Erlangen-Nuremberg), TP-38 (IVAX), EGFR злитий протеїн, EGF-вакцина, анти-EGFr імуноліпосоми (Hermes Biosciences Inc.) і їх комбінації. Переважними інгібіторами EGFr є Іресса, Ербітукс, Тарцева і їх комбінації.

Іншими протипухлинними агентами є сполуки, що вибирають з інгібіторів рап erb рецептора або інгібіторів ErbB2 рецептора, таких як CP-724,714 (Pfizer, Inc.), CI-1033 (канертиніб, Pfizer, Inc.), Херцептин (трастузумаб, Genentech Inc.), Омідарг (2C4, пертузумаб, Genentech Inc.), TAK-165 (Takeda), GW-572016 (лонафарніб, GlaxoSmithKline), GW-282974 (GlaxoSmithKline), EKB-569 (Wyeth), PKI-166 (Novartis), dHER2 (HER2 Vaccine, Corixa і GlaxoSmithKline), APC8024 (HER2 Vaccine, Dendreon), анти-HER2/neu біспецифічне антитіло (Decof Cancer Center), B7.her2.IgG3 (Agensys), AS HER2 (Research Institute for Rad Biology & Medicine), трифункціональне біспецифічне антитіло (University of Munich) і mAB AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc) і mAB 2B-1 (Chiron) і їх комбінації.

Переважаючими erb селективними протипухлинними агентами є Херцептин, TAK-165, CP-724,714, ABX-EGF, HER3 і їх комбінації. Переважними інгібіторами рап erbb рецептора є GW572016, CI-1033, EKB-569 і Омідарг і їх комбінації.

Додатковими erbB2 інгібіторами є сполуки описані в WO 98/02434, WO 99/35146, WO

99/35132, WO 98/02437, WO 97/13760, WO 95/19970, патенти US 5,587,458 і патенти US 5,877,305, кожен з яких включений сюди як посилання у всій повноті. Інгібіторами ErbB2 рецептора корисними в представленому винаході є також сполуки описані в патентах US 6,465,449 і 6,284,764, і в WO 2001/98277, кожен з яких включений сюди як посилання у всій їх повноті.

Додатково, інші протипухлинні агенти можуть бути вибрані з наступних агентів, BAY-43-9006 (Onyx Pharmaceuticals Inc.), Генасенс (аугмеросен, Genta), Панітумумаб (Abgenix/Amgen), Зевалін (Schering), Вексар (Corixa/GlaxoSmithKline), Аберлікс, Алімта, EPO 906 (Novartis), дискодермолід (XAA-296), ABT-510 (Abbott), Неовастан (Aeterna), ензастаурин (Eli Lilly), Комбрестатин A4P (Oxigene), ZD-6126 (AstraZeneca), флавопиридол (Aventis), CYC-202 (Cyclacel), AVE-8062 (Aventis), DMXAA (Roche/Antisoma), Тімітак (Eximias), Темодар (темозоломід, Schering Plough) і Ревілімд (Cellegene) і їх комбінації.

Інші протипухлинні агенти можуть бути вибрані з наступних агентів, CyPat (ципротерон ацетат), Гістерелін (гістерелін ацетат), Пленаіксіс (абералікс депо), Атразентан (ABT-627), Сатраплатин (JM-216), таломід (Талідомід), Тератоп, Теміліфен (DPPE), ABI-007 (паклітаксель), Евіста (ралоксифен), Атаместан (Biomed-777), Ксіотакс (поліглутамат паклітаксель), Таргетин (бексаротин) і їх комбінації.

Додатково, інші протипухлинні агенти можуть бути вибрані з наступних агентів, Тризаон (тирапазамін), Апосін (ексисулід), Невастат (AE-941), Цеплен (гістаміну дигідрохлорид), Оратецин (рубітекан), Вірулізин, Гастрімун (G17DT), DX-8951f (ексатекану мезилат), Онконаз (ранпірнас), BEC2 (мітумаб), Ксцитрин (мотексафін гадолінію) і їх комбінації.

Додаткові протипухлинні агенти можуть бути вибрані з наступних агентів, SeaVac (CEA), НейТ-рексин (триметрасат глюкуронат) і їх комбінації. Додаткові протипухлинні агенти можуть бути вибрані з наступних агентів, ОваРекс (ореговомаб), Осідем (IDM-1) і їх комбінації. Додаткові протипухлинні агенти можуть бути вибрані з наступних агентів, Інгвін (інгібітор VEGF), Адрексін (ING 201), Тіразон (тірапазамін) і їх комбінації. Додаткові протипухлинні агенти можуть бути вибрані з наступних агентів, RSR13 (ефапроксирал), Котара (131I chTNT 1/b), NBI-3001 (IL-4) і їх комбінації. Додаткові протипухлинні агенти можуть бути вибрані з наступних агентів, Канваксин, GMK вакцина, PEG Інтерон А, Таксопрексін (ДНК/паклітаксель) і їх комбінації.

Іншими протипухлинними агентами є інгібітор MEK1/2 від Pfizer PD325901, інгібітор MEK від Array Biopharm ARRY-142886, інгібітор CDK2 від Bristol Myers BMS-387,032, інгібітор CDK від Pfizer PD0332991 і AXD-5438 від AstraZeneca і їх комбінації.

Додатково, також можуть бути використані інгібітори mTOR, такі як CCI-779 (Wyeth) і похідні рапаміцину RAD001 (Novartis) і AP-23573 (Ariad), інгібітори HDAC, SAHA (Merck Inc./Aton Pharmaceuticals) і їх комбінації. Додатковими протипухлинними агентами є інгібітор Аурора 2 VX-

680 (Vertex) і інгібітор Chk1/2 XL844 (Exilixis).

Наступні цитотоксичні агенти, наприклад, один або більше вибраних з групи, що містить епірубіцин (Елленсе), доцетаксель (Таксотер), паклітаксель, Зінекард (дексазоксан), рітуксимаб (Рітуксан), імаїніб мезилат (Глівек) і їх комбінації, можуть бути використані в комбінації з сполукою представленого винаходу і фармацевтичними композиціями описаними тут.

Винахід також передбачає використання сполук представленого винаходу разом з гормональною терапією, включаючи, але не обмежується, ексеместан (Аромазин, Pfizer Inc.), леупрорелін (Лупрон або Леуплін, TAP/Abbott/Takeda), анастразол (Арімідекс, AstraZeneca), гозрелін (Золадекс, AstraZeneca), доксеркальциферол, фадрозол, форместан, тамоксифену цитрат (тамоксифен, Нолвадекс, AstraZeneca), Казодекс (AstraZeneca), Абарелікс (Praecis), Трелстар і їх комбінації.

Винахі також стосується застосування сполук представленого винаходу разом з гормональними агентами, такими як антиестрогени, включаючи, але не обмежується, фулвестрант, тореміфен, ралоксифен, лазофоксифен, летрозол (Фемара, Novartis), антиандрогени, такі як бікалутамід, флутамід, міфепристон, нілутамід, Казодекс™ (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіоанлід, бікалутамід) і їх комбінації.

Крім того, винахід забезпечує сполуку представленого винаходу окремо або в комбінації з одним або більше продуктів підтримуючого лікування, наприклад, продукт, що вибирають з групи, яка містить Філграстим (Нейпоген), ондансетрон (Зофран), Фрагмін, Прокрит, Алоксі, Еменд або їх комбінації.

Особливо переважними цитотоксичними агентами є Камптосар, Ербітукс, Іресса, Глівек, Таксотер і їх комбінації.

Наступні інгібітори топоізомерази I можуть бути використані як протипухлинні агенти: камптотецин; іринотекан HCl (Камптосар); едотекарин; оратекін (Суперген); ексатекан (Даїчі); BN-80915 (Роше) і їх комбінації. Особливо переважними інгібіторами топоізомерази II є епірубіцин (Елленсе).

Алкілувальними агентами є, але не обмежується, N-оксид азотистого іприту, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан, бусульфан, мітобронітол, карбохіон, тіотепа, ранімустин, німустин, темозоломід, AMD-473, алтретамін, AP-5280, апазіхон, блосталіцин, бендамустин, кармустин, естрамустин, фотемустин, глүфосфамід, іфосфамід, KW-2170, мафосфамід і мітолактол; алкілувальними сполуками координованої платини є, але не обмежується, цисплатин, Параплатин (карбоплатин), ептаплатин, лобарлатин, недаплатин, Елоксатин (оксалиплатин, Sanofi) або сатрплатин і їх комбінації. Особливо переважними алкілувальними агентами є Елоксатин (оксалиплатин).

Антиметаболітами є, але не обмежується, метотрексат, 6-меркаптопурину рибозид, меркаптопурин, 5-фторурацил (5-FU) окремо або в комбінації з лейковорином, тегафур, UFT, доксифлуридин, кармофур, цитарабін, цитарабін скфосфат, еноцитабін, S-1, Алімта (динатрій преметрексед,

LY231514, MTA), Гемзар (гемцитабін, Eli Lilly), флударабін, 5-азацитидин, капецитабін, кладрибін, клофарабін, децитабін, ефлорнітин, етинілцитидин, цитозину арабінозид, гідроксисечовина, TS-1, мелфалан, неларабін, нолатрексед, окфосфат, динатрій преметрексед, пентостатин, пелітрексол, ралітрексед, тріапін, триметрексад, відарабін, вінкрисдин, вінорелбін; або, наприклад, один з переважних антиметаболітів описаних в Європейській заявці № 239362, такий як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноіл)-L-глутамінова кислота і їх комбінації.

Антибіотиками є інтеркалюючі антибіотики і є, але не обмежується: акларубіцин, актиноміцин D, амрубіцин, аннаміцин, адріаміцин, блеоміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, елсаміруцин, епірубіцин, галарубіцин, ідарубіцин, мітоміцин C, неморубіцин, неокарциностантин, пепломіцин, пірарубіцин, ребекаміцин, стимуламер, стрептозоцин, валрубіцин, зиностантин і їх комбінації.

Протипухлинними речовинами виділеними з рослин є, наприклад, сполуки що вибирають з інгібіторів мітозу, наприклад, вінбластин, доцетаксель (Таксотер), паклітаксель і їх комбінації.

Цитотоксичними топоізомеразаїнгібувальними агентами є один або більше агентів, що вибирають з групи, яка містить акларубіцин, амонафід, балотекан, камптотецин, 10-гідроксисамптотецин, 9-амінокамптотецин, дифломотекан, іринотекан HCl (Камптосар), едотекарин, епірубіцин (Елленсе), етопозид, ексатекан, гіматекан, луртотекан, мітоксантрон, пірарубіцин, піксантрон, рубітекан, собузоксан, SN-38, тафлупозид, топотекан і їх комбінації.

Переважними цитотоксичними топоізомеразаїнгібувальними агентами є один або більше агентів, що вибирають з групи, яка містить камптотецин, 10-гідроксисамптотецин, 9-амінокамптотецин, іринотекан HCl (Камптосар), едотекарин, епірубіцин (Елленсе), етопозид, SN-38, топотекан і їх комбінації.

Імунологічними агентами є інтерферони і ряд інших агентів, що підсилюють імунітет. Інтерферонами є інтерферон альфа, інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гама-1а, інтерферон гама-1b (Активімін) або інтерферон гама-п1 і їх комбінації. Іншими агентами є філграстим, лентінан, сізофілан, ТераЦис, убенімекс, WF-10, алдеслеукін, алемтузумаб, BAM-002, дакарбазин, даклізумаб, денілеукін, гемтузумаб озогаміцин, ібритумомаб, іміквімод, ленограстим, лентінан, вакцина меланоми (Корікса), молграмостин, ОнкоVAX-CL, сарграмостин, тазонермін, теклеукін, тималазин, тозітумомаб, Вірулізин, Z-100, епратузумаб, мутумомаб, ореговомаб, пемтумомаб (Y-muHMFG1), Провенге (Дендреон) і їх комбінації.

Модифікаторами біологічної відповіді є агенти, що модифікують захисні механізми живих організмів або біологічні відповіді, такі як виживання, ріст або диференціація клітин тканини спрямовуючи їх на протипухлинну активність. Такими агентами є крестин, лентінан, сізофілан, піцибаніл, убенімекс і їх комбінації.

Іншими протираковими агентами, що можуть

бути використані в комбінації із сполукою представленого винаходу є алітретіноїн, ампліген, атресе-нтану бексаротен, бортезоміб, Бозентан, кальцитріол, ексисулінд, фінестерид, фотемустин, ібандронова кислота, мілтефозин, мітоксантрон, І-аспарагіназа, прокарбазин, дакарбазин, гідрокси-карбамід, пегаспаргаза, пентостатин, тазаротн, Телцита (TLK-286, Telik Inc.), Велкад (бортемазіб, Millenium), тритеноїн і їх комбінації.

Кординаційними сполуками платини є, але не обмежується, цисплатин, карбоплатин, недаплатин, оксалиплатин і їх комбінації.

Похідними камптотецину є, але не обмежується, камптотецин, 10-гідроксикамптотецин, 9-амінокамптотецин, іринотекан, SN-38, едотекарін, топотекан і їх комбінації. Іншими протипухлинними агентами є мітоксатрон, І-аспарагіназа, прокарбазин, дакарбазин, гідроксикарбамід, пентостатин, третиноїн і їх комбінації.

Також можуть бути використані протипухлинні агенти здатні підвищувати протипухлинні імунні відповіді, такі як CTLA4 (цитотоксичний лімфоцитний антиген 4) антитіла, і інші агенти здатні блокувати CTLA4, такі як MDX-010 (Медарекс) і CTLA4 сполуки описані в патенті US 6,682,736; і антипроліферативні агенти, такі як інші інгібітори фарнезилтрансферази, наприклад, інгібітори фарнезилтрансферази. Додатково, специфічні CTLA4 антитіла, що можуть бути використані в комбінації із сполуками представленого винаходу є сполуки описані в патентах US 6,682,736 і 6,682,736, обидва з яких включені сюди як посилання у всій їх повноті.

Специфічними IGF1R антитілами, що можуть бути використані в комбінованих способах представленого винаходу, є антитіла описані в WO 2002/053596, яка включена сюди як посилання у всій своїй повноті.

Специфічними CD40 антитілами, що можуть бути використані в комбінованих способах представленого винаходу, є антитіла описані в WO 2003/040170, яка включена сюди як посилання у всій своїй повноті.

Як протипухлинні агенти також можуть бути використані генотерапевтичні агенти, такі як TNFerade (GeneVec), який епресує TNFальфа у відповідь на радіоопромінення.

В одному з втілень представленого винаходу, статини можуть бути використані в комбінації із сполукою представленого винаходу і її фармацевтичними композиціями. Статини (інгібітори HMG-CoA редуктази) можуть бути вибрані з групи, що містить аторвастатин (Ліпітор™, Pfizer Inc.), провастатин (Правахол™, Bristol-Myers Squibb), лова-статин (Мевакор™, Merck Inc.), Симвастатин (Зокор™, Merck Inc.), флувастатин (Лескол™, Novartis), церівастатин (Байкол™, Bayer), розувастатин (Крестор™, AstraZeneca), лова-статин і ніацин (Адвікор™, Kos Pharmaceuticals), похідні і їх комбінації.

В переважному втіленні, статин вибирають з групи, що містить аторвастатин і лова-статин, похідні і їх комбінації. Іншими агентами корисними як протипухлинні агенти є Кадует.

В наступних Підготовчих прикладах і Прикладах, "Ac" означає ацетил, "Me" означає метил, "Et" означає етил, "Ph" означає феніл, "BOC", "Boc" або "bos" означає N-трет-бутоксикарбоніл, "DCM" (CH₂Cl₂) означає метиленхлорид, "DIPEA" або "DIEA" означає діізопропілетиламін, "DMA" означає N,N-диметилацетамід, "DMFA" означає N,N-диметилформамід, "DMCO" означає диметилсульфоксид, "DPPP" означає 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан, "HOAc" означає оцтову кислоту, "IPA" означає ізопропіловий спирт, "NMP" означає 1-метил-2-піролідинон, "TEA" означає триетиламін, "TFA" означає трифтороцтову кислоту, "DCM" означає дихлорметан, "EtOAc" означає етилацетат, "MgSO₄" означає сульфат магнію, "Na₂SO₄" означає сульфат натрію, "MeOH" означає метанол, "Et₂O" означає діетиловий етер, "EtOH" означає етанол, "H₂O" означає воду, "HCl" означає хлорводневу кислоту, "POCl₃" означає оксихлорид фосфору, "K₂CO₃" означає карбонат калію, "ТГФ" означає тетрагідрофуран, "DBU" означає 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, "LiHMDS" або "LHMDS" означає гексаметилдисилазид літію, "TBME" або "MTBE" означає трет-бутилметильовий етер, "LDA" означає діізопропіла-мід літію, "N" означає Нормальний, "M" означає молярний, "мл" означає мілілітр, "ммоль" означає мілімоль, "мкмоль" означає мікромоль, "ек." означає еквівалент, "°C" означає градуси Цельсія, "Па" означає паскаль.

Способи одержання

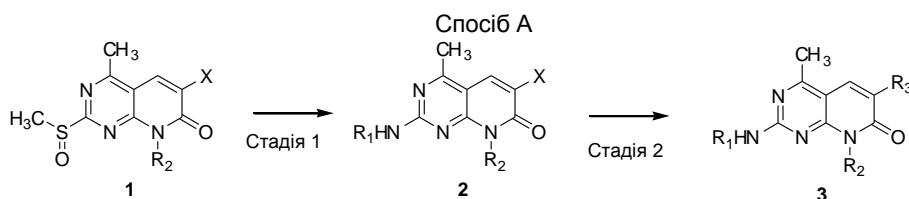
Сполуки представленого винаходу можна одержати використовуючи реакційні шляхи і схеми синтезу показані нижче, і використовуючи методи-ки доступні в цій галузі та вихідні матеріали, що легко доступні. Здійснення деяких втілень пред-ставленого винаходу описується детально в на-ступних прикладах, але середній фахівець в цій галузі повинен розуміти, що описані підготовці приклади можуть бути легко адаптовані для одержання інших втілень представленого винаходу. Наприклад, синтез нерозкритих сполук згідно з винаходом можна здійснити шляхом модифікацій очевидних для фахівця в цій галузі, наприклад, використовуючи прийнятно захищені групи, що заважають, шляхом зміни на інші придатних реа-гентів відомих в цій галузі або за допомогою зви-чайних модифікацій умов реакцій. Альтернативно, інші реакції приведені тут або відомі в цій галузі будуть розпізнаватись як такі, що є адаптованими для одержання інших сполук винаходу.

В одному із загальних способів синтезу, спо-луки загальної формули 3 одержують згідно із Способом А.

39

95113

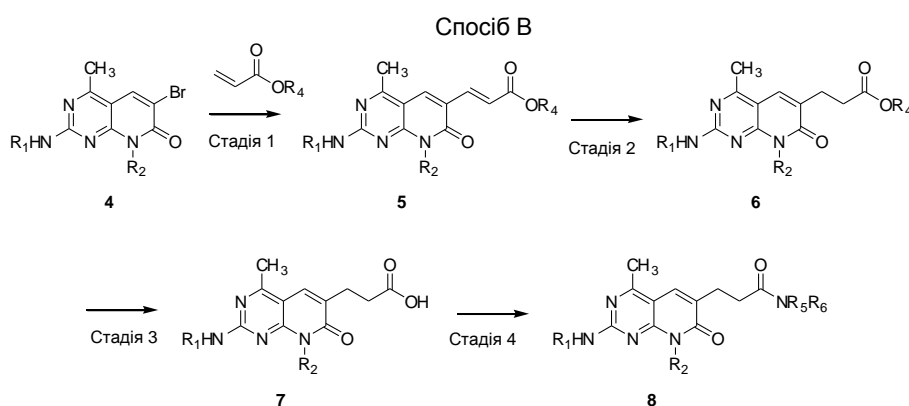
40



Сполуку 1, де X є Cl, Br або I і одержання описано в WO2005105801, перетворюють у сполуку 2 шляхом обробки аміном формули R_1NH_2 в придатному розчиннику, наприклад, діоксан, в присутності основи, наприклад, триетиламін, при підвищеній температурі в інтервалі від $40^\circ C$ до $220^\circ C$ протягом часу в інтервалі від декількох годин до декількох днів. Сполуку 2 перетворюють у сполуку 3

шляхом обробки борною кислотою формули $R_3-B(OH)_2$ або відповідним естером борної кислоти, з наступним модифікуванням за умов реакції Сузукі відомих фахівцю в цій галузі.

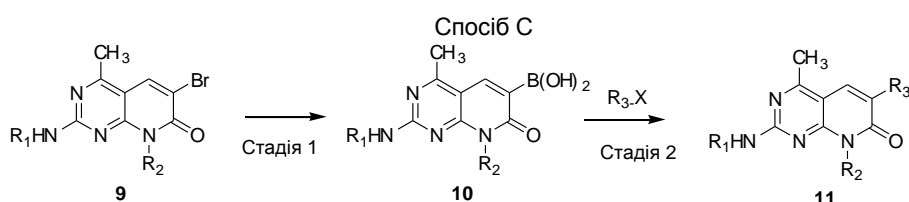
В іншому загальному способі синтезу, сполуки загальної формули 8 одержують згідно із Способом В.



Сполуку 4 перетворюють у сполуку 5 реакцією з естером акрилату в присутності N-циклогексил-N-метилциклогексанаміну, три-трет-бутилфосфонію тетрафторборату, хлориду літію і трис(добензиліденацетон)дитетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), в придатному розчиннику, наприклад, 1,4-діоксан, при температурі в інтервалі від $50^\circ C$ до $75^\circ C$ протягом від півгодини до декількох

днів. Сполуку 5 перетворюють у сполуку 6 шляхом гідрування. Гідроліз естерного похідного 6, з наступним утворенням амиду, дає сполуку Формули 8.

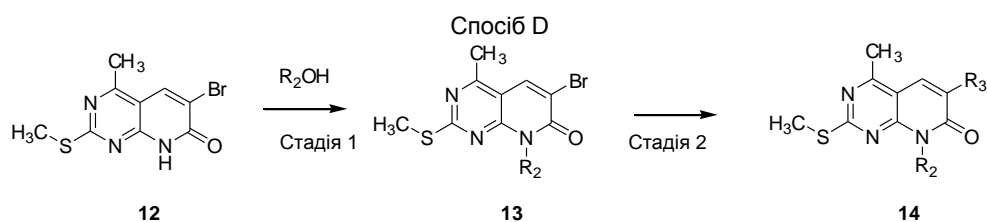
В іншому загальному способі синтезу, сполуки загальної формули 11 одержують згідно із Способом С.

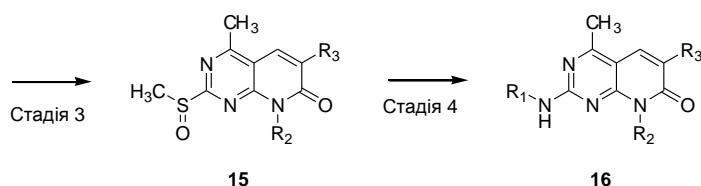


Сполуку 9 перетворюють у сполуку 10 шляхом обробки триметилборатом і бутиллітієм в придатному розчиннику, наприклад, ТГФ, при низькій температурі в інтервалі від $-40^\circ C$ до $-90^\circ C$. Сполуку 10 перетворюють у сполуку 11 реакцією з R_3-X з

наступною реакцією Сузукі за умов відомих фахівцю в цій галузі.

В іншому загальному способі синтезу, сполуки загальної формули 16 одержують згідно із Способом D.

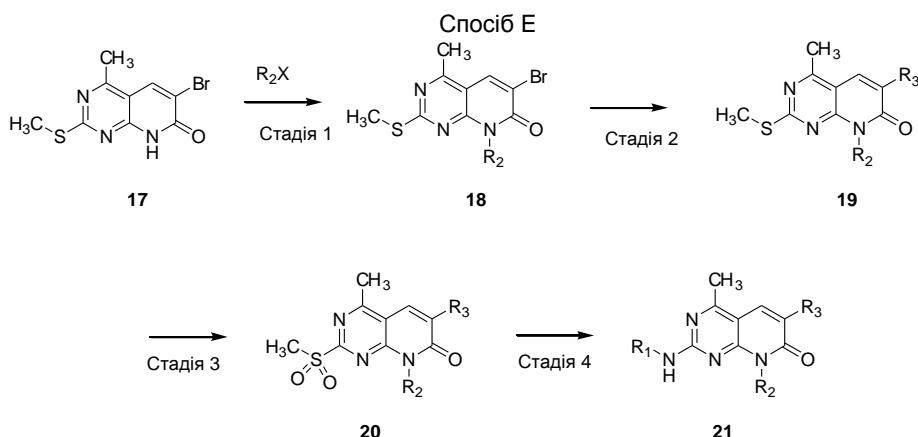




Сполука 12 реагує із спиртом формули R_2OH в присутності трифенілфосфіну і діетилазодикарбонату (DEAD) в придатному розчиннику, наприклад, ТГФ, при температурі в інтервалі від кімнатної $0^\circ C$ до $60^\circ C$ з одержанням сполуки Формули 13. Сполуку 13 перетворюють у сполуку 14 шляхом обробки борною кислотою формули $R_3-B(OH)_2$ або відповідного естеру борної кислоти, з наступ-

ною модифікацією Сузукі за умов реакції відомих фахівцю в цій галузі. Сполуку 14 окислюють одержуючи сполуку 15 використовуючи реагенти, такі як, наприклад, м-хлорпербензойна кислота (MCPBA). Обробка сполуки 15 аміном Формули R_1NH_2 дає сполуку 16.

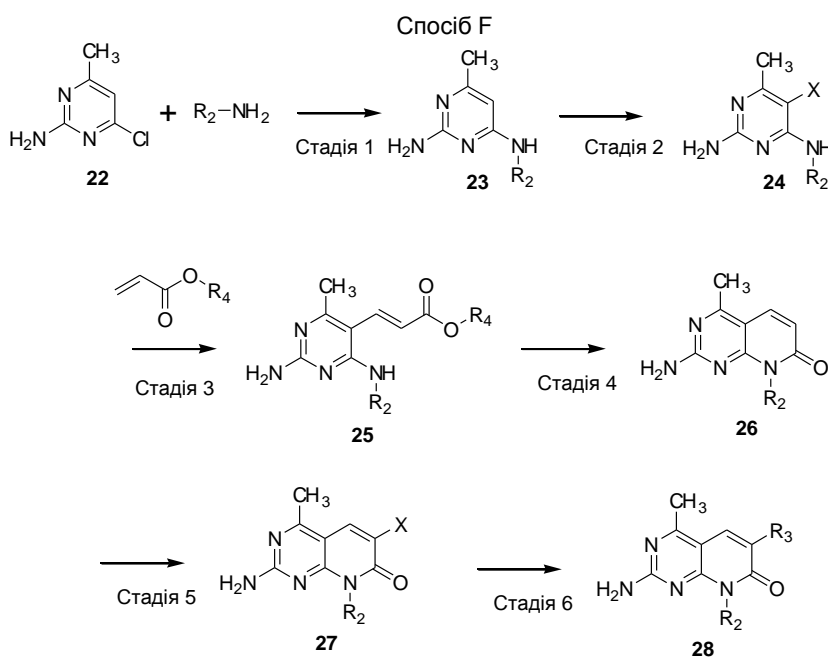
В іншому загальному способі синтезу, сполуки формули 21 одержують згідно із Способом Е.



Сполуку 17 перетворюють у сполуку 18 шляхом обробки R_2X , де X є Cl , Br або I , в присутності основи, наприклад, гідрид натрію, в придатному розчиннику, такому як, наприклад, ДМФА, при температурі в інтервалі від $25^\circ C$ до $100^\circ C$. Сполуку 18 перетворюють у сполуку 19 шляхом обробки борною кислотою формули $R_3-B(OH)_2$ або відповідним борним естером, з наступною реакцією Сузукі за умов відомих фахівцю в цій галузі. Сполуку 19

окислюють одержуючи сполуку 20 використовуючи реагенти, такі як, наприклад, MCPBA. Обробка сполуки 20 аміном Формули R_1NH_2 в придатному розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ при кипінні із зворотнім холодильником дає сполуку Формули 21.

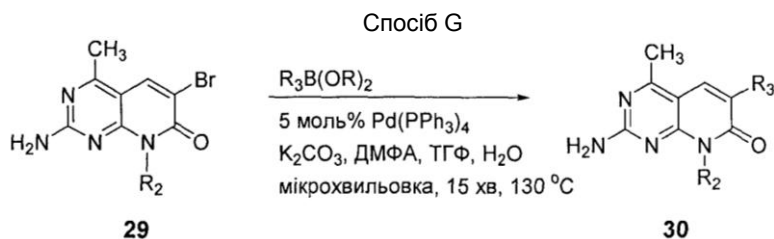
В іншому загальному способі синтезу, сполуки загальної формули 28 одержують згідно із Способом F.



Комерційно доступну сполуку 22 перетворюють у сполуку 23 реакцією з аміном формули R_2-NH_2 в придатному розчиннику, такому як, наприклад, диметилацетамід, в присутності основ, таких як карбонат калію і діізопропілетиламін, при підвищеній температурі в інтервалі від 40°C до 220°C протягом часу в інтервалі від декількох годин до декількох днів. Сполуку 23 перетворюють у сполуку 24, де $X \in Cl, Br$ або I шляхом обробки N-галосукцинамідом в придатному розчиннику, такому як хлороформ або тетрахлорид вуглецю, при кімнатній температурі протягом часу в інтервалі від 30 хв до декількох годин. Сполуку 24 перетворюють у сполуку 25 реакцією з естеру акрилату в присутності три-о-толілфосфіну, ацетат тетракіс(трифенілфосфін)паладій (II) і триетиламіну при підвищеній температурі. Сполуку 25 перетворюють у сполуку 26 шляхом нагрівання розчину сполуки 25, тіофенолу або $KOtBu$, і органічної основи, такої як триетиламін і DBU, в придатному розчиннику, такому як диметилацетамід при підвищеній темпе-

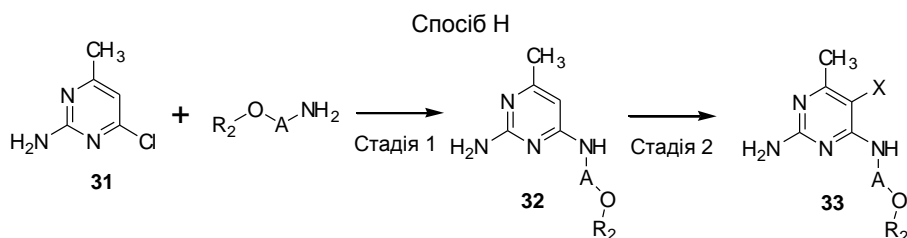
ратурі в інтервалі від 40°C до 220°C, протягом часу в інтервалі від декількох годин до декількох днів. Сполуку 26 перетворюють у сполуку 27 шляхом обробки N-галосукцинамідом в придатному розчиннику, такому як ДМФА при кімнатній температурі, протягом часу в інтервалі від 30 хв до декількох годин. Сполуку 27 потім перетворюють у сполуку 28 реакцією з борною кислотою формули $R_3-B(OH)_2$ або відповідним борним естером, в присутності основи, наприклад, карбонат калію, і хлориду біс(трифенілфосфін)тетракіс(трифенілфосфін)паладій (II), в придатному розчиннику, такому як розчин ДМФА і води, при підвищеній температурі в інтервалі від 70°C до 120°C, протягом часу від декількох годин до декількох днів.

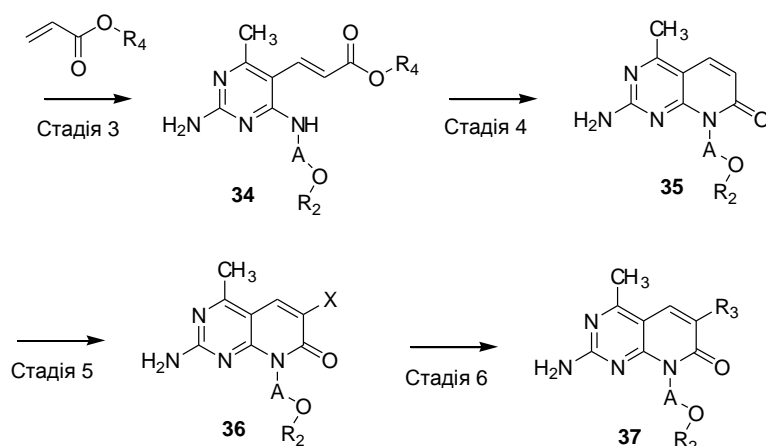
Спосіб F можна використати, наприклад, для одержання сполуки 28 де R^2 є необов'язково заміщена спіроциклічна група.



В боксі з рукавичками, послідовно додавали до 2,0 мл реакційної пробірки Personal Chemistry Microwave: одну трикутну магнітну мішалку, розчин прийнятного арилгалоїду 29 в ДМФА (300 мкл, 75 ммоль, 1,0 ек., 0,25 M), прийнятну борну кислоту або борний естер в ДМФА (300 мкл, 75 мкмоль, 1,0 ек., 0,25 M), каталізатор $Pd(PPh_3)_4$ в безводному ТГФ (300 мкл, 3,75 мкмоль, 0,05 ек., 0,0125 M) і K_2CO_3 в дегазованій ДІ воді (94 мкл, 188 мкмоль, 2,5 ек., 2,0 M). Пробірку закривали кришкою з мембраною і виймали з боксу, реакційні суміші нагрівали в Personal Chemistry Microwave Synthesizer 15 хвилин при 130 °C. Реакційні суміші переносили в 13 × 100 мм пробірку для тестування. Пробірки для мікрохвильовки промивали

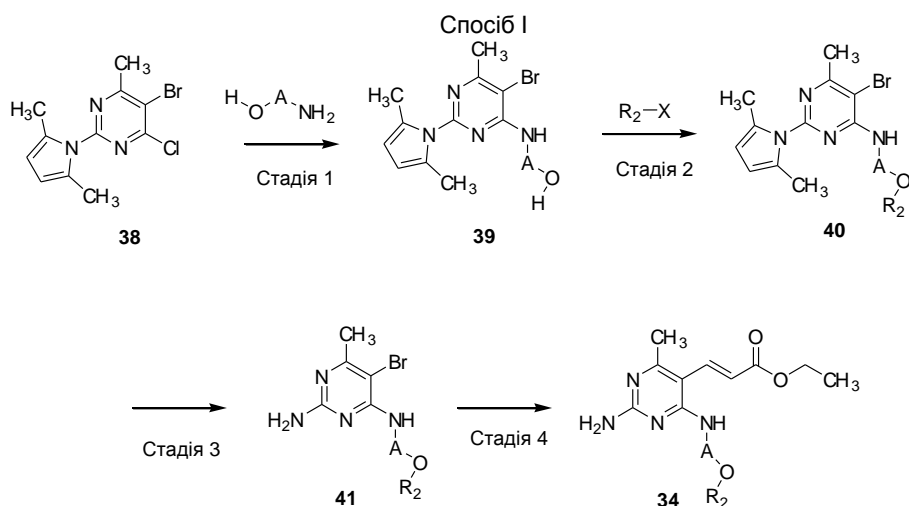
ДМФА (1,0 мл) і промивні розчини ДМФА об'єднували з оригінально виділеним матеріалом. Розчинники видаляли і до кожної пробірки додавали EtOAc (1 мл) і ДІ воду (1 мл). Після перемішування і центрифугування, надосадкову рідину переносили до нової 13 × 100 мм пробірки для тестування. Водну фазу екстрагували більше двох разів свіжим EtOAc (1 мл). Об'єднані органічні фази екстрагували ДІ водою (1 мл) і вод. NaCl (1 мл). Органічну фазу фільтрували через шприцевий фільтр і фільтрат упарювали. Залишки відновлювали в ДМСО і неочищений матеріал піддавали ВЕРХ очищенню використовуючи ацетонітрил/вода з 0,05% TFA, як рухому фазу, на колонці Agilent Zorbax Extend C18.





Комерційно доступну сполуку 31 перетворюють у сполуку 32 реакцією з аміном формули $\text{R}_2\text{-O-A-NH}_2$, де А є необов'язково заміщений C_{3-10} циклоалкіл, в придатному розчиннику, такому як, наприклад, диметилацетамід, в присутності основ, таких як карбонат калію і діізопропілетиламін, при підвищеній температурі в інтервалі від 40°C до 220°C , протягом часу в інтервалі від декількох годин до декількох днів. Сполуку 32 перетворюють у сполуку 33, де Х є Cl, Br або I, шляхом обробки N-галосукцинамідом в придатному розчиннику, такому як хлороформ або тетрафторид вуглецю, при кімнатній температурі, протягом часу в інтервалі від 30 хв до декількох годин. Сполуку 33 перетворюють у сполуку 34 реакцією з естером акрилату в присутності три-о-толілфосфіну, ацетату тетракіс(трифенілфосфін)паладій (II) і триетиламіну, при підвищеній температурі. Сполуку 34 перетворюють у сполуку 35 шляхом нагрівання розчину сполуки 34, тіофену або KOtBu , і органічних ос-

нов, таких як триетиламін і DBU, в придатному розчиннику, такому як диметилацетамід, при підвищеній температурі в інтервалі від 40°C до 220°C , протягом часу в інтервалі від декількох годин до декількох днів. Сполуку 35 перетворюють у сполуку 36 шляхом обробки N-галосукцинамідом в придатному розчиннику, такому як ДМФА, при кімнатній температурі протягом часу в інтервалі від 30 хв до декількох годин. Сполуку 36 потім перетворюють у сполуку 37 реакцією з борною кислотою формули $\text{R}_3\text{-B(OH)}_2$ або відповідним борним естером, в присутності основи, наприклад, карбонат калію, і хлориду біс(трифенілфосфін)тетракіс(трифенілфосфін)паладій (II), в придатному розчиннику, такому як розчин ДМФА і води, при підвищеній температурі в інтервалі від 70°C до 150°C , протягом часу від декількох годин до декількох днів.



Сполуку формули 34 також можна одержати як описано в Спосіб I. Сполуку 38 перетворюють у сполуку 39 реакцією з аміном формули HO-A-NH_2 в придатному розчиннику, такому як, наприклад, диметилацетамід, в присутності основ, таких як карбонат калію і діізопропілетиламін, при підвищеній температурі в інтервалі від 40°C до 220°C , протягом часу в інтервалі від декількох го-

дин до декількох днів. Сполуку 39 перетворюють у сполуку 40 реакцією з R_2X в придатному розчиннику, такому як ДМФА в присутності основи, такої як гідрід натрію, при температурі в інтервалі від кімнатної температури до 100°C . Сполуку 40 перетворюють у сполуку 41 шляхом обробки гідроксиаміном у водному етанолі при температурі в інтервалі від кімнатної температури до 80°C . Спо-

луку 41 перетворюють у сполуку 34 реакцією з естером акрилату в присутності три-о-толїлфосфіну, ацетату тетракіс(трифенілфосфін)паладій (II) і триетиламіну при підвищеній температурі. Сполуку 34 потім перетворюють у сполуку Формули 37 згідно з методиками описаними в Спосібі Н.

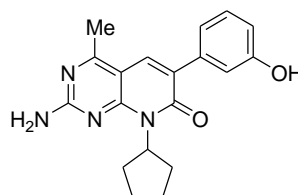
Приклади

Приклади і підготовчі приклади приведені нижче додатково ілюструють і розкривають сполуки представленого винаходу і способи одержання таких сполук. Приклади 1 - 100 забезпечують детальні стадії синтезу для одержання Сполук 101, 104-107, 109, 113-114, 116, 120-121, 123, 129-130, 132-133, 147-152, 179, 192, 193, 247-252, 263-264, 267-270, 275, 284 і 285 представленого винаходу. Таблиця 1 розкриває сполуки представленого винаходу, що були одержані використовуючи загальні способи A-I описані тут. Таблиця 2 розкриває біохімічні і клітинні дані для сполук представленого винаходу. Таблиця 3 розкриває дані ефективності стосовно ксенотрансплантату у мишей для Сполуки 152 представленого винаходу. Таблиця 4 розкриває дані фармакокінетичної і фармакодинамічної (ФК-ФД) кореляції в моделях ксенотрансплантатів.

Зрозуміло, що рамки представленого винаходу не обмежуються будь-яким чином рамками наступних прикладів і підготовчих прикладів. В наступних прикладах, молекули з єдиним хіральним центром, якщо неказано інше або приведена структурна формула або хімічна назва, існують як рацемічна суміш. Ці молекули з двома або більше хіральними центрами, якщо неказано інше або приведена структурна формула або хімічна назва, існують як рацемічна суміш діастереомерів. Окремі енантіомери/діастереомери можуть бути одержані за способами відомими фахівцю в цій галузі.

Різні вихідні матеріали і інші реагенти одержували з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemical Company, і використовувались без додаткового очищення, якщо неказано інше. ^1H -ЯМР спектр знімали на приладі Bruker при 300 МГц або 400 МГц і ^{13}C -ЯМР спектри знімали при 75 МГц. ЯМР спектри знімали як CDCl_3 розчини (виражали в м.ч.), використовуючи хлороформ як стандарт (7,25 м.ч. і 77,00 м.ч.) або $\text{DMSO}-d_6$ (2,50 м.ч. і 39,51 м.ч.) або CD_3OD (3,4 м.ч. і 4,8 м.ч. і 49,3 м.ч.), або внутрішній стандарт тетраметилсилан (0,00 м.ч.), коли необхідно. Коли необхідно використовували інші ЯМР розчини. Коли одержували складний пік, використовували наступні скорочення для його позначення: с (синглет), д (дублет), т (триплет), м (мультиплет), ш (широкий), дд (дублет дублетів), дт (дублет триплетів). Константи розщеплення, коли дані, приведені в Герцах (Гц).

Приклад 1. 2-Аміно-8-циклопентил-6-(3-гідроксифеніл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 147)

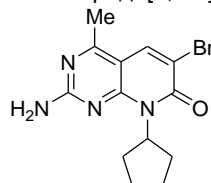


До розчину 2-аміно-6-бром-8-циклопентил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (100 мг, 0,31 ммоль), 3-гідроксифенілборної кислоти (50 мг, 1,2 екв.), дихлорбіс(трифенілфосфін)тетракіс(трифенілфосфін)паладій (II) (6,5 мг, 0,09 ммоль), ДМФА (2 мл) в 10 мл пляшечці для мікрохвильовки додавали карбонат калію (3 M, 0,8 мл). Розчин дегазували використовуючи N_2 10 хв, закривали і нагрівали в мікрохвильовому реакторі 10 хв при 120 °C. Після завершення, реакцію розводили 1 N NaOH (10 мл) і EtOAc (50 мл). EtOAc шар відокремлювали, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Неочищений продукт піддавали хроматографічному очищенню. Одержували вказану в заголовку сполуку (82,1 мг, 79% вихід).

HRMS: 337 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 9,37 (1H, с), 7,87 (1H, с), 7,19 (3H, м), 7,11 (1H, с), 7,03 (1H, д), 6,74-6,71 (1H, м), 6,04-5,99 (1H, м), 2,55 (3H, с), 2,24-2,22 (2H, м), 2,02 (2H, м), 1,77-1,75 (2H, м), 1,60-1,58 (2H, м).

Приклад 2. 2-Аміно-6-бром-8-циклопентил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

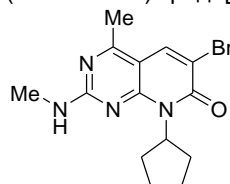


До розчину 6-бром-8-циклопентил-4-метил-2-(метилсульфініл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (0,80 г, 2,16 ммоль) в діоксані (5 мл) додавали гідроксид амонію (30%, 2,6 мл). Суміш нагрівали при 110 °C в закритій пробірці 30 хвилин. Розчин концентрували у вакуумі і екстрагували етилацетатом (3 x 30 мл). Об'єднані органічні розчини промивали насиченим водним хлоридом натрію, сушили (безводний сульфат натрію), фільтрували і концентрували досуха одержуючи вказану в заголовку сполуку як коричневу кристалічну речовину (0,65 г, 93%).

HRMS: 324 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 8,34 (1H, с), 7,27 (2H, шс), 6,01-5,93 (1H, м), 2,51 (3H, с), 2,16-2,13 (2H, м), 2,00-1,98 (2H, м), 1,75-1,72 (2H, м), 1,57-1,54 (2H, м).

Приклад 3. 6-Бром-8-циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



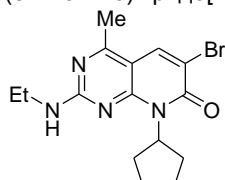
Згідно методиці описаній в Прикладі 2, вико-

ристовуючи метиламін (2М в ТГФ) замість гідроксиду амонію, одержували вказану в заголовку сполуку з 90% виходом.

НРМС: 338 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 8,36 (1H, c), 7,82 (1H, шс), 5,98-5,94 (1H, м), 2,86 (3H, c), 2,51 (3H, c), 2,28 (2H, м), 1,99-1,97 (2H, м), 1,75-1,72 (2H, м), 1,62 (2H, м).

Приклад 4. 6-Бром-8-циклопентил-4-метил-2-(етиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

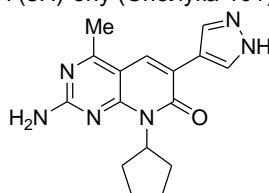


Згідно методики описаній в Прикладі 2, використовуючи етиламін (2М в ТГФ) замість гідроксиду амонію, одержували вказану в заголовку сполуку з 93% виходом.

НРМС: 352 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 8,35 (1H, c), 7,90 (1H, шс), 6,01-5,93 (1H, м), 3,34 (2H, м), 2,51 (3H, c), 2,27 (2H, м), 1,96 (2H, м), 1,75 (2H, м), 1,62 (2H, м), 1,15 (3H, м).

Приклад 5. Одержання 2-аміно-8-циклопентил-6-(1H-піразол-4-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (Сполука 101)

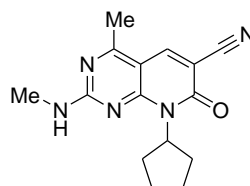


До розчину 2-аміно-6-бром-8-циклопентил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (100 мг, 0,31 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо-ролан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (110 мг, 1,2 екв.), дихлорбіс(трифенілфосфін)тетракіс-(трифенілфосфін)паладій (II) (6,5 мг, 0,09 ммоль), ДМФА (2 мл) в 10 мл пляшечці для мікрохвильовки додавали карбонат калію (3 М, 0,8 мл). Розчин дегазували використовуючи N₂ 10 хв і потім закривали і нагрівали в мікрохвильовому реакторі 10 хв при 120 °С. Після завершення, реакцію розводили 1 N NaOH (10 мл) і EtOAc (50 мл). EtOAc шар промивали 3N HCl, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Неочищений продукт піддавали хроматографічному очищенню. Одержували вказану в заголовку сполуку (62,5 мг, 65% вихід).

НРМС: 311 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 8,26 (2H, шс), 8,13 (1H, c), 7,09 (2H, шс), 6,04-5,99 (1H, м), 2,59 (3H, c), 2,27-2,23 (2H, шм), 2,04 (2H, шм), 1,77-1,74 (2H, шм), 1,62 (2H, шм).

Приклад 6. 2-Метиламіно-6-карбонітрил-8-циклопентил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 133)

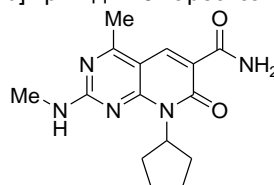


Розчин 6-Бром-8-циклопентил-4-метил-2-метиламіно-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону (150 мг, 0,15 ммоль) і ціаніду тетраетиламонію 946 мг, 0,30 ммоль); DABCO (33 мг, 0,30 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) перемішували при 22 °С протягом 3 днів. Завершення реакції контролювали за РХМС і суміш упарювали і хроматографували. (70,6 мг, 61% вихід).

НРМС: 284 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,68 (1H, c), 8,31 (1H, м), 5,90-5,85 (1H, м), 2,91 (3H, м), 2,51 (3H, c), 2,28 (2H, шм), 1,96 (2H, шм), 1,77 (2H, шм), 1,62 (2H, шм).

Приклад 7. 8-Циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід (Сполука 123)

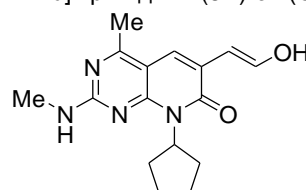


Розчин 2-метиламіно-6-карбонітрил-8-циклопентил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (90 мг, 3,20 ммоль) в 3М HCl (10 мл) перемішували при 110 °С протягом 24 г. Завершення реакції контролювали за РХМС і суміш упарювали і хроматографували. (32,2 мг, 45% вихід).

НРМС: 302 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,80 (1H, шс), 8,68 (1H, c), 8,13 (1H, м), 7,62 (1H, шс), 5,98-5,96 (1H, м), 2,91 (3H, м), 2,51 (3H, c), 2,33 (2H, шм), 1,99 (2H, шм), 1,78 (2H, шм), 1,65 (2H, шм).

Приклад 8. (Е)-8-циклопентил-6-(2-гідроксивініл)-4-метил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 120)



6-Бром-8-циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (336 мг, 1,0 ммоль), 1-(вінілокси)бутан (501 мг, 5,0 ммоль), N-циклогексил-N-метилциклогексанамін (254 мг, 1,3 ммоль), тетрафторборат три-трет-бутилфосфонію (8,70 мг, 0,03 ммоль), хлорид літію (127 мг, 3,0 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (27,5 мг, 0,03 ммоль) і 1,4-діоксан (10 мл) додавали до реакційної колби спорядженої магнітною мішалкою. Реакційну колбу промивали азотом, закривали і нагрівали при 75 °С протягом 75 хв. Дані РХМС показала, що і утворюються проміжний вініловий етер і продукт (4:6). Реакційну суміш охолоджува-

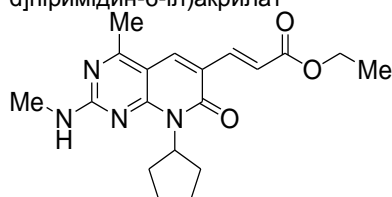
ли до кімнатної температури, фільтрували через Целіт™ і промивали діоксаном (10 мл). Фільтрат і промивні розчини об'єднували і додавали моногідрат пара-толуолсульфонової кислоти (761 мг, 4,0 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі 1 г. Дані РХМС показали, що весь проміжний вініловий етер гідролізував у бажаний продукт. Розчинник видаляли при пониженому тиску до залишку і додавали етилацетат (120 мл) і промивали водним розчином карбонату калію (5 м/о %), водою і розсоллом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при пониженому тиску до жовтого твердого залишку, який кристалізували з гептану, що кипить. При охолодженні до кімнатної температури, утворювались жовті кристали і їх збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку сполуку (190 мг, 62 % вихід) після двох стадій.

РХМС: 301 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 8,49 (с, 1H) 5,79 - 6,19 (м, 1H) 5,23 - 5,76 (м, 1H) 3,10 (д, J = 4,78 Гц, 3 H) 2,72 (с, 3 H) 2,60 (с, 3 H) 2,34 - 2,54 (м, 2H) 1,98 - 2,15 (м, 2H) 1,80 - 1,94 (м, 2H) 1,65 - 1,78 (м, 2H).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) 8,35 (с, 1H) 7,81 - 8,21 (м, 1H) 5,75 - 6,05 (м, 1H) 2,90 (т, J = 5,41 Гц, 3 H) 2,60 (с, 1H) 2,53 - 2,57 (м, 5 H) 2,20 - 2,42 (м, 2H) 1,91 - 2,11 (м, 2H) 1,70 - 1,85 (м, 2H) 1,52 - 1,69 (м, 2H).

Приклад 9. (Е)-Етил 3-(8-циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-іл)акрилат



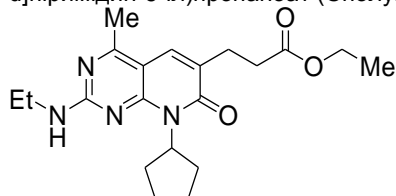
6-Бром-8-циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (375 мг, 1,1 ммоль), етилакрилат (442 мг, 4,42 ммоль), N-циклогексил-N-метилциклогексанамін (280 мг, 1,43 ммоль), тетрафторборат три-трет-бутилфосфонію (9,61 мг, 0,03 ммоль), хлорид літію (42,4 мг, 3,3 ммоль), трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (30,3 мг, 0,03 ммоль) і 1,4-діоксан (10 мл) додавали до реакційної колби спорядженої магнітною мішалкою. Реакційну колбу промивали азотом, закривали і нагрівали при 75 °С протягом 75 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через Целіт™ і промивали етилацетатом. Фільтрат і промивні розчини об'єднували і леткі речовини видаляли при пониженому тиску до жовтого твердого залишку. Цей твердий залишок кристалізували з гептан:етилацетат, що кипить, (50 мл: 50 мл). При охолодженні до кімнатної температури утворювались голкоподібні жовті кристали і їх збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку сполуку як бета-транс ізомер (356 мг, 90 % вихід).

РХМС: 357 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 7,88 (с, 1H) 7,71 (д, J = 15,86 Гц, 1H) 6,96 (д, J = 15,86 Гц, 1H) 6,03 (с,

1H) 5,46 (с, 1H) 4,25 (к, J = 7,22 Гц, 2H) 3,09 (д, J = 5,04 Гц, 3 H) 2,58 (с, 3 H) 2,42 (с, 2H) 1,91 - 2,19 (м, 3 H) 1,86 (с, 2H) 1,28 - 1,37 (м, 3 H).

Приклад 10. Етил 3-(8-циклопентил-2-(етиламіно)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-іл)пропаноат (Сполука 132)

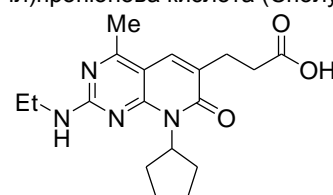


(Е)-етил 3-(8-циклопентил-2-(етиламіно)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-іл)акрилат (525 мг, 1,4 ммоль), одержували аналогічно методиці Прикладу 9, розчиняли в етанолі (150 мл) в 500 мл реакційній пляшці Рагг™ і розчин дегазували використовуючи азот 5 хв. Додавали Pd/C (450,0 мг) (Aldrich 330108-50G, порція 08331KC, паладій, 10 мас.% суха маса на активованому вугіллі, вологий, Дегусса тип E101 NE/W, води приб. 50 %). Реакцію гідрували при тиску водню 50 псі при кімнатній температурі 18 г. Каталізатор фільтрували і промивали етанолом (20 мл). Фільтрат і промивні розчини об'єднували і леткі речовини видаляли при пониженому тиску до твердого залишку. Залишок кристалізували з гептану, що кипить, (30 мл). При охолодженні до кімнатної температури утворювались білі голкоподібні кристали і їх збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку сполуку (338 мг, 64 % вихід).

РХМС: 373 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 7,55 (с, 1H) 5,83 - 6,12 (м, J = 17,88, 8,81, 8,56 Гц, 1H) 5,21 (с, 1H) 4,12 (к, J = 7,13 Гц, 2H) 3,38 - 3,63 (м, 2H) 2,87 (т, J = 7,30 Гц, 2H) 2,67 (т, J = 7,30 Гц, 2H) 2,53 (с, 3 H) 2,31 - 2,46 (м, 2H) 1,99 - 2,10 (м, 2H) 1,77 - 1,91 (м, 2H) 1,63 - 1,74 (м, 2H) 1,19 - 1,31 (м, 6 H).

Приклад 11. 3-(8-Циклопентил-2-(етиламіно)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-іл)пропіонова кислота (Сполука 130)



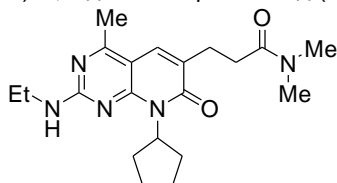
Етил 3-(8-циклопентил-2-(етиламіно)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-іл)пропаноат (167 мг, 0,45 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) в реакційній колбі спорядженій магнітною мішалкою. Гідроксид літію (35 мг, 1,46 ммоль) розчиняли у воді (5 мл) і потім додавали до реакційної колби. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 3 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску до білого твердого залишку. Додавали водну хлорводневу кислоту (3,26 ммоль, 3,26 мл 1,0 М розчину). Білу тверду речовину збирали фільтруванням як вказану в заголовку сполуку (125 мг, 81 % вихід).

РХМС: 345 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (D₂O, 400 МГц) 7,54 (с, 1H) 5,56 - 5,81 (м, 1H) 3,22 (к, J = 7,22 Гц, 2H) 2,60 (т, J = 7,55 Гц,

2H) 2,31 - 2,38 (м, 5 H) 1,91 - 2,05 (м, 2H) 1,77 - 1,90 (м, 2H) 1,58 - 1,71 (м, 2H) 1,46 - 1,58 (м, 2H) 1,06 (т, J = 7,30 Гц, 3 H).

Приклад 12. 3-(8-Циклопентил-2-(етиламіно)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-іл)-N,N-диметилпропанамід (Сполука 121)

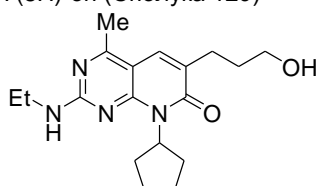


3-(8-циклопентил-2-(етиламіно)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-іл)пропіонову кислоту (94 мг, 0,27 ммоль), диметиламін (1,09 ммоль, 0,55 мл 2,0 М розчину в ТГФ), триетиламін (27,6 мг, 0,27 ммоль), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (НАТУ, 104 мг, 0,27 ммоль) і ДМФА (3,0 мл) додавали до реакційної колби спорядженої магнітною мішалкою. Реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 26 г. Реакцію гасили водою (2 мл) і леткі речовини видаляли при пониженому тиску до залишку. Додавали етилацетат (70 мл) і воду (30 мл) і добре збовтували. Органічний шар відокремлювали, промивали водою (2 × 30 мл), розсолем (30 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при пониженому тиску до залишку, який очищали використовуючи силікагель (100 % петролейний ефір до 100 % етилацетат). Фракції об'єднували і леткі речовини видаляли до безбарвного масла, як вказану в заголовку сполуку (55 мг, 54 % вихід).

РХМС: 372 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 7,66 (с, 1H) 5,85 - 6,07 (м, 1H) 3,38 - 3,60 (м, 2H) 3,03 (с, 3 H) 2,94 (с, 3 H) 2,88 (т, J = 7,30 Гц, 2H) 2,68 (т, J = 7,43 Гц, 2H) 2,54 (с, 3 H) 2,34 - 2,48 (м, 2H) 1,97 - 2,14 (м, 2H) 1,78 - 1,91 (м, 2H) 1,62 - 1,75 (м, 3 H) 1,27 (т, J = 7,18 Гц, 3 H).

Приклад 13. 8-Циклопентил-2-(етиламіно)-6-(3-гідроксипропіл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 129)



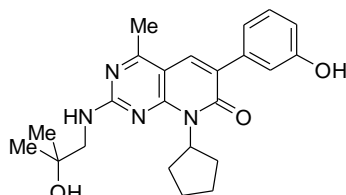
Етил 3-(8-циклопентил-2-(етиламіно)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-іл)пропаноат (60 мг, 0,16 ммоль) розчиняли в етанолі (5 мл) і метанолі (2 мл). До реакційного розчину повільно додавали боргідрид натрію (18 мг, 0,48 ммоль). Протікання реакції контролювали РХМС. Додавали порціями ще боргідрид натрію для завершення реакції після 20 г при кімнатній температурі. Реакцію гасили водою і розчинники видаляли при пониженому тиску досуха. Додавали воду (15 мл) і продукт екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при пониженому тиску до залишку, який очищали ВЕРХ. TFA сіль

продукту обробляли основою одержуючи вказану в заголовку сполуку (34 мг, 61 % вихід).

РХМС: 331 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 7,53 (с, 1H) 5,85 - 6,12 (м, 1H) 3,57 - 3,65 (м, 2H) 3,51 - 3,57 (м, 2H) 2,96 (с, 1H) 2,71 (т, J = 7,05 Гц, 2H) 2,58 (с, 3 H) 2,35 (с, 2H) 1,99 - 2,12 (м, 2H) 1,79 - 1,91 (м, 4 H) 1,61 - 1,77 (м, 3 H) 1,28 (т, J = 7,18 Гц, 3 H).

Приклад 14. 8-Циклопентил-2-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)-6-(3-гідроксифеніл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 114)

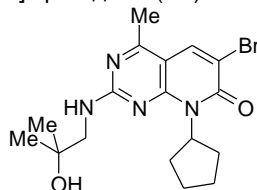


До розчину 6-бром-8-циклопентил-2-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (52,5 мг, 0,133 ммоль), 3-гідроксифенілборної кислоти (20,5 мг, 0,149 ммоль), карбонату калію (3 М, 0,06 мл) в ДМФА (1,2 мл) додавали дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (5 мг, 0,007 ммоль). Суміш дегазували використовуючи N₂, закривали і нагрівали 30 хв при 110 °С. Суміш виливали в розсіл і екстрагували EtOAc. EtOAc шар сушили (безводний сульфат натрію), фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією одержуючи вказану в заголовку сполуку (12 мг, 22%).

HPMC: 409 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 7,73 (1H, с), 7,28-7,33 (1H, м), 7,09-7,20 (2H, м), 6,79-6,89 (1H, м), 5,90-6,10 (1H, м), 5,13-5,88 (1H, м), 3,54 (2H, д, J = 6,32 Гц), 2,58 (3H, с), 2,25-2,49 (2H, м), 1,96-2,18 (2H, м), 1,79-1,95 (2H, м), 1,63-1,77 (4H, м), 1,31 (6H, с).

Приклад 15. 6-Бром-8-циклопентил-2-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



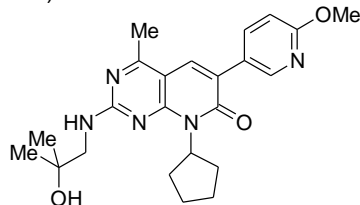
До розчину 6-бром-8-циклопентил-4-метил-2-(метилсульфініл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (600 мг, 1,62 ммоль) і 1-аміно-2-метилпропан-2-олу (294 мг, 2,34 ммоль) в діоксані (6 мл) додавали триетиламін (1,2 мл, 8,6 ммоль). Суміш нагрівали при 110 °С в закритій пробірці 1 г. Розчин виливали в розсіл і екстрагували етилацетатом. Органічну частину сушили (безводний сульфат натрію), фільтрували і концентрували досуха. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією на силікагелі одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину (565 мг, 88%).

HPMC: 395, 397 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,07 (1H, с), 5,91-

6,13 (1H, м), 5,46-5,90 (1H, м), 3,52 (2H, д, J = 6,32 Гц), 2,54 (3H, с), 2,17-2,43 (2H, м), 1,95-2,16 (2H, м), 1,76-1,95 (2H, м), 1,56-1,74 (3H, м), 1,30 (6H, с).

Приклад 16. 8-Циклопентил-2-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 116)

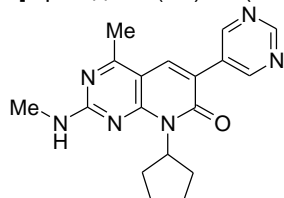


До розчину 6-бром-8-циклопентил-2-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)-4-метил-піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (50 мг, 0,126 ммоль), 6-метоксипіридин-3-ілборної кислоти (21 мг, 0,137 ммоль), карбонату калію (3 М, 0,06 мл) в ДМФА (1,2 мл) додавали дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (4,5 мг, 0,0064 ммоль). Суміш дегазували використовуючи N_2 , закривали і нагрівали 30 хв при 110 °С. Розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищену суміш очищали хроматографією одержуючи вказану в заголовку сполуку (23,6 мг, 44%).

НРМС: 424 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,31 (1H, д, J = 2,27 Гц), 7,97 (1H, дд, J = 8,59, 2,53 Гц), 7,72 (1H, с), 6,81 (1H, д, J = 8,59 Гц), 5,88-6,12 (1H, м), 5,28-5,86 (1H, м), 3,97 (3H, с), 3,55 (2H, д, J = 6,32 Гц), 2,59 (3H, с), 2,26-2,47 (2H, м), 1,98-2,17 (2H, м), 1,79-1,98 (2H, м), 1,65-1,77 (3H, м), 1,32 (6H, с).

Приклад 17. 8-Циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)-6-(піримідин-5-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 107)

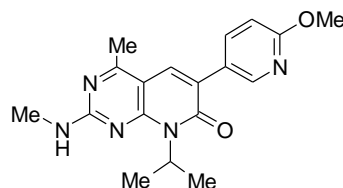


Згідно з методикою описаною в Прикладі 14, використовуючи 6-бром-8-циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он замість 6-бром-8-циклопентил-2-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону, піримідин-5-ілборну кислоту замість 3-гідроксифенілборної кислоти, одержували вказану в заголовку сполуку 10% вихід.

НРМС: 337 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 9,19 (1H, с), 9,03 (1H, с), 7,80 (1H, с), 5,69-6,29 (1H, м), 3,11 (3H, д, J = 5,05 Гц), 2,65 (3H, с), 2,27-2,54 (2H, м), 1,97-2,25 (4H, м), 1,82-1,97 (2H, м), 1,51-1,80 (2H, м).

Приклад 18. 8-Ізопропіл-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 113)

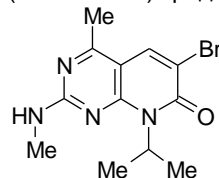


Згідно з методикою описаною в Прикладі 14, використовуючи 6-бром-8-ізопропіл-4-метил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он замість 6-бром-8-циклопентил-2-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону, одержували вказану в заголовку сполуку 11% вихід.

НРМС: 340 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,31 (1H, д, J = 2,02 Гц), 7,99 (1H, дд, J = 8,72, 2,40 Гц), 7,71 (1H, с), 6,80 (1H, д, J = 8,59 Гц), 5,72-6,03 (1H, м), 3,97 (3H, с), 3,09 (3H, д, J = 5,05 Гц), 2,58 (3H, с), 1,65 (6H, д, J = 6,82 Гц).

Приклад 19. 6-Бром-8-ізопропіл-4-метил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

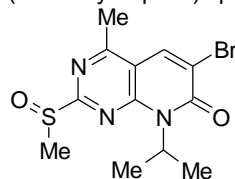


До розчину, що перемішується, 6-бром-8-ізопропіл-4-метил-2-(метилсульфініл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (175 мг, 0,508 ммоль) в 1,4-діоксані (2,5 мл) додавали метиламін (0,80 мл, 2,0 М в ТГФ, 1,6 ммоль). Суміш закривали і нагрівали при 110 °С в мікрохвильовці протягом 15 хв. Розчинник упарювали і неочищений продукт промивали EtOAc/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (158 мг, 76%).

НРМС: 311, 313 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,06 (1H, с), 5,55-6,19 (1H, м), 5,19-5,46 (1H, м), 3,07 (3H, д, J = 5,05 Гц), 2,52 (3H, с), 1,62 (6H, д, J = 6,32 Гц).

Приклад 20. 6-Бром-8-ізопропіл-4-метил-2-(метилсульфініл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



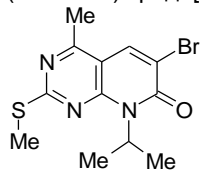
При перемішуванні і охолодженні (-20 °С), до розчину 6-бром-8-ізопропіл-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (380 мг, 1,16 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл) додавали МСРВА (340 мг, 77%, 1,52 ммоль). Після перемішування при 30 хв (-20 °С - 0 °С), суміш гасили насиченим водним NaHCO₃, екстрагували EtOAc, сушили і упарювали. Неочищений продукт промивали EtOAc/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (190 мг, 48%).

НРМС: 344, 346 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): 8,78 (1H, с), 5,60-5,97 (1H, м), 2,92 (3H, с), 2,79 (3H, с), 1,56 (6H, д, J = 6,82 Гц).

Приклад 21. 6-Бром-8-ізопропіл-4-метил-2-

(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



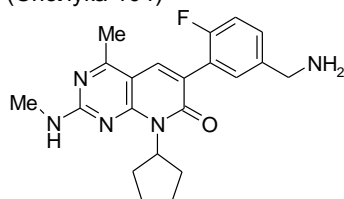
До суспензії NaH (120 мг, 5,00 ммоль) в ДМФА (15 мл) додавали 6-бром-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (572 мг, 2 ммоль). Суміш нагрівали при 46 °С. Розчин трохи охолоджували і додавали 2-йодпропан (0,30 мл, 3,0 ммоль). Суміш нагрівали при 46 °С протягом 30 хв і потім охолоджували до кімнатної температури і розділяли між водою і етилацетатом. Органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією на силікагелі, використовуючи EtOAc/гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (390 мг, 59%).

HRMS: 328, 330 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 8,60 (1H, c), 5,45-5,99 (1H, м), 2,64 (3H, c), 2,58 (3H, c), 1,54 (6H, д, $J = 6,82$ Гц).

Приклад 22. 6-(5-(Амінометил)-2-фторфеніл)-8-циклопентил-4-метил-2-

(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 104)

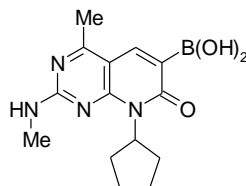


До розчину 8-циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-ілборної кислоти (30 мг, 0,099 ммоль), 3-бром-4-фторбензиламіну гідрохлориду (28,7 мг, 0,119 ммоль), карбонату калію (3 М, 0,10 мл) в DME (0,5 мл) і EtOH (0,5 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (6 мг, 0,005 ммоль). Суміш дегазували використовуючи N_2 , закривали і нагрівали 1 г при 100 °С в мікрохвильовці. Суміш видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією одержуючи вказану в заголовку сполуку (16,4 мг, 43,3%).

HRMS: 382 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 7,73 (1H, c), 7,46 (1H, д, $J = 6,06$ Гц), 7,29-7,40 (1H, м), 7,07 (1H, т, $J = 8,84$ Гц), 6,14-6,73 (1H, м), 5,78-6,12 (1H, м), 3,84-4,11 (2H, м), 3,08 (3H, д, $J = 4,80$ Гц), 2,48-2,67 (4H, м), 2,32 (3H, д, $J = 6,57$ Гц), 1,91-2,06 (2H, м), 1,75-1,91 (2H, м), 1,51-1,72 (2H, м).

Приклад 23. 8-Циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-ілборна кислота

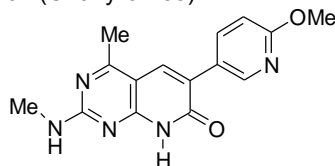


При перемішуванні і охолодженні (-78 °С) до розчину 6-бром-8-циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)-піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (1,00 г, 2,94 ммоль) і триметилборату (1,40 мл, 12,6 ммоль) в ТГФ (60 мл) додавали BuLi (9,5 мл, 1,6 М, 15,2 ммоль). Після перемішування 20 хв, суміш гасили малою кількістю 2 N HCl і води, екстрагували EtOAc (3 рази), сушили і упарювали. Неочищену суміш очищали хроматографією на силікагелі одержуючи вказану в заголовку сполуку (157,2 мг, 18%).

HRMS: 303 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 8,58 (1H, c), 8,57 (1H, c), 8,36 (1H, c), 7,58-8,03 (1H, м), 5,64-6,14 (1H, м), 2,79-2,98 (3H, м), 2,52-2,62 (3H, м), 2,12-2,41 (2H, м), 1,87-2,12 (2H, м), 1,44-1,86 (4H, м).

Приклад 24. 6-(6-Метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 153)

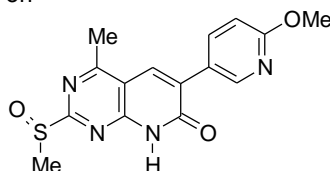


До розчину 6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метилсульфініл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (147 мг, 0,445 ммоль) в 1,4-діоксані (2,5 мл) додавали метиламін (1,1 мл, 2,0 М в ТГФ, 2,2 ммоль). Суміш закривали і нагрівали при 110 °С в мікрохвильовці 10 хв. Суміш концентрували при пониженому тиску одержуючи тверду речовину. Неочищену тверду речовину промивали водою і EtOAc, перекристалізували з ДМСО/EtOAc одержуючи вказану в заголовку сполуку (80 мг, 61%).

HRMS: 298 ($\text{M}+\text{H}^+$).

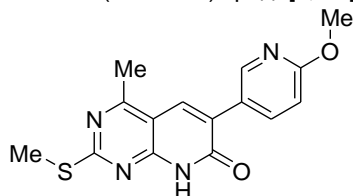
^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 11,68-12,05 (1H, м), 8,50 (1H, д, $J = 1,77$ Гц), 8,05 (1H, дд, $J = 8,59$, 2,53 Гц), 8,02 (1H, c), 7,23-7,71 (1H, м), 6,86 (1H, д, $J = 8,59$ Гц), 3,89 (3H, c), 2,86 (3H, д, $J = 4,29$ Гц), 2,54 (3H, c).

Приклад 25. 6-(6-Метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



Згідно методики описаній в Прикладі 20, використовуючи 6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он замість 6-бром-8-ізопропіл-4-метил-2-(метилтіо)-піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он, вказану в заголовку сполуку використовували як неочищений продукт на наступній стадії.

НРМС: 331 (M+H)⁺.
 Приклад 26. 6-(6-Метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

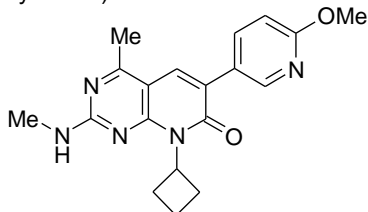


До розчину 6-бром-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (50 мг, 0,17 ммоль), 6-метоксипіридин-3-ілборної кислоти (40,1 мг, 1,1 екв.), дихлорбіс(трифенілфосфін)тетракіс(трифенілфосфін)паладій (II) (6,13 мг, 0,008 ммоль), ДМФА (2 мл) в 5 мл пляшечці для мікрохвильовки додавали карбонат калію (3 М, 1,1 екв.). Розчин дегазували використовуючи N₂ 10 хв і потім закривали і нагрівали в мікрохвильовому реакторі 1 г при 100 °С. Реакцію виливали в 20 мл розсолу і осад збирали фільтруванням. Потім очищали хроматографією (80% етилацетат/гексан). Вказану в заголовку сполуку одержували як тверду речовину (30 мг, 55% вихід).

НРМС: 315,0 (ЕС⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): 12,54 (1H, с), 8,56 (1H, д, J = 2,27 Гц), 8,20 (1H, с), 8,10 (1H, дд, J = 8,72, 2,40 Гц), 6,90 (1H, д, J = 8,59 Гц), 3,90 (3H, с), 2,70 (3H, с), 2,57 (3H, с).

Приклад 27. 8-Циклобутил-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 109)

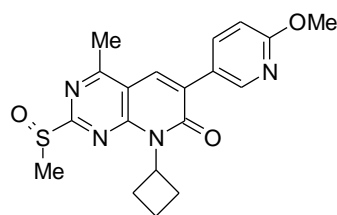


Згідно методики описаній в Прикладі 22, використовуючи 8-циклобутил-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метилсульфініл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он замість 6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метилсульфініл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону, одержували вказану в заголовку сполуку з 35% виходом.

НРМС: 352 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,31 (1H, д, J = 2,02 Гц), 7,98 (1H, дд, J = 8,72, 2,40 Гц), 7,71 (1H, с), 6,80 (1H, д, J = 8,59 Гц), 5,76-6,10 (1H, м), 5,41 (1H, с), 3,97 (1H, с), 3,18-3,44 (2H, м), 3,12 (3H, д, J = 5,05 Гц), 2,56 (3H, с), 2,24-2,46 (2H, м), 2,01 (1H, к, J = 10,36 Гц), 1,78-1,93 (1H, м).

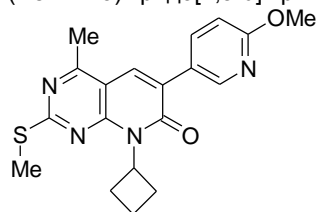
Приклад 28. 8-Циклобутил-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метилсульфініл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



Згідно методики описаній в Прикладі 24, використовуючи 8-циклобутил-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он замість 6-бром-8-ізопропіл-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону, вказану в заголовку сполуку використовували як неочищений продукт на наступній стадії.

НРМС: 385 (M+H)⁺.

Приклад 29. 8-Циклобутил-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

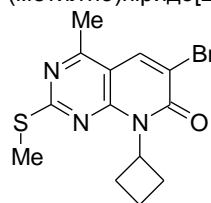


Згідно методики описаній в Прикладі 12, використовуючи 6-бром-8-циклобутил-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он замість 6-бром-8-циклопентил-2-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону, одержували вказану в заголовку сполуку з 78% виходом.

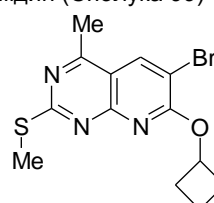
НРМС: 369 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,35 (1H, д, J = 2,53 Гц), 7,99 (1H, дд, J = 8,59, 2,53 Гц), 7,79 (1H, с), 6,82 (1H, д, J = 8,59 Гц), 5,80-6,13 (1H, м), 3,98 (3H, с), 3,07-3,41 (2H, м), 2,69 (3H, с), 2,68 (3H, с), 2,29-2,52 (2H, м), 1,78-2,11 (2H, м).

Приклад 30. 6-Бром-8-циклобутил-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 100); 6-бром-7-циклобутоксипіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 99)



100



99

До розчину 6-бром-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (500 мг, 1,75 ммоль) і циклобутанолу (164 мг, 2,27 ммоль) в ТГФ (40 мл) додавали трифенілфосфін (917 мг, 3,49 ммоль) і DEAD (852 мг, 4,89 ммоль). Через 2 г, суміш виливали в розсіл, екстрагували етилацетатом, сушили (безводний Na₂SO₄) і упарювали. Суміш очищали хроматографією одержуючи Сполуку 100 (97 мг, 16%) і Сполуку 99 (180 мг, 30%).

НРМС: 340, 342 (M+H)⁺.

Сполука 100:

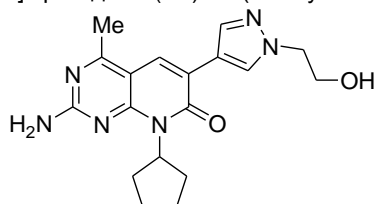
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,18 (1H, с), 5,78-

6,12 (1H, м), 3,03-3,34 (2H, м), 2,66 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,25 - 2,48 (2H, м), 1,95-2,18 (1H, м), 1,71-1,95 (1H, м).

Сполука 99:

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,38 (1H, с), 5,45-5,74 (1H, м), 2,77 (3H, с), 2,69 (3H, с), 2,53-2,66 (2H, м), 2,17-2,37 (2H, м), 1,81-1,98 (1H, м), 1,65-1,81 (1H, м).

Приклад 31. 2-Аміно-8-циклопентил-6-(1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-4-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 106)

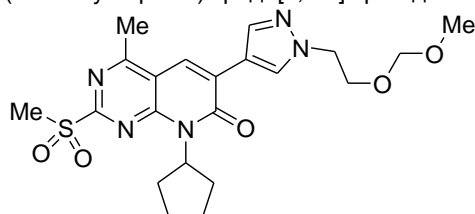


До розчину 8-циклопентил-6-(1-(2-(метоксиметокси)етил)-1H-піразол-4-іл)-4-метил-2-(метилсульфоніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (80 мг, 0,17 ммоль) в 5 мл 1,4-діоксану барботували аміак 10 хв. Реакційну колбу закривали і нагрівали при 100 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали в розсіл і осад збирали фільтруванням. Тверду речовину потім розчиняли в 5 мл метанолу і додавали декілька крапель концентрованої HCl і суміш нагрівали при 50 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Розчинник видаляли на роторному випарнику і залишок розтирали з етилацетат/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (33 мг, 54% вихід).

РХМС: 355,20 (ЕС+)

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): 8,44 (с, 1H), 8,17 (д, J = 4,29 Гц, 2H), 7,11 (с, 2H), 6,21 - 6,02 (м, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,23 (т, J = 5,56 Гц, 2H), 3,81 (т, J = 5,18 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,39 - 2,22 (м, 2H), 2,19 - 2,06 (м, 2H), 1,88 - 1,74 (м, 2H), 1,74 - 1,56 (м, 2H).

Приклад 32. 8-Циклопентил-6-(1-(2-(метоксиметокси)етил)-1H-піразол-4-іл)-4-метил-2-(метилсульфоніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



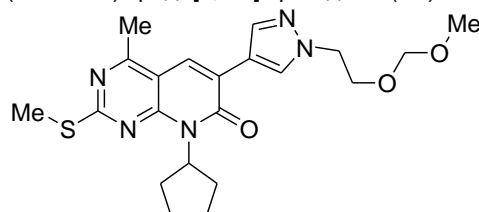
m-CPBA (209 мг, 2,0 екв..) додавали до розчину 8-циклопентил-6-(1-(2-(метоксиметокси)етил)-1H-піразол-4-іл)-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (200 мг, 0,46 ммоль) в 10 мл метиленхлориду при кімнатній температурі. Перемішували при кімнатній температурі 2 години. Розчинник видаляли на роторному випарнику і залишок очищали хроматографією (30 - 80% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку сполуку (166 мг, 77% вихід).

РХМС: 462,1 (ЕС+)

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,51 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,13 - 6,00 (м, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,40 (т, J = 5,31 Гц, 2H), 3,97 (т, J = 5,31 Гц, 2H),

3,39 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,40 - 2,28 (м, 2H), 2,24 - 2,12 (м, 2H), 2,03 - 1,91 (м, 2H), 1,81 - 1,70 (м, 2H).

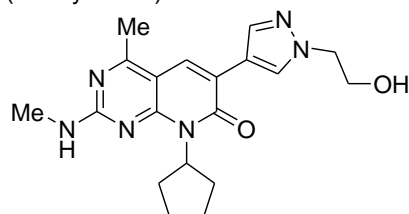
Приклад 33. 8-Циклопентил-6-(1-(2-(метоксиметокси)етил)-1H-піразол-4-іл)-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



До розчину 6-бром-8-циклопентил-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (200 мг, 0,56 ммоль), 1-(2-(метоксиметокси)етил)-4-(4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксборолан-2-іл)-1H-піразолу (239 мг, 1,5 екв.), тетракіс(трифенілфосфін)тетракіс(трифенілфосфін)пал адій (0) (6,13 мг, 0,05 екв.), ДМФА (2 мл) в 5 мл пляшечці для мікрохвильовки додавали карбонат калію (3 М, 3,0 екв.). Розчин дегазували використовуючи N₂ 10 хв і потім закривали і нагрівали в мікрохвильовому реакторі 30 хв. при 100 °С. Реакцію виливали в 20 мл розсолу і осад збирали фільтруванням. Вказану в заголовку сполуку одержували як тверду речовину (208 мг, 86% вихід). Її використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

НРМС: 430,0 (ЕС+).

Приклад 34. 8-Циклопентил-6-(1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-4-іл)-4-метил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 105)



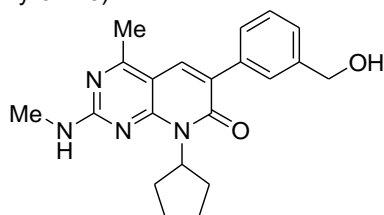
8-циклопентил-6-(1-(2-(метоксиметокси)етил)-1H-піразол-4-іл)-4-метил-2-(метилсульфоніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (80 мг, 0,17 ммоль) розчиняли в 3 мл метиламіну в ТГФ (1,0 М). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С в мікрохвильовці 30 хвилин. Розчинник видаляли на роторному випарнику і залишок розчиняли в 5 мл метанолу. Додавали декілька крапель концентрованої HCl і суміш нагрівали при 50 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Розчинник видаляли на роторному випарнику і залишок розтирали з етилацетат/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (45 мг, 70% вихід).

НРМС: 369,20 (ЕС+)

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,33 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,11 - 5,98 (м, 1H), 4,34 - 4,24 (м, 2H), 4,08 - 4,00 (м, 2H), 3,09 (д, J = 5,05 Гц, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,50 - 2,37 (м, 2H), 2,15 - 2,04 (м, 2H), 1,94 - 1,83 (м, 2H), 1,79 - 1,64 (м, 2H).

Приклад 35. 8-Циклопентил-6-(3-(гідроксиметил)феніл)-4-метил-2-

(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 148)



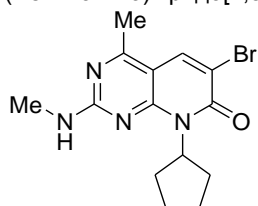
6-Бром-8-циклопентил-4-метил-2-метиламіно-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (5,00 г, 14,83 ммоль), 3-(гідроксиметил)фенілборну кислоту (3,38 г, 22,24 ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,685 г, 0,593 ммоль) суспендували в толуолі (20 мл), MeOH (10 мл) і нас. NaHCO_3 (10 мл) і потім нагрівали при 100 °C протягом ночі. Завершення реакції визначали за MC і ТШХ. Органічний шар ін'єктували безпосередньо на колонку, елюювали CH_2Cl_2 потім 4 % MeOH в CH_2Cl_2 . Фракції, що містять бажаний матеріал, як визначено за MC, об'єднували і упарювали у вакуумі одержуючи зеленувато-бежеву тверду речовину. Її розтирали з MeCN і фільтрували одержуючи першу порцію, 4,7 г. Друга порція була 0,25 г. Третя порція була 0,10 г. Три порції були достатньо чистими згідно з ЯМР і їх об'єднували і знову промивали MeCN одержуючи тверду речовину (4,39 г, 81,24 %).

Елементний аналіз: розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, C 69,21 / 69,00, H 6,64 / 6,65, N 15,37 / 15,16.

HPMC (M + H)⁺: 365,1

¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 7,73 (1H, c), 7,61 (1H, c), 7,53 (1H, d, J = 7,57 Гц), 7,40 (1H, t, J = 7,69 Гц), 7,34 (1H, d, J = 7,57 Гц), 6,04 (1H, m), 5,27 (1H, c), 4,74 (2H, d, J = 6,11 Гц), 3,06 (3H, d, J = 5,13 Гц), 2,56 (3H, c), 2,40 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,66 (2H, m).

Приклад 36. 6-Бром-8-циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

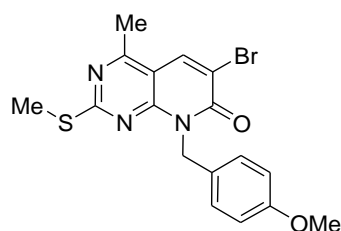


6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-4-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (8,00 г, 22,04 ммоль) розчиняли в 100 мл CH_2Cl_2 , потім барботували NH_2Me 3 хвилини. Реакцію розводили CH_2Cl_2 і промивали водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і розчинник упарювали у вакуумі одержуючи майже-білу тверду речовину. Матеріал розводили CH_2Cl_2 і очищали хроматографією на силікагелі одержуючи майже-білу тверду речовину (7,33 г, 98,42%).

HPMC: 337,1, 339,1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,06 (1H, c), 6,04 (1H, c), 5,31 (1H, шс), 3,04 (3H, d, J = 4,88 Гц), 2,51 (3H, c), 2,29 - 2,36 (2H, m), 2,03 - 2,13 (2H, m), 1,80 - 1,89 (2H, m), 1,61 - 1,68 (2H, m).

Приклад 37. 8-(4-Метоксибензил)-6-бром-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

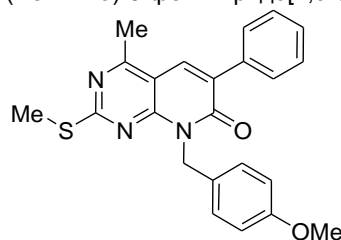


До суміші гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі) (90 мг, 1,5 екв.) і безводного ДМФА (5 мл) додавали 6-бром-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (429 мг, 1,5 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин при 50 °C. Розчин потім охолоджували і по краплям додавали п-метоксибензилхлорид (281 мг, 1,2 екв.) в 1 мл ДМФА. Нагрівали при 50 °C протягом 3 годин і потім перемішували при кт протягом ночі. Охолоджували до кт, розділяли між водою і AcOEt , воду додатково промивали AcOEt , об'єднані органічні екстракти промивали насиченим бікарбонатом натрію, розсоллом і сушили над MgSO_4 . Фільтрування і видалення розчинника давало неочищений матеріал, який використовували без додаткового очищення. Вихід 675 мг.

HPMC (XIAT) 406,3/408,3 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) 8,19 (с, 1H), 7,45 (д, 2H), 6,79 (д, J = 8,72 Гц, 2H), 5,62 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,63 (с, 3H).

Приклад 38. 8-(4-Метоксибензил)-4-метил-2-(метилтіо)-6-фенілпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

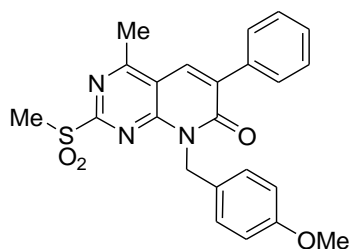


Пос. JMC 2004, 47 (16), p. 4097

До суміші бромолефіну (203 мг, 0,5 ммоль) в толуолі (5 мл) і етанолі (5 мл) додавали насичений бікарбонат натрію (5 мл), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (29 мг, 5 мол. %), після чого фенілборну кислоту (73 мг, 1,2 екв.). Суміш нагрівали при 100 °C протягом 3 годин. Охолоджували до кімнатної температури, розводили EA і водою, фази розділяли, водну фазу промивали 2×10 мл EA, об'єднані органічні фази промивали розсоллом і сушили над MgSO_4 . Фільтрували і висушували одержуючи світло-коричневу тверду речовину (166 мг, 82%). Використовували без очищення.

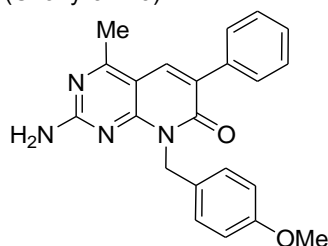
¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) 7,87 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,89 Гц, 2H), 7,38 - 7,48 (м, 5H), 7,11 - 7,20 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

Приклад 39. 8-(4-Метоксибензил)-4-метил-2-(метилсульфоніл)-6-фенілпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



Суміш метилсульфіду (150 мг, 0,372 ммоль), м-хлорпербензойної кислоти (129 мг, 2 екв.) в дихлорметані (5 мл) перемішували при кт 4 години. Розчинник видаляли і неочищений матеріал (232 мг) використовували на наступній стадії без очищення.

Приклад 40. 8-(4-Метоксибензил)-2-аміно-4-метил-6-фенілпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 149)

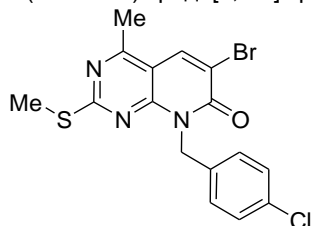


Неочищену сульфову сполуку (220 мг) розчиняли в свіжо-одержаному насиченому розчині аміак/ТГФ і суміш нагрівали при із зворотнім холодильником протягом ночі. Сушили, розділяли між ЕА і водним насиченим бікарбонатом натрію, органічну частину промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 , фільтрували і сушили. Очищали на флеш колонці Biotage використовуючи 1:2 гексан/ЕА. Жовта піна, 55 мг (76%).

НРМС (ХІАТ): 373,4 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) 7,77 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,06 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,72 Гц, 2H), 7,32 - 7,43 (м, 3H), 6,79 (д, J=8,72 Гц, 2H), 5,55 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,59 (с, 3H)

Приклад 41. 8-(4-Хлорбензил)-6-бром-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

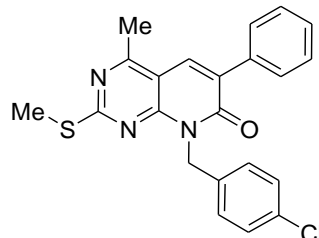


До розчину NaH (90 мг, 2,25 ммоль, 1,5 екв.) в ДМФА (5 мл) при кт додавали лактам (429 мг, 1,5 ммоль) і суміш нагрівали при 50 °С протягом 30 хвилин. Охолоджували до кт, додавали п-хлорбензилбромід (370 мг, 1,8 ммоль, 1,2 екв.) як розчин в ДМФА (1 мл). Нагрівали при 50 °С протягом 3 годин. Охолоджували, розводили водою, екстрагували 3x. Органічні частини об'єднували і промивали розсоллом і сушили над MgSO_4 , фільтрували і сушили. Оранжево-коричнева тверда речовина (605 мг, 98% (неочищена). Використовували без додаткового очищення.

НРМС (ХІАТ) 410,3/412,3 (M+H)⁺

¹H ЯМР (CDCl_3) 8,22 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,72 Гц, 2H), 7,22 - 7,31 (м, 2H), 5,63 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,58 (с, 3H).

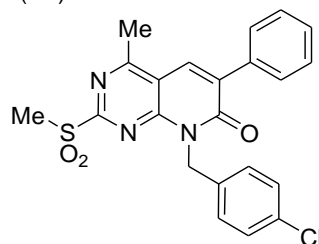
Приклад 42. 8-(4-Хлорбензил)-4-метил-2-(метилтіо)-6-фенілпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



До розчину бромсполуки (205 мг, 0,5 ммоль) в толуол/ЕтОН (5 і 5 мл) додавали насичений водний бікарбонат натрію (3 мл), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (29 мг, 5 моль %) і фенілборну кислоту (73, 0,6 ммоль, 1,2 екв.). Нагрівали при 100 °С протягом 2 годин і потім залишали стояти при кт 72 години. Розводили ЕА і водою, фази розділяли, органічну фазу промивали розсоллом і сушили над MgSO_4 . Фільтрували і сушили одержуючи світло-жовту тверду речовину, 162 мг (80%). Неочищений матеріал використовували без додаткового очищення.

НРМС (M+H)⁺: 408,5

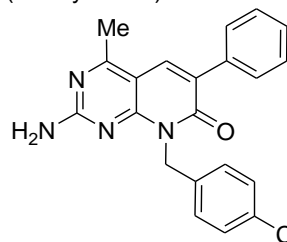
Приклад 43. 8-(4-Хлорбензил)-4-метил-2-(метилсульфоніл)-6-фенілпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



До розчину метилсульфіду (160 мг, 0,39 ммоль) в дихлорметані (5 мл) додавали м-хлорпербензойну кислоту (203 мг, 3 екв.) декількома маленькими порціями і одержану реакцію залишали на ніч перемішуючи. Реакційну суміш потім промивали насиченим водним бікарбонатом натрію (2x), розсоллом і сушили над MgSO_4 . Фільтрування і концентрування давало матеріал як білу склоподібну речовину (185 мг), яку негайно використовували без очищення. Продукт є можливо сумішшю сульфоксиду і сульфону (РХМС).

НРМС (ХІАТ) (M+H)⁺: 440,5.

Приклад 44. 8-(4-Хлорбензил)-2-аміно-4-метил-6-фенілпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 150)



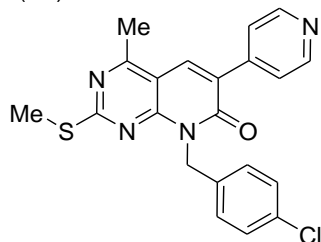
Неочищений матеріал з попереднього експерименту (150 мг, 0,35 ммоль) розчиняли в свіжо

одержаному розчині аміак/ТГФ і нагрівали із зворотнім холодильником. Через 3 години, розчинник видаляли при пониженому тиску, продукт виділяли на SCX картриджі і очищали на флеш колонці Biotage використовуючи ЕА/гексан 1:1. Світло-жовта піна (90 мг, 70%).

НРМС (ХІАТ) 377,4 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,80 (с, 1H), 7,62 (д, 2H), 7,33 - 7,46 (м, 5H), 7,22 (д, 2H), 5,57 (с, 2H), 5,27 (шс, 2H, NH₂), 2,60 (с, 3H).

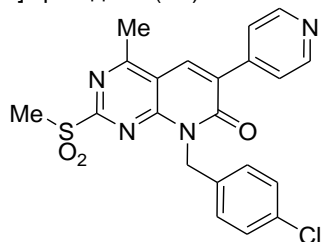
Приклад 45. 8-(4-Хлорбензил)-4-метил-2-(метилтіо)-6-(піридин-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



До розчину бромсполуки (150 мг, 0,366 ммоль), одержаної як описано в Прикладі 41, в толуол/EtOH (2 і 2 мл) додавали насичений водний бікарбонат натрію (1 мл), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (21 мг, 5 моль %) і 4-піридилборну кислоту (54 мг, 1,2 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 2 годин і потім залишали стояти при кт протягом 72 годин. Розводили ЕА і водою, фази розділяли, органічну фазу промивали розсолем і сушили над MgSO₄. Неочищений матеріал (148 мг, 96%) аналізувала за ТШХ і РХ МС і використовували без додаткового очищення.

НРМС (M + H)⁺: 409,2

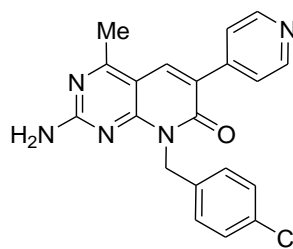
Приклад 46. 8-(4-Хлорбензил)-4-метил-2-(метилсульфоніл)-6-(піридин-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



Суміш вихідного матеріалу (100 мг, 0,244 ммоль) і m-CPBA (84 мг, 2 екв.) в дихлорметані перемішували при кт протягом 3 годин. Сушили досуха і використовували без додаткового очищення для амінолізу. Вихід 110 мг, 93%.

НРМС (ХІАТ) (M + H)⁺: 441,2

Приклад 47. 8-(4-Хлорбензил)-2-аміно-4-метил-6-(піридин-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 151)



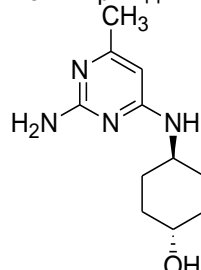
До розчину неочищеного продукту з попереднього експерименту (сульфон, 80 мг, 0,181 ммоль) в ТГФ (4 мл) барботували аміак 2 хвилини і розчин залишали стояти закритим при кт протягом 72 годин. Розчинник видаляли при пониженому тиску, залишок розділяли між ЕА і насичений водним бікарбонатом натрію (для видалення PhCOOH з попереднього експерименту). Органічну фазу промивали розсолем і сушили над MgSO₄. Матеріал очищали на флеш колонці використовуючи 100% ЕА як елюент. Одержували продукт як жовтий порошок, 42 мг (61%).

НРМС (ХІАТ) m/z 378,4 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO 8,55 (шс, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,75 (д, J = 5,81 Гц, 2H), 7,33 (к, 4H), 5,73 (с, 2H), 5,45 (с, 2H), 2,58 (с, 3H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d₆) δ м.ч. 1,23 - 1,34 (м, 2H) 1,45 - 1,55 (м, 2H) 1,89 - 1,98 (м, 2H) 2,55 (с, 3H) 2,70 - 2,82 (м, 2H) 3,48 - 3,60 (м, 1H) 3,82 - 3,91 (м, 3H) 4,61 (д, J=4,29 Гц, 1H) 5,16 - 5,62 (м, 1H) 6,84 (д, J=8,59 Гц, 1H) 7,16 (с, 2H) 7,97 (с, 1H) 8,00 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H) 8,42 (д, J=2,53 Гц, 1H)

Приклад 48. Транс-4-(2-аміно-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанол

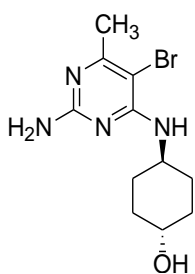


Суміш 2-аміно-4-хлор-6-метилпіримідину (1,18 г, 8,24 ммоль), транс-4-аміноциклогексанолу (1,00 г, 6,60 ммоль), карбонату калію (1,82 г, 13,2 ммоль) і діізопропілетиламіну (1,44 мл, 8,24 ммоль) в диметилацетаміді (20,0 мл) нагрівали при 160°C в закритій пробірці протягом ночі. Реакційну суміш розводили етилацетатом, фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/7 N аміак в метанолі (0,5-5%) одержуючи вказану в заголовку сполуку як піну (1,47 г, 99%).

НРМС (M + H)⁺: 223

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d₆) δ м.ч. 1,14 - 1,24 (м, 4H) 1,77 - 1,86 (м, 4H) 1,97 (с, 3H) 3,35 - 3,40 (м, 1H) 3,57 - 3,69 (м, 1H) 4,52 (д, J=4,55 Гц, 1H) 5,53 (с, 1H) 5,73 (с, 2H) 6,43 (д, J=4,29 Гц, 1H)

Приклад 49. Транс-4-(2-аміно-5-бром-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанол

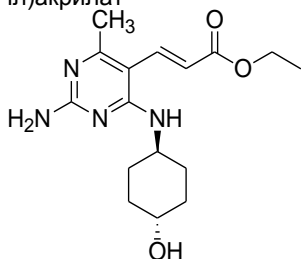


До розчину (транс-4-(2-аміно-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанолу (1,33 г, 5,98 ммоль) в хлороформі (15 мл) додавали N-бромсукцинамід (1,08 г, 6,04 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі 1,5 г, розчин концентрували. Залишок очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/7 N аміак в метанолі (0,5-5%) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,14 г, 63%).

НРМС (M + H)⁺: 301, 303

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,14 - 1,25 (м, 2H) 1,34 - 1,45 (м, 2H) 1,74 - 1,85 (м, 4 H) 2,17 (с, 3 H) 3,34 - 3,43 (м, 1H) 3,79 - 3,89 (м, 1H) 4,55 (д, J=4,55 Гц, 1H) 5,83 (д, J=8,34 Гц, 1H) 6,11 (с, 2H)

Приклад 50. (Е)-етил 3-(2-аміно-4-(транс-4-гідроксициклогексиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)акрилат

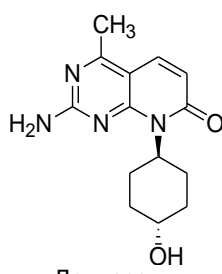


Закриту пробірку, що містить транс-4-(2-аміно-5-бром-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанол (655 мг, 2,17 ммоль), три-о-толілфосфін (298 мг, 0,979 ммоль), етилакрилат (355 мкл, 3,26 ммоль) і ацетат тетракіс(трифенілфосфін)паладію (II) (73 мг, 0,33 ммоль) в триетиламіні (20 мл) вакуумували і наповнювали азотом (3×). Реакційну суміш нагрівали протягом ночі при 130°C, фільтрували і концентрували. Залишок очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/7 N аміак в метанолі (0,5-5%) одержуючи вказану в заголовку сполуку (364 мг, 52%).

НРМС (M + H)⁺: 321

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,13 - 1,22 (м, 2H) 1,24 (т, J=7,07 Гц, 3 H) 1,34 - 1,45 (м, 2H) 1,80 (м, 4 H) 2,21 (с, 3 H) 3,34 - 3,41 (м, 1H) 3,90 - 4,01 (м, 1H) 4,15 (к, J=7,07 Гц, 2H) 4,52 (д, J=4,55 Гц, 1H) 5,95 (д, J=15,92 Гц, 1H) 6,27 (д, J=8,08 Гц, 1H) 6,37 (с, 2H) 7,58 (д, J=15,92 Гц, 1H)

Приклад 51. 2-Аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 153)

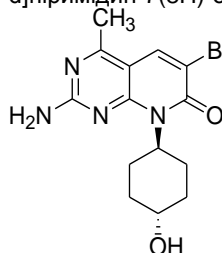


До розчину (Е)-етил 3-(2-аміно-4-(транс-4-гідроксициклогексиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)акрилату (233 мг, 0,727 ммоль) в диметилацетаміді додавали 1,5-діазабіцикло[5.4.0]ундец-5-ен (544 мкл, 3,64 ммоль) після чого трет-бутоксид калію (1 M в ТГФ, 364 мкл, 364 ммоль). Одержаний розчин нагрівали при 150°C протягом ночі і потім концентрували. Залишок очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/7 N аміак в метанолі (0,5-5%). Продукт потім розтирали з 1:1 хлороформ:Гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (119 мг, 60%).

НРМС (M + H)⁺: 275

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,18 - 1,30 (м, 2H) 1,37 - 1,48 (м, 2H) 1,87 - 1,94 (м, 2H) 2,45 (с, 3 H) 2,70 (м, 2H) 3,46 - 3,57 (м, 1H) 4,59 (д, J=4,29 Гц, 1H) 5,08 - 5,61 (м, 1H) 6,13 (д, J=9,60 Гц, 1H) 7,09 (с, 2H) 7,81 (д, J=9,35 Гц, 1H)

Приклад 52. 2-Аміно-6-бром-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

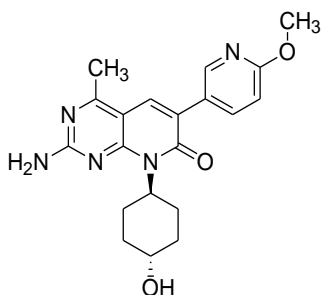


До розчину 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (115 мг, 0,419 ммоль) в диметилформаміді (2,0 мл) додавали N-бромсукцинімід (75 мг, 0,42 ммоль). Після перемішування 1,5 г при кімнатній температурі розчин концентрували. Залишок суспендували в метанолі, фільтрували тверді речовини і фільтрат концентрували і очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/7 N аміак в метанолі (0,5-3%). Об'єднуючи тверді речовини одержували вказану в заголовку сполуку (120 мг, 81%).

НРМС (M + H)⁺: 353/355

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,21 - 1,32 (м, 2H) 1,43 - 1,53 (м, 2H) 1,86 - 1,96 (м, 2H) 2,48 (с, 3 H) 2,59 - 2,71 (м, 2H) 3,46 - 3,57 (м, 1H) 4,62 (д, J=3,03 Гц, 1H) 5,08 - 5,76 (м, 1H) 7,26 (с, 2H) 8,34 (с, 1H)

Приклад 53. 2-Аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 152)

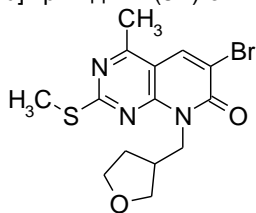


Колбу, що містить 2-аміно-6-бром-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (105 мг, 0,297 ммоль), карбонат калію (123 мг, 0,892 ммоль) і 2-метокси-5-піридинборну кислоту (52 мг, 0,34 ммоль) вакуумували і промивали азотом (2×). Через розчин 5:1 диметилформамід:вода (1,8 мл) барботували аргон 15 хв і потім додавали до колби, після чого додавали хлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (10 мг, 0,015 ммоль). Колбу споряджували холодним штифтом, вакуумували і промивали азотом (2×) потім нагрівали при 100°C протягом 4 г. Суміш охолоджували протягом ночі, розводили метанолом і хлороформом, потім фільтрували через скловолоконний фільтр відфільтровуючи паладій. Фільтрат концентрували і залишок очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/7 N аміак в метанолі (0,5-6%) одержуючи вказану в заголовку сполуку (80, 71%).

НРМС (M + H)⁺: 382

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,23 - 1,34 (м, 2H) 1,45 - 1,55 (м, 2H) 1,89 - 1,98 (м, 2H) 2,55 (с, 3 H) 2,70 - 2,82 (м, 2H) 3,48 - 3,60 (м, 1H) 3,82 - 3,91 (м, 3 H) 4,61 (д, J=4,29 Гц, 1H) 5,16 - 5,62 (м, 1H) 6,84 (д, J=8,59 Гц, 1H) 7,16 (с, 2H) 7,97 (с, 1H) 8,00 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H) 8,42 (д, J=2,53 Гц, 1H)

Приклад 54. 6-Бром-4-метил-2-(метилтіо)-8-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

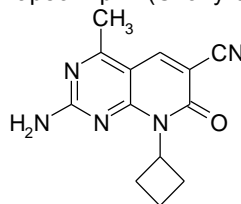


До суміші 6-бром-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (900 мг, 3,15 ммоль) і 3-(бромметил)-тетрагідрофурану (571 мг, 3,46 ммоль) в ДМФА додавали CsCO₃ (1,13 г, 3,46 ммоль). Після перемішування при 70 °C протягом 7 г і суміш гасили водою і екстрагували т-бутилетиловим етером (4 рази) і концентрували. Неочищену суміш очищали флеш хроматографією, використовуючи 0-2% MeOH/CHCl₃, одержуючи вказану в заголовку сполуку (715 мг, 61%).

НРМС: 370, 372 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,25 (1H, с), 4,56 (2H, м), 3,96 (1H, дт, J = 8,15, 5,68 Гц), 3,72-3,83 (2H, м), 3,66 (1H, дд, J = 8,59, 5,81 Гц), 2,81-2,95 (1H, м), 2,68 (3H, с), 2,62 (3H, с), 1,91-2,04 (1H, м), 1,71-1,85 (1H, м).

Приклад 55. 2-Аміно-8-циклобутил-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонітрил (Сполука 269)

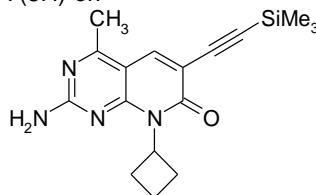


До розчину 2-аміно-6-бром-8-циклобутил-4-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону (371 мг, 1,20 ммоль) в NMP (4 мл) додавали SiCN (480 мг, 5,36 ммоль). Суміш закривали і нагрівали при 220 °C протягом 30 хв використовуючи мікрохвильове випромінювання. Суміш виливали в розсіл і фільтрували одержуючи тверду речовину. Водну фазу екстрагували т-бутилметиловим етером (3 рази), сушили і упарювали. Об'єднані тверді речовини очищали флеш хроматографією, використовуючи 0 - 3% MeOH/CHCl₃, одержуючи вказану в заголовку сполуку (240 мг, 78%).

НРМС: 256 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,66 (1H, с), 7,77 (2H, д, J = 21,47 Гц), 5,68-5,85 (1H, м), 2,90-3,11 (2H, м), 2,12-2,28 (2H, м), 1,85-2,02 (1H, м), 1,62-1,80 (1H, м).

Приклад 56. 2-Аміно-8-циклобутил-4-метил-6-(2-(триметилсиліл)етиніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

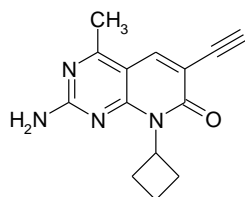


У колбу завантажували Pd(PPh₃)₂Cl₂ (84,2 мг, 0,120 ммоль) і йодид міді (34,3 мг, 0,180 ммоль). До неї додавали 1,4-діоксан (12 мл) і діізопропілетиламін (0,84 мл, 4,8 ммоль) через шприц. Вводили 2-аміно-6-бром-8-циклобутил-4-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (371 мг, 1,20 ммоль) і одержаний жовтий розчин обережно промивали азотом 10 хв. Потім через шприц додавали TMS-ацетилен (0,50 мл, 3,6 ммоль) і одержаний чорний розчин перемішували при 70 °C протягом 1 г. Розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищену тверду речовину очищали флеш хроматографією на силікагелі, елюювали CHCl₃ потім 3% MeOH в CHCl₃ одержуючи вказаний в заголовку продукт (322 мг).

НРМС: 327 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,06 (1H, с), 7,39 (2H, с), 5,74-5,97 (1H, м), 2,92-3,13 (2H, м), 2,49 (3H, с), 2,09-2,23 (2H, м), 1,86-1,97 (1H, м), 1,63-1,81 (1H, м), 0,22 (9H, с).

Приклад 57. 2-Аміно-8-циклобутил-6-етиніл-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 270)

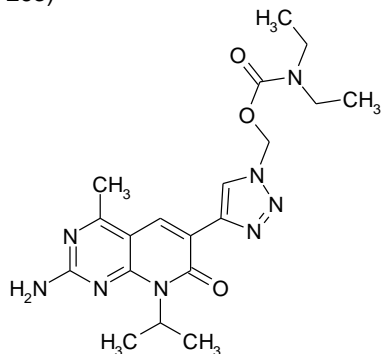


До розчину, що перемішується, 2-аміно-8-циклобутил-4-метил-6-(2-(триметилсиліл)етиніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (105 мг, 0,322 ммоль) в MeOH (7 мл) додавали K_2CO_3 (50 мг, 0,36 ммоль) і суміш перемішували 5 г. РХ-МС показала повне перетворення. Розчинник упарювали і залишок очищали флеш хроматографією, використовуючи $CHCl_3$, одержуючи вказану в заголовку сполуку (81 мг, 99%).

НРМС: 255 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,95 (1H, c), 5,78-5,98 (1H, m), 5,25 (2H, c), 3,31 (1H, c), 3,04-3,25 (2H, m), 2,56 (3H, c), 2,23-2,40 (2H, m), 1,96-2,13 (1H, m), 1,73-1,91 (1H, m).

Приклад 58. 4-(2-Аміно-8-ізопропіл-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил діетилкарбамат (Сполука 263)

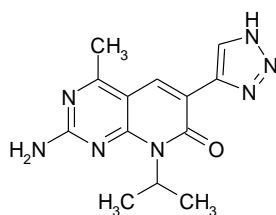


2-аміно-6-етиніл-8-ізопропіл-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (75 мг, 0,31 ммоль) і азидометилдіетилкарбамат (80 мг, 0,46 ммоль) суспендували в 1:1 т-BuOH/H₂O (4 мл). До нього додавали насичений розчин сульфату міді (0,05 мл) і перемішування продовжували 24 г. Суміш концентрували і розводили 5 мл води. Суміш відокремлювали і органічну фазу промивали водою і упарювали. Флеш хроматографія залишку на силікагелі, використовуючи 0-5% MeOH/ $CHCl_3$, давала вказану в заголовку сполуку (88 мг, 69%).

НРМС: 415 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) 8,67 (1H, c), 8,61 (1H, c), 7,28 (2H, шс), 6,34 (2H, c), 5,88 (1H, шс), 3,10-3,29 (4H, m), 2,60 (3H, c), 1,55 (6H, д, J = 6,82 Гц), 1,05 (3H, т, J = 6,95 Гц), 0,99 (3H, т, J = 6,95 Гц).

Приклад 59. 2-Аміно-8-ізопропіл-4-метил-6-(1H-1,2,3-триазол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 264)

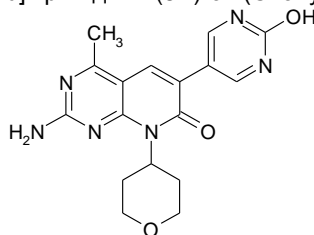


До розчину 4-(2-аміно-8-ізопропіл-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метилдіетилкарбамату (38 мг, 0,092 ммоль) в MeOH (0,5 мл) додавали водний NaOH (1,0 M, 0,20 мл, 0,20 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 85 °C протягом 2 днів. Мало місце приблизно 90% перетворення згідно з РХМС. Розчинник упарювали і залишок очищали флеш хроматографією, елюювали MeOH/ $CHCl_3$ (0-5%) одержуючи вказану в заголовку сполуку (8 мг, 30%).

НРМС: 286 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) 8,50 (1H, шс), 8,38 (1H, шс), 7,27 (2H, шс), 5,77-6,03 (1H, m), 2,59 (3H, c), 1,55 (6H, д, J = 6,82 Гц).

Приклад 60. 2-Аміно-6-(2-гідроксипіримідин-5-іл)-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 267)

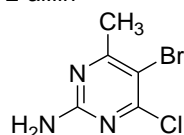


Суміш 2-аміно-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (42,2 мг, 0,115 ммоль), TMSI (0,10 мл, 0,70 ммоль) і сухого ацетонітрилу (2,3 мл) нагрівали при 82 °C протягом 1 г. Після охолодження до кімнатної температури, суміш обробляли 20% розчином NH_4OH і концентрували. Суміш очищали аналітично (ВЕРХ) одержуючи вказану в заголовку сполуку (12 мг, 30%).

НРМС: 355 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) 8,63 (2H, шс) 8,10 (1H, c) 7,23 (2H, шс) 5,54-5,84 (1H, m) 3,99 (2H, дд, J = 11,12, 3,79 Гц) 3,36-3,53 (3H, m) 2,83-3,06 (2H, m) 2,56 (3H, c) 1,46 (2H, д, J = 9,85 Гц).

Приклад 61. 5-Бром-4-хлор-6-метилпіримідин-2-амін

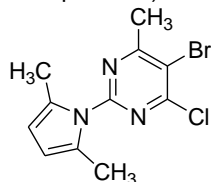


До суміші 2-аміно-4-хлор-6-метилпіримідину (5,00 г, 34,8 ммоль) в дихлорметані (240 мл) додавали бром (1,88 мл, 36,6 ммоль). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі 1,5 години. Суміш розводили дихлорметаном (1,3 л) і промивали насиченим бікарбонатом натрію (2 × 200 мл) і розсоллом (200 мл), сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували одержуючи 5-бром-4-хлор-6-метилпіримідин-2-амін (7,5 г, 97%).

РХМС (M+H): 223

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 2,54 (с, 3 H) 5,10 (с, 2H)

Приклад 62. 5-Бром-4-хлор-2-(2, 5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин

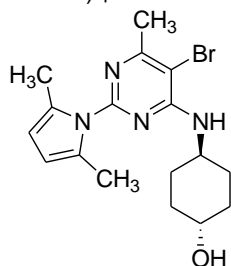


Колбу, що містить суміш 5-бром-4-хлор-6-метилпіримідин-2-аміну (34,8 ммоль), 2, 5-Гександіону (6,15 мл, 52,2 ммоль) і п-толуолсульфонову кислоту (330 мг, 1,74 ммоль) в толуолі (100 мл), споряджували насадкою Діна-Старка і холодильником і суміш нагрівали із зворотнім холодильником. Після кип'ятіння протягом ночі розчин охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок суспендували в гексанах, фільтрували і фільтрат концентрували. Осад очищали флеш хроматографією, елюювали гексани/хлороформ (0-50%) одержуючи 5-бром-4-хлор-2-(2, 5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин (1,60 г, 15%). Концентрований фільтрат очищали флеш хроматографією, елюювали гексани/хлороформ (10-40%) одержуючи 5-бром-4-хлор-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин (5,22 г, 50%).

НРМС (M + H)⁺: 302

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 2,39 (с, 6 H) 2,72 (с, 3 H) 5,90 (с, 2H)

Приклад 63. транс-4-(5-бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанол



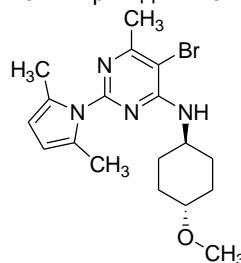
Суміш 5-бром-4-хлор-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідину (1,50 г, 4,99 ммоль), гідрохлориду транс-4-аміноциклогексанолу (1,17 г, 6,24 ммоль) і діізопропілетиламіну (2,61 мл, 15,0 ммоль) в диметилацетаміді (25,0 мл) нагрівали при 160°C в закритій пробірці протягом ночі. Реакційну суміш розводили метилтретбутиловим етером (400 мл), промивали насиченим хлоридом амонію (2×) і розсоллом, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Об'єднані водні шари екстрагували дихлорметаном (3 × 150 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/метанол (0,5-3%) одержуючи транс-4-(5-бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанол (1,76 г, 93%).

РХМС НРМС (M + H)⁺: 379/381

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,15 - 1,26

(м, 2H) 1,46 - 1,57 (м, 2H) 1,74 - 1,80 (м, 2H) 1,81 - 1,87 (м, 2H) 2,26 (с, 6 H) 2,41 (с, 3 H) 3,35 - 3,45 (м, 1H) 3,86 - 3,96 (м, 1H) 4,57 (д, J=4,29 Гц, 1H) 5,76 (с, 2H) 6,82 (д, J=8,34 Гц, 1H)

Приклад 64. 5-Бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-N-(транс-4-метоксициклогексил)-6-метилпіримідин-4-амін

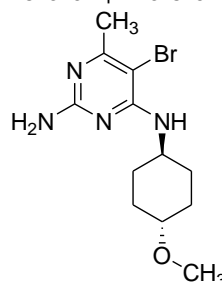


До охолодженого (0°C) розчину транс-4-(5-бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанолу (1,45 г, 3,82 ммоль) в тетрагідрофурани (40 мл) додавали гідрід натрію (60% дисперсія в маслі, 459 мг, 11,5 ммоль). Через 40 хвилин, додавали метилйодид (262 мкл, 4,21 ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Льодяну баню видаляли і вміст перемішували 3 години і потім гасили метанолом і концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим хлоридом амонію (2×), розсоллом, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією, елюювали гексани/метилтрет-бутиловий етер (5-25%) одержуючи 5-бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-N-(транс-4-метоксициклогексил)-6-метилпіримідин-4-амін (1,10 г, 73%).

НРМС (M + H)⁺: 293/295

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,11 - 1,22 (м, 2H) 1,47 - 1,58 (м, 2H) 1,78 - 1,87 (м, 2H) 1,97 - 2,07 (м, 2H) 2,26 (с, 6 H) 2,41 (с, 3 H) 3,04 - 3,14 (м, 1H) 3,23 (с, 3 H) 3,90 - 4,00 (м, 1H) 5,76 (с, 2H) 6,87 (д, J=8,34 Гц, 1H)

Приклад 65. 5-Бром-N4-(транс-4-метоксициклогексил)-6-метилпіримідин-2,4-діамін



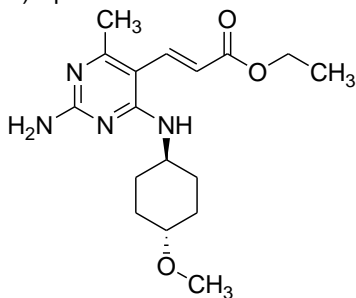
Розчин 5-бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-N-(транс-4-метоксициклогексил)-6-метилпіримідин-4-аміну (1,07 г, 2,72 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (945 мг, 13,6 ммоль) в 10:1 етанол:вода (27,5 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 7 годин, потім при кімнатній температурі протягом ночі. Доддали ще 0,5 ек. гідрохлориду гідроксиламіну і розчин кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ще 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/метанол

(0,5-3%) одержуючи 5-бром-N4-(транс-4-метоксициклогексил)-6-метилпіримідин-2,4-діамін (767 мг, 89%).

НРМС (M + H)⁺: 315/317

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,09 - 1,20 (м, 2H) 1,35 - 1,46 (м, 2H) 1,78 - 1,88 (м, 2H) 1,96 - 2,04 (м, 2H) 2,17 (с, 3 H) 3,03 - 3,14 (м, 1H) 3,23 (с, 3 H) 3,82 - 3,92 (м, 1H) 5,91 (д, J=8,34 Гц, 1H) 6,12 (с, 2H)

Приклад 66. (Е)-етил 3-(2-аміно-4-(транс-4-метоксициклогексил)аміно)-6-метилпіримідин-5-іл)акрилат

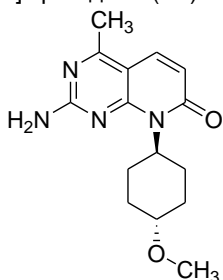


В закритій пробірці через розчин 5-бром-N4-(транс-4-метоксициклогексил)-6-метилпіримідин-2,4-діаміну (811 мг, 2,57 ммоль) і етилакрилату (559 мкл, 5,15 ммоль) в триетиламіні (25 мл) барботували аргон ~10 хвилин. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (297 мг, 0,257 ммоль), пробірку закривали і реакцію нагрівали при 130°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом (450 мл), промивали водою, 0,1 N хлорводневою кислотою, розсоллом, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/метанол (0-10%) одержуючи (Е)-етил 3-(2-аміно-4-(транс-4-метоксициклогексил)аміно)-6-метилпіримідин-5-іл)акрилат (674 мг, 78%).

НРМС (M + H)⁺: 335

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,09 - 1,20 (м, 2H) 1,24 (т, J=7,07 Гц, 3 H) 1,34 - 1,46 (м, 2H) 1,79 - 1,89 (м, 2H) 1,96 - 2,05 (м, 2H) 2,21 (с, 3 H) 3,03 - 3,12 (м, 1H) 3,23 (с, 3 H) 3,92 - 4,03 (м, 1H) 4,15 (к, J=7,07 Гц, 2H) 5,96 (д, J=15,92 Гц, 1H) 6,31 (д, J=8,08 Гц, 1H) 6,37 (с, 2H) 7,59 (д, J=15,92 Гц, 1H)

Приклад 67. 2-Аміно-8-(транс-4-метоксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



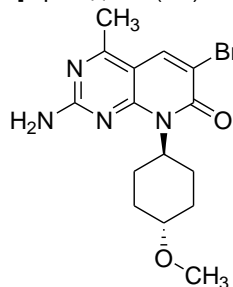
Розчин (Е)-етил 3-(2-аміно-4-(транс-4-метоксициклогексил)аміно)-6-метилпіримідин-5-іл)акрилату (674 мг, 2,02 ммоль), тіофену (621 мкл, 6,05 ммоль), 1,5-діазабіцикло[5.4.0]ундец-5-

ену (1,81 мл, 12,1 ммоль) і триетиламіну (1,69 мл, 12,1 ммоль) в N,N-диметилформаміді (15 мл) нагрівали в мікрохвильовці протягом 30 хвилин при 100°C потім на масляній бані при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш розводили метил-трет-бутиловим етером і промивали насиченим карбонатом натрію, розсоллом, 0,1 N хлорводневою кислотою, розсоллом, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Об'єднаний водний шар екстрагували дихлорметаном (2×). Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/метанол (0-5%) одержуючи 2-аміно-8-(транс-4-метоксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (482 мг, 83%).

НРМС (M + H)⁺: 289

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,14 - 1,25 (м, 2H) 1,45 - 1,55 (м, 2H) 2,05 - 2,14 (м, 2H) 2,46 (с, 3 H) 2,66 - 2,77 (м, 2H) 3,26 (с, 3 H) 3,29 - 3,33 (м, 1H) 4,97 - 5,61 (м, 1H) 6,14 (д, J=9,35 Гц, 1H) 7,11 (с, 2H) 7,82 (д, J=9,35 Гц, 1H)

Приклад 68. 2-Аміно-6-бром-8-(транс-4-метоксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

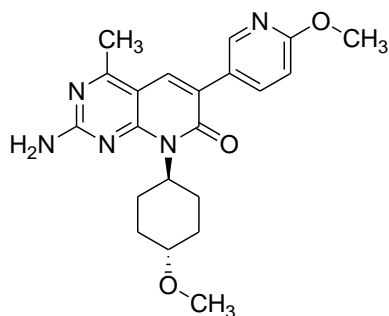


До розчину 2-аміно-8-(транс-4-метоксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (482 мг, 0,1,67 ммоль) в диметилформаміді (15 мл) додавали N-бромсукцинімід (300 мг, 1,69 ммоль). Після перемішування 1 годину при кімнатній температурі, розчин розводили метил-трет-бутиловим етером і промивали 50% карбонатом натрію (2×) і розсоллом. Об'єднані водні шари екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні розчини сушили (MgSO₄) фільтрували і концентрували. Тверду речовину розтирали з діетиловим етером одержуючи 2-аміно-6-бром-8-(транс-4-метоксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (594 мг, 97%).

НРМС (M + H)⁺: 367/369

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,15 - 1,26 (м, 2H) 1,49 - 1,59 (м, 2H) 2,06 - 2,15 (м, 2H) 2,49 (с, 3 H) 2,61 - 2,73 (м, 2H) 3,17 - 3,26 (м, 1H) 3,27 (с, 3 H) 5,15 - 5,67 (м, 1H) 7,26 (с, 2H) 8,34 (с, 1H)

Приклад 69. 2-Аміно-8-(транс-4-метоксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 179)

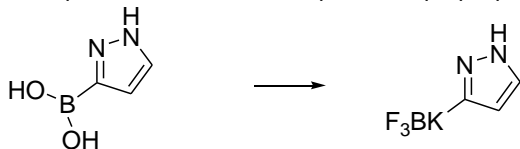


До колби, що містить 2-аміно-6-бром-8-((транс-4-метоксициклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (75 мг, 0,20 ммоль), 2-метокси-5-піридинборну кислоту (37,5 мг, 0,245 ммоль) і карбонат цезію, додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 1:1 в CH_2Cl_2 після чого 5:1 диметоксиетан:вода (3 мл, дегазували барботуючи аргон). Колбу закривали і нагрівали в мікрохвильовці протягом 30 хвилин при 100°C . Реакційну суміш концентрували і неочищений продукт очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/метанол (0-5%). Фракції, що містять бажаний продукт концентрували і тверді речовини розтирали з метил-трет-бутиловим етером одержуючи 2-аміно-8-((транс-4-метоксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (33 мг, 40%).

HPMC ($M + H$)⁺: 396

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 1,16 - 1,28 (м, 2H) 1,52 - 1,62 (м, 2H) 2,07 - 2,17 (м, 2H) 2,55 (с, 3 H) 2,72 - 2,83 (м, 2H) 3,26 (с, 3 H) 3,30 - 3,33 (м, 1H) 3,88 (с, 3 H) 5,30 - 5,63 (м, 1H) 6,84 (д, $J=8,59$ Гц, 1H) 7,17 (с, 2H) 7,98 (с, 1H) 8,00 (дд, $J=8,59$, 2,53 Гц, 1H) 8,42 (д, $J=2,53$ Гц, 1H)

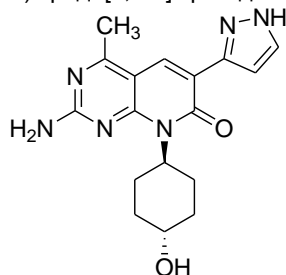
Приклад 70. Калію 1H-піразол-5-трифторборат



Суміш 1H-піразол-5-борної кислоти (150 мг, 1,34 ммоль) і гідрофториду калію (262 мг, 3,35 ммоль) в 1:3 метанол/вода (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш переносили до колби, колбу закривали і суміш нагрівали при 100°C на масляній бані 2 години, одержуючи розчин. Розчин охолоджували і концентрували. Тверді речовини суспендували в гарячому ацетоні, фільтрували і фільтрат концентрували одержуючи калію 1H-піразол-5-трифторборат (234 мг, 100%).

Приклад 71.

2-Аміно-8-((транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-6-(1H-піразол-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 186)

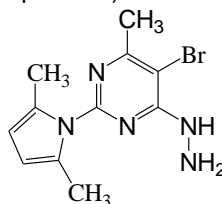


Через суміш 2-аміно-6-бром-8-((транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (100 мг, 0,283 ммоль), калію 1H-піразол-5-трифторборату (98,5 мг, 0,566 ммоль) і триетиламіну (197 мкл, 1,42 ммоль) в етанолі (3,0 мл) барботували аргон. Додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 1:1 в CH_2Cl_2 , колбу закривали і через суміш знову барботували аргон, потім нагрівали в мікрохвильовці протягом 30 хвилин при 100°C , потім 60 хвилин при 150°C . Реакційну суміш концентрували і очищали флеш хроматографією, елюювали 1:1 етилацетат:хлороформ/ 7 N аміак в метанолі (0,5-7%). Фракції, що містять бажаний продукт, об'єднували і концентрували і тверді речовини перекристалізували з метанол/хлороформ одержуючи 2-аміно-8-((транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-6-(1H-піразол-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (32 мг, 33%).

HPMC ($M + H$)⁺: 341

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 1,24 - 1,35 (м, 2H) 1,44 - 1,55 (м, 2H) 1,90 - 1,99 (м, 2H) 2,56 (с, 3 H) 2,73 - 2,84 (м, 2H) 3,50 - 3,62 (м, 1H) 4,62 (д, $J=4,04$ Гц, 1H) 5,12 - 5,74 (м, 1H) 6,93 (с, 1H) 7,14 - 7,26 (м, 2H) 7,62 (м, 1H) 8,34 (с, 1H) 12,97 (м, 1H)

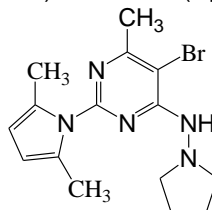
Приклад 72. 1-(5-Бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин-4-іл)гідазин



До пляшечки для мікрохвильовки додавали 5-бром-4-хлор-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин (4,95 г, 16,5 ммоль) і гідазин (0,57 мл, 18,1 ммоль), основу Хюніга (95,74 мл, 32,9 ммоль) і диметилацетамід (24 мл) при кт. Після нагрівання в мікрохвильовці протягом 30 хв при 100°C . Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску досуха і залишок розтирали з 1:1 етилацетат:метанол одержуючи бажаний продукт як білу тверду речовину масою 2820 мг. Матковий розчин очищали колонковою хроматографією, елюювали 30% EtOAc:Гексан, одержуючи додаткову порцію бажаного продукту. Обидві порції об'єднували одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину масою 3620 мг, 74%.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 2,30 (с, 6 H) 2,51 (с, 3 H) 5,79 (с, 2H)

Приклад 73. 5-Бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метил-N-(піролідин-1-іл)піримідин-4-амін

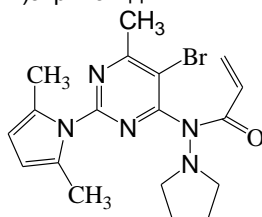


До колби додавали 1-(5-бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин-4-іл)гідазин (100 мг, 0,34 ммоль), 1,4-дибромбутан (0,04 мл, 0,37 ммоль), основу Хюніга (0,18 мл, 1,01 ммоль) і

DMAC (1,0 мл) при КТ. Після нагрівання при 60°C протягом ночі, реакційну суміш охолоджували до КТ і розводили EtOAc (2 мл), білу тверду речовину фільтрували і матковий розчин концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією, елюювали 30% EtOAc:гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку масою 76 мг, 64%

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 1,78 (ддд, J=6,95, 3,41, 3,28 Гц, 4 Н) 2,15 (с, 6 Н) 2,41 (с, 3 Н) 2,85 - 2,92 (м, 4 Н) 5,67 (с, 2Н)

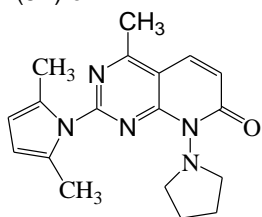
Приклад 74. N-(5-Бром-2-(2,5-диметил-1Н-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин-4-іл)-N-(піролідин-1-іл)акриламід



До реакційного розчину 5-бром-2-(2,5-диметил-1Н-пірол-1-іл)-6-метил-N-(піролідин-1-іл)піримідин-4-аміну (3,14 г, 8.97 ммоль) в безводному метиленхлориді (120 мл) і основі Хюніга (4,68 мл) повільно по краплям при КТ додавали розчин акрилоїлхлориду (0,80 мл, 9,86 ммоль) в метиленхлориді (30 мл). Після перемішування при КТ протягом 60 хв, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок очищали на колонці 120g, елюювали 40% етилацетат:гексан, одержуючи вказаний в заголовку продукт масою 3,5 г, біла тверда речовина, 97%

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,72 - 1,77 (м, 4 Н) 2,28 (с, 6 Н) 2,70 (с, 3 Н) 3,17 - 3,20 (м, 4 Н) 5,79 (д, J=11,12 Гц, 1Н) 5,85 (с, 2Н) 6,30 (дд, J=17,18, 2,02 Гц, 1Н) 6,75 (шс, 1Н)

Приклад 75. 2-(2,5-Диметил-1Н-пірол-1-іл)-4-метил-8-(піролідин-1-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он

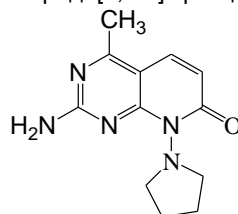


До пробірки для мікрохвильовки додавали N-(5-бром-2-(2,5-диметил-1Н-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин-4-іл)-N-(піролідин-1-іл)акриламід (2,0 г, 4,95 ммоль), карбонат срібла (2,73 г, 9,89 ммоль) і безводний ТГФ (100 мл). Через реакційну суспензію барботували азот 2 хв і потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (286 мг, 0,25 ммоль). Після перемішування при 70°C н масляній бані 3 г, реакційну суміш охолоджували до КТ і розводили 20 мл розсолу. Після перемішування при КТ 5 хв, реакційну суміш фільтрували через шар целіту. Залишок промивали етилацетатом. Шари розділяли. Органічний шар промивали розсолу 20 мл, сушили карбонатом калію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою

хроматографією, елюювали 40% етилацетат:гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку масою 480 мг, 30%.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 2,01 - 2,13 (м, 4 Н) 2,39 (с, 6 Н) 2,80 (с, 3 Н) 3,32 - 3,39 (м, 4 Н) 5,86 (с, 2Н) 6,72 (д, J=9,85 Гц, 1Н) 8,15 (д, J=9,60 Гц, 1Н)

Приклад 76. 2-Аміно-4-метил-8-піролідин-1-ілпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он

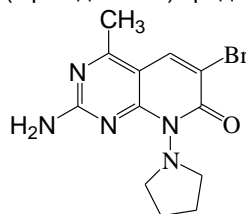


До пляшечки для мікрохвильовки додавали 2-(2,5-диметил-1Н-пірол-1-іл)-4-метил-8-(піролідин-1-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он (530 мг, 1,64 ммоль), гідроксиаміну гідрохлорид (1,14 г, 16,4 ммоль), етанол (20 мл) і воду (2,92 мл). Колбу закривали і кип'ятили при 100°C. Через 3 г, реакційну суміш концентрували досуха при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією, елюювали 10% 7N NH₃ в MeOH:CHCl₃ одержуючи бажаний продукт масою 296 мг, 74%.

HPMC (M + H)⁺: 246,1

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,90 - 2,00 (м, 4 Н) 2,47 (с, 3 Н) 3,16 - 3,24 (м, 4 Н) 6,20 (д, J=9,60 Гц, 1Н) 7,21 (шс, 2Н) 7,84 (д, J=9,60 Гц, 1Н)

Приклад 77. 2-Аміно-6-бром-4-метил-8-(піролідин-1-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он

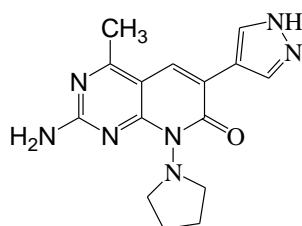


До суспензії 2-аміно-4-метил-8-піролідин-1-ілпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-ону (22,0 мг, 0,09 ммоль) в безводному ДМФА (1,0 мл) і CCl₄ (1,0 мл) додавали дві краплі бромиду через шприц при КТ. Після перемішування при КТ 3 хв, до реакційної суміші додавали TEA (0,08 мл). Після перемішування 1,5 г при КТ, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією, елюювали 10% 7N NH₃ в MeOH:CHCl₃ одержуючи вказану в заголовку сполуку 13,0 мг масою 25 мг 45%

PXMC (XIAT +) 324,0

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 2,02 - 2,14 (м, 4 Н) 2,57 (с, 3 Н) 3,32 - 3,38 (м, 4 Н) 8,36 (с, 1Н)

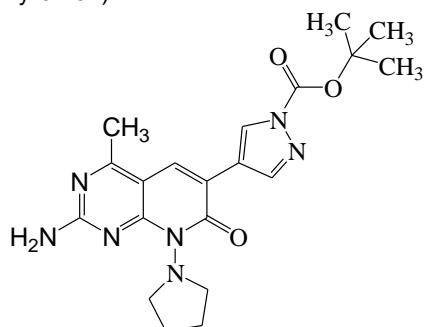
Приклад 78. 2-Аміно-4-метил-6-(1Н-піразол-4-іл)-8-(піролідин-1-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он (Сполука 193)



До колби додавали 2-аміно-6-бром-4-метил-8-(піролідін-1-іл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-он (21,0 мг, 0,06 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо-ролан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (20,9 мг, 0,07 ммоль), карбонат калію (25,6 мг, 0,19 ммоль) в DMAС (1,20 мл):H₂O (0,1 мл). Реакційну суміш дегазували по черзі N₂ і вакуум. До реакційної суміші додавали PdCl₂(PPh₃)₂ (4,3 мг). Після нагрівання в мікрохвильовці протягом 60 хв при 100°C, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонкою з оберненою фазою, елюювали ацетонітрил:0,1% оцтова кислота у воді одержуючи вказану в заголовку сполуку масою 2,5 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): 2,07 - 2,18 (м, 4 Н) 2,66 (с, 3 Н) 3,35 - 3,46 (м, 4 Н) 8,18 (с, 1Н) 8,28 (шс, 2Н)

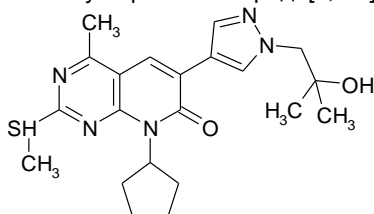
Приклад 79. Трет-бутил-4-(2-аміно-4-метил-7-оксо-8-(піролідін-1-іл)-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (Сполука 192)



Цю сполуку одержували з реакції прикладу 78, масою 3,1 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): 1,58 (с, 9 Н) 2,00 - 2,05 (м, 4 Н) 2,57 (с, 3 Н) 3,27 - 3,34 (м, 4 Н) 8,07 (с, 1Н) 8,21 (с, 1Н) 8,32 (с, 1Н)

Приклад 80. 8-Циклопентил-6-[1-(2-гідрокси-2-метилсульфаніл)-1H-піразол-4-іл]-4-метил-2-метилсульфаніл-8H-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он



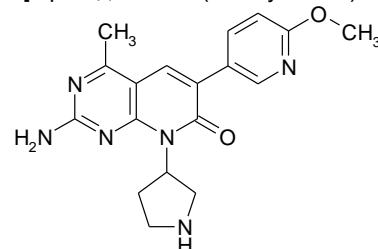
До розчину 8-Циклопентил-4-метил-2-метилсульфаніл-6-(1H-піразол-4-іл)-8H-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону (100 мг, 0,29 ммоль) в 5 мл ДМСО додавали 2,2-Диметил-оксиран (0,03 мл, 1,20 ек.) і карбонат калію (40,5 мг, 1,00 ек.) під азотом. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через дві години реакція припиня-

лась. Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 30 хв. Утворювався якийсь продукт. Нагрівання продовжували 1 годину. Вихідний матеріал зникав. Реакційну суміш розділяли в ЕА/розсіл. ЕА шар сушили і концентрували. Його ще очищали хроматографією (10% MeOH/DCM). Одержували 15 мг продукту з виходом 12%.

РХМС: 414,20 (ЕС+)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ м.ч. 8,19 (1Н, с) 7,77 (2Н, д, J=20,72 Гц) 7,48 (1Н, т) 5,78 - 5,96 (1Н, м) 3,92 (2Н, с) 2,54 (3Н, с) 2,43 (3Н, д, J=1,26 Гц) 2,21 (2Н, с) 1,91 (2Н, с) 1,70 (2Н, с) 1,52 (2Н, с) 1,01 (6 Н, с)

Приклад 81. 2-Аміно-6-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-8-піролідін-3-іл-8H-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он (Сполука 247)

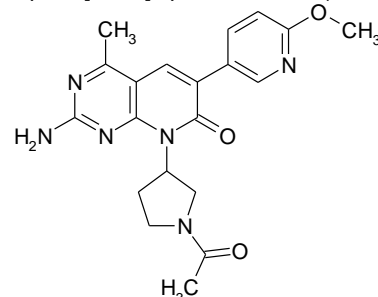


TFA (0,56 мл, 10 ек.) додавали до розчину 3-[2-Аміно-6-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-7-оксо-7H-піридо[2,3-*d*]піримідин-8-іл]-піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (328 мг, 0,725 ммоль) в 2 мл дихлорметану при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакція завершувалась і розчинник видаляли. Залишок розділяли в ЕА/нас. бікарбонат натрію. ЕА шар сушили і концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину (237 мг, 92,8% вихід).

РХМС: 353,20 (ЕС+)

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч. 8,46 (1Н, д, J=2,53 Гц) 8,07 (1Н, с) 8,02 (1Н, дд, J=8,72, 2,40 Гц) 7,39 (2Н, шс) 6,87 (1Н, д, J=8,59 Гц) 6,23 - 6,43 (1Н, м) 3,88 (3Н, с) 3,63 - 3,77 (2Н, м) 3,36 - 3,45 (2Н, м) 3,14 - 3,26 (1Н, м) 2,58 (3Н, с) 2,24 - 2,37 (2Н, м)

Приклад 82. 8-(1-ацетил-піролідін-3-іл)-2-аміно-6-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-8H-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он (Сполука 248)



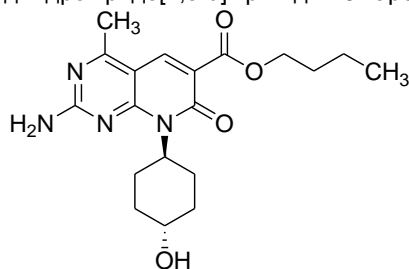
До розчину 2-Аміно-6-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-8-піролідін-3-іл-8H-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону (100 мг, 0,284 ммоль) в 5 мл ДМФА додавали оцтову кислоту (17 мг, 1,0 ек.), НАТУ (108 мг, 1,0 ек.), і ТЕА (0,04 мл, 1,0 ек.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розділяли в

ЕА/розсіл. ЕА шар промивали бікарбонатом натрію і розсоллом, сушили і концентрували. Залишок ще очищали хроматографією (10% MeOH/DCM і 0,5% TEA) одержуючи вказану в заголовку сполуку (37 мг, 31% вихід).

РХМС: 395,20 (EC+)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,44 (1H, c) 7,94 - 8,12 (2H, м) 7,23 (2H, шс) 6,85 (1H, д, J=8,59 Гц) 6,07 - 6,41 (1H, м) 3,83 - 4,08 (4 H, м) 3,47 - 3,81 (3H, м) 2,62 - 2,82 (4 H, м) 2,53 - 2,62 (3H, м) 2,02 - 2,23 (1H, м)

Приклад 83. Бутил-2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксилат

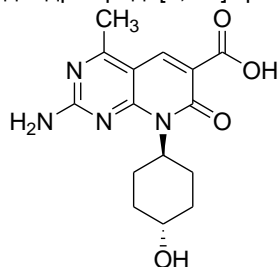


У пляшечку для мікрохвильовки завантажували Mo(CO)₆ (264 мг, 1,0 ммоль), паладацикл Херменна (23 мг, 0,025 ммоль), [(t-Bu)₃PH]BF₄ (15 мг, 0,050 ммоль), 2-аміно-6-бром-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (353 мг, 1,0 ммоль), ДМФА (5 мл) і бутанол (5 мл). Додавали DBU (412 мл, 3,0 ммоль), після чого швидко закривали пляшечку на повітрі. Пляшечку потім нагрівали при 120 °C при мікрохвильовому випромінюванні 30 хвилин. Після охолодження, реакційну суміш суспендували з водою і фільтрували. Осад промивали ефіром і сушили одержуючи 253 мг бутил 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату.

НРМС (M + H)⁺: 375

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 0,93 (т, J=7,33 Гц, 3 H) 1,24 - 1,33 (м, 2H) 1,37 - 1,49 (м, 4 H) 1,58 - 1,69 (м, 3 H) 1,92 (дд, J=10,74, 3,41 Гц, 3 H) 2,52 (с, 3 H) 3,47 (с, 1H) 3,54 (с, 1H) 4,18 (т, J=6,69 Гц, 2H) 4,61 (д, J=4,55 Гц, 1H) 7,51 (с, 2H) 8,31 (с, 1H)

Приклад 84. 2-Аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота



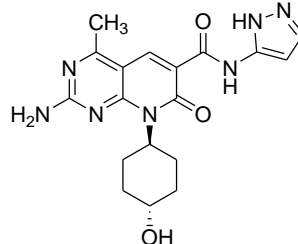
1M розчин LiOH в H₂O (0,81 мл, 0,81 ммоль) додавали до суспензії бутил 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату (0,25 г, 0,68 ммоль) в ТГФ (7 мл) і MeOH (2 мл). Через 2,5 г, додавали DCM, EtOH, воду, розсіл, целіт і 0,7

мл 1 M HCl. Суміш фільтрували. Органічний шар відокремлювали і концентрували на роторному випарнику одержуючи 0,25 г 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти.

НРМС (M + H)⁺: 319

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,15 - 1,36 (м, 3 H) 1,57 (д, J=11,12 Гц, 2H) 1,56 (шс, 1H) 1,94 (т, J=9,73 Гц, 2H) 2,62 (с, 3 H) 2,67 (шс, 1H) 3,55 (шс, 1H) 4,69 (шс, 1H) 7,92 (д, J=8,59 Гц, 1H) 7,89 (д, J=2,78 Гц, 1H) 8,68 (с, 1H) 14,14 (шс, 1H)

Приклад 85. 2-Аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-7-оксо-N-1H-піразол-5-іл-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід (Сполука 251)

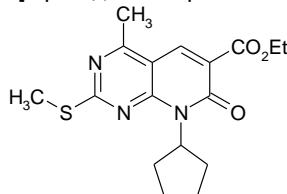


HATU (105 мг, 0,28 ммоль) додавали до суміші 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти (80 мг, 0,25 ммоль), ДМФА (2,5 мл) і TEA (38 мкл, 0,28 ммоль). Через 5 хв. додавали розчин 1H-піразол-5-аміну (46 мг, 0,55 ммоль) в ДМФА (0,55 мл). Через 19 годин суміш розводили водою (~10 мл), центрифугували і декантували. До осаду ще додавали воду і процедуру повторювали. Одержаний осад суспендували в суміші DCM і метанолу і концентрували на роторному випарнику одержуючи 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-7-оксо-N-1H-піразол-5-іл-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід (35 мг, 37%).

НРМС (M + H)⁺: 384

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,31 (к, J=12,13 Гц, 2H) 1,56 (д, J=9,85 Гц, 2H) 1,96 (д, J=8,34 Гц, 2H) 2,61 (шс, 3 H) 2,64 - 2,84 (м, 2H) 3,58 (шс, 1H) 4,66 (шс, 1H) 5,54 (шс, 1H) 6,65 (с, 1H) 7,71 (д, J=5,81 Гц, 1H) 7,67 (шс, 2H) 8,79 (с, 1H) 11,90 (с, 1H)

Приклад 86. 8-Циклопентил-4-метил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоної кислоти етиловий естер



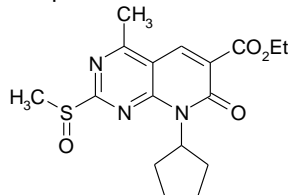
Розчин 4-циклопентиламіно-6-метил-2-метилсульфаніл-піримідин-5-карбальдегіду (20,8 г, 0,083 моль), піперидину (8,2 мл) і AcOH (9,4 мл) в діетиловому естері маленової кислоти (150 мл) перемішували при 130 °C 72 години. ТШХ (петролейний ефір/EtOAc 4:1) показала, що половина вихідного матеріалу використана. Реакційну суміш

потім концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, петролейний ефір/EtOAc 4:1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,3 г, 39,4%) як жовту тверду речовину.

НРМС: 348 (M+H)⁺.

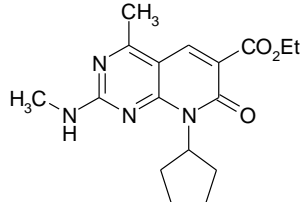
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,38 (с, 1H), 5,96-5,91 (м, 1H), 4,38-4,32 (к, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,31-2,28 (м, 2H), 2,04-2,00 (м, 2H), 1,83-1,75 (м, 2H), 1,62-1,58 (м, 2H), 1,36-1,32 (т, 3H)

Приклад 87. 8-Циклопентил-2-метансульфініл-4-метил-7-оксо-7,8-дигідро-піридо[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер



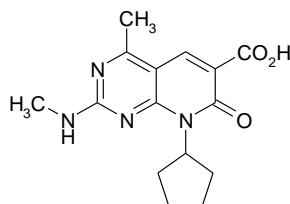
До розчину, що перемішується, сполуки 86 (17,0 г, 0,049 моль) в CHCl₃ (200 мл) порціями додавали m-CPBA (11,0 г, 0,050 моль) при 10 °С. Після додавання, одержану суміш перемішували при кімнатній температурі 2 годин. ТШХ (петролейний ефір/EtOAc 2:1) показала повне використання вихідного матеріалу. Реакційну суміш потім послідовно промивали насиченим водним Na₂SO₃ (100 мл×3), насиченим водним NaHCO₃ (100 мл) і розсоллом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку (16,0 г, 90,0%) як жовту тверду речовину.

Приклад 88. 8-Циклопентил-4-метил-2-метиламіно-7-оксо-7,8-дигідро-піридо[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер



Розчин прикладу 87 (16,0 г, 0,044 моль), метиламіну (10,15 г, 0,088 моль, 27% в EtOH), Et₃N (8,9 г, 0,088 моль) і каталітичної кількості ДМФА в ацетонітрилі (60 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 48 годин під N₂. ТШХ (петролейний ефір/EtOAc 1:2) показала, що вихідний матеріал повністю використано. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, петролейний ефір/EtOAc від 15:1 до 4:1) одержуючи неочищений продукт. Перекристалізація з CH₂Cl₂/петролейний ефір (10 мл/150 мл) давала чисту вказану в заголовку сполуку (10,5 г, 72,2%) як білу тверду речовину.

Приклад 89. 8-Циклопентил-4-метил-2-метиламіно-7-оксо-7,8-дигідро-піридо[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота

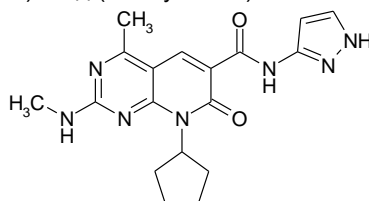


Розчин прикладу 88 (10,5 г, 0,032 моль) і LiOH·H₂O (2,67 г, 0,064 моль) в EtOH (350 мл) і воді (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ (петролейний ефір/EtOAc 1:2) показала повне використання вихідного матеріалу. EtOH видаляли у вакуумі і залишок підкислювали до pH ~ 5 використовуючи 1 N водний HCl (20 мл). Одержану суміш фільтрували. Залишок промивали петролейним ефіром (100 мл×3) і сушили у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,53 г, 68,0%) як білу тверду речовину.

НРМС: 303 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,59 (с, 1H), 8,12-7,87 (д, 1H), 6,00-5,97 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,61-2,56 (д, 3H), 2,31-2,17 (м, 2H), 2,05-1,90 (м, 2H), 1,83-1,70 (м, 2H), 1,70-1,52 (м, 2H)

Приклад 90. 8-Циклопентил-4-метил-2-метиламіно-7-оксо-7,8-дигідро-піридо[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (1H-піразол-3-іл)-амід (Сполука 250)

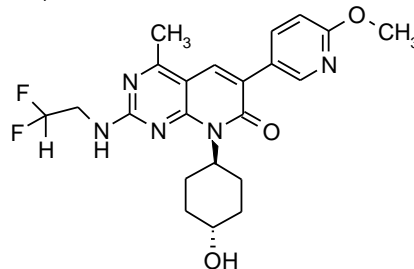


До 110 мкл 0,1 М розчину прикладу 89 в ДМФА в пробірці для тестування (10 × 95 мм) додавали 100 мкл 0,1 М розчину 3-амінопіразолу в ДМФА після чого по 110 мкл 0,1 М розчину НАТУ і триетиламіну, відповідно. Реакційну суміш перемішували при 80 °С 8 г. Після видалення розчинника у вакуумі, залишок розводили 1,2 мл ДМСО і піддавали ВЕРХ очищенню одержуючи вказану в заголовку сполуку.

НРМС: 368 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) □: □11,89 (с, 1H) 8,78 (с, 1H) 8,11 (с, 1H) 7,63 (с, 1H) 6,64 (с, 1H) 5,95 - 6,05 (м, 1H) 2,92 (с, 3 H) 1,96 - 2,14 (м, 2H) 1,74 - 1,94 (м, 2H) 1,54 - 1,74 (м, 2H).

Приклад 91. 2-(2,2-Дифторетиламіно)-8-(4-гідроксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 275)



До розчину 2-аміно-8-(4-гідроксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-

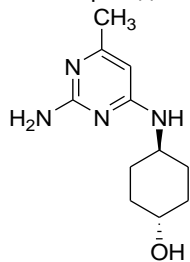
d]піримідин-[7(8H)-ону (50 мг, 0,13 ммоль) в безводному DMA (1,0 мл) при кімнатній температурі додавали 1М розчин трет-бутоксиду калію в ТГФ (0,14 мл). Після перемішування при КТ 1 годину, до реакційної суміші додавали 1-бром-2,2-дифторетан (20,9 мг, 0,14 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі 16 г і 4,5 г при 80 °С реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і додавали 1М розчин трет-бутоксиду калію в ТГФ (0,16 мл) і 1-бром-2,2-дифторетан (41,8 мг, 0,28 ммоль). Після перемішування при 80 °С протягом 16 г, до реакційної суміші додавали ще 1М розчин трет-бутоксиду калію в ТГФ (0,1 мл) і 1-бром-2,2-дифторетан (62,7 мг, 0,42 ммоль). Після перемішування при 80 °С протягом 16 г, до реакційної суміші додавали ще 3 ек. 1М розчину трет-бутоксиду калію в ТГФ і 3 ек. 1-бром-2,2-дифторетану. Після нагрівання в мікрохвильовці 20 хв при 120 °С, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили ДМСО, осад видаляли фільтруванням. Фільтрат об'єднували і очищали використовуючи колонку з оберненою фазою, елюювали ацетонітрилом (0,1% оцтової кислоти) і водою (0,1% оцтової кислоти) одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину масою 14,6 мг.

РХМС (ХІАТ+1) 446,3.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): 1,38 - 1,54 (м, 2H) 1,61 - 1,76 (м, 2H) 2,04 - 2,15 (м, 2H) 2,84 (шс, 2H) 3,63 - 3,72 (м, 1H) 3,86 (т, J=14,53 Гц, 2H) 3,94 (с, 3H) 5,58 (шс, 1H) 6,05 (т, J = 56,08 Гц, 1H) 6,82 (д, J=8,59 Гц, 1H) 7,91 - 7,99 (м, 2H) 8,33 - 8,41 (м, 1H).

Приклад 92. транс-4-(2-Аміно-5-йод-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанол

Стадія 1: Синтез транс-4-(2-аміно-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанолу



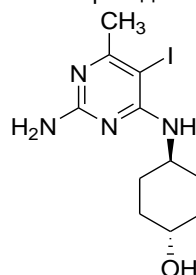
Суспензію суміші 2-аміно-4-хлор-6-метилпіримідину (144 г, 1,0 моль), транс-4-аміноциклогексанолу (140 г, 1,2 моль), АсОН (5 мл) у воді (0,6 л) нагрівали при 99 °С в 3,0 л колбі. Через 6 г при цій температурі, до реакційної суміші додавали ацетат натрію (82,0 г, 1 моль). Через 48 г, при цій же температурі додавали вод. NaOH (50 мл, 10 N). Реакційну суміш нагрівали при 99 °С протягом 2 днів. Реакцію можна зупинити якщо 2-аміно-4-хлор-6-метилпіримідину менше ніж 2% за ВЕРХ. Як реакція протікає повільно до реакційної суміші можна ще додати порцію вод. NaOH доки рН є ~ 7 - 8. Реакційну суміш потім нейтралізували бікарбонатом натрію і охолоджували до 0 °С. Фільтрування давало транс-4-(2-аміно-6-

метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанол (~85%). Вологий матеріал використовували на наступній стадії.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,14 - 1,24 (м, 4 H) 1,77 - 1,86 (м, 4 H) 1,97 (с, 3 H) 3,35 - 3,40 (м, 1H) 3,57 - 3,69 (м, 1H) 4,52 (д, J=4,55 Гц, 1H) 5,53 (с, 1H) 5,73 (с, 2H) 6,43 (д, J=4,29 Гц, 1H)

(M+H)⁺ 223

Стадія 2: Синтез транс-4-(2-аміно-5-йод-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанол



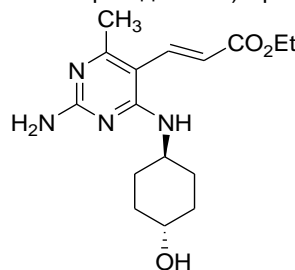
До суспензії (1R,4R)-4-(2-аміно-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанолу (58 г, 0,26 моль) у воді (0,5 л) повільно декілька годин при 10 °С додавали 1,0 еквівалент N-йодсукциніміду (59 г, 0,26 моль). Після перемішування при 10 °С протягом 4 г, реакційну суміш перемішували протягом ночі і нагрівали при 40 °С протягом декількох годин. Суспензію потім охолоджували до кт, гасили NaHSO₃. Додавали 0,8 екв. NaOH (сукцинімід натрію) і продукт фільтрували одержуючи 100 г вологого продукту. Продукт очищали суспендуванням в т-бутилметиловому етері і перекристалізацією в 100 мл метанолу і сушили одержуючи чистий транс-4-(2-аміно-5-йод-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанол (65 г, 72% вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,10 - 1,45 (м, 4 H) 1,74 - 1,90 (м, 4 H) 2,21 (с, 3 H) 3,34 - 3,43 (м, 1H) 3,79 - 3,91 (м, 1H) 4,55 (д, J=4,55 Гц, 1H) 5,40 (д, J=8,34 Гц, 1H) 6,11 (с, 2H)

(M+H)⁺ 349

Приклад 93: 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 152)

Стадія 1: Одержання (Е)-етил 3-(2-аміно-4-(транс-4-гідроксициклогексил)аміно)-6-метилпіримідин-5-іл)акрилату



Матеріали:

транс-4-(2-аміно-5-йод-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанол	35 г, 0,1 моль, 1,0 ек.
Етилакрилат (FW = 100, d = 0,918)	22 мл, 0,2 моль, 2,0 ек.
Ацетат паладію (FW = 224,5)	675 мг, 3 ммоль, 0,03 ек.
Триетиламін (FW = 101, d = 0,726)	28 мл, 0,2 моль, 2,0 ек.
ДМФА	80 мл

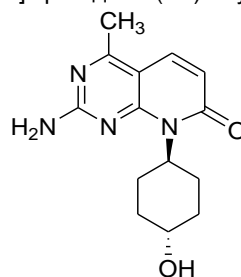
Методика:

1. Прилаштовували на 500 мл, 3-горлу круглодонну колбу нагрівальний кожух, механічну мішалку, воронку для додавання, термopару і ввід азоту.

2. Завантажували у колбу транс-4-(2-аміно-5-йод-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанол (35 г), ДМФА (80 мл), ацетат паладію (675 мг), етилацетат (22 мл) і триетиламін (28 мл) і реакцію нагрівали при перемішуванні при ~ 90 °C протягом 6 годин. ВЕРХ аналіз показав зникнення вихідного матеріалу і реакцію завершували. Реакційну суміш фільтрували через вугілля, целіт і Сліцикл для видалення більшої частини чорного паладію. Екстракцію фільтрату з гептаном (2×100 мл) видаляли залишковий етилацетат і триетиламін. ДМФА фракцію піддавали Ротова перегонці для видалення етилакрилату. ДМФА розчин, що залишив-

ся, (~ 150 мл) використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2: Одержання 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону



Матеріали:

Розчин 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону	150 мл розчину, 1,0 ек.
PhSNa (FW = 132)	13,2 г, 0,1 моль, 1,0 ек.
PhSH (FW = 110, d = 1,078)	11 мл, 0,1 моль, 1,0 ек.
DBU (FW = 152, d = 1,018)	61 мл, 0,4 моль, 4,0 ек.
Діізопропілетиламін (FW = 129,24, d = 0,782)	100 мл, 0,6 моль, 6,0 ек.
Диметилформамід	100 мл

Методика:

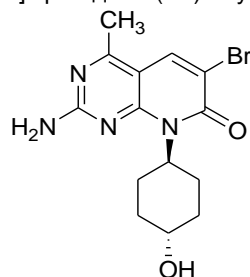
1. Споряджували 500 мл 3-горлу круглодонну колбу механічною мішалкою, воронкою для додавання, термopарою, вводом азоту і дистиляційним набором з нагрівальним кожухом.

2. Завантажували у колбу ДМФА розчин з останньої стадії, PhSNa (13,2 г), PhSH (11 мл), DBU (61 мл), Діізопропілетиламін і ДМФА (100 мл). Реакційну суміш нагрівали при 110 °C протягом 3 годин. ВЕРХ аналіз показав використання вихідного матеріалу і реакцію завершували.

3. ДМФА розчин концентрували у високому вакуумі (5 псі) при 55 °C одержуючи ~ 150 мл розчину, який промивали 500 мл т-бутилметилового етеру. Етерний шар відокремлювали. До реакційної суміші додавали 100 мл MeOH, 600 мл води і 300 мл толуолу, перемішували протягом ночі на повітрі. Фільтрування давало вологий неочищений продукт 2-аміно-8-((1R,4R)-4-гідроксициклогексил)-

4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он, який безпосередньо використовували на наступній стадії (16 г, 50%, неочищеного)

Стадія 3: Одержання 2-аміно-6-бром-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону



Матеріали:

2-аміно-8-((1R,4R)-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (FW = 321)	11,0 г, 34 ммоль, 1,0 ек.
N-бромсукцинімід (FW = 178)	9,2 г, 52 ммоль, 1,2 ек.
Ацетонітрил/вода (1:1)	200 мл

Методика:

1. Споряджували 500 мл круглодонну колбу магнітною мішалкою.

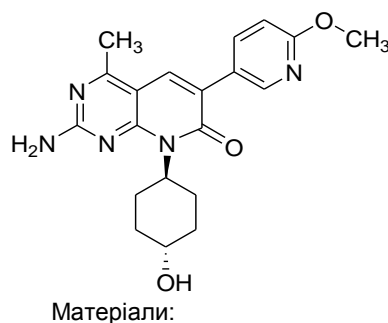
2. До розчину 2-аміно-8-((1R,4R)-4-

гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (11,0 г, 34 ммоль) в 1:1 ацетонітрил/вода (200 мл) додавали N-бромсукцинімід (9,2 г, 52 ммоль). Після перемішу-

вання 6 годин при кімнатній температурі розчин концентрували. Фільтрування давало неочищений продукт.

3. Неочищений продукт суспендували в 50 мл т-бутилметилового етеру. Фільтрування давало 2-аміно-6-бром-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он з високою чистотою (~8 г, 70%).

Стадія 4: Одержання 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (Сполука 152)



2-аміно-6-бром-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (FW = 353,21)	13,2 г, 37,38 ммоль, 1,0 ек.
6-метоксипіридин-3-ілборна кислота (FW = 152,94)	7,15 г, 46,7 ммоль, 1,25 ек.
Cs ₂ CO ₃ (FW = 325,8)	36,5 г, 112,14 ммоль, 3,0 ек.
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (FW = 816,6)	916 мг, 1,12 ммоль, 0,03 ек.
1,2-диметоксиетан (DME)/вода	240 мл/50 мл

Методика:

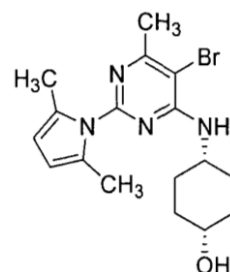
1. Споряджували 1 л 3-горлу круглодонну колбу нагрівальним манжетом, механічною мішалкою, холодильником, трубкою з осушником, термометром і вводом азоту.

2. Завантажували у колбу 2-аміно-6-бром-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (13,2 г), 6-метоксипіридин-3-ілборну кислоту (7,15 г), Cs₂CO₃ (36,5 г), PdCl₂(PPh₃)₂ (916 мг) і 1,2-диметоксиетан (DME)/вода (240 мл/50 мл), реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником при 80 °C протягом 2 годин. ВЕРХ аналіз показав зникнення вихідного матеріалу і реакцію завершували.

3. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Фільтруванням видаляли нерозчинні неорганічні солі. Неорганічний фільтрувальний залишок швидко промивали гарячим ТГФ, об'єднували з фільтратом. Водний шар відокремлювали і екстрагували ТГФ. ТГФ упарювали і додавали сухий етанол і потім упарювали одержуючи темну тверду речовину. Тверду речовину розчиняли в 400 мл ТГФ і нагрівали при 80 °C з 60 г Силіциклу. Фільтрування і концентрування ТГФ давало неочищений кінцевий продукт.

4. Неочищений продукт (12,0 г) суспендували в 20 мл ТГФ і 150 мл метанолу і потім нагрівали із зворотнім холодильником протягом 30 хв. Зразок залишали повільно охолоджуватись до 23 °C протягом ночі. Тверді речовини збирали фільтруванням і сушили при 55 °C при високому вакуумі одержуючи 9,0 г 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (Сполука 152). Чистоту сполуки підтверджували ВЕРХ, до 94%.

Приклад 94. цис-4-(5-Бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексаном

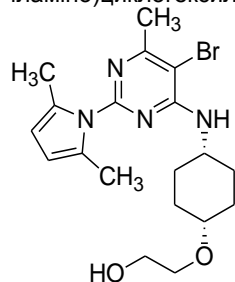


Суміш 5-бром-4-хлор-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідину (5,00 г, 17,0 ммоль), гідрохлориду цис-4-аміноциклогексанолу (2,77 г, 18,3 ммоль) і діізопропілетиламіну (8,69 мл, 49,9 ммоль) в диметилацетаміді (60,0 мл) нагрівали при 160°C в закритій пробірці протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і залишок очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/метанол (0-3%). Об'єднані фракції, що містять бажаний продукт, концентрували. Одержану смолу розчиняли в метил-трет-бутиловому етері (450 мл) і розчин промивали 50% розсолом, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку як оранжеву піну (5,53 г, 88%).

(M+H)⁺ 379, 381

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,46 - 1,57 (м, 4 H) 1,59 - 1,69 (м, 2H) 1,79 - 1,90 (м, 2H) 2,25 (с, 6 H) 2,41 (с, 3 H) 3,77 (д, J=2,27 Гц, 1H) 3,90 - 4,00 (м, 1H) 4,40 (д, J=2,78 Гц, 1H) 5,75 (с, 2H) 6,74 (д, J=8,08 Гц, 1H)

Приклад 95. 2-цис-4-(5-Бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанолю



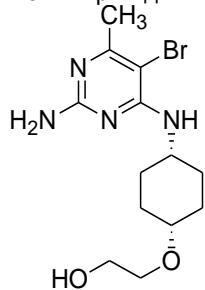
До охолодженого (0°C) розчину цис-4-(5-бром-

2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексанолу (2,50 г, 6,59 ммоль) в диметилформаміді (17,0 мл) додавали гідрід натрію (60% дисперсія в маслі, 527 мг, 13,2 ммоль). Через 2,5 г при 0°C по краплям протягом 1 г додавали розчин 1,3,2-діоксатіолан-2,2-діоксану (1,23 г, 9,89 ммоль) в диметилформаміді (7,0 мл). Після перемішування 0°C протягом ночі додавали ще 4 ек. гідриду натрію після чого 1,3,2-діоксатіолан-2,2-діоксан 0,25 ек. порціями кожні 15 хв до 2,25 ек. Реакцію гасили метанолом і концентрували. Залишок потім розводили 1,4-діоксаном (200 мл) і водою (5,0 мл). Додавали п-толуолсульфонову кислоту (9 ммоль) і суміш нагрівали при 40°C протягом 1,5 годин. Розчин охолоджували до 0°C і додавали насичений бікарбонат натрію. Розводили водою (100 мл) і екстрагували дихлорметаном (3 × 500 мл). Об'єднані органічні розчини промивали розсолем (150 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією, елюювали гексани/метил-трет-бутиловий етер (15-75%) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,27 г, 45%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,40 - 1,50 (м, 2H) 1,51 - 1,61 (м, 2H) 1,72 - 1,80 (м, 2H) 1,80 - 1,88 (м, 2H) 2,26 (с, 6H) 2,41 (с, 3H) 3,39 (т, J=5,43 Гц, 2H) 3,48 - 3,57 (м, 3H) 3,94 - 4,03 (м, 1H) 4,50 (т, J=5,56 Гц, 1H) 5,75 (с, 2H) 6,80 (д, J=8,08 Гц, 1H)

(M+H)⁺ 424

Приклад 96. 2-(цис-4-(2-Аміно-5-бром-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексикокси)етанол

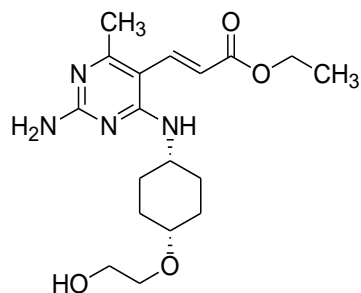


Розчин 2-(цис-4-(5-бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексикокси)етанолу (1,23 г, 2,91 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (1,01 г, 14,5 ммоль) в 10:1 етанол:вода (22,0 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і залишок очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/7 N аміак в метанолі (0-4%) одержуючи вказану в заголовку сполуку (697 мг, 70%).

(M+H)⁺ 345, 347

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,41 - 1,50 (м, 2H) 1,51 - 1,60 (м, 2H) 1,60 - 1,70 (м, 2H) 1,72 - 1,81 (м, 2H) 2,17 (с, 3H) 3,38 (т, J=5,43 Гц, 2H) 3,44 - 3,47 (м, 1H) 3,49 (к, J=5,39 Гц, 2H) 3,86 - 3,96 (м, 1H) 4,50 (т, J=5,68 Гц, 1H) 5,76 (д, J=8,08 Гц, 1H) 6,09 (с, 2H)

Приклад 97. (E)-Етил 3-(2-аміно-4-(цис-4-(2-гідроксиетокси)циклогексиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)акрилат

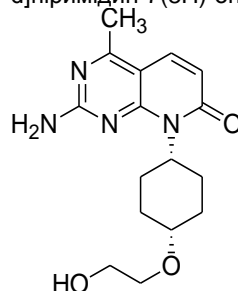


В закритій пробірці через розчин 2-(цис-4-(2-аміно-5-бром-6-метилпіримідин-4-іламіно)циклогексикокси)етанолу (695 мг, 4,03 ммоль) і етилакрилату (438 мкл, 4,03 ммоль) в триетиламіні (10 мл) барботували аргон ~5 хвилин. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (232 мг, 0,201 ммоль), колбу закривали і суміш знову барботували аргонном (5 хвилин). Реакцію нагрівали при 130°C протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розчиняли в хлороформі (500 мл) і промивали водою і розсолем, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/7 N аміак в метанолі (0-4%) одержуючи вказану в заголовку сполуку (615 мг, 84%).

(M+H)⁺ 365

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,24 (т, J=7,07 Гц, 3H) 1,38 - 1,48 (м, 2H) 1,51 - 1,59 (м, 2H) 1,62 - 1,73 (м, 2H) 1,77 - 1,86 (м, 2H) 2,21 (с, 3H) 3,39 (т, J=5,43 Гц, 2H) 3,47 - 3,53 (м, 3H) 3,97 - 4,06 (м, 1H) 4,15 (к, J=7,07 Гц, 2H) 4,50 (т, J=5,56 Гц, 1H) 5,95 (д, J=15,92 Гц, 1H) 6,30 - 6,37 (м, 3H) 7,61 (д, J=15,92 Гц, 1H)

Приклад 98. 2-Аміно-8-(цис-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



Розчин (E)-етил 3-(2-аміно-4-(цис-4-(2-гідроксиетокси)циклогексиламіно)-6-

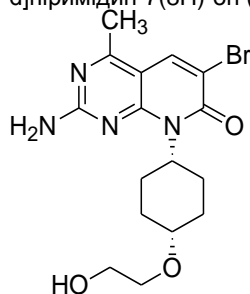
метилпіримідин-5-іл)акрилату (615 мг, 1,69 ммоль), тіофенолу (173 мкл, 1,69 ммоль), натрієвої солі бензолтіолу (248 мг, 1,69 ммоль), 1,5-діазабіцикло[5.4.0]ундец-5-ен (1,01 мл, 6,75 ммоль) і діізопропілетиламіну (1,76 мл, 10,1 ммоль) в N,N-диметилформаміді (11,2 мл) нагрівали при 120°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і залишок розділяли між метил-трет-бутиловим етером (500 мл) і насиченим бікарбонатом натрію (50 мл). Органічний шар відокремлювали і промивали 50% розсолем, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Об'єднані водні шари екстрагували хлороформом (3 × 175 мл). Об'єднані екстракти промивали розсолем (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували.

ли. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/7N аміак в метанолі (0-6%), одержуючи вказану в заголовку сполуку (411 мг, 77%).

(M+H)⁺ 319

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,15 - 1,28 (м, 2H) 1,35 - 1,50 (м, 2H) 1,91 - 2,04 (м, 2H) 2,46 (с, 3 H) 2,83 - 3,13 (м, 2H) 3,41 (т, J=5,09 Гц, 2H) 3,50 - 3,61 (м, 3 H) 4,65 (т, J=15,26 Гц, 1H) 5,26 - 5,43 (м, 1H) 6,14 (д, J=9,42 Гц, 1H) 6,86 - 7,15 (м, 2H) 7,81 (д, J=9,42 Гц, 1H)

Приклад 99. 2-Аміно-6-бром-8-(цис-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 284)

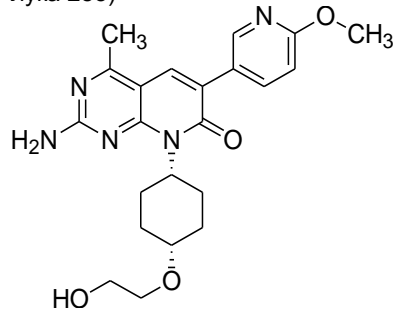


До розчину 2-аміно-8-(цис-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (411 мг, 1,29 ммоль) в диметилформаміді (10 мл) додавали N-бромсукцинімід (253 мг, 1,42 ммоль). Після перемішування 1 годину при кімнатній температурі розчин концентрували. Залишок розчиняли в хлороформі (250 мл) і промивали 1 N карбонатом натрію (2 × 25 мл) і розсоллом (25 мл). Органічний шар сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією, елюювали 1:1 етилацетат:хлороформ/7N аміак в метанолі (0-4%), одержуючи вказану в заголовку сполуку (382 мг, 75%).

(M+H)⁺ 397, 399

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,22 - 1,31 (м, 2H) 1,37 - 1,48 (м, 2H) 1,94 - 2,04 (м, 2H) 2,49 (с, 3 H) 2,78 - 3,03 (м, 2H) 3,42 (т, J=5,31 Гц, 2H) 3,53 - 3,61 (м, 3 H) 4,53 - 4,79 (м, 1H) 5,33 - 5,56 (м, 1H) 7,08 - 7,32 (м, 2H) 8,33 (с, 1H)

Приклад 100. 2-Аміно-8-(цис-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (Сполука 285)

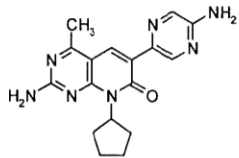
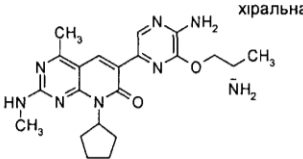
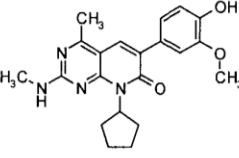
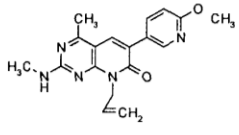
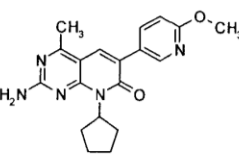
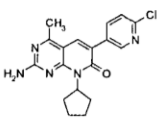


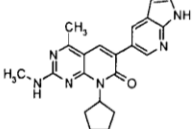
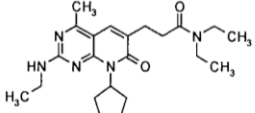
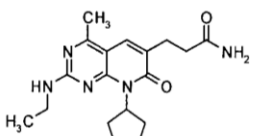
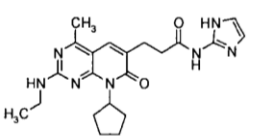
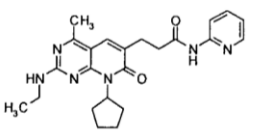
Через суміш 2-аміно-6-бром-8-(цис-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (50 мг, 0,13 ммоль), карбонату калію (52 мг, 0,38 ммоль), і 2-метокси-5-піридинборної кислоти (38 мг, 0,25 ммоль) в 5:1 диметилформамід:вода (1,3 мл) барботували аргон 5 хвилин. До суміші додавали хлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (9 мг, 0,13 ммоль) і пляшечку для мікрохвильовки негайно закривали і через суміш знову барботували аргон. Після нагрівання 20 хв при 100°C в мікрохвильовці, суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CHCl₃ (60 мл) і промивали водою (10 мл) і розсоллом (10 мл). Органічний шар сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією, елюювали хлороформ/7 N аміак в метанолі (0-5%) одержуючи вказану в заголовку сполуку (50 мг, 93%).

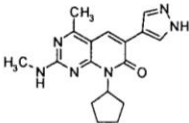
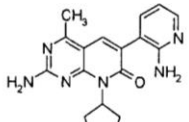
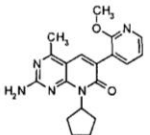
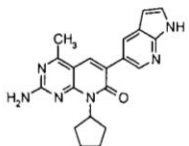
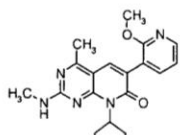
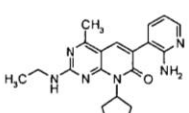
(M+H)⁺ 426

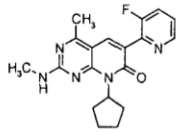
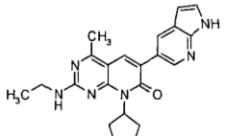
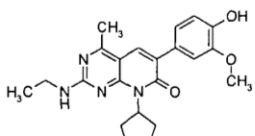
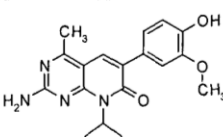
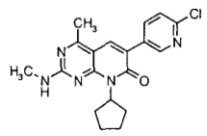
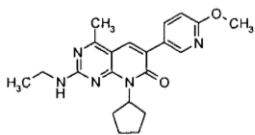
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,25 - 1,33 (м, 2H) 1,39 - 1,50 (м, 2H) 1,95 - 2,04 (м, 2H) 2,55 (с, 3 H) 2,89 - 3,12 (м, 2H) 3,42 (т, J=5,18 Гц, 2H) 3,52 - 3,61 (м, 3 H) 3,88 (с, 3 H) 4,52 - 4,79 (м, 1H) 5,37 - 5,55 (м, 1H) 6,85 (д, J=8,59 Гц, 1H) 6,97 - 7,20 (м, 2H) 7,97 (с, 1H) 8,00 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H) 8,42 (д, J=2,02 Гц, 1H)

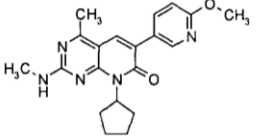
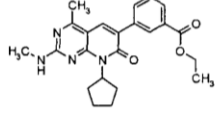
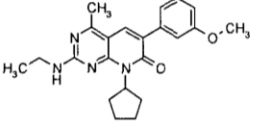
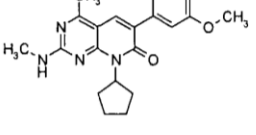
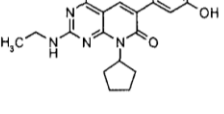
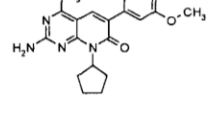
Таблиця 1

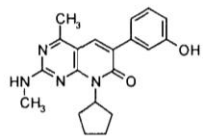
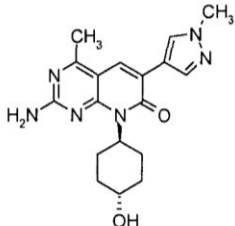
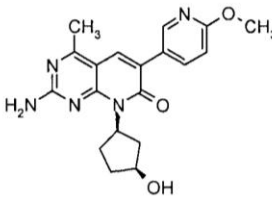
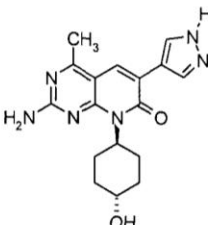
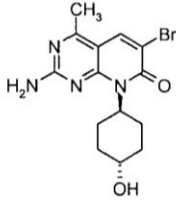
Сполука	Спосіб синтезу (%Вихід)	Структура	Назва сполуки	НРМС m/z	^1H ЯМР
102	D		2-аміно-6-(5-амінопіразин-2-іл)-8-циклопентил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	338 (M+H) ⁺	^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) 8,90 (д, $J = 1,52$ Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,97 (д, $J = 1,52$ Гц, 1H), 7,18 (с, 2H), 6,56 (с, 2H), 6,11 – 5,94 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,26 (дд, $J = 11,12$, 7,58 Гц, 2H), 2,11 – 1,98 (м, 2H), 1,83 – 1,71 (м, 2H), 1,66 – 1,54 (м, 2H)
103	C (20%)		6-(5-аміно-6-[(2S)-2-амінопропіл]окси)-піразин-2-іл)-8-циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)-піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	425 (M+H) ⁺	^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) 8,65 (1H, с), 8,44 (1H, с), 7,28-7,81 (1H, м), 6,60 (2H, с), 5,78-6,20 (1H, м), 4,32 (1H, дд, $J = 10,48$, 4,17 Гц), 4,07 (1H, дд, $J = 10,36$, 7,07 Гц), 2,89 (3H, д, $J = 4,55$ Гц), 2,53-2,69 (3H, м), 1,52-2,46 (11H, м), 1,14 (3H, д, $J = 6,57$ Гц)
108	A (50%)		8-циклопентил-6-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)-4-метил-2-(метиламіно)-піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	381 (M+H) ⁺	^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) 9,06 (1H, с), 7,84 (1H, с), 7,61 (1H, м), 7,25 (1H, с), 7,10 (1H, м), 6,87-6,88 (1H, м), 5,96 (1H, м), 3,80 (3H, с), 2,88 (3H, м), 2,55 (3H, с), 2,24 (2H, шм), 2,02 (2H, шм), 1,76 (2H, шм), 1,63 (2H, шм)
110	E		8-аліл-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он		(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ м ч 2,59 (с, 3H) 3,09 (д, $J=5,05$ Гц, 3H) 3,98 (с, 3H) 5,09 (с, 2H) 5,19 (д, $J=9,60$ Гц, 1H) 5,24 – 5,48 (м, 2H) 5,89 – 6,14 (м, 1H) 6,80 (д, $J=8,84$ Гц, 1H) 7,79 (с, 1H) 8,03 (дд, $J=8,72$, 2,40 Гц, 1H) 8,35 (д, $J=2,27$ Гц, 1H)
111	A (55%)		2-аміно-8-циклопентил-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	352 (M+H) ⁺	^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) 8,43 (1H, с), 8,02 (1H, м), 7,99 (1H, с), 7,17 (2H, шс), 6,86-6,84 (1H, м), 6,02-5,98 (1H, м), 3,88 (3H, с), 2,56 (3H, с), 2,24-2,23 (2H, шм), 2,02 (2H, шм), 1,76 (2H, шм), 1,59 (2H, шм)
112	A (75%)		2-аміно-6-(6-хлорпіридин-3-іл)-8-циклопентил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	356 (M+H) ⁺	^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) 8,70 (1H, с), 8,15 (1H, с), 7,57 (2H, м), 7,33 (2H, шс), 6,00 (1H, м), 2,59 (3H, с), 2,23 (2H, шм), 2,02 (2H, шм), 1,76 (2H, шм), 1,59 (2H, шм)

115	A (58%)		8-циклопентил-4-метил-2-(метиладельно)-6-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл)піридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он	375 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 8,47 (1Н, с), 8,23 (1Н, с), 8,00 (1Н, с), 7,49 (1Н, д), 7,14 (2Н, шс), 6,49 (1Н, м), 6,04 (1Н, м), 2,98 (3Н, с), 2,55 (3Н, с), 2,28-2,23 (2Н, шм), 2,03 (2Н, шм), 1,78 (2Н, шм), 1,59 (2Н, шм).
117	B (4,6%)		3-[8-циклопентил-2-(етилладельно)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-6-іл]-N,N-діетилпропанамід	400 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) 7,75 (с, 1Н) 5,89 - 6,21 (м, 1Н) 3,46 (к, J = 7,30 Гц, 2Н) 3,32 - 3,41 (м, 4 Н) 2,83 (т, J = 7,30 Гц, 2Н) 2,67 (т, J = 7,18 Гц, 2Н) 2,54 (с, 3 Н) 2,29 - 2,46 (м, 2Н) 1,99 - 2,15 (м, 2Н) 1,77 - 1,89 (м, 2Н) 1,61 - 1,76 (м, 2Н) 1,23 (т, J = 7,18 Гц, 3 Н) 1,14 (т, J = 7,05 Гц, 3 Н) 1,06 (т, J = 7,05 Гц, 3 Н).
118	B (27%)		3-[8-циклопентил-2-(етилладельно)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-6-іл]пропанамід	344 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) 7,76 (с, 1Н) 5,89 - 6,16 (м, 1Н) 3,46 (к, J = 7,30 Гц, 2Н) 2,82 (т, J = 7,43 Гц, 2Н) 2,54 (с, 3 Н) 2,51 (т, J = 7,55 Гц, 2Н) 2,29 - 2,44 (м, 2Н) 2,01 - 2,13 (м, 2Н) 1,76 - 1,89 (м, 2Н) 1,62 - 1,75 (м, 2Н) 1,23 (т, J = 7,18 Гц, 3 Н).
119	B (3,6%)		3-[8-циклопентил-2-(етилладельно)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-6-іл]-N-1Н-імідазол-2-ілпропанамід	410 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) 7,78 (с, 1Н) 6,79 (с, 2Н) 5,91 - 6,16 (м, 1Н) 3,42 - 3,52 (м, 3 Н) 2,86 - 2,96 (м, 2Н) 2,71 (т, J = 7,55 Гц, 3 Н) 2,50 (с, 3 Н) 2,31 - 2,47 (м, 2Н) 2,00 - 2,14 (м, 2Н) 1,84 (д, J = 5,29 Гц, 2Н) 1,62 - 1,76 (м, 2Н) 1,23 (т, J = 7,18 Гц, 3 Н).
122	B (9,0%)		3-[8-циклопентил-2-(етилладельно)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-6-іл]-N-піридин-2-ілпропанамід	421 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) 8,26 (дд, J = 4,78, 1,01 Гц, 1Н) 8,07 (д, J = 8,31 Гц, 1Н) 7,79 (с, 1Н) 7,71 - 7,78 (м, 1Н) 7,04 - 7,12 (м, 1Н) 5,98 - 6,15 (м, 1Н) 3,40 - 3,51 (м, 2Н) 2,92 (т, J = 7,43 Гц, 2Н) 2,73 (т, J = 7,43 Гц, 2Н) 2,50 (с, 3 Н) 2,38 (с, 2Н) 1,99 - 2,14 (м, 2Н) 1,77 - 1,90 (м, 2Н) 1,61 - 1,76 (м, 2Н) 1,23 (т, J = 7,30 Гц, 3 Н).

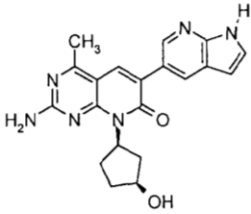
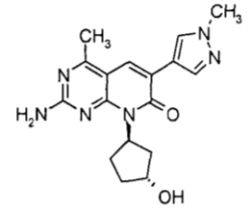
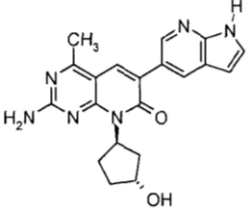
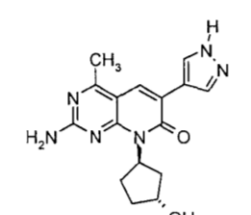
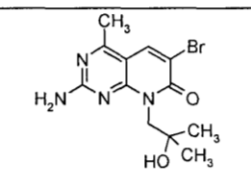
124	A (35%)		8-циклопентил-4-метил-2-((метиламіно)-6-(1H-піразол-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	325 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 8,26 (2H, шс), 8,13 (1H, с), 7,09 (2H, шс), 6,02-5,99 (1H, м), 2,87 (3H, с), 2,59 (3H, с), 2,27-2,23 (2H, шм), 2,01 (2H, шм), 1,77-1,74 (2H, шм), 1,63 (2H, шм).
125	A (88%)		2-аміно-6-(2-амінопіридин-3-іл)-8-циклопентил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	352 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 7,98-7,96 (1H, м), 7,96 (1H, с), 7,71-7,69 (1H, м), 6,86-6,82 (1H, м), 6,00-5,96 (1H, м), 2,51 (3H, с), 2,25-2,18 (2H, шм), 1,98 (2H, шм), 1,75-1,71 (2H, шм), 1,56-1,54 (2H, шм).
126	A (40%)		2-аміно-8-циклопентил-6-(2-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	352 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 8,09-8,08 (1H, м), 7,75 (1H, с), 7,45-7,43 (1H, м), 6,78-6,75 (1H, м), 6,08 (1H, шс), 5,11 (1H, шс), 3,09 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,41 (2H, шм), 2,08 (2H, шм), 1,90-1,85 (2H, шм), 1,69-1,66 (2H, шм).
127	A (60%)		2-аміно-8-циклопентил-4-метил-6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	361 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 8,46 (1H, с), 8,23 (1H, с), 8,00 (1H, с), 7,49 (1H, д), 7,14 (2H, шс), 6,49 (1H, м), 6,04 (1H, м), 2,58 (3H, с), 2,28-2,23 (2H, шм), 2,03 (2H, шм), 1,78 (2H, шм), 1,59 (2H, шм).
128	A (85%)		8-циклопентил-6-(2-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-((метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	366 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 8,17-8,15 (1H, м), 7,80 (1H, с), 7,74-7,72 (1H, м), 6,98-6,94 (1H, м), 6,04 (1H, шс), 3,95 (3H, с), 3,09-3,07 (3H, м), 2,55 (3H, с), 2,41 (2H, шм), 2,01 (2H, шм), 1,90-1,85 (2H, шм), 1,69-1,66 (2H, шм).
131	A (65%)		6-(2-амінопіридин-3-іл)-8-циклопентил-2-((етиламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	365 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 7,98-7,96 (1H, м), 7,94 (1H, с), 7,63 (1H, м), 6,82-6,79 (1H, м), 5,93 (1H, м), 3,34 (2H, м), 2,51 (3H, с), 2,35-2,34 (2H, шм), 1,95 (2H, шм), 1,91 (2H, шм), 1,61 (2H, шм), 1,15 (3H, т).

134	A		8-циклопентил-6-(3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-2-(метиламіно)-піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	354 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 8,49-8,48 (1H, м), 8,06 (1H, с), 7,84 (0,7H, ш), 7,76 (1H, м), 7,65 (0,3H, ш), 7,54-7,48 (1H, м), 6,03-5,90 (1H, м), 2,90 (3H, д, J = 4,3 Гц), 2,60-2,50 (4H, скритий м), 2,40-2,10 (2H, шм), 2,00-1,91 (2H, шм), 1,85-1,75 (2H, шм), 1,67-1,54 (2H, шм).
135	A (18%)		8-циклопентил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	389 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц): 8,46 (1H, с), 8,22 (1H, с), 7,99 (1H, с), 7,47 (1H, д), 6,49-6,47 (1H, м), 6,00 (1H, м), 3,34 (2H, м), 2,51 (3H, с), 2,28-2,23 (2H, шм), 1,99 (2H, шм), 1,79 (2H, шм), 1,64 (2H, шм), 1,17 (3H, т).
136	A (51%)		8-циклопентил-2-(етиламіно)-6-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	396 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц): 9,07 (1H, с), 7,84 (1H, с), 7,71 (1H, м), 7,25 (1H, с), 7,10 (1H, м), 6,80-6,78 (1H, м), 5,96 (1H, м), 3,80 (3H, с), 3,35 (2H, м), 2,55 (3H, с), 2,36 (2H, шм), 2,02 (2H, шм), 1,76 (2H, шм), 1,64 (2H, шм), 1,16 (3H, т).
137	A (55%)		2-аміно-8-циклопентил-6-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	367 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц): 9,07 (1H, с), 7,83 (1H, с), 7,65-7,57 (1H, м), 7,24 (1H, с), 7,08 (1H, м), 6,80-6,78 (1H, м), 6,02-5,97 (1H, м), 3,80 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,24 (2H, шм), 2,02 (2H, шм), 1,76 (2H, шм), 1,59 (2H, шм).
138	A (45%)		6-(6-хлорпіридин-3-іл)-8-циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)-піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	370 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц): 8,71 (1H, с), 8,20 (1H, м), 8,15 (1H, с), 7,82 (1H, м), 7,57 (1H, м), 5,99 (1H, м), 2,58 (3H, с), 2,51 (3H, с), 2,37 (2H, шм), 2,00 (2H, шм), 1,79 (2H, шм), 1,63 (2H, шм).
139	A (61%)		8-циклопентил-2-(етиламіно)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	380 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц): 8,43 (1H, с), 8,02 (1H, м), 7,99 (1H, с), 7,80 (1H, шс), 6,86-6,84 (1H, м), 5,96 (1H, м), 3,88 (3H, с), 3,34 (2H, м), 2,55 (3H, с), 2,36 (2H, шм), 1,97 (2H, шм), 1,78 (2H, шм), 1,64 (2H, шм), 1,16 (3H, т).

140	A (71%)		8-циклопентил-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метиламіно)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	366 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 8,43 (1H, c), 8,02 (1H, м), 7,99 (1H, c), 7,17 (2H, шс), 6,86-6,84 (1H, м), 6,02-5,98 (1H, м), 3,88 (3H, c), 2,86 (3H, c), 2,56 (3H, c), 2,24-2,23 (2H, шм), 2,02 (2H, шм), 1,76 (2H, шм), 1,59 (2H, шм).
141	A		етил 3-[8-циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл]бензоат	284 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): □ м.ч. 1,34 (к, J=6,91 Гц, 3H), 1,57-1,68 (м, 2H), 1,78 (д, J=6,06 Гц, 2H), 1,99 (с, 2H), 2,35-2,43 (м, 1H), 2,56-2,59 (м, 2H), 2,89 (д, J=4,55 Гц, 3H), 4,35 (к, J=7,07 Гц, 2H), 5,94-6,05 (м, 1H), 7,56 (т, J=7,71 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,88-7,94 (м, 2H), 7,99-8,03 (м, 1H), 8,26 (с, 1H).
142	A (73%)		8-циклопентил-2-(етиламіно)-6-(3-метоксифеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	379 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 8,03 (1H, c), 7,41 (1H, м), 7,33-7,31 (4H, м), 7,03-7,00 (1H, м), 6,11 (1H, м), 3,89 (3H, c), 3,34 (2H, м), 2,55 (3H, c), 2,34 (2H, шм), 2,14 (2H, шм), 1,87 (2H, шм), 1,69 (2H, шм), 1,17 (3H, м).
143	A (62%)		8-циклопентил-6-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-(метиламіно)-піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	365 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 8,03 (1H, c), 7,41 (1H, м), 7,33-7,31 (4H, м), 7,03-7,00 (1H, м), 6,11 (1H, м), 3,89 (3H, c), 2,86 (3H, c), 2,66 (3H, c), 2,34 (2H, шм), 2,14 (2H, шм), 1,87 (2H, шм), 1,69 (2H, шм).
144	A (45%)		8-циклопентил-2-(етиламіно)-6-(3-гідроксифеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	351 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 9,36 (1H, c), 7,87 (1H, c), 7,20-7,15 (1H, м), 7,11 (1H, м), 7,05-7,03 (1H, c), 6,74-6,71 (1H, м), 5,98 (1H, м), 3,36 (2H, м), 2,54 (3H, c), 2,37 (2H, м), 2,02 (2H, м), 1,76 (2H, м), 1,64 (2H, м), 1,16 (3H, м).
145	A (70%)		2-аміно-8-циклопентил-6-(3-метоксифеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	351 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 8,03 (1H, c), 7,41 (1H, м), 7,33-7,31 (4H, м), 7,03-7,00 (1H, м), 6,11 (1H, м), 3,89 (3H, c), 2,66 (3H, c), 2,34 (2H, шм), 2,14 (2H, шм), 1,87 (2H, шм), 1,69 (2H, шм).

146	A (56%)		8-циклопентил-6-(3-гідроксифеніл)-4-метил-2-(метиламіно)-піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	351 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 9,37 (1H, c), 7,88 (1H, c), 7,69 (1H, м), 7,19 (1H, м), 7,17 (1H, c), 7,05 (1H, д), 6,74-6,71 (1H, м), 6,04-5,99 (1H, м), 2,89 (3H, c), 2,54 (3H, c), 2,36 (2H, м), 2,02 (2H, м), 1,77-1,75 (2H, м), 1,60-1,58 (2H, м).
154	F		2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	355	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,23 - 1,35 (м, 2H) 1,42 - 1,53 (м, 2H) 1,89 - 1,97 (м, 2H) 2,56 (с, 3 H) 2,72 - 2,84 (м, 2H) 3,49 - 3,60 (м, 1H) 3,85 (с, 3 H) 4,62 (д, J=4,29 Гц, 1H) 5,23 - 5,72 (м, 1H) 7,05 (с, 2H) 8,08 (д, J=7,58 Гц, 2H) 8,34 (с, 1H)
155	F		2-аміно-8-[(1R,3S)-3-гідроксициклопентил]-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	368	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,70 - 1,81 (м, 2H) 1,92 - 2,03 (м, 2H) 2,24 - 2,36 (м, 2H) 2,57 (с, 3 H) 3,88 (с, 3 H) 4,03 - 4,12 (м, 1H) 4,97 (д, J=6,82 Гц, 1H) 5,98 - 6,08 (м, 1H) 6,86 (д, J=8,59 Гц, 1H) 7,21 (с, 2H) 7,99 - 8,02 (м, 1H) 8,03 (с, 1H) 8,43 (д, J=2,02 Гц, 1H)
156	F		2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	341	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,21 - 1,36 (м, 2H) 1,43 - 1,53 (м, 2H) 1,89 - 1,98 (м, 2H) 2,56 (с, 3 H) 2,72 - 2,84 (м, 2H) 3,50 - 3,62 (м, 1H) 4,61 (д, J=4,04 Гц, 1H) 5,23 - 5,65 (м, 1H) 7,03 (с, 2H) 8,11 (с, 1H) 8,13 (с, 1H) 8,34 (с, 1H) 12,85 (с, 1H)
157	F		2-аміно-6-бром-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	354	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,21 - 1,32 (м, 2H) 1,43 - 1,53 (м, 2H) 1,86 - 1,96 (м, 2H) 2,48 (с, 3 H) 2,59 - 2,71 (м, 2H) 3,46 - 3,57 (м, 1H) 4,62 (д, J=3,03 Гц, 1H) 5,08 - 5,76 (м, 1H) 7,26 (с, 2H) 8,34 (с, 1H)

158	F		2-аміно-8-((транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	391	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,24 - 1,35 (м, 2H) 1,48 - 1,58 (м, 2H) 1,90 - 1,99 (м, 2H) 2,56 (с, 3 H) 2,74 - 2,85 (м, 2H) 3,48 - 3,60 (м, 1H) 4,61 (д, J=4,29 Гц, 1H) 5,25 - 5,69 (м, 1H) 6,47 (дд, J=3,54, 1,77 Гц, 1H) 7,12 (с, 2H) 7,45 - 7,51 (м, 1H) 7,97 (с, 1H) 8,21 (д, J=1,77 Гц, 1H) 8,44 (д, J=2,02 Гц, 1H) 11,66 (с, 1H)
159	F		2-аміно-8-[(1R,3R)-3-гідроксициклопентил]-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	368	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,54 - 1,63 (м, 1H) 1,63 - 1,71 (м, 1H) 1,91 - 2,01 (м, 1H) 2,03 - 2,13 (м, 1H) 2,21 - 2,30 (м, 1H) 2,38 - 2,46 (м, 1H) 2,55 (с, 3 H) 3,88 (с, 3 H) 4,40 - 4,46 (м, 1H) 4,53 (д, J=3,28 Гц, 1H) 6,21 - 6,30 (м, 1H) 6,85 (д, J=8,59 Гц, 1H) 7,17 (с, 2H) 7,99 (с, 1H) 7,99 - 8,02 (м, 1H) 8,42 (д, J=2,02 Гц, 1H)
160	F		2-аміно-6-бром-8-[(1R,3S)-3-гідроксициклопентил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	340	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,70 - 1,80 (м, 2H) 1,90 - 2,01 (м, 2H) 2,18 - 2,28 (м, 2H) 2,49 (с, 3 H) 4,01 - 4,12 (м, 1H) 4,89 (д, J=6,32 Гц, 1H) 5,93 - 6,03 (м, 1H) 7,30 (с, 2H) 8,39 (с, 1H)
161	F		2-аміно-8-[(1R,3S)-3-гідроксициклопентил]-4-метил-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	341	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,71 - 1,81 (м, 2H) 1,93 - 2,04 (м, 2H) 2,24 - 2,35 (м, 2H) 2,58 (с, 3 H) 3,87 (с, 3 H) 4,04 - 4,14 (м, 1H) 5,03 (д, J=6,82 Гц, 1H) 6,00 - 6,10 (м, 1H) 7,10 (с, 2H) 8,09 (с, 1H) 8,15 (с, 1H) 8,34 (с, 1H)
162	F		2-аміно-8-[(1R,3S)-3-гідроксициклопентил]-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	327	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,71 - 1,81 (м, 2H) 1,94 - 2,04 (м, 2H) 2,26 - 2,36 (м, 2H) 2,59 (с, 3 H) 4,05 - 4,14 (м, 1 H) 5,04 (д, J=6,82 Гц, 1H) 5,99 - 6,09 (м, 1H) 7,09 (с, 2H) 8,15 (с, 1H) 8,16 (с, 1H) 8,35 (с, 1H) 12,88 (с, 1H)

163	F		2-аміно-8-[(1R,3S)-3-гідроксициклопентил]-4-метил-6-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	377	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,71 - 1,83 (м, 2H) 1,94 - 2,05 (м, 2H) 2,26 - 2,38 (м, 2H) 2,59 (с, 3 H) 4,05 - 4,13 (м, 1H) 5,01 (д, J=7,07 Гц, 1H) 6,02 - 6,11 (м, 1H) 6,49 (дд, J=3,41, 1,89 Гц, 1H) 7,18 (с, 2H) 7,45 - 7,53 (м, 1H) 8,03 (с, 1H) 8,22 (д, J=1,77 Гц, 1H) 8,46 (д, J=2,27 Гц, 1H) 11,68 (с, 1H)
164	F		2-аміно-8-[(1R,3R)-3-гідроксициклопентил]-4-метил-6-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	341	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,56 - 1,62 (м, 1H) 1,62 - 1,70 (м, 1H) 1,91 - 2,01 (м, 1H) 2,03 - 2,13 (м, 1H) 2,24 - 2,34 (м, 1H) 2,38 - 2,46 (м, 1H) 2,57 (с, 3 H) 3,86 (с, 3 H) 4,43 - 4,51 (м, 1H) 4,54 (д, J=3,28 Гц, 1H) 6,24 - 6,33 (м, 1H) 7,07 (с, 2H) 8,08 (с, 1H) 8,11 (с, 1H) 8,33 (с, 1H)
165	F		2-аміно-8-[(1R,3R)-3-гідроксициклопентил]-4-метил-6-[(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	377	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,55 - 1,64 (м, 1H) 1,65 - 1,73 (м, 1H) 1,93 - 2,03 (м, 1H) 2,06 - 2,16 (м, 1H) 2,22 - 2,33 (м, 1H) 2,40 - 2,47 (м, 1H) 2,57 (с, 3 H) 4,41 - 4,47 (м, 1H) 4,53 (д, J=3,03 Гц, 1H) 6,24 - 6,34 (м, 1H) 6,48 (дд, J=3,28, 1,77 Гц, 1H) 7,14 (с, 2H) 7,46 - 7,49 (м, 1H) 7,99 (с, 1H) 8,21 (д, J=2,02 Гц, 1H) 8,45 (д, J=2,02 Гц, 1H) 11,66 (с, 1H)
166	F		2-аміно-8-[(1R,3R)-3-гідроксициклопентил]-4-метил-6-[(1H-піразол-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	327	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,56 - 1,63 (м, 1H) 1,63 - 1,69 (м, 1H) 1,90 - 2,00 (м, 1H) 2,05 - 2,14 (м, 1H) 2,25 - 2,34 (м, 1H) 2,40 - 2,46 (м, 1H) 2,58 (с, 3 H) 4,43 - 4,50 (м, 1H) 4,53 (д, J=3,03 Гц, 1H) 6,23 - 6,32 (м, 1H) 7,05 (с, 2H) 8,12 (с, 1H) 8,13 (с, 1H) 8,34 (с, 1H) 12,86 (с, 1H)
167	F		2-аміно-6-бром-8-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	328	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,09 (с, 6 H) 2,52 (с, 3 H) 4,41 (с, 2H) 4,65 (с, 1H) 7,34 (с, 2H) 8,41 (с, 1H)

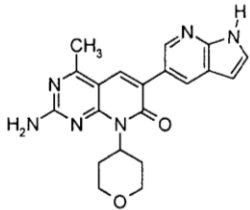
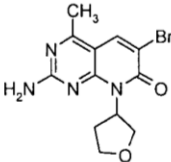
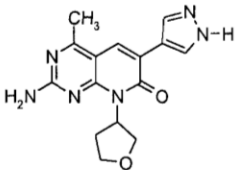
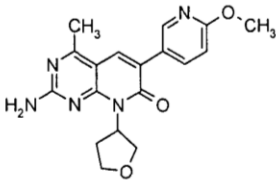
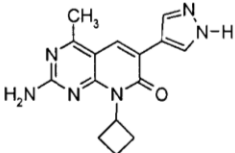
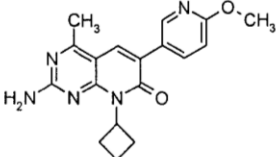
168	F		2-аміно-6-бром-8-(цис-4- гідроксициклогексил)-4- метилпіrido[2,3- d]піримідин-7(8H)- он		(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч. 1,20 - 1,27 (м, 2H) 1,43 - 1,55 (м, 2H) 1,74 - 1,83 (м, 2H) 2,49 (с, 3 H) 2,88 - 3,00 (м, 2H) 3,83 - 3,90 (м, 1H) 4,31 (д, $J=2,78$ Гц, 1H) 5,39 - 5,50 (м, 1H) 7,16 - 7,27 (м, 2H) 8,33 (с, 1H)
169	F		2-аміно-8-(2- гідрокси-2- метилпропіл)-6-(6- метоксипіридин-3- іл)-4- метилпіrido[2,3- d]піримідин-7(8H)- он	356	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч. 1,12 (с, 6 H) 2,58 (с, 3 H) 3,88 (с, 3 H) 4,46 (с, 2H) 4,79 (с, 1H) 6,87 (д, $J=8,59$ Гц, 1H) 7,27 (с, 2H) 8,02 (дд, $J=8,59$, 2,53 Гц, 1H) 8,07 (с, 1H) 8,47 (д, $J=2,27$ Гц, 1H)
170	F		2-аміно-6-(4- фторфеніл)-8-(2- гідрокси-2- метилпропіл)-4- метилпіrido[2,3- d]піримідин-7(8H)- он	343	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч. 1,13 (с, 6 H) 2,58 (с, 3 H) 4,46 (с, 2H) 4,81 (с, 1H) 7,20 - 7,27 (м, 2H) 7,27 (с, 2H) 7,70 - 7,77 (м, 2H) 8,02 (с, 1H)
171	F		2-аміно-8-(цис-4- гідроксициклогексил)-4-метил-6-(1H- піроло[2,3- b]піридин-6- іл)піrido[2,3- d]піримідин-7(8H)- он	391	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч. 1,23 - 1,34 (м, 2H) 1,46 - 1,57 (м, 2H) 1,76 - 1,86 (м, 2H) 2,57 (с, 3 H) 3,00 - 3,12 (м, 2H) 3,85 - 3,95 (м, 1H) 4,30 (д, $J=2,78$ Гц, 1H) 5,43 - 5,55 (м, 1H) 6,47 (дд, $J=3,28$, 1,77 Гц, 1H) 7,07 (с, 2H) 7,43 - 7,53 (м, 1H) 7,97 (с, 1H) 8,22 (д, $J=1,77$ Гц, 1H) 8,46 (д, $J=2,02$ Гц, 1H) 11,66 (с, 1H)
172	F		2-аміно-8-(2- гідрокси-2- метилпропіл)-4- метил-6-(1H- піроло[2,3- b]піридин-5- іл)піrido[2,3- d]піримідин-7(8H)- он	365	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч. 1,15 (с, 6 H) 2,60 (с, 3 H) 4,49 (с, 2H) 4,85 (с, 1H) 6,49 (дд, $J=3,41$, 1,89 Гц, 1H) 7,24 (с, 2H) 7,46 - 7,51 (м, 1H) 8,08 (с, 1H) 8,24 (д, $J=1,77$ Гц, 1H) 8,49 (д, $J=2,02$ Гц, 1H) 11,69 (с, 1H)
173	F		2-аміно-8-(2- гідрокси-2- метилпропіл)-4- метил-6-хінолін-3- ілпіrido[2,3- d]піримідин-7(8H)- он	376	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч. 1,16 (с, 6 H) 2,63 (с, 3 H) 4,50 (с, 2H) 4,81 (с, 1H) 7,36 (с, 2H) 7,61 - 7,68 (м, 1H) 7,77 (дд, $J=8,34$, 6,95, 1,39 Гц, 1H) 8,00 - 8,07 (м, 2H) 8,32 (с, 1H) 8,67 (д, $J=2,27$ Гц, 1H) 9,20 (д, $J=2,02$ Гц, 1H)

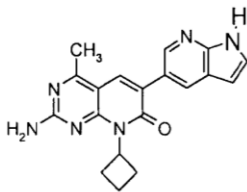
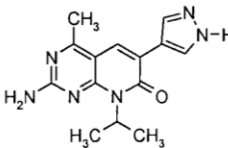
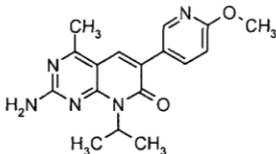
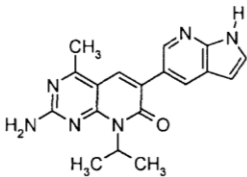
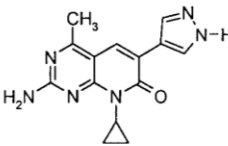
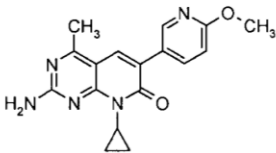
174	F		2-аміно-8-(цис-4-гідроксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-д]піримідин-7(8H)-он	382	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 1,48 - 1,58 (м, 2H) 1,63 - 1,74 (м, 2H) 1,89 - 1,96 (м, 2H) 1,96 - 2,00 (м, 1H) 2,60 (с, 3 H) 3,01 - 3,13 (м, 2H) 3,97 (с, 3 H) 4,06 - 4,15 (м, 1H) 5,21 (с, 2H) 5,46 - 5,58 (м, 1H) 6,80 (д, $J=8,59$ Гц, 1H) 7,74 (с, 1H) 7,98 (дд, $J=8,59, 2,53$ Гц, 1H) 8,31 (д, $J=2,27$ Гц, 1H)
175	F		2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-8-(4-оксоциклогексил)-піридо[2,3-д]піримідин-7(8H)-он	380	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,84 - 1,93 (м, 2H) 2,34 - 2,42 (м, 2H) 2,51 - 2,55 (м, 2H) 2,56 (с, 3 H) 2,99 - 3,10 (м, 2H) 3,88 (с, 3 H) 5,86 - 5,98 (м, 1H) 6,85 (д, $J=8,59$ Гц, 1H) 7,21 (с, 2H) 7,99 - 8,04 (м, 2H) 8,45 (д, $J=2,27$ Гц, 1H)
176	F		2-аміно-4-метил-8-(4-оксоциклогексил)-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-д]піримідин-7(8H)-он	338	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,82 - 1,92 (м, 2H) 2,35 - 2,42 (м, 2H) 2,51 - 2,56 (м, 2H) 2,58 (с, 3 H) 3,02 - 3,14 (м, 2H) 5,90 - 6,01 (м, 1H) 7,08 (с, 2H) 8,15 (с, 1H) 8,19 (с, 1H) 8,34 (с, 1H) 12,87 (с, 1H)
177	F		2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-(цис-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-д]піримідин-7(8H)-он	399	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,20 - 1,29 (м, 2H) 1,45 - 1,56 (м, 2H) 1,75 - 1,84 (м, 2H) 2,56 (с, 3 H) 2,97 - 3,08 (м, 2H) 3,84 - 3,90 (м, 1H) 3,98 (с, 3 H) 4,30 (д, $J=2,78$ Гц, 1H) 5,40 - 5,52 (м, 1H) 7,10 - 7,21 (м, 2H) 8,01 (дд, $J=12,25, 1,89$ Гц, 1H)
178	F		2-аміно-6-бром-8-(транс-4-метоксциклогексил)-4-метилпіридо[2,3-д]піримідин-7(8H)-он	367	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,15 - 1,26 (м, 2H) 1,49 - 1,59 (м, 2H) 2,06 - 2,15 (м, 2H) 2,49 (с, 3 H) 2,61 - 2,73 (м, 2H) 3,17 - 3,26 (м, 1H) 3,27 (с, 3 H) 5,15 - 5,67 (м, 1H) 7,26 (с, 2H) 8,34 (с, 1H)

180	F		2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-(транс-4-метоксициклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	413	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,16 - 1,28 (м, 2H) 1,51 - 1,61 (м, 2H) 2,07 - 2,16 (м, 2H) 2,56 (с, 3 H) 2,71 - 2,82 (м, 2H) 3,27 (с, 3 H) 3,30 - 3,32 (м, 1H) 3,98 (с, 3 H) 5,07 - 5,75 (м, 1H) 7,22 (с, 2H) 8,01 (дд, J=12,25, 1,89 Гц, 1H) 8,07 (с, 1H) 8
181	F		2-аміно-6-[6-(диметиламіно)піридин-3-іл]-8-(цис-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	394	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,20 - 1,29 (м, 2H) 1,45 - 1,55 (м, 2H) 1,75 - 1,84 (м, 2H) 2,54 (с, 3 H) 3,05 (с, 6 H) 3,85 - 3,91 (м, 1H) 4,30 (д, J=2,78 Гц, 1H) 5,40 - 5,51 (м, 1H) 6,65 (д, J=8,84 Гц, 1H) 7,02 (с, 2H) 7,83 - 7,87 (м, 2H) 8,38 (д, J=2
182	F		2-аміно-6-[6-(диметиламіно)піридин-3-іл]-8-(транс-4-метоксициклогексил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	409	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,15 - 1,27 (м, 2H) 1,51 - 1,61 (м, 2H) 2,07 - 2,16 (м, 2H) 2,53 (с, 3 H) 2,73 - 2,84 (м, 2H) 3,05 (с, 6H) 3,27 (с, 3 H) 3,30 - 3,32 (м, 1H) 5,02 - 5,65 (м, 1H) 6,65 (д, J=9,09 Гц, 1H) 7,09 (с, 2H) 7,84 (дд, J=8,84, 2,27 H
183	F		2-аміно-8-(транс-4-метоксициклогексил)-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	354	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,17 - 1,29 (м, 2H) 1,50 - 1,59 (м, 2H) 2,08 - 2,16 (м, 2H) 2,57 (с, 3 H) 2,75 - 2,87 (м, 2H) 3,28 (с, 3 H) 3,30 - 3,33 (м, 1H) 5,17 - 5,73 (м, 1H) 7,05 (с, 2H) 8,11 (с, 1H) 8,14 (с, 1H) 8,34 (с, 1H) 12,86 (с, 1H)
184	F		2-аміно-6-бром-4-метил-8-(4-оксоциклогексил)-піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	351	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 1,63 - 1,74 (м, 2H) 1,92 - 2,04 (м, 2H) 2,48 - 2,57 (м, 2H) 2,59 (с, 3 H) 3,04 - 3,15 (м, 2H) 5,33 (с, 2H) 5,91 - 6,03 (м, 1H) 8,13 (с, 1H)
185	F		2-аміно-8-(4-гідрокси-4-метилциклогексил)-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	355	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,15 (с, 3 H) 1,20 - 1,30 (м, 2H) 1,36 - 1,47 (м, 2H) 1,63 - 1,72 (м, 2H) 2,57 (с, 3 H) 2,98 - 3,10 (м, 2H) 4,05 (с, 1H) 5,40 - 5,52 (м, 1H) 6,98 (с, 2H) 8,10 (с, 1H) 8,16 (с, 1H) 8,33 (с, 1H) 12,86 (с, 1H)

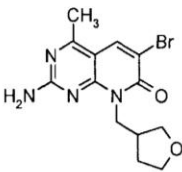
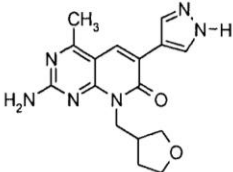
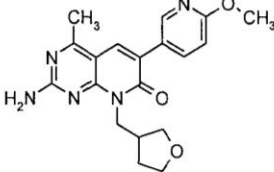
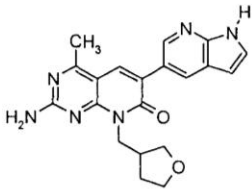
187	F		2-аміно-8-(транс-4-метоксициклогексил)-4-метил-6-(1H-піразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	355	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,17 - 1,29 (м, 2H) 1,51 - 1,61 (м, 2H) 2,08 - 2,17 (м, 2H) 2,56 (с, 3H) 2,76 - 2,87 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,28 - 3,31 (м, 1H) 5,16 - 5,83 (м, 1H) 6,93 (с, 1H) 7,14 - 7,26 (м, 2H) 7,40 - 7,90 (м, 1H) 8,35 (с, 1H) 12,62 - 13,24 (м, 1H)
188	F		2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(6-ізоропоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	410	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,08 - 1,17 (м, 8H) 1,34 (д, J=10,86 Гц, 2H) 1,76 (д, J=10,11 Гц, 2H) 2,38 (с, 3H) 2,50 - 2,61 (м, 2H) 3,37 (шс, 1H) 4,45 (шс, 1H) 5,11 (дт, J=12,38, 6,19 Гц, 1H) 6,59 (д, J=8,84 Гц, 1H) 6,99 (с, 2H) 7,76 - 7,84 (м, 2H) 8,22 (д, J=2,02 Гц, 1H)
189	F		2-аміно-6-(6-етоксипіридин-3-іл)-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	396	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,22 - 1,31 (м, 2H) 1,34 (т, J=7,07 Гц, 3H) 1,45 - 1,50 (м, 2H) 1,90 - 1,95 (м, 2H) 2,55 (с, 3H) 2,70 - 2,79 (м, 2H) 3,54 (с, 1H) 4,33 (к, J=6,99 Гц, 2H) 4,62 (д, J=4,29 Гц, 1H) 6,81 (д, J=8,59 Гц, 1H) 7,16 (с, 2H) 7,95 - 8,01 (м, 2H) 8,40 (д, J=2,27 Гц, 1H)
190	F		5-[2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл]піридин-2-карбонітрил	377	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,22 - 1,34 (м, 2H) 1,50 - 1,53 (м, 2H) 1,93 (д, J=9,60 Гц, 2H) 2,57 (с, 3H) 2,71 - 2,83 (м, 2H) 3,50 (шс, 1H) 4,62 (д, J=4,04 Гц, 1H) 7,36 (с, 2H) 8,07 (д, J=8,08 Гц, 1H) 8,24 (с, 1H) 8,37 (дд, J=8,08, 2,27 Гц, 1H) 9,06 (с, 1H)
191	F		2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	399	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,18 - 1,27 (м, 2H) 1,52 - 1,55 (м, 2H) 1,90 - 1,95 (м, 2H) 2,53 (с, 3H) 2,76 (шс, 2H) 3,54 (шс, 1H) 3,98 (с, 3H) 4,62 (д, J=4,29 Гц, 1H) 7,22 (с, 2H) 8,01 (дд, J=12,25, 1,89 Гц, 1H) 8,06 (с, 1H) 8,30 (д, J=2,02 Гц, 1H)

194	F		2-аміно-6-[6-(диметиламіно)-піридин-3-іл]-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8H)-он	395	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м ч 1,23 - 1,34 (м, 2H) 1,48 (д, <i>J</i> =1,01 Гц, 2H) 1,91 (м, 2H) 2,51 (с, 3 H) 2,68 - 2,78 (м, 2H) 3,03 (с, 6 H) 3,53 (с, 1H) 4,61 (с, 1H) 5,38 (с, 1H) 6,65 (д, <i>J</i> =8,84 Гц, 1H) 7,08 (с, 2H) 7,80 - 7,88 (м, 2H) 8,36 (д, <i>J</i> =2,27 Гц, 1H)
195	Аналогічно Прикладу 78		2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-8-(піролідин-1-іл)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8H)-он	353	(400 МГц, MeOD) δ м ч 2,03 - 2,18 (м, 4 H) 2,64 (с, 3 H) 3,36 - 3,46 (м, 4 H) 3,96 (с, 3 H) 7,85 (дд, <i>J</i> =8,59 Гц, 1H) 7,97 - 8,03 (м, 2H) 8,42 (д, <i>J</i> =2,53 Гц, 1H)
196	Аналогічно Прикладу 78		2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-8-(піролідин-1-іл)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8H)-он	371	(400 МГц, MeOD) δ м ч 2,05 - 2,12 (м, 4 H) 2,62 (с, 3 H) 3,35 - 3,43 (м, 4 H) 4,02 (с, 3 H) 7,85 (дд, <i>J</i> =11,62, 2,02 Гц, 1H) 8,02 (с, 1H) 8,21 (д, <i>J</i> =2,02 Гц, 1H)
197	F		2-аміно-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-8-(2,2,2-трифторетил)-піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8H)-он	325	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м ч 2,62 (с, 3 H) 5,19 (к, <i>J</i> =9,01 Гц, 2H) 7,25 (с, 2H) 8,18 (с, 1H) 8,25 (с, 1H) 8,38 (с, 1H) 12,93 (с, 1H)
198	F		2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-8-(2,2,2-трифторетил)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8H)-он	366	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м ч 2,60 (с, 3 H) 3,89 (с, 3 H) 5,16 (к, <i>J</i> =8,93 Гц, 2H) 6,89 (д, <i>J</i> =8,84 Гц, 1H) 7,39 (с, 2H) 8,03 (дд, <i>J</i> =8,59, 2,53 Гц, 1H) 8,13 (с, 1H) 8,49 (д, <i>J</i> =2,27 Гц, 1H)
199	F		2-аміно-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8H)-он	327	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м ч 12,86 (1H, с), 8,35 (1H, с), 8,15 (1H, с), 8,13 (1H, с), 7,07 (2H, с), 5,72 (1H, с), 4,00 (2H, дд, <i>J</i> =11,24, 3,92 Гц), 3,35-3,48 (2H, м), 2,89-3,10 (2H, м), 2,58 (3H, с), 1,46 (2H, дд, <i>J</i> =11,62, 2,53 Гц)
200	F		2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8H)-он	368	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м ч 8,43 (1H, д, <i>J</i> =2,53 Гц), 7,92-8,06 (2H, м), 7,19 (2H, с), 6,85 (1H, д, <i>J</i> =8,59 Гц), 5,58-5,84 (1H, м), 3,99 (2H, дд, <i>J</i> =11,24, 4,17 Гц), 3,88 (3H, с), 3,36-3,47 (2H, м), 2,86-3,09 (2H, м), 2,55 (3H, с), 1,48 (2H, дд, <i>J</i> =11,24, 2,40 Гц)

201	F		2-аміно-4-метил-6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	377	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м ч 11,66 (1H, c), 8,46 (1H, c), 8,22 (1H s), 8,00 (1H, c), 7,48 (1H, c), 7,15 (2H, c), 6,48 (1H, c), 5,73 (1H, т, $J = 11,12$ Гц), 4,00 (2H, д, $J = 7,83$ Гц), 3,41 (2H, т, $J = 11,75$ Гц), 2,89-3,10 (2H, м), 2,57 (3H, c), 1,50 (2H, д, $J = 11,12$ Гц)
202	F		2-аміно-6-бром-4-метил-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	325	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м ч 8,38 (1H, c), 7,32 (2H, c), 6,08-6,32 (1H, м), 4,20 (1H, к, $J = 7,58$ Гц), 3,75-3,97 (3H, м), 3,36 (3H, c), 2,26-2,41 (1H, м), 1,95-2,13 (1H, м)
203	F		2-аміно-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-8-(тетрагідрофуран-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	313	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м ч 12,87 (1H, c), 8,35 (1H, c), 8,15 (2H, c), 7,10 (2H, c), 6,17-6,34 (1H, м), 4,28 (1H, к, $J = 7,58$ Гц), 3,80-4,04 (3H, м), 2,59 (3H, c), 2,35-2,47 (1H, м), 1,97-2,15 (1H, м)
204	F		2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	354	(400 МГц, CDCl3) δ м ч 8,32 (1H, д, $J = 2,27$ Гц), 7,97 (1H, дд, $J = 8,59$, 2,53 Гц), 7,77 (1H, c), 6,82 (1H, д, $J = 8,59$ Гц), 6,24-6,43 (1H, м), 5,26 (2H, c), 4,39 (1H, к, $J = 7,66$ Гц), 4,16 (1H, т, $J = 7,71$ Гц), 4,00-4,10 (2H, м), 3,98 (3H, c), 2,62 (3H, c), 2,48-2,59 (1H, м), 2,13-2,29 (1H, м)
205	F		2-аміно-8-циклобутил-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	297	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м ч 12,87 (1H, c), 8,25 (2H, шс), 8,11 (1H, c), 7,07 (2H, c), 5,88-6,06 (1H, м), 3,04-3,23 (2H, м), 2,57 (3H, c), 2,11-2,28 (2H, м), 1,89-2,04 (1H, м), 1,68-1,84 (1H, м)
206	F		2-аміно-8-циклобутил-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	338	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м ч 8,43 (1H, д, $J = 2,27$ Гц), 8,01 (1H, дд, $J = 8,59$, 2,53 Гц), 7,98 (1H, c), 7,18 (2H, c), 6,85 (1H, д, $J = 8,59$ Гц), 5,84-6,00 (1H, м), 3,88 (3H, c), 3,02-3,19 (2H, м), 2,55 (3H, c), 2,13-2,29 (2H, м), 1,87-2,01 (1H, м), 1,66-1,84 (1H, м)

207	F		2-аміно-8-циклобутил-4-метил-6-(1H-піроло[2,3-b]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	347	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч.: 11,67 (с, 1H) 8,46 (1H, д, J = 2,02 Гц), 8,22 (1H, д, J = 2,02 Гц), 7,99 (1H, с), 7,45-7,51 (1H, м), 7,15 (2H, с), 6,48 (1H, дд, J = 3,28, 1,77 Гц), 5,87-6,04 (1H, м), 3,05-3,22 (2H, м), 2,56 (3H, с), 2,16-2,30 (2H, м), 1,88-2,04 (1H, м), 1,67-1,83 (1H, м)
208	E		2-аміно-8-ізопропіл-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	285	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч.: 12,86 (1H, шс), 8,35 (1H, шс), 8,12-8,24 (1H, м), 8,11 (1H, с), 7,04 (2H, с), 5,86 (1H, шс), 2,57 (3H, с), 1,53 (6H, д, J = 7,07 Гц)
209	E		2-аміно-8-ізопропіл-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	326	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч.: 8,43 (1H, д, J = 2,27 Гц), 8,01 (1H, дд, J = 8,59, 2,53 Гц), 7,98 (1H, с), 7,17 (2H, с), 6,85 (1H, д, J = 8,59 Гц), 5,84 (1H, шс), 3,88 (3H, с), 2,55 (3H, с), 1,53 (6H, д, J = 7,07 Гц)
210	E		2-аміно-8-ізопропіл-4-метил-6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	335	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч.: 11,67 (1H, шс), 8,46 (1H, д, J = 2,02 Гц), 8,22 (1H, д, J = 2,02 Гц), 7,98 (1H, с), 7,48 (1H, т, J = 2,78 Гц), 7,14 (2H, с), 6,48 (1H, дд, J = 3,16, 1,89 Гц), 5,87 (1H, шс), 2,57 (3H, с), 1,55 (6H, д, J = 6,82 Гц)
211	F		2-аміно-8-циклопропіл-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	283	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч.: 12,85 (1H, с), 8,33 (1H, с), 8,14 (1H, с), 8,10 (1H, с), 6,98 (2H, с), 2,79-2,94 (1H, м), 2,55 (3H, с), 1,09-1,25 (2H, м), 0,71-0,86 (2H, м)
212	F		2-аміно-8-циклопропіл-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	324	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч.: 8,44 (1H, д, J = 2,53 Гц), 8,00 (1H, дд, J = 8,59, 2,53 Гц), 7,97 (1H, с), 7,10 (2H, с), 6,85 (1H, д, J = 8,59 Гц), 3,88 (3H, с), 2,80-2,92 (1H, м), 2,54 (3H, с), 1,11-1,18 (2H, м), 0,74-0,83 (2H, м)

213	F		2-аміно-8-циклопропіл-4-метил-6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	333	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч.: 11,67 (1H, c), 8,46 (1H, д, J = 2,02 Гц), 8,21 (1H, д, J = 1,77 Гц), 7,98 (1H, c), 7,42-7,53 (1H, м), 7,06 (2H, c), 6,48 (1H, дд, J = 3,41, 1,89 Гц), 2,80-2,95 (1H, м), 2,55 (3H, c), 1,17 (2H, к, J = 7,16 Гц), 0,75-0,88 (2H, м)
214	E		6-бром-4-метил-2-(метиламіно)-8-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	353	(400 МГц, CDCl3) δ м.ч.: 8,11 (1H, c), 5,54 (1H, шс), 4,33-4,68 (2H, м), 3,91-4,03 (1H, м), 3,72-3,87 (2H, м), 3,68 (1H, дд, J = 8,59, 6,06 Гц), 3,06 (3H, д, J = 4,80 Гц), 2,79-2,97 (1H, м), 2,54 (3H, c), 1,90-2,03 (1H, м), 1,74-1,88 (1H, м)
215	E		4-метил-2-(метиламіно)-6-(1H-піразол-4-іл)-8-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	341	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч.: 12,88 (1H, c), 8,38 (1H, c), 8,19 (1H, c), 8,18 (1H, c), 7,64 (1H, д, J = 4,80 Гц), 4,24-4,55 (2H, м), 3,76-3,89 (1H, м), 3,51-3,70 (3H, м), 2,87 (3H, д, J = 4,80 Гц), 2,74-2,84 (1H, м), 2,59 (3H, c), 1,79-1,96 (1H, м), 1,59-1,77 (1H, м)
216	E		6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метиламіно)-8-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	382	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч.: 8,48 (1H, д, J = 1,77 Гц), 8,06 (1H, c), 8,03 (1H, д, J = 2,27 Гц), 7,50-7,82 (1H, м), 6,86 (1H, д, J = 8,59 Гц), 4,23-4,55 (2H, м), 3,88 (3H, c), 3,76-3,85 (1H, м), 3,50-3,69 (3H, м), 2,88 (3H, д, J = 4,80 Гц), 2,72-2,84 (1H, м), 2,57 (3H, c), 1,79-1,95 (1H, м), 1,59-1,78 (1H, м)
217	E		4-метил-2-(метиламіно)-6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-8-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	391	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч.: 11,67 (1H, c), 8,50 (1H, c), 8,25 (1H, c), 8,06 (1H, c), 7,51-7,78 (1H, м), 7,44-7,50 (1H, м), 6,48 (1H, дд, J = 3,28, 1,77 Гц), 4,31-4,56 (2H, м), 3,77-3,90 (1H, м), 3,52-3,73 (3H, м), 2,89 (3H, д, J = 4,80 Гц), 2,74-2,86 (1H, м), 2,58 (3H, c), 1,81-1,96 (1H, м), 1,62-1,80 (1H, м)

218	E		2-аміно-6-бром-4-метил-8-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8 <i>H</i>)-он	339	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч.: 8,40 (1H, c), 7,31 (2H, c), 4,39 (1H, дд, $J = 12,63, 7,83$ Гц), 4,23 (1H, дд, $J = 12,63, 7,07$ Гц), 3,82 (1H, дт, $J = 7,89, 5,68$ Гц), 3,57-3,68 (2H, м), 3,51 (1H, дд, $J = 8,46, 5,68$ Гц), 3,33 (3H, c), 2,67-2,82 (1H, м), 1,76-1,89 (1H, м), 1,54-1,68 (1H, м)
219	E		2-аміно-4-метил-6-(1 <i>H</i> -піразол-4-іл)-8-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8 <i>H</i>)-он	327	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч.: 12,87 (1H, c), 8,37 (1H, c), 8,18 (2H, c), 7,07 (2H, c), 4,45 (1H, дд, $J = 12,63, 7,83$ Гц), 4,28 (1H, дд, $J = 12,63, 7,07$ Гц), 3,84 (1H, дт, $J = 7,83, 5,81$ Гц), 3,58-3,70 (2H, м), 3,55 (1H, дд, $J = 8,34, 5,81$ Гц), 2,72-2,85 (1H, м), 2,59 (3H, c), 1,77-1,90 (1H, м), 1,58-1,72 (1H, м)
220	E		2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-8-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8 <i>H</i>)-он	368	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч.: 8,47 (1H, д, $J = 2,27$ Гц), 8,00-8,08 (2H, м), 7,21 (2H, c), 6,86 (1H, д, $J = 8,59$ Гц), 4,43 (1H, дд, $J = 12,51, 7,71$ Гц), 4,26 (1H, дд, $J = 12,63, 7,07$ Гц), 3,88 (3H, c), 3,78-3,86 (1H, м), 3,58-3,70 (2H, м), 3,55 (1H, дд, $J = 8,46, 5,68$ Гц), 2,71-2,85 (1H, м), 2,57 (3H, c), 1,78-1,91 (1H, м), 1,59-1,73 (1H, м)
221	E		2-аміно-4-метил-6-(1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-5-іл)-8-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8 <i>H</i>)-он	377	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч.: 11,68 (1H, c), 8,49 (1H, д, $J = 2,02$ Гц), 8,25 (1H, д, $J = 1,77$ Гц), 8,05 (1H, c), 7,45-7,52 (1H, м), 7,17 (2H, c), 6,48 (1H, дд, $J = 3,41, 1,89$ Гц), 4,46 (1H, дд, $J = 12,51, 7,71$ Гц), 4,29 (1H, дд, $J = 12,63, 6,82$ Гц), 3,79-3,90 (1H, м), 3,52-3,72 (3H, м), 2,73-2,88 (1H, м), 2,59 (3H, c), 1,80-1,92 (1H, м), 1,62-1,74 (1H, м)

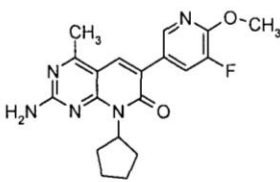
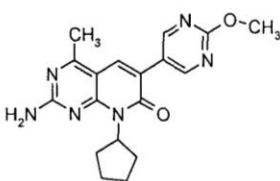
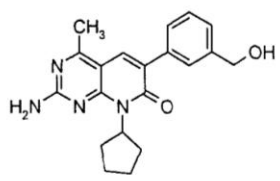
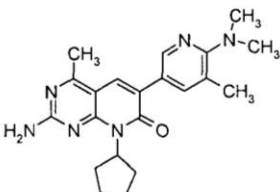
222	E		2-аміно-6-бром-4-метил-8-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8 <i>H</i>)-он	339	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч.: 8,39 (1 <i>H</i> , с), 7,30 (2 <i>H</i> , с), 4,47 (1 <i>H</i> , дд, J = 12,38, 7,83 Гц), 4,24-4,37 (1 <i>H</i> , м), 4,16 (1 <i>H</i> , дд, J = 12,38, 5,56 Гц), 3,74-3,84 (1 <i>H</i> , м), 3,55-3,65 (1 <i>H</i> , м), 2,51 (3 <i>H</i> , с), 1,73-2,02 (3 <i>H</i> , м), 1,60-1,70 (1 <i>H</i> , м)
223	E		2-аміно-4-метил-6-(1 <i>H</i> -піразол-4-іл)-8-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8 <i>H</i>)-он	327	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч.: 12,87 (1 <i>H</i> , шс), 8,35 (2 <i>H</i> , шс), 8,17 (1 <i>H</i> , с), 7,06 (2 <i>H</i> , с), 4,51 (1 <i>H</i> , дд, J = 12,38, 7,58 Гц), 4,28-4,41 (1 <i>H</i> , м), 4,23 (1 <i>H</i> , дд, J = 12,38, 6,06 Гц), 3,75-3,88 (1 <i>H</i> , м), 3,53-3,66 (1 <i>H</i> , м), 2,58 (3 <i>H</i> , с), 1,89-2,06 (1 <i>H</i> , м), 1,74-1,88 (2 <i>H</i> , м), 1,60-1,74 (1 <i>H</i> , м)
224	E		2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-8-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8 <i>H</i>)-он	368	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч.: 8,47 (1 <i>H</i> , д, J = 2,02 Гц), 7,98-8,08 (2 <i>H</i> , м), 7,19 (2 <i>H</i> , с), 6,86 (1 <i>H</i> , д, J = 8,59 Гц), 4,50 (1 <i>H</i> , дд, J = 12,13, 7,58 Гц), 4,28-4,39 (1 <i>H</i> , м), 4,20 (1 <i>H</i> , дд, J = 12,25, 5,94 Гц), 3,89 (3 <i>H</i> , с), 3,81 (1 <i>H</i> , тд, J = 7,77, 5,68 Гц), 3,53-3,66 (1 <i>H</i> , м), 2,57 (3 <i>H</i> , с), 1,91-2,04 (1 <i>H</i> , м), 1,62-1,90 (3 <i>H</i> , м)
225	E		2-аміно-4-метил-6-(1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-5-іл)-8-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8 <i>H</i>)-он	377	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч.: 11,67 (1 <i>H</i> , шс), 8,49 (1 <i>H</i> , д, J = 2,02 Гц), 8,24 (1 <i>H</i> , д, J = 2,02 Гц), 8,05 (1 <i>H</i> , с), 7,44-7,55 (1 <i>H</i> , м), 7,15 (2 <i>H</i> , шс), 6,49 (1 <i>H</i> , дд, J = 3,41, 1,89 Гц), 4,52 (1 <i>H</i> , дд, J = 12,38, 7,58 Гц), 4,30-4,45 (1 <i>H</i> , м), 4,23 (1 <i>H</i> , дд, J = 12,38, 5,81 Гц), 3,76-3,91 (1 <i>H</i> , м), 3,54-3,68 (1 <i>H</i> , м), 2,58 (3 <i>H</i> , с), 1,62-2,10 (4 <i>H</i> , м)
226	F		трет-бутил 3-(2-аміно-4-метил-7-оксо-6-(1 <i>H</i> -піразол-4-іл)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-8(7 <i>H</i>)-іл)азетидин-1-карбоксилат	398	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч.: 12,90 (1 <i>H</i> , с), 8,33 (1 <i>H</i> , с), 8,16 (2 <i>H</i> , с), 7,08 (2 <i>H</i> , с), 5,51-5,69 (1 <i>H</i> , м), 4,30 (2 <i>H</i> , т, J = 7,96 Гц), 4,22 (2 <i>H</i> , т, J = 8,34 Гц), 2,58 (3 <i>H</i> , с), 1,41 (9 <i>H</i> , с)

227	F		трет-бутил 3-(2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3- <i>d</i>]піримідин-8(7 <i>H</i>)-іл)азетидин-1-карбоксилат	439	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч.: 8,45 (1 <i>H</i> , <i>c</i>), 8,03 (1 <i>H</i> , <i>c</i>), 8,01 (1 <i>H</i> , <i>c</i>), 7,18 (2 <i>H</i> , <i>c</i>), 6,86 (1 <i>H</i> , <i>d</i> , <i>J</i> = 8,34 Гц), 5,38-5,65 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 4,12-4,38 (4 <i>H</i> , <i>m</i>), 3,88 (3 <i>H</i> , <i>c</i>), 2,56 (3 <i>H</i> , <i>c</i>), 1,39 (9 <i>H</i> , <i>c</i>)
228	F		трет-бутил 3-(2-аміно-4-метил-7-оксо-6-(1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-5-іл)піридо[2,3- <i>d</i>]піримідин-8(7 <i>H</i>)-іл)азетидин-1-карбоксилат	448	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч.: 11,69 (1 <i>H</i> , <i>c</i>), 8,48 (1 <i>H</i> , <i>d</i> , <i>J</i> = 2,02 Гц), 8,24 (1 <i>H</i> , <i>d</i> , <i>J</i> = 2,02 Гц), 8,04 (1 <i>H</i> , <i>c</i>), 7,44-7,53 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 7,17 (2 <i>H</i> , <i>c</i>), 6,48 (1 <i>H</i> , <i>dd</i> , <i>J</i> = 3,28, 1,77 Гц), 5,47-5,63 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 4,32 (2 <i>H</i> , <i>t</i> , <i>J</i> = 7,71 Гц), 4,23 (2 <i>H</i> , <i>t</i> , <i>J</i> = 8,34 Гц), 2,58 (3 <i>H</i> , <i>c</i>), 1,39 (9 <i>H</i> , <i>c</i>)
229	A		2-аміно-6-(5-амінопіразин-2-іл)-8-циклопентил-4-метилпіридо[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8 <i>H</i>)-он	338	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч.: 1,54 - 1,66 (<i>m</i> , 2 <i>H</i>), 1,71 - 1,83 (<i>m</i> , 2 <i>H</i>), 1,98 - 2,11 (<i>m</i> , 2 <i>H</i>), 2,26 (<i>dd</i> , <i>J</i> =11,12, 7,58 Гц, 2 <i>H</i>), 2,55 (<i>c</i> , 3 <i>H</i>), 5,94 - 6,11 (<i>m</i> , 1 <i>H</i>), 6,56 (<i>c</i> , 2 <i>H</i>), 7,18 (<i>c</i> , 2 <i>H</i>), 7,97 (<i>d</i> , <i>J</i> =1,52 Гц, 1 <i>H</i>), 8,39 (<i>c</i> , 1 <i>H</i>), 8,90 (<i>d</i> , <i>J</i> =1,52 Гц, 1 <i>H</i>)
230	A		2-аміно-6-(6-амінопіразин-2-іл)-8-циклопентил-4-метилпіридо[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8 <i>H</i>)-он	338	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч.: 8,90 (1 <i>H</i> , <i>d</i> , <i>J</i> =1,26 Гц), 8,39 (1 <i>H</i> , <i>c</i>), 7,97 (1 <i>H</i> , <i>d</i> , <i>J</i> =1,52 Гц), 7,18 (2 <i>H</i> , <i>c</i>), 6,57 (2 <i>H</i> , <i>c</i>), 5,95 - 6,11 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,55 (3 <i>H</i> , <i>c</i>), 2,25 (2 <i>H</i> , <i>dd</i> , <i>J</i> =11,12, 7,58 Гц), 1,95 - 2,11 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 1,71 - 1,83 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 1,59 (2 <i>H</i> , <i>dd</i> , <i>J</i> =9,98, 5,18 Гц)
231	A		2-Аміно-6-(6-хлор-піридин-2-іл)-8-циклопентил-4-метил-8 <i>H</i> -піридо[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-он	356	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ м.ч.: 8,56 (1 <i>H</i> , <i>c</i>), 8,29 (1 <i>H</i> , <i>d</i> , <i>J</i> =7,83 Гц), 7,61 (1 <i>H</i> , <i>t</i> , <i>J</i> =7,83 Гц), 7,16 (1 <i>H</i> , <i>c</i>), 5,80 - 6,02 (1 <i>H</i> , <i>m</i>), 5,09 - 5,25 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 2,61 (3 <i>H</i> , <i>c</i>), 2,25 (2 <i>H</i> , <i>dd</i> , <i>J</i> =11,62, 7,58 Гц), 2,02 (2 <i>H</i> , <i>dd</i> , <i>J</i> =7,71, 4,93 Гц), 1,71 - 1,86 (2 <i>H</i> , <i>m</i>), 1,55 - 1,66 (2 <i>H</i> , <i>m</i>)

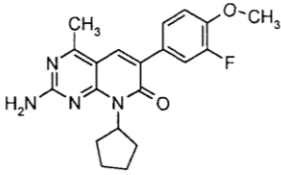
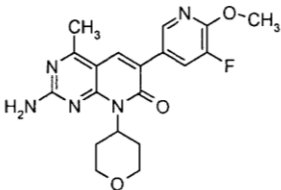
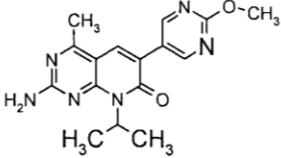
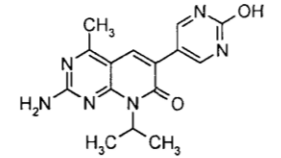
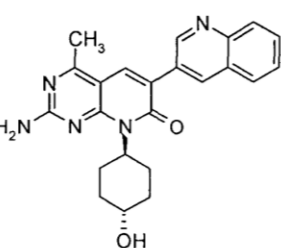
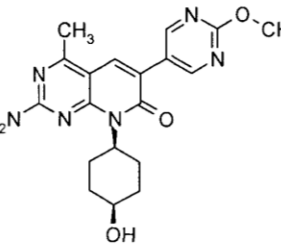
232	A		8-(2-Циклопропіл-етил)-6-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-2-метиламіно-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он	366	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 10,27 (1H, c) 8,35 (1H, д, J=2,27 Гц) 7,92 (1H, дд, J=8,59, 2,53 Гц) 7,65 (1H, c) 6,83 (1H, д, J=8,84 Гц) 4,42 - 4,61 (2H, м) 3,99 (3H, c) 3,13 (3H, д, J=4,29 Гц) 2,77 (3H, c) 1,65 (2H, к, J=7,16 Гц) 0,68 - 0,89 (1H, м) 0,38 - 0,55 (2H, м) 0,08 (2H, к, J=4,88 Гц)
233	A		2-Аміно-8-(2-циклопропіл-етил)-6-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он	352	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,40 (1H, д, J=2,02 Гц) 7,91 - 8,05 (2H, м) 7,09 (2H, c) 6,79 (1H, д, J=8,59 Гц) 4,24 - 4,40 (2H, м) 3,82 (3H, c) 2,50 (3H, c) 1,46 (2H, к, J=7,07 Гц) 0,59 - 0,77 (1H, м) 0,27 - 0,39 (2H, м) -0,01 (2H, д, J=4,55 Гц)
234	A		8-Циклопентил-4-метил-2-метиламіно-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он	339	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,28 (1H, c) 7,87 (2H, c) 5,99 - 6,26 (1H, м) 5,24 (1H, д, J=3,03 Гц) 3,95 (3H, c) 3,08 (3H, д, J=5,05 Гц) 2,62 (3H, c) 2,44 (2H, c) 2,02 - 2,21 (2H, м) 1,78 - 1,95 (2H, м) 1,65 - 1,77 (2H, м)
235	A		2-Аміно-8-циклопентил-4-метил-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он	325	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,28 (1H, c) 7,87 (2H, c) 6,04 (1H, д, J=8,59 Гц) 5,11 (2H, c) 3,95 (3H, c) 2,64 (3H, c) 2,34 (2H, дд, J=11,49, 7,20 Гц) 2,03 - 2,17 (2H, м) 1,80 - 1,96 (2H, м) 1,65 - 1,77 (2H, м)
236	A		8-Циклопентил-6-[1-(2,2-дифтор-етил)-1H-піразол-4-іл]-4-метил-2-метиламіно-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он	389	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,30 (1H, c) 7,88 (1H, c) 7,80 (1H, c) 5,84 - 6,30 (2H, м) 5,19 (1H, c) 4,29 - 4,55 (2H, м) 3,00 (3H, д, J=5,05 Гц) 2,54 (3H, c) 2,37 (2H, c) 1,94 - 2,09 (2H, м) 1,74 - 1,89 (2H, м) 1,58 - 1,69 (2H, м)

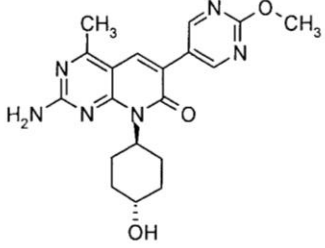
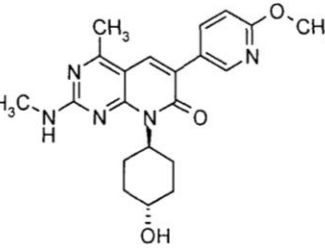
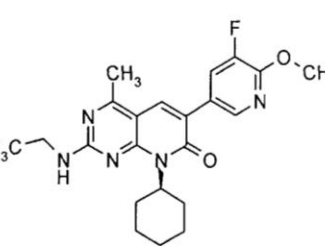
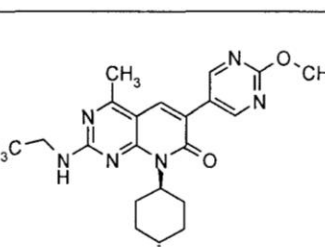
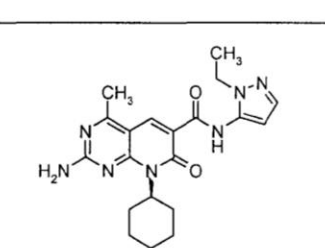
237	A		2-Аміно-8-циклопентил-6-[1-(2,2-дифтор-етил)-1H-піразол-4-іл]-4-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он	375	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,38 (1H, c) 7,97 (1H, c) 7,89 (1H, c) 5,89 - 6,34 (2H, м) 5,13 (2H, c) 4,35 - 4,60 (2H, м) 2,64 (3H, c) 2,24 - 2,45 (2H, м) 2,04 - 2,21 (2H, м) 1,80 - 1,96 (2H, м) 1,66 - 1,79 (2H, м)
238	E		2-Аміно-8-(2-аміно-етил)-6-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он	327	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,48 (1H, д, J=2,27 Гц) 7,92 - 8,08 (2H, м) 7,17 (2H, c) 6,86 (1H, д, J=8,59 Гц) 4,33 (2H, т, J=6,82 Гц) 3,88 (3H, c) 2,84 (2H, т, J=6,82 Гц) 2,57 (2H, c) 1,88 (3H, c)
239	E		8-(2-Аміно-етил)-6-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-2-метиламіно-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он	341	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,48 (1H, c) 7,94 - 8,10 (2H, м) 7,70 (1H, c) 6,85 (1H, д, J=8,59 Гц) 4,25 - 4,49 (2H, м) 3,88 (3H, c) 2,89 (5 H, д, J=4,80 Гц) 2,54 - 2,66 (3H, м)
240	Аналогічно Прикладу 31		2-Аміно-8-циклопентил-6-[1-(2-гідрокси-2-метил-пропіл)-1H-піразол-4-іл]-4-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он	383	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,37 (1H, c) 8,12 (1H, c) 8,09 (1H, c) 7,05 (2H, c) 5,96 - 6,11 (1H, м) 4,72 (1H, c) 4,03 (2H, c) 2,58 (3H, c) 2,15 - 2,31 (2H, м) 1,96 - 2,09 (2H, м) 1,68 - 1,82 (2H, м) 1,54 - 1,65 (2H, м) 1,07 (6 H, c)
241	E		2-Аміно-8-ізобутил-6-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он	340	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,47 (1H, д, J=2,53 Гц) 7,98 - 8,07 (2H, м) 7,15 (2H, шс) 6,86 (1H, д, J=8,59 Гц) 4,17 (2H, д, J=7,33 Гц) 3,88 (3H, c) 2,57 (3H, c) 2,16 - 2,30 (1H, м) 0,87 (6 H, д, J=6,82 Гц)
242	E		2-Аміно-6-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-8-(тетрагідро-піран-4-ілметил)-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он	382	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,47 (1H, д, J=2,53 Гц) 7,99 - 8,09 (2H, м) 7,18 (2H, c) 6,86 (1H, д, J=8,59 Гц) 4,24 (2H, д, J=7,07 Гц) 3,88 (3H, c) 3,77 - 3,86 (2H, м) 3,20 (2H, тд, J=11,43, 2,15 Гц) 2,56 (3H, c) 2,05 - 2,17 (1H, м) 1,30 - 1,51 (4 H, м)

243	E		2-Аміно-8-(4-фтортетрагідро-піран-4-ілметил)-6-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-8Н-піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-он	400	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч. 8,47 (1H, д, $J=2,53$ Гц) 8,06 (1H, с) 8,03 (1H, дд, $J=8,59, 2,53$ Гц) 7,22 (2H, шс) 6,87 (1H, д, $J=8,59$ Гц) 4,66 (2H, д, $J=18,19$ Гц) 3,89 (3H, с) 3,69 - 3,76 (2H, м) 3,45 - 3,54 (2H, м, $J=11,37, 11,37, 1,52$ Гц) 2,57 (3H, с) 1,74 - 1,94 (2H, м) 1,59 - 1,73 (2H, м)
244	E		2-Аміно-8-(2-фтор-2-метил-пропіл)-6-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-8Н-піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-он	358	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч. 8,47 (1H, д, $J=2,02$ Гц) 8,06 (1H, с) 8,02 (1H, дд, $J=8,72, 2,40$ Гц) 7,19 (2H, с) 6,86 (1H, д, $J=8,84$ Гц) 4,64 (2H, д, $J=17,94$ Гц) 3,88 (3H, с) 2,57 (3H, с) 1,37 (3H, с) 1,31 (3H, с)
245	C		8-Циклопентил-4-метил-2-метиламіно-6-(2-метил-1Н-імідазол-4-іл)-8Н-піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-он	339	(400 МГц, ЕТАНОЛ- <i>d</i> 6) δ м.ч. 8,41 (1H, с) 7,74 (1H, с) 6,09 - 6,22 (1H, м) 5,50 (1H, с) 3,01 (3H, с) 2,65 (3H, с) 2,47 (5H, с) 2,12 (2H, дд, $J=7,96, 5,43$ Гц) 1,82 - 1,94 (2H, м) 1,67 - 1,79 (2H, м)
246	F		3-[2-Аміно-6-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-7-оксо-7Н-піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-8-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер		(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч. 8,43 (1H, д, $J=2,53$ Гц) 7,94 - 8,07 (2H, м) 7,21 (2H, шс) 6,85 (1H, д, $J=8,59$ Гц) 6,16 - 6,31 (1H, м) 3,88 (3H, с) 3,76 (1H, т, $J=9,09$ Гц) 3,59 - 3,71 (1H, м) 3,51 (1H, т, $J=9,60$ Гц) 2,63 - 2,76 (1H, м) 2,56 (3H, с) 2,06 (1H, д, $J=14,15$ Гц) 1,40 (9H, д, $J=12,13$ Гц) (один протон під піком води)
253	G		2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогекси-л)-4-метил-6-(6-піролідин-1-іл)піридин-3-іл)піrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7(8H)-он	421	(500 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.ч. 1,24 - 1,35 (м, 2H) 1,48 (д, $J=11,81$ Гц, 2H) 1,88 - 1,98 (м, 6H) 3,33 - 3,43 (м, 4H) 4,80 - 4,88 (м, 1H) 6,46 (д, $J=8,52$ Гц, 1H) 6,92 (шс, 2H) 7,78 (дд, $J=8,93, 2,33$ Гц, 1H) 7,80 (с, 1H) 8,30 (д, $J=1,65$ Гц, 1H). Три аліфатичні протони і один метильний залишок не видимий завдяки перекриванню з розчинником і резонансу з водою.

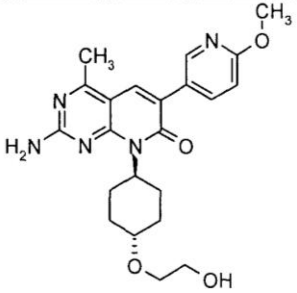
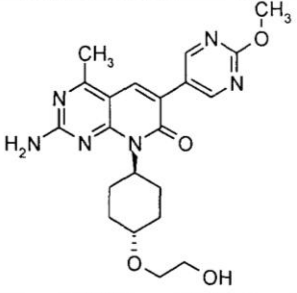
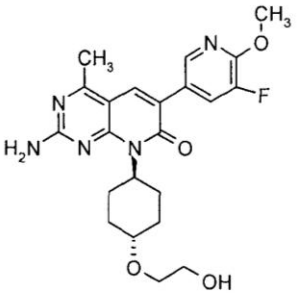
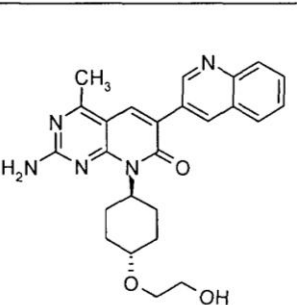
254	G		2-аміно-8-циклопентил-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	370	(500 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,51 - 1,62 (м, 2H) 1,69 - 1,82 (м, 2H) 1,92 - 2,06 (м, 2H) 2,14 - 2,25 (м, 2H) 3,96 (с, 3 H) 5,96 (д, J=8,79 Гц, 1H) 7,04 (шс, 2H) 7,96 (д, J=11,81 Гц, 1H) 8,02 (с, 1H) 8,26 (д, J=1,65 Гц, 1H). Один метильний залишок не видимий завдяки перекриванню з резонансним розчинником
255	G		2-аміно-8-циклопентил-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	353	(500 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,51 - 1,63 (м, 2H) 1,69 - 1,81 (м, 2H) 1,93 - 2,06 (м, 2H) 2,12 - 2,26 (м, 2H) 3,94 (с, 3 H) 5,91 - 5,99 (м, 1H) 7,05 (шс, 2H) 8,08 (с, 1H) 8,84 (с, 2H). Один метильний залишок не видимий завдяки перекриванню з резонансним розчинником.
256	G		2-аміно-8-циклопентил-6-[3-(гідроксиметил)феніл]-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	351	(500 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,58 (шс, 2H) 1,75 (д, J=9,61 Гц, 2H) 1,99 (шс, 2H) 2,14 - 2,26 (м, 2H) 4,53 (д, J=5,49 Гц, 2H) 5,31 - 5,38 (м, 1H) 5,90 - 6,03 (м, 1H) 6,98 (шс, 2H) 7,27 (д, J=7,69 Гц, 1H) 7,35 (т, J=7,69 Гц, 1H) 7,48 (д, J=7,42 Гц, 1H) 7,55 (с, 1H) 7,87 (с, 1H). Один метильний залишок не видимий завдяки перекриванню з резонансним розчинником.
257	G		2-аміно-8-циклопентил-6-[6-(диметиламіно)-5-метилпіридин-3-іл]-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	379	(500 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,52 - 1,63 (м, 2H) 1,69 - 1,80 (м, 2H) 1,93 - 2,04 (м, 2H) 2,14 - 2,24 (м, 2H) 2,27 (с, 3 H) 2,80 (с, 6 H) 5,95 (квін, 1H) 6,96 (д, J=1,37 Гц, 2H) 7,72 (д, J=1,92 Гц, 1H) 7,89 (с, 1H) 8,27 (д, J=2,20 Гц, 1H). Один метильний залишок не видимий завдяки перекриванню з резонансним розчинником.

258	G		2-аміно-8-циклопентил-4-метил-6-(6-піролідин-1-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	391	(500 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,52 - 1,63 (м, 2H) 1,69 - 1,80 (м, 2H) 1,88 - 1,98 (м, 4 H) 1,96 - 2,05 (м, 2H) 2,16 - 2,25 (м, 2H) 3,37 (шс, 2H) 5,95 (м, 1H) 6,47 (д, J=9,06 Гц, 1H) 6,89 (шс, 2H) 7,80 (д, J=9,06 Гц, 1H) 8,23 (с, 1H) 8,30 (с, 1H). Два аліфатичні протони і один метильний залишок не видимий завдяки перекриванню з розчинником і резонансною водою.
259	G		2-аміно-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	369	(500 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,49 (д, J=13,46 Гц, 2H) 2,99 (м, 2H) 3,96 (с, 3 H) 3,97 - 4,02 (м, 2H) 5,60 - 5,78 (м, 1H) 7,19 (с, 2H) 8,13 (с, 1H) 8,88 (с, 2H). Один метильний залишок і два аліфатичні протони не видимі завдяки перекриванню з резонансним розчинником.
260	G		2-аміно-6-[3-(гідроксиметил)феніл]-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	367	(500 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,48 (д, J=11,26 Гц, 2H) 2,87 - 3,07 (м, 2H) 4,00 (дд, J=11,54, 4,12 Гц, 2H) 4,54 (д, J=5,22 Гц, 2H) 5,12 - 5,30 (м, 1H) 5,66 - 5,73 (м, 1H) 7,10 (с, 2H) 7,29 (д, J=7,69 Гц, 1H) 7,35 (т, J=7,55 Гц, 1H) 7,50 (д, J=7,69 Гц, 1H) 7,58 (с, 1H) 7,89 (с, 1H). Один метильний залишок і два аліфатичні протони не видимі завдяки перекриванню з резонансним розчинником.
261	G		2-аміно-6-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	409	(500 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,29 (к, J=13,00 Гц, 2H) 1,48 (д, J=10,16 Гц, 2H) 1,92 (д, J=12,36 Гц, 2H) 4,24 (с, 4 H) 4,84 (шс, 1H) 5,37 (шс, 1H) 6,85 (д, J=8,52 Гц, 1H) 6,96 (шс, 2H) 7,09 (дд, J=8,52, 1,92 Гц, 1H) 7,16 (д, J=1,92 Гц, 1H) 7,79 (с, 1H). Один метильний залишок і три аліфатичні протони не видимі завдяки перекриванню з резонансним розчинником.

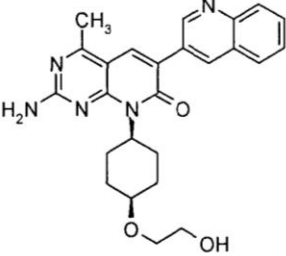
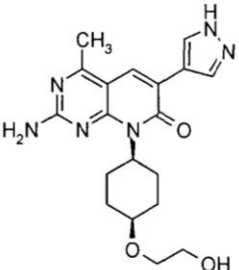
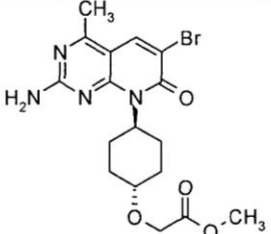
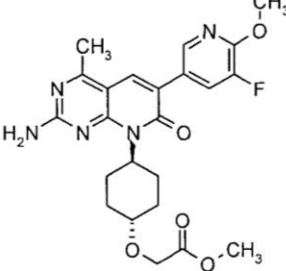
262	G		2-аміно-8-циклопентил-6-(3-фтор-4-метоксифеніл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	369	(500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,48 - 1,65 (м, 2H) 1,68 - 1,82 (м, 2H) 1,91 - 2,09 (м, 2H) 2,12 - 2,28 (м, 2H) 3,85 (с, 3H) 5,92 - 5,98 (м, 1H) 6,98 (шс, 2H) 7,16 (т, J=8,93 Гц, 1H) 7,45 (д, J=7,97 Гц, 1H) 7,54 (дд, J=13,19, 1,92 Гц, 1H) 7,90 (с, 1H). Один метильний залишок не видимий завдяки перекриванню з розчинником і резонансною водою.
265	F		2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-8-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	386	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,28-8,36 (1H, м) 8,08 (1H, с) 8,01 (1H, дд, J = 12,13, 2,02 Гц) 7,25 (2H, с) 5,57-5,82 (1H, м) 4,00-4,05 (2H, м) 3,98 (3H, с) 3,40 (2H, т, J = 11,37 Гц) 2,87-3,07 (2H, м) 2,57 (3H, с) 1,48 (2H, д, J = 9,60 Гц)
266	E		2-аміно-8-ізопропіл-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	327	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,80 (2H, с) 7,75 (1H, с) 5,75-6,00 (1H, м) 5,58 (2H, шс) 4,06 (3H, с) 2,66 (3H, с) 1,61 (6H, д, J = 6,82 Гц)
268	Аналогічно Прикладу 60		2-аміно-6-(2-гідроксипіримідин-5-іл)-8-ізопропіл-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	313	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,12 (1H, шс) 8,63 (2H, шс) 8,09 (1H, с) 7,19 (2H, шс) 5,48-6,13 (1H, м) 2,55 (3H, с) 1,51 (6H, д, J = 6,82 Гц)
271	F		2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогекси-л)-4-метил-6-(хінолін-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	402	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,24 - 1,38 (м, 2H) 1,51 - 1,60 (м, 2H) 1,92 - 1,99 (м, 2H) 2,59 (с, 3H) 2,68 - 2,92 (м, 2H) 3,49 - 3,66 (м, 1H) 4,47 - 4,85 (м, 1H) 5,24 - 5,68 (м, 1H) 7,25 (шс, 2H) 7,60 - 7,67 (м, 1H) 7,73 - 7,79 (м, 1H) 8,00 - 8,06 (м, 2H) 8,23 (с, 1H) 8,64 (д, J=1,77 Гц, 1H) 9,16 (д, J=2,27 Гц, 1H)
272	F		2-аміно-8-(цис-4-гідроксициклогекси-л)-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	383	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,21 - 1,31 (м, 2H) 1,45 - 1,56 (м, 2H) 1,75 - 1,84 (м, 2H) 2,56 (с, 3H) 2,96 - 3,08 (м, 2H) 3,85 - 3,91 (м, 1H) 3,95 (с, 3H) 4,32 (д, J=2,27 Гц, 1H) 5,41 - 5,52 (м, 1H) 7,19 (с, 2H) 8,12 (с, 1H) 8,89 (с, 2H)

273	F		2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	383	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,23 - 1,34 (м, 2H) 1,47 - 1,57 (м, 2H) 1,88 - 1,98 (м, 2H) 2,55 (с, 3H) 2,71 - 2,82 (м, 2H) 3,47 - 3,59 (м, 1H) 3,95 (с, 3H) 4,60 (д, J=4,04 Гц, 1H) 5,17 - 5,73 (м, 1H) 7,22 (с, 2H) 8,12 (с, 1H) 8,87 (с, 2H)
274	A		8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-2-(метиламіно)-піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	396	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,25 - 1,35 (м, 2H) 1,47 - 1,59 (м, 2H) 1,89 - 2,00 (м, 2H) 2,54 (с, 3H) 2,69 - 2,79 (м, 2H) 2,85 - 2,95 (м, 3H) 3,43 - 3,52 (м, 1H) 3,88 (с, 3H) 4,63 (д, J=4,29 Гц, 1H) 5,04 - 5,91 (м, 1H) 6,84 (д, J=8,59 Гц, 1H) 7,70 (д, J=4,55 Гц, 1H) 7,97 (с, 1H) 7,98 - 8,03 (м, 1H) 8,43 (с, 1H)
276	A		2-(етиламіно)-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	428	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,15 - 1,21 (м, 3H) 1,23 - 1,35 (м, 2H) 1,49 - 1,60 (м, 2H) 1,90 - 1,99 (м, 2H) 2,55 (с, 3H) 2,69 - 3,03 (м, 2H) 3,34 - 3,42 (м, 2H) 3,43 - 3,54 (м, 1H) 3,98 (с, 3H) 4,64 (д, J=4,04 Гц, 1H) 5,11 - 5,66 (м, 1H) 7,85 (т, J=5,68 Гц, 1H) 8,02 (д, J=12,13 Гц, 1H) 8,06 (с, 1H) 8,31 (с, 1H)
277	A		2-(етиламіно)-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	411	(300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,18 (т, J=6,97 Гц, 3H) 1,23 - 1,38 (м, 2H) 1,45 - 1,61 (м, 2H) 1,88 - 2,03 (м, 2H) 2,55 (с, 3H) 2,67 - 3,06 (м, 2H) 3,35 - 3,44 (м, 2H) 3,44 - 3,58 (м, 1H) 3,95 (с, 3H) 4,64 (д, J=4,14 Гц, 1H) 5,15 - 5,56 (м, 1H) 7,84 - 7,92 (м, 1H) 8,13 (с, 1H) 8,89 (с, 2H)
278	Аналогічно Прикладу 85		2-аміно-N-(1-етил-1H-піразол-5-іл)-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-метил-7-оксо-78-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід	412	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,31 (д, J=14,65 Гц, 4H) 1,38 (т, J=7,20 Гц, 3H) 1,57 (д, J=11,87 Гц, 2H) 1,96 (д, J=12,13 Гц, 2H) 2,62 (с, 3H) 3,13 - 3,23 (м, 1H) 4,05 - 4,16 (м, 2H) 4,64 (с, 1H) 6,43 (д, J=1,26 Гц, 1H) 7,39 (д, J=1,77 Гц, 1H) 7,75 (д, J=14,65 Гц, 2H) 8,79 (с, 1H) 12,01 (с, 1H)

279	Аналогічно Прикладу 85		2-аміно-8-ізопропіл-4-метил-7-оксо-N-1H-піразол-5-іл-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід	328	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,57 (д, J=6,82 Гц, 6 H) 2,62 (с, 3 H) 5,90 (шс, 1H) 6,66 (т, J=2,02 Гц, 1H) 7,67 (с, 1H) 7,71 (шс, 2H) 8,80 (с, 1H) 11,92 (с, 1H) 12,48 (шс, 1H)
280	Аналогічно Прикладу 85		2-аміно-N-(1-етил-1H-піразол-5-іл)-8-ізопропіл-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід	356	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,38 (т, J=7,20 Гц, 3 H) 1,58 (д, J=6,82 Гц, 6 H) 2,63 (с, 3 H) 4,10 (к, J=7,33 Гц, 2H) 5,89 (шс, 1H) 6,45 (д, J=1,77 Гц, 1H) 7,38 (д, J=1,77 Гц, 1H) 7,77 (д, J=15,41 Гц, 2H) 8,80 (с, 1H) 12,14 (с, 1H)
281	Аналогічно Прикладу 85		8-циклопентил-N-[(1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-4-метил-2-(метиламіно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід	410	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,35 (т, J=7,20 Гц, 3 H) 1,48 - 1,69 (м, 2H) 1,71 - 1,86 (м, 2H) 1,89 - 2,09 (м, 2H) 2,12 - 2,39 (м, 2H) 2,59 (с, 2H) 2,64 (с, 1H) 2,91 (с, 3 H) 4,09 (к, J=7,33 Гц, 2H) 4,35 (д, J=5,56 Гц, 2H) 5,88 - 6,06 (м, 1H) 7,40 (с, 1H) 7,69 (с, 1H) 7,84 - 7,97 (м, 0,3 H) 8,14 (к, J=4,38 Гц, 0,7 H) 8,71 (с, 1H) 9,48 - 9,73 (м, 1H)
282	Аналогічно Прикладу 85		8-циклопентил-4-метил-2-(метиламіно)-7-оксо-N-піридин-2-іл-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід	379	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,62 - 1,79 (м, 2H) 1,82 - 1,95 (м, 2H) 1,99 - 2,18 (м, 2H) 2,23 - 2,47 (м, 2H) 2,68 (с, 2H) 2,74 (с, 1H) 2,96 - 3,03 (м, 3 H) 5,99 - 6,26 (м, 1H) 7,12 - 7,28 (м, 1H) 7,90 (с, 1H) 8,08 - 8,17 (м, 0,3 H) 8,22 - 8,37 (м, 1,7 H) 8,41 (д, J=4,04 Гц, 1H) 8,88 (с, 1H) 12,23 (с, 1H)
283	Аналогічно Прикладу 85		8-циклопентил-N-ізоксазол-3-іл-4-метил-2-(метиламіно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід	369	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,49 - 1,73 (м, 2H) 1,76 - 1,90 (м, 2H) 1,95 - 2,12 (м, 2H) 2,18 - 2,39 (м, 2H) 2,63 (с, 2H) 2,68 (с, 1H) 2,91 - 2,98 (м, 3 H) 5,94 - 6,12 (м, 1H) 7,08 (д, J=1,77 Гц, 1H) 8,13 (м, 0,3 H) 8,35 (к, J=4,38 Гц, 0,7 H) 8,81 (с, 1H) 8,88 (д, J=1,77 Гц, 1H) 12,31 (с, 1H)

286	I		2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	426	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,21 - 1,31 (м, 2H) 1,53 - 1,60 (м, 2H) 2,07 - 2,14 (м, 2H) 2,55 (с, 3 H) 2,69 - 2,90 (м, 2H) 3,45 - 3,50 (м, 5 H) 3,88 (с, 3 H) 4,56 (т, $J=5,43$ Гц, 1H) 5,32 - 5,53 (м, 1H) 6,84 (д, $J=9,09$ Гц, 1H) 7,15 (шс, 2H) 7,97 (с, 1H) 8,00 (дд, $J=8,59$, 2,53 Гц, 1H) 8,42 (д, $J=2,27$ Гц, 1H)
287	I		2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)-циклогексил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	427	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,20 - 1,31 (м, 2H) 1,53 - 1,60 (м, 2H) 2,06 - 2,14 (м, 2H) 2,56 (с, 3 H) 2,66 - 2,86 (м, 2H) 3,45 - 3,56 (м, 5 H) 3,95 (с, 3 H) 4,54 (т, 1H) 5,31 - 5,53 (м, 1H) 7,22 (шс, 2H) 8,13 (с, 1H) 8,88 (с, 2H)
288	I		2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)-циклогексил]-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	444	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,15 - 1,35 (м, 2H) 1,49 - 1,63 (м, 2H) 2,06 - 2,16 (м, 2H) 2,56 (с, 3 H) 2,70 - 2,92 (м, 2H) 3,34 - 3,43 (м, 1H) 3,43 - 3,53 (м, 4 H) 3,98 (с, 3 H) 4,56 (т, 1H) 5,30 - 5,58 (м, 1H) 7,21 (шс, 2H) 8,00 (дд, $J=12,34$, 1. Гц, 1H) 8,06 (с, 1H) 8,31 (д, $J=1,88$ Гц, 1H)
289	I		2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)-циклогексил]-4-метил-6-хінолін-3-ілпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	446	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,21 - 1,35 (м, 2H) 1,57 - 1,66 (м, 2H) 2,07 - 2,18 (м, 2H) 2,60 (с, 3 H) 2,73 - 2,95 (м, 2H) 3,40 - 3,53 (м, 5 H) 4,57 (т, $J=5,18$ Гц, 1H) 5,37 - 5,60 (м, 1H) 7,25 (шс, 2H) 7,63 (т, $J=6,95$ Гц, 1H) 7,76 (т, $J=7,71$ Гц, 1H) 8,03 (т, $J=7,07$ Гц, 2H) 8,24 (с, 1H) 8,65 (д, $J=2,02$ Гц, 1H) 9,17 (д, $J=2,27$ Гц, 1H)

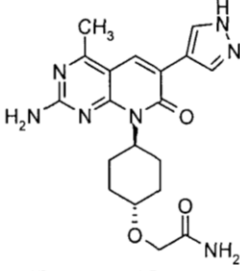
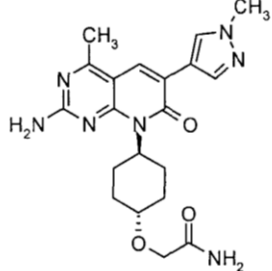
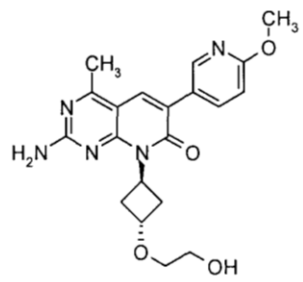
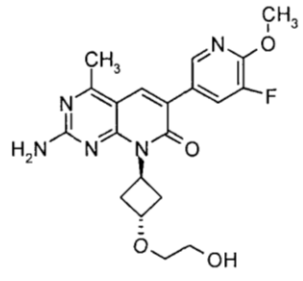
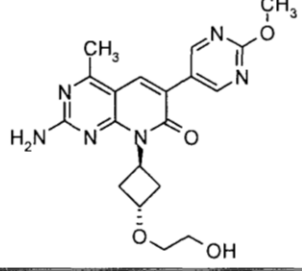
290	I		2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)-циклогексил]-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	385	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 1,20 - 1,37 (м, 2H) 1,50 - 1,61 (м, 2H) 2,07 - 2,18 (м, 2H) 2,57 (с, 3 H) 2,69 - 2,93 (м, 2H) 3,36 - 3,45 (м, 1H) 3,45 - 3,54 (м, 4 H) 4,56 (т, <i>J</i> =5,31 Гц, 1H) 5,35 - 5,58 (м, 1H) 7,03 (шс, 2H) 8,11 (с, 1H) 8,13 (шс, 1H) 8,34 (шс, 1H) 12,85 (шс, 1H)
291	I		2-аміно-6-бром-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)-циклогексил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	397, 399	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 1,17 - 1,30 (м, 2H) 1,51 - 1,59 (м, 2H) 2,07 - 2,14 (м, 2H) 2,49 (шс, 3 H) 2,63 - 2,76 (м, 2H) 3,35 - 3,41 (м, 1H) 3,45 - 3,52 (м, 4 H) 4,56 (т, 1H) 5,33 - 5,55 (м, 1H) 7,26 (шс, 2H) 8,35 (с, 1H)
292	I		2-аміно-6-[6-(диметиламіно)-піридин-3-іл]-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)-циклогексил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	439	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 1,19 - 1,32 (м, 2H) 1,51 - 1,60 (м, 2H) 2,06 - 2,15 (м, 2H) 2,54 (с, 3 H) 2,67 - 2,88 (м, 2H) 3,05 (с, 6 H) 3,40 - 3,52 (м, 5 H) 4,56 (т, <i>J</i> =5,43 Гц, 1H) 5,31 - 5,54 (м, 1H) 6,65 (д, <i>J</i> =8,84 Гц, 1H) 7,07 (шс, 2H) 7,84 (дд, <i>J</i> =8,84, 2,53 Гц, 1H) 7,86 (с, 1H) 8,37 (д, <i>J</i> =2,53 Гц, 1H)
293	I		2-аміно-8-[цис-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	427	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 1,21 - 1,34 (м, 2H) 1,38 - 1,50 (м, 2H) 1,90 - 2,05 (м, 2H) 2,56 (с, 3 H) 2,88 - 3,12 (м, 2H) 3,42 (т, <i>J</i> =5,18 Гц, 2H) 3,58 (д, <i>J</i> =5,81 Гц, 3 H) 3,95 (с, 3 H) 4,54 - 4,76 (м, 1H) 5,36 - 5,59 (м, 1H) 7,04 - 7,38 (м, 2H) 8,12 (с, 1H) 8,88 (с, 2H)
294	I		2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-[цис-4-(2-гідроксиетокси)-циклогексил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	444	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 1,22 - 1,35 (м, 2H) 1,37 - 1,51 (м, 2H) 1,96 - 2,05 (м, 2H) 2,56 (с, 3 H) 2,88 - 3,12 (м, 2H) 3,43 (т, <i>J</i> =5,18 Гц, 2H) 3,51 - 3,63 (м, 3 H) 3,98 (с, 3 H) 4,54 - 4,78 (м, 1H) 5,35 - 5,57 (м, 1H) 7,04 - 7,27 (м, 2H) 8,01 (дд, <i>J</i> =12,25, 1,89 Гц, 1H) 8,06 (с, 1H) 8,31 (д, <i>J</i> =1,77 Гц, 1H)

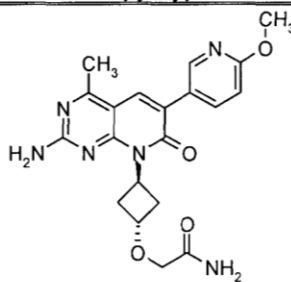
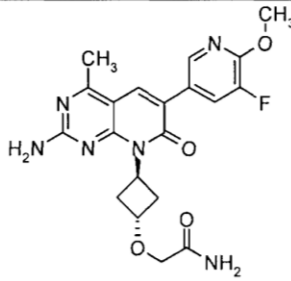
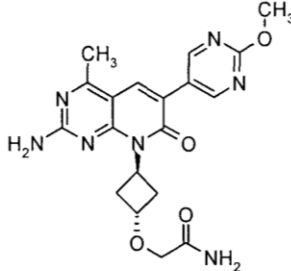
295	I		2-аміно-8-[цис-4-(2-гідроксиетокси)-циклогексил]-4-метил-6-хінолін-3-ілпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	446	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,22 - 1,38 (м, 2H) 1,39 - 1,52 (м, 2H) 1,96 - 2,08 (м, 2H) 2,59 (с, 3 H) 2,91 - 3,14 (м, 2H) 3,43 (т, J=5,05 Гц, 2H) 3,52 - 3,65 (м, 3 H) 4,51 - 4,75 (м, 1H) 5,41 - 5,61 (м, 1H) 7,07 - 7,31 (м, 2H) 7,62 (т, J=7,96 Гц, 1H) 7,76 (тд, J=7,64, 1,39 Гц, 1H) 8,03 (д, J=8,34 Гц, 2H) 8,22 (с, 1H) 8,63 (д, J=2,02 Гц, 1H) 9,16 (д, J=2,02 Гц, 1H)
296	I		2-аміно-8-[цис-4-(2-гідроксиетокси)-циклогексил]-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	385	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,22 - 1,31 (м, 2H) 1,41 - 1,51 (м, 2H) 1,96 - 2,05 (м, 2H) 2,57 (с, 3 H) 2,91 - 3,13 (м, 2H) 3,44 (т, J=5,18 Гц, 2H) 3,57 - 3,62 (м, 3 H) 4,57 - 4,79 (м, 1H) 5,37 - 5,56 (м, 1H) 6,83 - 7,06 (м, 2H) 8,10 (с, 1H) 8,13 (с, 1H) 8,34 (с, 1H) 12,85 (шс, 1H)
297	I		метил 2-(транс-аміно-6-бром-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл)циклогексилокси)ацетат	425	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,18 - 1,35 (м, 2H) 1,55 (д, J=11,37 Гц, 2H) 2,13 (д, J=10,36 Гц, 2H) 3,67 (с, 3 H) 4,18 (с, 2H) 5,47 (шс, 1H) 7,27 (шс, 2H) 8,35 (с, 1H)
298	I		метил ((транс-4-[2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетат	472,2	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,21 - 1,40 (м, 2H) 1,58 (д, J=10,36 Гц, 2H) 2,14 (д, J=9,85 Гц, 2H) 2,57 (с, 3 H) 2,69 - 2,87 (м, 2H) 3,46 (дд, J=13,26, 8,97 Гц, 1H) 3,67 (с, 3 H) 3,99 (с, 3 H) 4,18 (с, 2H) 5,47 (шс, 1H) 7,22 (шс, 2H) 8,01 (дд, J=12,25, 1,89 Гц, 1H) 8,07 (с, 1H) 8,32 (д, J=2,02 Гц, 1H)

299	I		2-((транс-4-[2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід	457,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 1,27 - 1,46 (м, 2H) 1,64 (д, <i>J</i> =10,61 Гц, 2H) 2,22 (д, <i>J</i> =10,61 Гц, 2H) 2,63 (с, 3 H) 2,85 (шс, 2H) 3,44 - 3,64 (м, 1H) 3,91 (с, 2H) 4,05 (с, 3 H) 5,52 (шс, 1H) 7,15 (шс, 1H) 7,28 (шс, 2H) 7,38 (шс, 1H) 8,07 (дд, <i>J</i> =12,25, 1,89 Гц, 1H) 8,13 (с, 1H) 8,38 (д, <i>J</i> =2,02 Гц, 1H)
300	I		2-аміно-8-(транс-4-[[[(2S)-2,3-дигідроксипропіл]окси]циклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	456	(400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ м.ч. 1,45 (м, 2H) 1,71 (м, 2H) 2,15 - 2,26 (м, 3 H) 2,60 (с, 3 H) 2,68 (д, <i>J</i> =5,05 Гц, 1H) 2,82 (шс, 2H) 3,44 (м, 1H) 3,57 - 3,75 (м, 4 H) 3,87 (м, 1H) 3,98 (с, 3 H) 5,22 (с, 2H) 5,51 (шс, 1H) 6,80 (д, <i>J</i> =8,84 Гц, 1H) 7,71 - 7,78 (м, 1H) 7,96 (дд, <i>J</i> =8,72, 2,40 Гц, 1H) 8,30 (д, <i>J</i> =2,02 Гц, 1H)
301	I		2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-4-метил-6-(1H-піразол-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	385	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 1,20 - 1,35 (м, 2H) 1,54 - 1,61 (м, 2H) 2,09 - 2,16 (м, 2H) 2,57 (с, 3 H) 2,71 - 2,93 (м, 2H) 3,46 - 3,53(м, 5 H) 4,57 (т, 1H) 5,33 - 5,56 (м, 1H) 6,94 (с, 1H) 7,19 (с, 2H) 7,49 - 7,66 (м, 1H) 8,35 (с, 1H) 12,95 - 13,12 (м, 1H)
302	I		2-аміно-8-[транс-4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]-4-метил-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	399	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 1,18 - 1,34 (м, 2H) 1,47 - 1,59 (м, 2H) 2,06 - 2,16 (м, 2H) 2,56 (с, 3 H) 2,69 - 2,92 (м, 2H) 3,44 - 3,53 (м, 5 H) 3,86 (с, 3 H) 4,58 (т, <i>J</i> =5,18 Гц, 1H) 5,34 - 5,57 (м, 1H) 7,05 (шс, 2H) 8,07 (с, 1H) 8,09 (с, 1H) 8,33 (с, 1H)

303	I		2-((цис-4-[2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопиридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)-окси)ацетамід	439	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,29 - 1,37 (м, 2H) 1,38 - 1,51 (м, 2H) 1,99 - 2,11 (м, 2H) 2,55 (с, 3 H) 2,83 - 3,08 (м, 2H) 3,58 - 3,67 (м, 1H) 3,82 (с, 2H) 3,88 (с, 3 H) 5,41 - 5,66 (м, 1H) 6,84 (д, J=8,84 Гц, 1H) 7,06 - 7,24 (м, 3 H) 7,38 (шс, 1H) 7,98 (с, 1H) 8,00 (дд, J=8,59, 2,53 Гц, 1H) 8,42 (д, J=2,53 Гц, 1H)
304	I		2-((цис-4-[2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопиридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)-окси)ацетамід	457	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,24 - 1,39 (м, 2H) 1,39 - 1,53 (м, 2H) 1,95 - 2,15 (м, 2H) 2,57 (с, 3 H) 2,81 - 3,12 (м, 2H) 3,56 - 3,69 (м, 1H) 3,82 (с, 2H) 3,98 (с, 3 H) 5,36 - 5,67 (м, 1H) 7,02 - 7,29 (м, 3 H) 7,38 (шс, 1H) 8,00 (дд, J=12,13, 1,77 Гц, 1H) 8,06 (с, 1H) 8,30 (д, J=2,02 Гц, 1H)
305	I		2-((цис-4-[2-аміно-4-метил-7-оксо-6-(1H-піразол-4-іл)пиридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід	398	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,26 - 1,37 (м, 2H) 1,39 - 1,52 (м, 2H) 2,00 - 2,11 (м, 2H) 2,58 (с, 3 H) 2,89 - 3,09 (м, 2H) 3,62 - 3,69 (м, 1H) 3,85 (с, 2H) 5,46 - 5,68 (м, 1H) 7,01 (шс, 2H) 7,31 (шс, 1H) 7,49 (шс, 1H) 8,12 (с, 1H) 8,16 (шс, 1H) 8,34 (шс, 1H) 12,85 (шс, 1H)
306	I		2-((цис-4-[2-аміно-4-метил-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-7-оксопиридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)-окси)ацетамід	412	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,27 - 1,35 (м, 2H) 1,40 - 1,50 (м, 2H) 1,99 - 2,10 (м, 2H) 2,57 (с, 3 H) 2,86 - 3,07 (м, 2H) 3,63 - 3,70 (м, 1H) 3,85 (с, 2H) 3,87 (с, 3 H) 5,45 - 5,73 (м, 1H) 7,03 (шс, 2H) 7,37 (с, 1H) 7,55 (с, 1H) 8,10 (д, J=12,13 Гц, 2H) 8,31 (с, 1H)
307	I		2-((цис-4-[2-аміно-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метил-7-оксопиридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід	440	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,28 - 1,38 (м, 2H) 1,38 - 1,51 (м, 2H) 1,98 - 2,12 (м, 2H) 2,56 (с, 3 H) 2,84 - 3,06 (м, 2H) 3,57 - 3,67 (м, 1H) 3,82 (с, 2H) 3,96 (с, 3 H) 5,41 - 5,63 (м, 1H) 7,00 - 7,29 (м, 3 H) 7,39 (шс, 1H) 8,13 (с, 1H) 8,88 (с, 2H)

308	I		2-([цис-4-(2-аміно-4-метил-7-оксо-6-хінолін-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід	459	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 1,33 - 1,41 (м, 2H) 1,41 - 1,53 (м, 2H) 2,07 (дд, <i>J</i> =12,51, 0,88 Гц, 2H) 2,60 (с, 3 H) 2,90 - 3,11 (м, 2H) 3,61 - 3,69 (м, 1H) 3,83 (с, 2H) 5,48 - 5,69 (м, 1H) 7,10 - 7,32 (м, 3 H) 7,39 (шс, 1H) 7,63 (т, <i>J</i> =7,33 Гц, 1H) 7,76 (ддд, <i>J</i> =8,40, 7,01, 1,26 Гц, 1H) 8,04 (т, <i>J</i> =6,95 Гц, 2H) 8,23 (с, 1H) 8,64 (д, <i>J</i> =2,02 Гц, 1H) 9,16 (д, <i>J</i> =2,02 Гц, 1H)
309	I		2-([транс-4-[2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід	439	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 1,25 - 1,39 (м, 2H) 1,50 - 1,62 (м, 2H) 2,10 - 2,20 (м, 2H) 2,39 - 2,45 (м, 2H) 2,55 (с, 3 H) 3,38 - 3,50 (м, 1H) 3,84 (с, 2H) 3,88 (с, 3 H) 5,30 - 5,53 (м, 1H) 6,84 (д, <i>J</i> =8,59 Гц, 1H) 7,08 (шс, 1H) 7,16 (шс, 2H) 7,26 (шс, 1H) 7,98 (с, 1H) 7,98 - 8,02 (м, 1H) 8,41 - 8,45 (м, 1H)
310	I		2-([транс-4-(2-аміно-4-метил-7-оксо-6-хінолін-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід	459	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 1,27 - 1,41 (м, 2H) 1,58 - 1,68 (м, 2H) 2,10 - 2,23 (м, 2H) 2,29 - 2,38 (м, 2H) 2,61 (с, 3 H) 3,58 - 3,69 (м, 1H) 3,86 (с, 2H) 5,37 - 5,60 (м, 1H) 7,10 (шс, 1H) 7,26 (шс, 3 H) 7,64 (т, <i>J</i> =7,45 Гц, 1H) 7,77 (т, <i>J</i> =8,08 Гц, 1H) 8,04 (т, <i>J</i> =7,45 Гц, 2H) 8,24 (с, 1H) 8,65 (с, 1H) 9,17 (с, 1H)
311	I		2-([транс-4-[2-аміно-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил)окси)ацетамід	440,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 1,34 - 1,46 (м, 2H) 1,61 - 1,72 (м, 2H) 2,16 - 2,28 (м, 2H) 2,64 (с, 3 H) 2,80 - 3,02 (м, 2H) 3,45 - 3,60 (м, 1H) 3,93 (с, 2H) 4,04 (с, 3 H) 5,39 - 5,61 (м, 1H) 7,17 (шс, 1H) 7,28 - 7,39 (м, 3 H) 8,21 (с, 1H) 8,97 (с, 2H)

312	I		2-({транс-4-[2-аміно-4-метил-7-оксо-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил}окси)ацетамід	398,2	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,27 - 1,40 (м, 2H) 1,50 - 1,61 (м, 2H) 2,08 - 2,20 (м, 2H) 2,57 (с, 3 H) 2,72 - 2,88 (м, 2H) 3,39 - 3,54 (м, 1H) 3,86 (с, 2H) 5,48 (шс, 2H) 7,05 (шс, 2H) 7,41 (шс, 2H) 8,12 (с, 2H) 8,34 (шс, 1H)
313	I		2-({транс-4-[2-аміно-4-метил-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл]циклогексил}окси)ацетамід	412,2	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,26 - 1,39 (м, 2H) 1,47 - 1,61 (м, 2H) 2,09 - 2,19 (м, 2H) 2,56 (с, 3 H) 2,71 - 2,91 (м, 2H) 3,37 - 3,55 (м, 1H) 3,85 (с, 5 H) 5,17 - 5,88 (м, 1H) 7,01 - 7,14 (м, 3 H) 7,27 (шс, 1H) 8,08 (д, $J=8,84$ Гц, 2H) 8,33 (с, 1H)
314	I		2-аміно-8-[транс-3-(2-гідроксиетокси)циклобутил]-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	398,2	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2,18-2,33 (м, $J=10,46$, 10,46 Гц, 2H) 2,56 (с, 3H) 3,12-3,25 (м, 2H) 3,36 (к, $J=5,34$ Гц, 2H) 3,54 (к, $J=5,34$ Гц, 2H) 3,89 (с, 3H) 4,35-4,45 (м, 1H) 4,63 (т, $J=5,37$ Гц, 1H) 6,15-6,31 (м, $J=8,67$, 8,67 Гц, 1H) 6,86 (д, $J=8,67$ Гц, 1H), 7,22 (с, 2H), 7,96-8,07 (м, 2H), 8,44 (д, $J=2,45$ Гц, 1H)
315	I		2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-8-[транс-3-(2-гідроксиетокси)циклобутил]-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	416,2	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2,27 (т, $J=10,46$ Гц, 2H) 2,56 (с, 3H) 3,10-3,26 (м, 2H) 3,36 (к, $J=5,18$ Гц, 2H) 3,54 (к, $J=5,40$ Гц, 2H) 3,98 (с, 3H) 4,33-4,44 (м, 1H) 4,63 (т, $J=5,46$ Гц, 1H) 6,13-6,31 (м, 1H, $J=8,85$ Гц, 1H) 7,27 (с, 2H) 8,02 (дд, $J=12,15$, 1,98 Гц, 1H) 8,08 (с, 1H) 8,31 (д, $J=1,88$ Гц, 1H)
316	I		2-аміно-8-[транс-3-(2-гідроксиетокси)-циклобутил]-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	399,2	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2,18-2,32 (м, 2H) 2,55 (с, 3H) 3,12-3,24 (м, 2H) 3,33-3,36 (м, 2H) 3,47-3,58 (м, 2H) 3,95 (с, 3H) 4,33-4,47 (м, 1H) 4,58-4,70 (м, 1H) 6,15-6,31 (м, 1H) 7,28 (с, 2H), 8,14 (с, 1H), 8,89 (с, 2H)

317	I		2-((транс-3-[2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-д]піримідин-8(7H)-іл]циклобутил)окси)ацетамід	411,2	(300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 2,28-2,39 (м, 2H) 2,55 (с, 3H) 3,08-3,25 (м, 2H) 3,75 (с, 2H) 3,89 (с, 3H) 4,41-4,57 (м, 1H) 6,17-6,31 (м, 1H) 6,86 (д, J=8,67 Гц, 1H) 7,13-7,37 (м, 4H) 7,95-8,08 (м, 2H) 8,44 (д, J=2,45 Гц, 1H)
318	I		2-((транс-3-[2-аміно-6-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-д]піримідин-8(7H)-іл]циклобутил)окси)ацетамід	429,2	(300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 2,32-2,39 (м, 2H) 2,56 (с, 3H) 3,10-3,24 (м, 2H) 3,75 (с, 2H) 3,98 (с, 3H) 4,39-4,56 (м, 1H) 6,18-6,30 (м, 1H) 7,08-7,35 (м, 4H) 8,02 (дд, J=12,24, 1,88 Гц, 1H) 8,08 (с, 1H) 8,31 (д, J=1,88 Гц, 1H)
319	I		2-((транс-3-[2-аміно-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-4-метил-7-оксопіридо[2,3-д]піримідин-8(7H)-іл]циклобутил)окси)ацетамід	412,2	(300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 2,24-2,41 (м, 2H) 2,57 (с, 3H) 3,09-3,25 (м, 2H) 3,76 (с, 2H) 3,96 (с, 3H) 4,42-4,54 (м, 1H) 6,13-6,35 (м, 1H) 7,19-7,38 (м, 4H) 8,16 (с, 1H) 8,90 (с, 2H)

Приклад 101. Біохімічне дослідження PI3-Ка

Оцінювали ефективність сполук представленої винаходу стосовно PI3-Ка використовуючи *in vitro* дослідження кінзи. PI3-Ка активність вимірюють *in vitro* шляхом визначення рівня фосфорилування субстрату PI(4,5)P₂. Утворення продукту PI(3,4,5)P₃ контролюють шляхом зв'язування з Grip1 PH доменом в ліганді дослідження зсуву флуоресцентної поляризації (ФП), в якому TAMRA-мічений PI(3,4,5)P₃ зв'язується з Grip1 PH доменом замінюючи утворення PI(3,4,5)P₃ в реакції PI3-Ка, що призводить до зменшення ФП сигналу. Субодиниці PI3-Ка P110 і P85 миші співекспресувались в клітинах комарів і співочищали до гомогенності. PI(4,5)P₂ одержували від Cayman. TAMRA-мічений PI(3,4,5)P₃ від Echelon, Grip1 PH домен від Dundee і інші реагенти від Sigma.

Всі дослідження проводили в чорних 96-лункових половинних планшетах Корнінг використовуючи LJI Analyst (Molecular Devices) при кімнатній температурі. Буфер дослідження містив 50 mM HEPES, pH 7,4, 150 mM NaCl, 5 mM DTT і 0,05% CHAPS. Сухий порошок PI(4,5)P₂ розчиняли в 50 mM TRIS, pH 8 одержуючи 1 mM готовий розчин. PI(4,5)P₂ готовий розчин потім розводили в буфері дослідження до 60 мкМ і соні кували 30 сек перед використанням. До планшетів дослідження послідовно додавали наступні реагенти: 10 мкл 60 мкМ PI(4,5)P₂, 5 мкл 4 нМ PI3-Ка, 2 мкл сполуки в 25% ДМСО, 3 мкл суміші, що містить 200 мкМ АТФ і 33 mM MgCl₂. Кінцевий об'єм реакції був 20 мкл. Реакційну суміш інкубували при кімнатній темпе-

ратурі 35 хв. Реакцію потім зупиняли додаючи 20 мкл 20 mM EDTA. Після зупинення реакції, 15 мкл досліджуваної суміші переносили до 96-лункового половинного планшета, що містить 15 мкл суміші детектування 480 нМ Grip1 PH домену і 12 нМ TAMRA-міченого PI(3,4,5)P₃. Сигналу ФП дозволяли розвиватись 40 хв перед зчитуванням на LJI Analyst при активації 535 нм і емісії 580 нм.

Відсоток інгібування розраховували базуючись на наступному рівнянні

$$\% \text{інгібування} = [1 - (\text{ФП}_{\text{сполуки}} - \text{ФП}_{\text{макс}}) / (\text{ФП}_{\text{мін}} - \text{ФП}_{\text{макс}})] \times 100,$$

де ФП_{сполуки} є зчитаною ФП при даній концентрації сполуки, ФП_{мін} є ФП сигналом PI3-Ка реакції у відсутності сполуки, і ФП_{макс} є базовим сигналом ФП у відсутності PI3-Ка і сполуки. IC₅₀ визначали шляхом підгонки ФП сигналу від концентрації сполуки до рівняння сигмоїдальної відповіді від дози використовуючи програму підгонки кривої GraphPad.

Приклад 102. Клітинне дослідження PI3-Ка

Оцінювали ефективність сполук представленої винаходу стосовно PI3-К використовуючи наступне клітинне дослідження. Активність PI3-К в клітинах визначали шляхом вимірювання рівня фосфорилування АКТ по серину 473. АКТ Ser фосфорилування вимірювали використовуючи анти-фосфо-АКТ (Ser473) антитіла (Cell Signaling #4058) в форматі ELISA.

Для дослідження використовували нормально розвинуті клітини раку грудей людини BT20 (PI3K мутований). BT20 клітини вирощують в 10% FBS+

GLN (1:100) + PS (1:100) + 1 мМ пірувату натрію + 0,1 мМ бікарбонату натрію + розчин замінних амінокислот (1:100) MEM середовище (MEM+все). Коли клітини наближались 85%+ зливалися, клітини промивали один раз PBS і трипсинізували трипсином EDTA 3 хвилини. Клітини ре суспендували в 10%FBS все MEM і центрифугували при 1400 об/хв. 5 хвилини. Клітини ре суспендували в 0,5%FBS все MEM і підраховували на лічильнику клітин. Клітини висівали 25000 клітин/лунку в об'ємі 100 мкл/лунку в 0,5%FBS MEM весь в 96 лунковий плоскодонний планшет. В лунки для негативного контролю висівали тільки 100 мкл 0,5%FBS все середовище MEM без клітин. Планшет інкубували протягом ночі в інкубаторі для вирощування клітин з 5% CO₂ при 37°C.

На 2 день, сполуки, що тестуються, одержували в 0,5%FBS все середовище MEM і серійно розводили 1:3 до 11 концентрацій для тестування. Кожну концентрацію сполук досліджували два рази. Розчини сполук додавали по 25 мкл/лунку до відповідних лунок в культуральному планшеті, і 25 мкл/лунку розчинника (0,5% ДМСО в 0,5%FBS все MEM) додавали до лунок негативного контролю (нема клітин) і лунок позитивного контролю (клітини без сполук). Планшети інкубували 1 годину в інкубаторі для вирощування клітин з 5% CO₂ при 37°C. Через 1 годину інкубування, середовище видаляли, додавали 100 мкл/лунку буферу для

лізису клітин і збовтували 15 хвилин при кімнатній температурі. Через 15 хвилин, лізати клітин переносили до планшету ELISA [містить моноклональне антитіло кроля анти-фосфо-AKT (Ser473), Cell signaling, каталожний №4058] і планшет інкубували при обережному збовтуванні 2 години при кімнатній температурі. Через 2 години, видаляли вміст лунок, промивали планшет 4 рази буфером для промивання і в кожен лунку додавали 100 мкл мишачого моноклонального антитіла акти-AKT1 (Cell signaling, каталожний № 2967), інкубували при обережному збовтуванні 1 годину при кімнатній температурі. Через 1 годину, видаляли вміст лунок, промивали планшет 4 рази буфером для промивання і в кожен лунку додавали 100 мкл анти мишачого IgG HRP-зв'язувального антитіла (Cell Signaling, каталожний № 7076) і інкубували при обережному збовтуванні 1 годину при кімнатній температурі. Через 1 годину, видаляли вміст лунок, промивали планшет 4 рази буфером для промивання і в кожен лунку додавали 100 мкл розчину TMB субстрату (каталожний № T0440, Sigma) і інкубували при обережному збовтуванні 20 хвилин при кімнатній температурі. Через 15 хвилин розвитку забарвлення, до кожної лунки додають 100 мкл стоп-розчину (1N хлорводнева кислота) і зчитують планшет при 450 нм на зчитувачі планшету ELISA.

Таблиця 2

Дані активності PI3-Ка біохімічного і клітинного дослідження

НОМЕР СПОЛУКИ	Клітинне дослідження PI3-Ка IC ₅₀ мкМ	Біохімічне дослідження PI3-Ка IC ₅₀ мкМ	Біохімічне дослідження PI3-Ка % Інгібування
101	0,00349	0,011	
102	0,0179	0,015	
103	2,33	0,4	
104	10		43 при 10 мкМ
105	0,234	0,024	
106	0,495	0,045	
107	0,305	0,023	
108	0,00382	0,00157	99 при 10 мкМ
109	0,0584	0,0063	99 при 10 мкМ
110	0,106	0,017	
111	0,0161	0,00296	
112	0,0742	0,0391	
113	0,0952	0,021	
114	1,18	0,11	
115	0,00382	0,00075	
116	5,75	0,83	
117	10		32 при 10 мкМ
118	8,37	1,1	
119	5,71	0,31	
120	0,896	0,042	
121	10		27 при 50 мкМ
122	10		
123	0,65	0,068	
124	0,00258	0,008	
125	9,01	1,43	
126	5,48	0,856	
127	0,00276	0,00048	
128	3,53	0,275	
129	2,75	0,004	
130	10	0,054	
131	7,98	3,4	
132	10	5,5	

171

95113

172

133	0,603	0,06	
134	8,3	2,1	
135	0,0461	0,00177	
136	0,0263	0,00308	
137	0,019	0,000989	
138	0,146	0,0297	
139	0,017	0,00503	
140	0,000793	0,00103	
141	10	7,08	
142	1,39	0,792	
143	0,669	0,244	
144	0,00305	0,00101	
145	0,622	0,168	
146	0,00176	0,000731	
147	0,00484	0,000524	
148	0,0147	0,00478	
149	>10	0,31	
150	>10	1,4	
151	>10	4,9	
152	0,0036	0,024	
153	2,76	0,46	
154	0,475	0,018	
155	0,0829	0,011	
156	0,169	0,0067	
157	0,305	0,044	
158	0,0319	0,0013	
159	0,0876	0,0046	
160	1,04	0,15	
161	0,934	0,055	
162	0,0472	0,014	
163	0,0204	0,0012	
164	1,3	0,036	
165	0,0558	0,0012	
166	0,262	0,0095	
167	2,36	0,68	
168	0,228	0,13	
169	0,34	0,088	
170	10	3,4	
171	0,0254	0,0016	
172	0,116	0,015	
173	0,322	0,27	
174	0,019	0,0076	
175	0,0193	0,0043	
176	0,00466	0,012	
177	0,00802	0,0024	
178	0,064	0,031	
179	0,00737	0,0039	
180	0,00339	0,0016	
181	0,0176	0,012	
182	0,0101	0,0062	
183	0,00469	0,009	
184	0,211	0,11	
185	0,0152	0,018	
186	0,0252	0,01	
187	0,0172	0,0095	
188	0,0718	0,0094	
189	0,0212	0,0027	
190	2,69	0,47	
191	0,0031	0,0011	
192	0,00508	0,093	
193	0,00701	0,028	
194	0,00597	0,0059	
195	0,0757	0,023	
196	0,0366	0,0045	
197	0,236	0,188	
198	0,262	0,13	
199	0,0199	0,0185	
200	0,0714	0,0066	
201	0,0153	0,0037	

202	1,67	0,23	
203	0,0258	0,02	
204	0,143	0,0075	
205	0,0167	0,015	
206	0,0265	0,0082	
207	0,0119	0,002	
208	0,00964	0,0294	
209	0,064	0,011	
210	0,00677	0,0023	
211	0,399	0,078	
212	0,176	0,056	
213	0,138	0,017	
214	0,594	0,048	
215	0,0221	0,006	
216	0,0456	0,0046	
217	0,0135	0,0016	
218	1,02	0,094	
219	0,0949	0,014	
220	0,145	0,0077	
221	0,0578	0,0028	
222	2,13	0,1	
223	0,249	0,022	
224	0,12	0,021	
225	0,0366	0,0054	
226	0,0415	0,12	
227	0,318	0,029	
228	0,256	0,038	
229	0,0179	0,015	
230	0,0339	0,02	
231	3,45	0,17	
232	0,0414	0,0089	
233	0,0942	0,011	
234	0,314	0,039	
235	0,623	0,032	
236	10	0,046	
237	0,397	0,012	
238	4,53	0,34	
239	1,27	0,3	
240	0,101	0,089	
241	0,0793	0,01	
242	0,0884	0,015	
243	0,316	0,018	
244	0,437	0,03	
245	0,181	0,067	
246	0,172	0,027	
247	0,671	0,2	
248	0,127	0,007	
249	0,121	0,0063	
250	0,0164	0,00234	
251	0,0283	0,00059	
252	0,055	0,0029	
253	0,00492	0,019	
254	0,00792	0,0017	
255	0,00957	0,002	
256	0,0202	0,0031	
257	0,0231	0,011	
258	0,0265	0,088	
259	0,0267	0,045	
260	0,0332	0,0039	
261	0,0348	0,004	
262	0,0459	0,015	
263	10	3,3	
264	0,556	0,062	
265		0,00143	
266	0,0493	0,0022	
267	10	0,81	
268	2,52	0,3	
269	2,09	0,095	
270	0,657	0,11	

271	0,042	0,0082	
272	0,0437	0,0044	
273	0,0251	0,0023	
274	0,00781	0,0018	
275	0,0468	0,012	
276	0,0051	0,000788	
277	0,0206	0,00159	
278	0,0505	0,00130	
279	0,0305	0,0029	
280		0,0039	
281	>10	1,2	
282	0,265	0,017	
283	0,0722	0,005	
285	0,018	0,0099	
286	0,0131	0,00485	
287	0,0389	0,0022	
288	0,0053	0,00144	
289	0,0295	0,0176	
290	0,0335	0,00758	
291	0,0965	0,0552	
292	0,0121	0,00928	
293	0,0153	0,00531	
294		0,0026	
295	0,0962	0,0529	
296	0,0091	0,0297	
299	0,00735	0,000686	
300	0,0132	0,00682	
301	0,137	0,0146	
302	0,226	0,0223	
303	0,0205	0,00387	
304	0,00768	0,00158	
305	0,148	0,0148	
306	0,998	0,0581	
307	0,0829	0,00362	
308	0,116	0,0177	
309	0,0193	0,00579	
310	0,0555	0,0113	
311	0,0519	0,00411	
312	0,256	0,0135	
313	0,376	0,0479	
314	0,0508	0,0102	
315	0,0146	0,00311	
316	0,0935	0,00665	
317	0,0335	0,00472	
318	0,0126	0,00214	
319	0,11	0,00591	

Приклад 103. Дослідження ефективності проти мишачого ксенотрансплантату

In vivo ефективність 2-аміно-8-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (Сполука 152) описаного в Прикладі 53 досліджували на п.ш. моделі ксенотрансплантату. Лінії клітин пухлин людини PC3 (PTEN делеція), U87MG (PTEN делеція) і SKOV3 (PI3Kα H1047K) відбирали для дослідження in vivo ефективності завдяки їх різним генетичним вихідним даним і відносно високим рівням фосфо АКТ S473 сигналу. Клітини імплантували в задній бік атомічних мишей і пухлини вирощували до розміру 100-200 мм³ перед початком добового орального лікування Сполукою 152. Сполука 152 проявляє дозозалежну протипухлинну дію в кожній моделі пухлини, призводячи до регресу PC3, інгібування росту SKOV3 і U87MG пухлин. Дані зведені в Таблиці 3 і відповідні приклади показані на ФІГ. 1-3. Для всіх досліджених моделей 1 мг/кг була ефективною дозою.

Використані тварини: Самиць і самців атомічних мишей (віком 6-8 тижнів) вагою ~22 г одержували від Charles River Laboratory. Тварин тримали з 12 г циклом світло/темрява в віварії Пфайзер і всі процедури проводили у відповідності з Pfizer Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC). Тваринам забезпечували вільний доступ до їжі і води і тримали в чистих умовах. Перед початком дослідження тварин акліматизували принаймні 48 г.

Лінії клітин: Всі лінії клітин культивували при 37 °C у вологому 5% CO₂ інкубаторі. Лінію клітин гліобластоми U87MG одержували від American Type Culture Collection (ATCC) і культивували з DMEM доповненому 15 % FBS і 2 мМ глютаміну. Лінію клітин раку простати PC3 одержували від National Cancer Institute і культивували в RPMI середовищі доповненому 10% FBS і 2 мМ глютаміну. Клітини раку яєчників SKOV3 одержували від ATCC і пропускали багато разів через мишей, і культивували в середовищі McCoy's 5A доповненому 10%

FBS і 2 mM глютаміну. Всі лінії клітин тестували в University of Missouri Research Animal Diagnostic Laboratory на відомих видах вірусів і зараженнях мікоплазми.

Моделі ксенотрансплантату мишей: Лінії клітин U87MG (гліобластома), PC3 (рак простати) і SKOV3 (рак яєчників) в культурі збирали трипсинізацією. Коротко, $2,5-4 \times 10^6$ клітин пухлини суспендували в середовищі використовуваному для культури кожної лінії клітин без сироватки і підшкірно імплантували (п.ш.) в задній бік мишей в день 0. Щоденно вводили Сполуку 152, сформульовану в 10% етанолу, 40% ПЕГ і 50% буферу цитрату натрію, або тільки розчинник починаючи на 10-14 день після імплантації, коли середній розмір пухлини був 100-200 мм³.

Розмір пухлин вимірювали двічі на тиждень і об'єм пухлин розраховували як (довжина \times ширина²)/2. Дослідження типу припиняли, коли пухлина у тварин, що лікували розчинником, збільшувалась у розмірах до >1500 мм³ або коли

вирішували, що тваринам завдано значної шкоди. В кінці дослідження розраховували значення відсотку інгібування росту пухлини як $100 \times (1 - \frac{[(\text{об'єм пухлини}_{\text{кінцевий}} - \text{об'єм пухлини}_{\text{початковий}} \text{ для групи, що лікували сполукою}) / (\text{об'єм пухлини}_{\text{кінцевий}} - \text{об'єм пухлини}_{\text{початковий}} \text{ для групи, що лікували розчинником})]}{(\text{об'єм пухлини}_{\text{початковий}} - \text{об'єм пухлини}_{\text{кінцевий}})}) / (\text{об'єм пухлини}_{\text{початковий}})$. Групу з 12 тварин використовували для кожної дози в дослідження ефективності. Зразкову групу тварин умертвляли у визначений час, резектували пухлини і відбирали зразок крові з лівого шлуночка серця і негайно поміщали в пляшечку заповнену гепаринсульфатом. Типову половину пухлини фіксували в 10% нейтральному забуференому формаліні, запечатували парафіном і розрізали для імуногістохімії. Іншу половину заморозували рідким азотом і потім обробляли для одержання лізату клітин для цільових досліджень модуляції.

Таблиця 3

Дані ефективності проти мишачого ксенотрансплантату

Лінія клітин	Тип пухлини	Початковий об'єм пухлини (мм ³)	Доза мг/кг/день	Інгібування росту (%)	Перес (%)
PC3	Простата	126	0,25	45	19
		126	0,5	62	
		124	1	89	
		125	2		
SKOV3	Яєчки	146	0,5	46	
		146	1	66	
		146	2	82	
U87 MG	Гліома	134	0,1	18	
		135	0,3	56	
		135	1,0	76	

Приклад 104. In Vivo дослідження цільової модуляції

Проводили in vivo дослідження цільової модуляції для визначення дії Сполуки 152 на фосфорилування АКТ на S473 використовуючи ELISA і S6 на S235/S236 використовуючи ІНС. Резектовані пухлини заморозували на сухому льоду і пильверизували використовуючи пристрій FAST PREP (Qbiogene). Короткі, заморожені пухлини поміщали в матриксні пробірки Fast Prep додавали буфер холодного лізису [20 mM HEPES (pH 7,5), 150 mM NaCl, 1,0 mM натрій EDTA, 1% Triton X-100, 2,5 mM пірофосфат натрію, 1 mM ортованадат натрію, 1 мкг/мл леупептину і 1 mM PMSF] і зразки центрифугували 5 сек, змішували і процес повторювали більше двох разів. Зразки центрифугували в охолоджуваній центрифугі Еппендорф при 14000 об/хв 20 хв. Надосадкову рідину збирали і за допомогою ELISA визначали загальний і фосфоАКТ (S473) рівні протеїну. Ступінь фосфорилування в резектованих пухлинах з тварин, що лікували, порівнювали із ступенем в резектованих пухлинах з тварин, що лікували розчинником, в той же самий час. Зразки плазми, одержані при центрифугуванні окремих зразків крові при 3000 \times g 5 хв при 4°C в

центрифугі Еппендорфа 5417R, зберігали при -80°C до проведення аналізу на концентрацію лікарського засобу. Коротко, зразки плазми (50 мкл) або стандарти Сполуки 152 в плазмі мишей змішували з ацетонітрилом 3 мкл) і ін'єктували в РХ/МС/МС систему, де відбувалось розділення на колонці для високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою C-18 SB феніл (5 мкМ, 2,1 \times 50 мм, Agilent). Визначали кількість інгібітору і внутрішнього стандарту (0,5 мкМ буспірону) в кожному зразку плазми базуючись на стандартних кривих згенерованих використовуючи відомі кількості сполуки. Лікування Сполукою 152 призводило до дозозалежного інгібування pAKT на S473 у всіх 3 моделях обговорених вище. Визначали час дії і відповідь в залежності від дози in vivo цільового модулювання і концентрації інгібітору в плазмі після останньої дози в кінці дослідження ефективності описаного вище і дані приведені в Таблиці 4. Для U87MG моделі розраховували EC₅₀ концентрацію в плазмі Сполуки 152 для pAKT S473 цільового модулювання як 24 нМ і воно узгоджувалось із 50% інгібуванням росту пухлини.

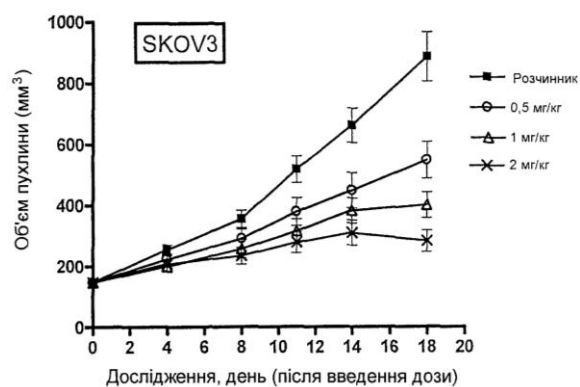
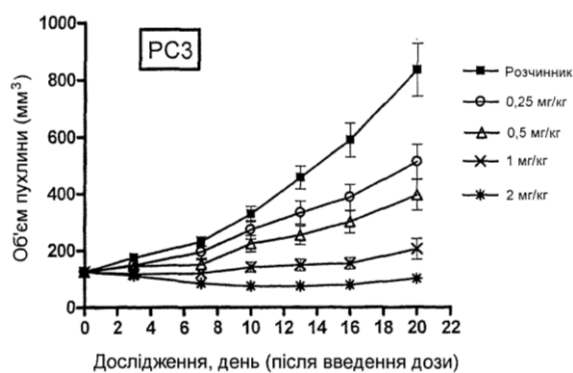
Таблиця 4

Фармакокінетична і фармакодинамічна (ФК-ФД) кореляція в моделях ксенотрансплантатів

Лінія клітин	p-Akt/Akt(%)				Вільна концентрація в плазмі (нМ)			
	1г	3г	7г	24г	1г	3г	7г	24г
PC3								
0,25мг/кг		42±14	82±18	137±23		29	14	0
0,5мг/кг		32±4	38±5	107±6		59	37	0
1мг/кг		23±10	27±9	113±15		118	86	0
2мг/кг		21±5	17±7	78±9		189	185	8
SKOV3								
0,5мг/кг		30±3	55±4	147±21		74	49	0
1мг/кг		27±6	48±17	124±10		158	95	0
2мг/кг		23±5	30±13	126±20		298	214	8
U87								
0,1мг/кг	44				26			
0,3мг/кг	27				85			
1мг/кг	11				238			

ФІГ. 1

ФІГ. 2



ФІГ. 3

