

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **007395**

(13) **B3**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2006.10.27
- (45) Дата публикации и выдачи патента с ограничением
2018.02.28
- (21) Номер заявки
200400860
- (22) Дата подачи заявки
2003.01.10
- (51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)

(54) **2-(ПИРИДИН-2-ИЛАМИНО)ПИРИДО[2,3-d]ПИРИМИДИН-7-ОНЫ**

- (31) **60/350,877**
- (32) **2002.01.22**
- (33) **US**
- (43) **2004.12.30**
- (86) **PCT/IB2003/000059**
- (87) **WO 2003/062236 2003.07.31**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**УОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНИ
ЛЛС (US)**
- (72) Изобретатель:
**Барвян Марк Роберт, Бут Ричард
Джон, Куин Джон Ш, Рипайн Джозеф
Томас, Шихан Дерек Джеймс, Тугуд
Питер Лоуренс, Вандервел Скотт
Норман, Чжоу Хайжун (US)**
- (74) Представитель:
Медведев В.Н., Павловский А.Н. (RU)
-

(57) Изобретение обеспечивает замещенные 2-аминопиридины, пригодные для лечения клеточно-пролиферативных заболеваний. Новые соединения настоящего изобретения являются сильными ингибиторами циклинзависимой киназы 4 (cdk4).

B3

007395

**007395
B3**

Настоящее изобретение относится к замещенным 2-аминопиридинам, которые являются сильными ингибиторами циклинзависимой киназы 4. Соединения по настоящему изобретению являются полезными для лечения воспаления и клеточно-пролиферативных заболеваний, таких как рак и рестеноз.

Циклинзависимые киназы и родственные серин/треонин протеинкиназы являются важными клеточными ферментами, выполняющими важную функцию в регулировании деления и пролиферации клеток. Каталитические единицы циклинзависимых киназ активируются регуляторными субъединицами, известными как циклины. Было идентифицировано по меньшей мере 16 циклинов млекопитающих (Johnson D.G. and Walker C.L., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1999-39:295-312). Циклин В/cdk1, Циклин А/cdk2, Циклин Е/cdk2, Циклин D/cdk4, Циклин D/Cdk6 и, возможно, другие гетеродимеры, включая Cdk3 и Cdk7, являются важными регуляторами развития клеточного цикла. Дополнительные функции Циклин/Cdk гетеродимеров включают регуляцию транскрипции, репарацию ДНК, дифференциацию и апоптоз (Morgan D.O., *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 1997; 13261-13291).

Повышенная активность или временная аномальная активация циклинзависимых киназ, как было показано, приводят к развитию опухолей у человека (Sherr C.J., *Science* 1996;274:1672-1677). Действительно, развитие опухолей у человека обычно связано с изменениями, происходящими либо в самих белках Cdk, либо в их регуляторах (Cordon-Cardo C, *Am. J. Pathol.* 1995; 147:545-560; Karp J. E. and Broder S., *Nat. Med.* 1995;1:309-320; Hall M. et al., *Adv. Cancer Res.* 1996; 68:67-108). Природные белковые ингибиторы Cdk, такие как p16 и p27, вызывают ингибирование *in vitro* роста в клеточных линиях рака легких (Kamb A., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1998; 227:139-148).

Ингибиторы Cdk, представляющие собой небольшие молекулы, также могут использоваться в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как рестеноз и атеросклероз, и других сосудистых расстройств, возникающих из-за aberrантной клеточной пролиферации. Пролиферация гладких мышц сосудов и гиперплазия внутренней оболочки сосудов после баллонной ангиопластики ингибируются сверхэкспрессией белка p21, являющегося ингибитором циклинзависимой киназы (Chang M.W. et al., *J. Clin. Invest.*, 1995; 96:2260; Yang Z-Y. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 1996; 93:9905. Кроме того, ингибитор cdk2 пурина CVT-313 ($K_i = 95$ нМ) обеспечивал более чем 80% ингибирование образования неоинтимы у крыс (Brooks E.E. et al., *J. Biol. Chem.* 1997:29207-29211).

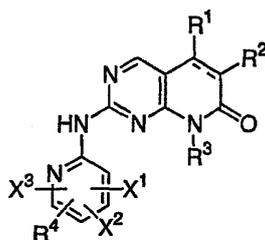
Ингибиторы Cdk можно использовать для лечения заболеваний, вызванных различными инфицирующими агентами, в том числе грибами, протозойными паразитами, такими как *Plasmodium falciparum*, и ДНК и РНК вирусы. Например, циклинзависимые киназы требуются для репликации вирусов после инфекции вирусом простого герпеса (HSV) (Schang L.M. et al., *J. Virol.* 1998; 72:5626), и известно, что Cdk гомологи играют важную роль в дрожжах.

Селективные ингибиторы Cdk можно использовать для уменьшения эффектов различных аутоиммунных расстройств. Хроническое воспалительное заболевание, такое как ревматоидный артрит характеризуется гиперплазией синовиальной ткани; ингибирование пролиферации синовиальной ткани должно сводить к минимуму воспаление и предотвращать деструкцию суставов. Экспрессия ингибитора Cdk белка p16 в синовиальных фибробластах усиливает ингибирование (Taniguchi K. et al., *Nat. Med.* 1999; 5:760-767). Таким же образом, в модели артрита крысы воспаление суставов существенно ингибировалось при обработке экспрессирующим p16 аденовирусом. Ингибиторы Cdk могут быть эффективными против других клеточно-пролиферативных расстройств, включая псориаз (характеризующийся гиперпролиферацией кератиноцитов), гломерулонефрит и волчанку.

Некоторые ингибиторы Cdk могут быть полезными в качестве химиозащитных средств вследствие их способности ингибировать прогрессию клеточного цикла нормальных нетрансформированных клеток (Chen et al. *J. Natl. Cancer Institute*, 2000; 92:1999-2008). Предварительное лечение раковых пациентов ингибитором Cdk до применения цитотоксических средств может снизить побочные эффекты, обычно связанные с химиотерапией. Нормально пролиферирующие ткани защищены от цитотоксических эффектов при действии селективного ингибитора Cdk.

При обзоре статей, посвященных небольшим молекулам, являющимися ингибиторами циклинзависимых киназ, была отмечена трудность идентификации соединений, которые ингибируют специфические белки Cdk, без ингибирования при этом других ферментов. Таким образом, не смотря на их потенциальную возможность лечения различных заболеваний, ни один из ингибиторов Cdk до сих пор не был одобрен для коммерческого использования (Fischer P.M., *Curr. Opin. Drug Discovery* 2001, 4, 623-634; Fry, D.W. & Garrett, M.D. *Curr. Opin. Oncologic, Endocrine & Metabolic Invest.* 2000, 2, 40-59; Webster, K.R. & Kimball, D. *Emerging Drugs* 2000, 5, 45-59; Sielecki, T.M. et al. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 1-18.).

Настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы I:



I

где пунктирная линия означает необязательную связь,

X^1 , X^2 и X^3 в каждом случае независимо выбраны из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_8 алкокси, C_1 - C_8 алкоксиалкила, CN, NO_2 , OR^5 , NR^5R^6 , CO_2R^5 , COR^5 , $S(O)_nR^5$, $CONR^5R^6$, NR^5COR^6 , $NR^5SO_2R^6$, $SO_2NR^5R^6$ и $P(O)(OR^5)(OR^6)$; при условии, что по меньшей мере один из X^1 , X^2 и X^3 должен представлять водород;

$n = 0-2$;

R^1 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил или C_3 - C_7 циклоалкил;

R^2 и R^4 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1 - C_8 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_8 алкокси, C_1 - C_8 алкоксиалкила, C_1 - C_8 -галогеналкила, C_1 - C_8 -гидроксиалкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, нитрила, нитро, OR^5 , SR^5 , NR^5R^6 , $N(O)R^5R^6$, $P(O)(OR^5)(OR^6)$, $(CR^5R^6)_mNR^7R^8$, COR^5 , $(CR^4R^5)_mC(O)R^7$, CO_2R^5 , $CONR^5R^6$, $C(O)NR^5SO_2R^6$, $NR^5SO_2R^6$, $C(O)NR^5OR^6$, $S(O)_nR^5$, $SO_2NR^5R^6$, $P(O)(OR^5)(OR^6)$, $(CR^5R^6)_mP(O)(OR^7)(OR^8)$, $(CR^5R^6)_m$ -арил, $(CR^5R^6)_m$ -гетероарил, $-T(CH_2)_mQR^5$, $-C(O)T(CH_2)_mQR^5$, $NR^5C(O)T(CH_2)_mQR^5$ и $-CR^5=CR^6C(O)R^7$; или

R^1 и R^2 могут образовывать 3-7-членную карбоциклическую группу, предпочтительно 5-6-членную, при этом до четырех из них могут необязательно быть замещенными гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, и где карбоциклическая группа является незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, гидрокси, гидроксиалкила, нитрила, низшего C_1 - C_8 алкила, низшего C_1 - C_8 алкокси, алкоксикарбонила, алкилкарбонила, алкилкарбониламино, аминоалкила, трифторметила, N-гидроксиацетамида, трифторметилалкила, amino, и моно- или диалкиламино, $(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$ и $O(CH_2)_mC(O)OR^5$, при условии, что в карбоциклическом кольце имеется, по меньшей мере, один атом углерода и что в случае, когда имеются два или больше кольцевых атомов кислорода, эти кольцевые атомы кислорода не являются смежными друг с другом;

T представляет собой O, S, NR^7 , $N(O)R^7$, NR^7R^8W или CR^7R^8 ;

Q представляет собой O, S, NR^7 , $N(O)R^7$, NR^7R^8W , CO_2 , $O(CH_2)_m$ -гетероарил, $O(CH_2)_mS(O)_nR^8$, $(CH_2)_m$ -гетероарил или 3-7-членную карбоциклическую группу, при этом до четырех кольцевых атомов необязательно являются гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы и азота, при условии, что в карбоциклическом кольце имеется, по меньшей мере, один атом углерода и что в случае, когда имеются два или больше кольцевых атомов кислорода, эти кольцевые атомы кислорода не являются смежными друг с другом, где карбоциклическая группа является незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, гидрокси, гидроксиалкила, низшего алкила, низшего алкокси, алкоксикарбонила, алкилкарбонила, алкилкарбониламино, аминоалкила, трифторметила, N-гидроксиацетамида, трифторметилалкила, amino и моно- или диалкиламино;

W представляет собой анион, выбранный из группы, включающей хлорид, бромид, трифторацетат и триэтиламоний;

$m = 0-6$;

R^4 и один из X^1 , X^2 и X^3 могут образовывать ароматическое кольцо, содержащее до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное в количестве до 4 групп, независимо выбранных из галогена, гидрокси, гидроксиалкила, низшего алкила, низшего алкокси, алкоксикарбонила, алкилкарбонила, алкилкарбониламино, аминоалкила, аминоалкилкарбонила, трифторметила, трифторметилалкила, трифторметилалкиламиноалкила, amino, моно- или диалкиламино, N-гидроксиацетида, арила, гетероарила, карбоксиалкила, нитрила, $NR^7SO_2R^8$, $C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^8$, $C(O)OR^7$, $C(O)NR^7SO_2R^8$, $(CH_2)_mS(O)_nR^7$, $(CH_2)_m$ -гетероарила, $O(CH_2)_m$ -гетероарила, $(CH_2)_mC(O)NR^7R^8$, $O(CH_2)_mC(O)OR^7$, $(CH_2)_mSO_2NR^7R^8$ и $C(O)R^7$;

R^3 представляет собой водород, арил, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_8 алкокси, C_3 - C_7 циклоалкил или C_3 - C_7 -гетероцикл;

R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, арилалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или гетероарилалкил; или

R^5 и R^6 , присоединенные к одному и тому же атому азота, вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное гетероциклическое кольцо, при этом до четырех из них могут быть необязательно замещены гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы, S(O), S(O)₂ и азота, при условии, что в гетероциклическом кольце имеется, по меньшей мере, один атом углерода, и что в случае,

когда имеются два или больше кольцевых атомов кислорода, эти кольцевые атомы кислорода не являются смежными друг с другом, где гетероциклическая группа является незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, гидрокси, гидроксикалкила, низшего алкила, низшего алкокси, алкоксикарбонила, алкилкарбонила, алкилкарбониламино, аминоалкила, аминоалкилкарбонила, трифторметила, трифторметилалкила, трифторметилалкиламиноалкила, amino, нитрила, моно- или диалкиламино, N-гидроксиацетида, арила, гетероарила, карбоксиалкила, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$, $(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})_n$, R^7 , $(\text{CH}_2)_m$ -гетероарила, $\text{O}(\text{CH}_2)_m$ -гетероарила, $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, и $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$;

R^7 и R^8 независимо представляют собой водород, C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, арилалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или гетероарилалкил; или

R^7 и R^8 , присоединенные к одному и тому же атому азота, вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членное гетероциклическое кольцо, при этом до четырех кольцевых атомов могут быть необязательно замещены гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$ и азота, при условии, что в гетероциклическом кольце имеется по меньшей мере один атом углерода, и что в случае, когда имеются два или больше кольцевых атомов кислорода, эти кольцевые атомы кислорода не являются смежными друг с другом, где гетероциклическая группа является незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, гидрокси, гидроксикалкила, низшего алкила, низшего алкокси, алкоксикарбонила, алкилкарбонила, алкилкарбониламино, аминоалкила, аминоалкилкарбонила, трифторметила, трифторметилалкила, трифторметилалкиламиноалкила, amino, нитрила, моно- или диалкиламино, N-гидроксиацетида, арила, гетероарила, карбоксиалкила, и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, амиды, и пролекарства.

Настоящее изобретение определяет 2-(2'-пиридил)пиридо[2,3-d]пиримидиноны как соединения, полезные для лечения неконтролируемых клеточно-пролиферативных заболеваний, включающих, но не ограниченных ими, пролиферативные заболевания, такие как рак, рестеноз и ревматоидный артрит. Кроме того, эти соединения являются полезными для лечения воспаления и воспалительных заболеваний. Кроме того, эти соединения могут применяться в качестве противомикробных средств. Кроме того, эти соединения могут применяться в качестве химиозащитных средств, благодаря их способности ингибировать развитие клеточного цикла нормальных нетрансформированных клеток. Многие соединения по настоящему изобретению демонстрируют неожиданное улучшение селективности в отношении серин/треонин киназ, циклин-зависимой киназы 4 и циклинзависимой киназы 6. Эти соединения можно легко синтезировать и вводить пациентам различными способами.

Соединения формулы I могут содержать хиральные центры и поэтому могут существовать в различных энантиомерных и диастереомерных формах. Настоящее изобретение включает все оптические изомеры и стереоизомеры соединений формулы I, как в виде рацемических смесей, так и отдельные энантиомеры и диастереоизомеры таких соединений, и их смеси, и все фармацевтические композиции и способы лечения, определенные выше, которые содержат или используют эти соединения, соответственно.

Поскольку соединения формулы I по настоящему изобретению могут включать по меньшей мере два асимметрических центра, они могут присутствовать в различных стереоизомерных формах или конфигурациях. Следовательно, соединения могут присутствовать в отдельных (+)- и (-)-оптически активных формах, а также в виде их смесей. Настоящее изобретение охватывает все такие формы. Индивидуальные изомеры можно получать известными методами, такими как оптическое разделение, оптически селективная реакция или хроматографическое разделение, при получении конечного продукта или его промежуточного соединения.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Как правило, сольватированные формы, включая гидратированные формы, являются эквивалентными несольватированным формам и входят в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также включает меченные изотопами соединения, которые являются аналогичными тем, которые представлены формулой I, но отличаются тем, что один или несколько атомов замещены атомом, атомный вес или массовое число которого отличается от атомного веса или массового числа, встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , и ^{36}Cl , соответственно. Соединения по настоящему изобретению, их пролекарства и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений или указанных пролекарств, которые содержат указанные выше изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , являются полезными в анализах распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата. Изотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , являются особенно предпочтительными, благодаря простоте их получения и детекции. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может дать некоторые терапевтические преимущества, являющиеся результатом луч-

шей метаболической стабильности, например, более длительный период полувыведения *in vivo* или более низкие дозы, необходимые для введения, и, следовательно, в некоторых обстоятельствах может быть предпочтительным. Меченные изотопами соединения формулы I по настоящему изобретению и их пролекарства, как правило, можно получать в соответствии с методами, проиллюстрированными на схемах и/или в примерах и препаративных примерах, представленных ниже, путем замещения немеченого изотопом реагента легко доступным меченым изотопом реагентом.

Соединения формулы I могут в дальнейшем образовывать фармацевтически приемлемые композиции, включающие соли, в том числе, но не ограничиваясь этим, кислотно-аддитивные соли и/или соли основания, сольваты и N-оксиды соединения формулы I.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, включающие терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент для этого соединения. Все эти формы входят в объем настоящего изобретения.

Термин "алкил" в настоящем изобретении подразумевает линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, который включает, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, н-гексил, и т.п.

"Алкенил" означает линейные и разветвленные углеводородные радикалы, содержащие от 2 до 8 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь, которые включают, но не ограничиваются этим, этенил, 3-бутен-1-ил, 2-этиленбутил, 3-гексен-1-ил, и т.п. Термин "алкенил" включает циклоалкенил и гетероалкенил, в которых 1-3 гетероатома, выбранные из O, S, N или замещенного азота, могут замещать атомы углерода.

"Алкинил" означает линейные и разветвленные углеводородные радикалы, содержащие от 2 до 8 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь, которые включают, но не ограничиваются этим, этинил, 3-бутин-1-ил, пропинил, 2-бутин-1-ил, 3-пентин-1-ил и т.п.

"Циклоалкил" означает моноциклическую или полициклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода, например, циклопропил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклобутил, адамантил, норпинанил, декалинил, норборнил, циклогексил и циклопентил. Эти группы могут быть замещены такими группами, как гидроксильная, кетонная, амино-, алкил- и диалкиламино-, и т.п. Этот термин включает также кольца, в которых атомы углерода замещены 1-3 гетероатомами. Такие группы называются "гетероциклилами", что означает циклоалкильную группу, которая также содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S, N или замещенного азота. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются этим, оксиранил, пирролидинил, пиперидил, тетрагидропиран и морфолин.

Термин "алкокси" подразумевает линейные или разветвленные алкильные группы, содержащие 1-10 атомов углерода и связанные через кислород. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, 2-пентилокси, изопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси и 3-метилпентокси. Кроме того, алкокси относится к полиэфирам, таким как $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$, и т.п.

"Ацил" означает алкильные или арильные (Ar) группы, которые содержат 1-10 атомов углерода, связанные через карбонильную группу, т.е. $R-C(O)-$. Например, ацил включает, но не ограничивается этим, C_1-C_6 алканоил, включая замещенный алканоил, где алкильная часть может быть замещена NR^4R^5 или карбоксильной или гетероциклической группой. Типичные ацильные группы включают ацетил, бензоил и т.п.

Алкильные, алкенильные, алкокси- и алкинильные группы, описанные выше, являются необязательно замещенными и предпочтительно замещены 1-3 группами, выбранными из NR^4R^5 , фенила, замещенного фенила, т.е. C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, гидроксильная, карбоксильная, C_1-C_6 алкоксикарбонильная, галогенная, нитрильная, циклоалкильная и 5- или 6-членного карбоциклического кольца или гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, замещенного азота, кислорода и серы. "Замещенный азот" означает азот, несущий C_1-C_6 алкил или $(CH_2)_pPh$, где p имеет значение 1, 2 или 3. Также охватывается пергалогеновое и полигалогеновое замещение.

Примеры замещенных алкильных групп включают, но не ограничиваются этим, 2-аминоэтил, 2-гидроксиэтил, пентахлорэтил, трифторметил, 2-диэтиламиноэтил, 2-диметиламинопропил, этоксикарбонилметил, 3-фенилбутил, метансульфанилметил, метоксиметил, 3-гидроксипентил, 2-карбоксивбутил, 4-хлорбутил, 3-циклопропилпропил, пентафторэтил, 3-морфолинопропил, пиперазинилметил и 2-(4-метилпиперазинил)этил.

Примеры замещенных алкинильных групп включают, но не ограничиваются этим, 2-метоксиэтинил, 2-этилсульфанилэтинил, 4-(1-пиперазинил)-3-(бутинил), 3-фенил-5-гексинил, 3-диэтиламино-3-бутинил, 4-хлор-3-бутинил, 4-циклобутил-4-гексенил и т.п.

Типичные замещенные алкоксигруппы включают аминотоксильные, трифторметоксильные, 2-диэтиламиноэтоксильные, 2-этоксикарбонилэтоксильные, 3-гидроксипропокси-, 6-карбоксогексильные и т.п.

Кроме того, примеры замещенных алкильных, алкенильных и алкинильных групп включают, но не ограничиваются этим, диметиламинометил, карбоксиметил, 4-диметиламино-3-бутен-1-ил, 5-этилметиламино-3-пентин-1-ил, 4-морфолинобутил, 4-тетрагидропиринидилбутил, 3-имидазолидин-1-

илпропил, 4-тетрагидротиазол-3-ил-бутил, фенилметил, 3-хлорфенилметил и т.п.

Термин "анион" означает отрицательно заряженный противоион, такой как хлорид, бромид, трифторацетат и триэтиламмоний.

Термин "галоген" в настоящем изобретении подразумевает фтор, бром, хлор и йод.

Термин "гетероарил" подразумевает одну или несколько ароматических кольцевых систем из 5-, 6- или 7-членных колец, содержащих по меньшей мере один, и вплоть до четырех, гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Такие гетероарильные группы включают, например, тиенил, фуранил, тиазолил, триазолил, имидазолил, (из)оксазолил, оксадиазолил, тетразолил, пиридил, тиadiaзолил, оксадиазолил, оксатиadiaзолил, тиатриазолил, пиримидинил, (изо)хинолинил, нафтиридинил, фталимидил, бензимидазолил и бензоксазолил. Предпочтительным гетероарилом является пиридин.

Термин "арил" подразумевает ароматические карбоциклические группы, содержащие одно кольцо (например, фенил), несколько колец (например, бифенил) или несколько конденсированных колец, где по меньшей мере одно является ароматическим (например, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, нафтил, антрил или фенантрил), которые могут быть моно-, ди- или тризамещенными, например, галогеном, низшим алкилом, низшим алкокси, низшим алкилтио, трифторметилом, низшим ацилокси, арилом, гетероарилом и гидроксильной группой. Предпочтительным арилом является фенил.

Термин "рак" включает, но не ограничивается этим, следующие виды рака: рак молочной железы, яичников, шейки матки, предстательной железы, яичек, пищевода, желудка, кожи, легких, кости, ободочной кишки, поджелудочной железы, щитовидной железы, желчных протоков, буккальности рта и глотки (оральный), губы, языка, ротовой полости, глотки, тонкого кишечника, прямой-толстой кишки, толстого кишечника, прямой кишки, мозга и центральной нервной системы, глиобластоме, нейробластоме, кератоакантоме, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, аденокарциному, аденому, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, саркому, карциному мочевого пузыря, карциному печени, карциному почек, миелоидные расстройства, лимфоидные расстройства, болезнь Ходжкина, базально-клеточный рак и лейкоз.

Термин "лечение", как он используется в данной заявке, относится к обращению, облегчению, ингибированию развития или предотвращению расстройства или состояния, к которому применим такой термин, или к предотвращению одного или нескольких симптомов такого состояния или расстройства. Термин "лечение", как он используется в данной заявке, относится к процессу лечения, где "лечение" включает определенное выше значение.

Термин "фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, амиды и пролекарства", как он используется в данной заявке, относится к таким карбоксилатным солям, солям присоединения аминокислот, сложным эфирам, амидам и пролекарствам соединений по настоящему изобретению, которые с медицинской точки зрения являются подходящими для использования в контакте с тканями пациента, не вызывая при этом чрезмерную токсичность, раздражение, аллергическую реакцию и т.п., соответствуют разумному соотношению польза/риск и являются эффективными для их предполагаемого применения, также как и к цвиттерийным формам, где это возможно, соединений по настоящему изобретению.

Термин "соли" относится к относительно нетоксичным, аддитивным солям неорганических и органических кислот соединений по настоящему изобретению. Такие соли могут быть получены *in situ* в процессе конечного выделения и очистки соединений или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения образованной таким образом соли. В тех случаях, когда соединения формулы I по настоящему изобретению являются основными соединениями, все они способны к образованию широкого ряда различных солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, на практике часто желательно сначала выделить основное соединение из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли, а затем просто преобразовать в свободное основание при помощи обработки щелочным реагентом с последующим преобразованием свободного основания в фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль. Кислотно-аддитивные соли основных соединений получают контактированием формы свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты с получением соли обычным способом. Форму свободного основания можно восстанавливать путем контактирования соли с основанием и выделения свободного основания обычным способом. Формы свободного основания отличаются от их соответствующих солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном, эти соли эквивалентны соответствующему им свободному основанию, что касается целей настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли образуются с металлами или аминами, например, гидроксиды щелочных и щелочно-земельных металлов или соли органических аминов. Примерами металлов, используемых в качестве катионов, являются натрий, калий, магний, кальций и т.п. Примерами подходящих аминов являются N,N'-добензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтанолламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин; см., например, Berge et al., supra.

Основно-аддитивные соли кислотных соединений получают контактированием формы свободной кислоты с достаточным количеством желаемого основания с получением соли обычным способом. Фор-

му свободной кислоты можно восстанавливать контактированием солевой формы с кислотой и выделения свободной кислоты обычным способом. Формы свободной кислоты отличаются от их соответствующих солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном, эти соли эквивалентны соответствующей им свободной кислоте, что является целью настоящего изобретения.

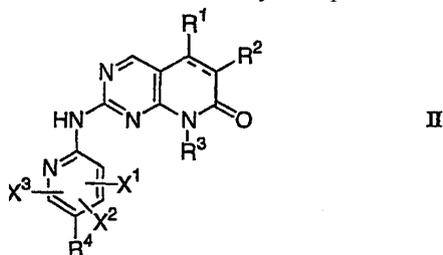
Соли могут быть получены в форме сульфата, пиросульфата, бисульфата, сульфита, бисульфита, нитрата, фосфата, моногидрофосфата, дигидрофосфата, метафосфата, пирофосфата, хлорида, бромида, иодида из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, азотная, фосфорная, серная, бромистоводородная, иодисто-водородная, фосфорная и т.п. кислоты. Репрезентативные соли включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, нитрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтиллат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат, лаурилсульфонат и изетионат и т.п. Соли могут также быть получены из органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, оксиалкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.п. Репрезентативные соли включают ацетат, пропионат, каприлат, изобутират, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацинат, фумарат, малеат, манделат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, фталат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, фенилацетат, цитрат, лактат, малеат, тартрат, метансульфонат и т.п. Фармацевтически приемлемые соли могут включать катионы на основе щелочных и щелочно-земельных металлов, таких как натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п., а также катионы нетоксичного аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь этим, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и т.п. Также рассматриваются соли аминокислот, такие как аргинат, глюконат, галактуронат и т.п. (См., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, включенный в данную заявку посредством ссылки.)

Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных сложных эфиров соединений по настоящему изобретению включают C_1 - C_6 алкиловые эфиры, где алкильная группа представляет собой прямую или разветвленную цепь. Приемлемые сложные эфиры также включают C_5 - C_7 циклоалкиловые сложные эфиры, а также арилалкиловые сложные эфиры, такие как, но не ограничиваясь этим, бензил. Предпочтительными являются C_1 - C_4 алкиловые сложные эфиры. Сложные эфиры соединений по настоящему изобретению можно получать в соответствии с традиционными способами "March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition". M. B. Smith & J. March, John Wiley & Sons, 2001.

Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных амидов соединений по настоящему изобретению включают амиды, полученные из аммиака, первичных C_1 - C_6 алкиламинов и вторичных C_1 - C_6 диалкиламинов, где алкильная группа представляет собой прямую или разветвленную цепь. В случае вторичных аминов, амин может также быть в форме 5- или 6-членного гетероцикла, содержащего один атом азота. Предпочтительными являются амиды, полученные из аммиака, первичных C_1 - C_3 алкиламинов и вторичных C_1 - C_2 диалкиламинов. Амиды соединений по настоящему изобретению можно получить в соответствии с традиционными способами, такими как "March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition". M. B. Smith & J. March, John Wiley & Sons, 2001.

Термин "пролекарство" относится к соединениям, быстро преобразовываемым *in vivo* с получением родоначального соединения указанной выше формулы, например, посредством гидролиза в крови. Подробное обсуждение представлено в T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, а также в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association и Pergamon Press, 1987, оба включены в данную заявку посредством ссылки.

Предпочтительными соединениями по настоящему изобретению являются соединения формулы II



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 и X^3 имеют значения, определенные для формулы I.

В одном предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения один из X^1 , X^2 или X^3 представляет собой водород, галоген или алкил.

В другом предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения один из X^1 , X^2 или X^3 представляет собой OR^5 , NR^5R^6 или COR^5 .

В наиболее предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения $X^1=X^2=X^3=H$.

В другом предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения R^1 представляет собой водород, галоген или алкил.

В более предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения R¹ представляет собой алкил.

В предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения один из R² и R⁴ представляет собой водород, галоген, C₁-C₈алкил, C₁-C₈алкокси, нитрил, OR⁵, NR⁵R⁶, COR⁵, (CR⁴R⁵)_mC(O)R⁷, CO₂R⁵, CONR⁵R⁶, (CR⁵R⁶)_m-арил или (CR⁵R⁶)_m-гетероарил.

В более предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения R² представляет собой водород, галоген, C₁-C₈алкил, OR⁵, NR⁵R⁶, COR⁵, (CR⁵R⁶)_m-арил или (CR⁵R⁶)_m-гетероарил.

Еще в одном предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения R⁴ представляет собой водород, OR⁵, или NR⁵R⁶.

В следующем предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения R³ представляет собой C₁-C₈алкил.

И в следующем предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения R⁵ и R⁶ представляют собой водород, C₁-C₈алкил, C₂-C₈алкенил, C₂-C₈алкинил, арилалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или гетероарилалкил.

Еще в одном предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное карбоциклическое кольцо, до четырех членов которого являются гетероатомами.

В более предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное карбоциклическое кольцо, до двух членов которого являются гетероатомами.

В наиболее предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазиновое кольцо.

Следующие предпочтительные варианты воплощения настоящего изобретения представляют собой соединения формулы I, в которой R⁴ представляет собой дизамещенный амин.

Особенно предпочтительные варианты воплощения настоящего изобретения представляют собой соединения формулы I, в которой R¹ представляет собой метильную группу и R³ представляет собой циклопентильную группу.

Предпочтительные варианты воплощения настоящего изобретения включают, но не ограничиваются этим, соединения, перечисленные ниже:

- 8-циклопентил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
- гидрохлорид 6-бром-8-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она,
- гидрохлорид 8-циклопентил-6-этил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она,
- этиловый эфир 8-циклопентил-7-оксо-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты, гидрохлорид,
- гидрохлорид 6-амино-8-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она,
- гидрохлорид 6-бром-8-циклопентил-2-[5-((R)-1-метил-1-пирролидин-2-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она,
- 6-бром-8-циклогексил-2-(пиридин-2-ил-амино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
- 6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
- 6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
- 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
- 6-ацетил-2-[5-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
- 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
- 2-{5-[бис-(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-иламино}-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
- 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
- 6-ацетил-2-{5-[бис-(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-иламино}-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
- трет-бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-иод-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты,
- 8-циклопентил-6-иод-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
- трет-бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-этоксиэтокси)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пи-

римидин-2-иламино]пиридин-3-ил} пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 8-циклопентил-6-(2-этоксизетокси)-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пи-
 римидин-7-он,
 2-{5-[бис-(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-иламино}-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8Н-пи-
 ридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-ацетил-2-{5-[бис-(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-иламино}-8-циклопентил-5-метил-8Н-пи-
 ридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 трет-бутиловый эфир 4-[6-(8-изопропил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3]пиримидин-2-иламино)пи-
 ридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 8-изопропил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 трет-бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-
 иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 8-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 трет-бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопропил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-
 иламино)пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 8-циклопропил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-(пиридин-2,6-илдиамино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-
 d]пиримидин-7-он,
 8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-
 пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 трет-бутиловый эфир(1-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропири-
 до[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил} пирролидин-3-ил)карбаминовой кислоты,
 6-ацетил-8-циклопентил-2-(4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-5-
 метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 трет-бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-
 d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]азепан-1-карбоновой кислоты,
 6-бром-8-циклопентил-2-(5-[1,4]диазепан-1-ил-пиридин-2-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пи-
 римидин-7-он,
 трет-бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропи-
 ридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}-[1,4]диазепан-1-карбоновой кислоты,
 6-ацетил-8-циклопентил-2-(5-[1,4]диазепан-1-илпиридин-2-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пи-
 римидин-7-он,
 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 трет-бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-
 иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 трет-бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пи-
 римидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты,
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пири-
 до[2,3-d]пиримидин-7-он,
 трет-бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидро-
 пиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}-2,2-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты,
 трет-бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пи-
 римидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты,
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пири-
 до[2,3-d]пиримидин-7-он,
 трет-бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропири-
 до[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}-2,6-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты,
 8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-2-(5-морфолин-4-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пири-
 до[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пири-
 до[2,3-d]пиримидин-7-он,
 8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-
 8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пири-
 до[2,3-d]пиримидин-7-он,
 трет-бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-этоксизетил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-

d]пиримидин-2-иламино]-пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 8-циклопентил-6-(2-этоксиэтил)-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-
 d]пиримидин-7-он,
 трет-бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-7-оксо-7,8-дигидропири-
 до[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 8-циклопентил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-
 d]пиримидин-7-он,
 трет-бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-этоксиметил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пи-
 римидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 8-циклопентил-6-этоксиметил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пири-
 мидин-7-он,
 трет-бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-метоксиметил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пи-
 римидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 8-циклопентил-6-метоксиметил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пири-
 мидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пири-
 до[2,3-d]пиримидин-7-он,
 8-циклопентил-6-этоксиметил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пири-
 до[2,3-d]пиримидин-7-он,
 8-циклопентил-6-этоксиметил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пири-
 мидин-7-он,
 бензиловый эфир [8-циклопентил-7-оксо-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-
 7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметил]карбаминовой кислоты,
 8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-2-иламино]-6-(1-этоксивинил)-5-метил-
 8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пири-
 до[2,3-d]пиримидин-7-он,
 8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-6-пропионил-8Н-пиридо[2,3-d]пи-
 римидин-7-он.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают, но не ограничиваются ими,
 соединения, перечисленные ниже:

6-бром-8-циклопентил-2-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперизин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-
 d]пиримидин-7-он,
 гидрохлорид 8-циклопентил-6-фтор-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пи-
 римидин-7-она,
 гидрохлорид 8-циклопентил-6-метил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-
 d]пиримидин-7-он,
 гидрохлорид 8-циклопентил-6-изобутокси-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пири-
 до[2,3-d]пиримидин-7-она,
 гидрохлорид 6-бензил-8-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-
 d]пиримидин-7-она,
 гидрохлорид 8-циклопентил-6-гидроксиметил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-
 пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она,
 этиловый эфир 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8-циклопентил-
 5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты,
 6-ацетил-8-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-
 он,
 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пири-
 мидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пи-
 римидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пи-
 римидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пи-
 римидин-7-он,
 2-[5-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-2-иламино]-6-бром-8-циклопентил-8Н-пиридо[2,3-d]пи-
 римидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3-этиламинопирролидин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-
 d]пиримидин-7-он,

пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 8-циклопентил-6-гидроксиметил-2-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 2-{5-[3-(1-амино-1-метилэтил)пирролидин-1-ил]-пиридин-2-иламино}-8-циклопентил-6-гидроксиметил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 1-[6-(8-циклопентил-6-гидроксиметил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пирролидин-2-карбоновая кислота,
 8-циклопентил-2-[5-(4-диэтиламинобутиламино)пиридин-2-иламино]-6-гидроксиметил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-амино-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-амино-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-амино-8-циклопентил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-амино-2-[5-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8-циклопентил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-амино-8-циклопентил-2-[5-(3-этиламинопирролидин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-амино-8-циклопентил-2-(5-пирролидин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-амино-2-{5-[3-(1-амино-1-метилэтил)пирролидин-1-ил]пиридин-2-иламино}-8-циклопентил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 1-[6-(6-амино-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты,
 6-амино-8-циклопентил-2-[5-(4-диэтиламинобутиламино)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-(5-диэтиламинопиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 2-{5-[бис-(2-гидроксиэтил)-амино]-пиридин-2-иламино}-6-бром-8-циклопентил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 2-{5-[бис-(2-метоксиэтил)-амино]-пиридин-2-иламино}-6-бром-8-циклопентил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 2-[5-(2-аминоэтиламино)пиридин-2-иламино]-6-бром-8-циклопентил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-(5-диметиламинопиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 N-[6-(6-бром-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-N-метилацетамид,
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(2-метоксиэтоксиметил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(2-диэтиламиноэтокси)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-(5-пирролидин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-(6-метил-5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-(5-диэтиламинопиридин-2-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 2-{5-[бис-(2-гидроксиэтил)-амино]пиридин-2-иламино}-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 2-[5-(2-аминоэтиламино)пиридин-2-иламино]-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 6-бром-8-циклопентил-2-(5-диметиламинопиридин-2-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
 N-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-N-метилацетамид,

8-циклопентил-6-этил-2-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
6-бром-8-циклопентил-2-[5-(пиперазин-1-сульфонил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
6-бром-8-циклопентил-2-[5-(морфолин-4-сульфонил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
2-[5-(3-аминопирролидин-1-сульфонил)пиридин-2-иламино]-6-бром-8-циклопентил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпиперазин-1-сульфонил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(пиперазин-1-сульфонил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(морфолин-4-сульфонил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
2-[5-(3-аминопирролидин-1-сульфонил)пиридин-2-иламино]-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпиперазин-1-сульфонил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
8-циклопентил-6-этил-2-[5-(пиперазин-1-сульфонил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
8-циклопентил-6-этил-2-[5-(морфолин-4-сульфонил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
2-[5-(3-аминопирролидин-1-сульфонил)пиридин-2-иламино]-8-циклопентил-6-этил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпиперазин-1-сульфонил)пиридин-2-иламино]-6-этил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(пиперазин-1-сульфонил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(морфолин-4-сульфонил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
6-ацетил-2-[5-(3-аминопирролидин-1-сульфонил)пиридин-2-иламино]-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпиперазин-1-сульфонил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, и
6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-([1,6]нафтиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(1,1-диоксо-[1,6]тиоморфолин-4-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
8-циклопентил-6-гидроксиметил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
6-ацетил-2-(3-хлор-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
4-[6-ацетил-5-метил-7-оксо-2-(пиридин-2-иламино)-7Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-8-ил]циклогексанкарбоновая кислота,
4-[6-ацетил-2-(5-диметиламинопиридин-2-иламино)-5-метил-7-оксо-7Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-8-ил]циклогексанкарбоновая кислота,
6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(пиперазин-1-сульфонил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
6-(8-циклопентил-6-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-3-пиперазин-1-ил-пиридин-2-карбоновая кислота,
2-(6-ацетил-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8-циклопентил-6-этил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
3-{2-[6-(8-циклопентил-6-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-илокси]-этокси}-пропионовая кислота,
[6-(8-циклопентил-6-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-илокси]-уксусная кислота,
8-циклопентил-2-(5-{2-[2-(5-метилпиридин-2-ил)этокси]этокси}пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
2-[5-(3-бензолсульфонилпропокси)пиридин-2-иламино]-8-циклопентил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
8-циклопентил-6-этил-2-{5-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]пиридин-2-иламино}-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,
8-циклопентил-2-(5-{3-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пропил}метиламино)пиридин-2-иламино)-8Н-

пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,

8-циклопентил-2-{5-[(3-имидазол-1-ил-пропил)метиламино]пиридин-2-иламино}-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,

6-ацетил-5-метил-2-(5-метилпиридин-2-иламино)-8-пиперидин-4-ил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,

6-ацетил-2-[5-(3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8-метоксиметил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из клеточно-пролиферативных расстройств, таких как рак, пролиферация гладких мышц сосудов, связанная с атеросклерозом, стенозом сосудов после хирургического вмешательства, рестенозом и эндометриозом; инфекций, включая вирусные инфекции, такие как ДНК вирусы, например, герпес, и РНК вирусы, например, ВИЧ, и грибковые инфекции; аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, воспаление, например, ревматоидный артрит, волчанка, диабет типа 1, диабетическая нефропатия, рассеянный склероз и гломерулонефрит, отторжение трансплантата органов, включая заболевание "хозяин против трансплантата", у млекопитающих, включая человека, включающий введение млекопитающему количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, эффективное для лечения такого расстройства или состояния.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает соединения формулы I, которые являются полезными для лечения аномальной клеточной пролиферации, такой как рак. Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения расстройств аномальной клеточной пролиферации, таких как рак, выбранных из группы, включающей рак молочной железы, яичников, шейки матки, предстательной железы, яичек, пищевода, желудка, кожи, легких, кости, ободочной кишки, поджелудочной железы, щитовидной железы, желчных протоков, буккальной полости и глотки (оральный), губы, языка, ротовой полости, глотки, тонкого кишечника, прямой-толстой кишки, толстого кишечника, прямой кишки, мозга и центральной нервной системы, глиобластома, нейробластома, кератоакантома, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, аденокарциному, аденому, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, саркому, карциному мочевого пузыря, карциному печени, карциному почек, миелоидные расстройства, лимфоидные расстройства, болезнь Ходжкина, базально-клеточный рак и лейкоз, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

Следующий вариант воплощения настоящего изобретения представляет собой способ лечения субъектов, страдающих от заболеваний, вызванных пролиферацией клеток гладких мышц сосудов. Соединения, входящие в объем настоящего изобретения, эффективно ингибируют пролиферацию и миграцию клеток гладких мышц сосудов. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, достаточного для ингибирования пролиферации и/или миграции клеток гладких мышц сосудов.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего от подагры, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, достаточного для лечения такого состояния.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего от заболевания почек, такого как поликистозное заболевание почек, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, достаточного для лечения такого состояния.

Благодаря их ингибирующему действию в отношении cdk и других киназ, соединения по настоящему изобретению также являются полезными инструментами для исследования механизма действия таких киназ, как *in vitro*, так и *in vivo*.

Указанные выше способы лечения предпочтительно осуществляют путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I (определено ниже) субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Соединения по настоящему изобретению представляют собой замещенные 2-аминопиридины, являющиеся сильными ингибиторами циклин-зависимых киназ 4 (cdk4). Соединения легко синтезируются, и их можно вводить различными путями, включая пероральное и парентеральное введение, они обладают низкой токсичностью или абсолютно нетоксичны. Соединения по настоящему изобретению являются членами класса соединений формулы I.

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

Многие соединения по настоящему изобретению являются селективными ингибиторами циклин-зависимой киназы cdk4, т.е. они ингибируют cdk4 гораздо сильнее, чем они ингибируют тирозинкиназы и другие серин-треонин киназы, включая другие циклин-зависимые киназы, такие как cdk2. Несмотря на их селективность ингибирования, направленную на cdk4, соединения по настоящему изобретению могут ингибировать другие киназы, хотя и при более высоких концентрациях, чем те, при которых они ингиби-

руют cdk4. Однако соединения по настоящему изобретению также могут ингибировать Cdk6 при таких же концентрациях, которые необходимы для ингибирования cdk4, поскольку Cdk6 является структурно схожей с cdk4 и выполняет такие же функции.

Предпочтительными вариантами воплощения настоящего изобретения являются соединения формулы I, ингибирующие cdk4 по меньшей мере примерно в 100 раз сильнее, чем они ингибируют cdk2.

Предпочтительный вариант воплощения настоящего изобретения обеспечивает способ ингибирования cdk4 при более низкой дозе, чем доза, необходимая для ингибирования cdk2, включающий введение предпочтительного соединения формулы I в количестве, которое селективно ингибирует cdk4 по сравнению с cdk2.

Соединения формулы I по настоящему изобретению обладают полезными фармацевтическими и медицинскими свойствами. Многие соединения формулы I по настоящему изобретению проявляют существенную ингибиторную активность с селективностью в отношении cdk4 и поэтому представляют ценность для лечения широкого ряда клинических состояний, при которых имеет место аномальное повышение количества или активация cdk4 киназ, или они присутствуют в обычных количествах и с обычной активностью, но при этом ингибирование cdk является желательным для лечения клеточно-пролиферативного расстройства. Такие расстройства включают, но не ограничиваются ими, расстройства, перечисленные ниже.

Соединения по настоящему изобретению являются полезными для лечения рака (например, лейкоза и рака легких, молочной железы, предстательной железы и кожи, такого как меланома) и других пролиферативных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, HSV, ВИЧ, рестеноз и атеросклероз. Для применения соединения по настоящему изобретению для лечения рака, пациенту, нуждающемуся в таком лечении, такому как пациент, страдающий от рака или другого пролиферативного заболевания, вводят терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой композиции, включающей по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению являются селективными ингибиторами cdk4, т.е. они ингибируют cdk4 более сильно, чем они ингибируют другие тирозинкиназы и другие серин-треонин киназы, включая другие циклин-зависимые киназы, такие как cdk2. Не смотря на их селективность ингибирования, направленную на cdk4, соединения по настоящему изобретению могут ингибировать другие киназы, хотя и при более высоких концентрациях, чем те, при которых они ингибируют cdk4. Однако соединения по настоящему изобретению также могут ингибировать Cdk6 при таких же концентрациях, которые необходимы для ингибирования cdk4, поскольку Cdk6 является структурно схожей с cdk4 и выполняет такие же функции.

Получение соединений по настоящему изобретению проиллюстрировано на схемах 1-13.

Синтез

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии общей схемой 1. Для соединения компонентов А и В обычно требуется их объединение в подходящем растворителе, таком как ДМСО, толуол или пиридин, и нагревание этой смеси до 80-140°C. В зависимости от природы заместителя R⁴, может потребоваться последующая стадия удаления защитной группы.

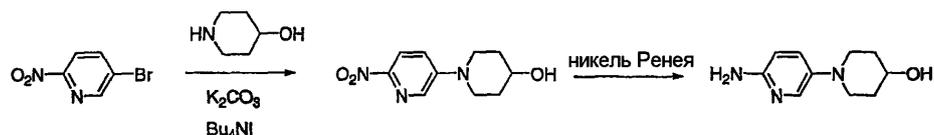
Схема 1



Синтез сульфоксидов, представленных структурой А, был описан ранее в заявках РСТ WO 98/33798 и WO 01/70741. Такие промежуточные соединения получают в соответствии с установленными и опубликованными протоколами (Barvian et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 4606-4616), исходя из коммерчески доступного пиридина, этилового эфира 4-хлор-2-метилсульфанилпиридин-5-карбоновой кислоты. Производные пиридина В, где X¹ = X² = X³ = водород, могут быть получены из коммерчески доступного 5-бром-2-нитропиридина, при помощи активированного основанием или палладием замещением брома нуклеофилом, таким как спирт или первичный или вторичный амин, с последующим восстановлением нитрогруппы. Репрезентативный пример этого способа проиллюстрирован на схеме 2. Примеры оснований, которые можно использовать для этой реакции, включают K₂CO₃ или Na₂CO₃. Такие основания можно использовать в присутствии катализатора фазового переноса, такого как Bu₄Ni. Активированные палладием реакции обычно осуществляют с катализаторами, такими как Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃ или Pd(PPh₃)₄ и т.п. в неполярных органических растворителях, таких как бензол, толуол, тетрагидрофуран или ацетонитрил, при температуре 25-110°C. Такие катализаторы обычно используют с подходящим лигандом, таким как BINAP, Xantphos или соответствующий Pd лиганд на основе фосфина. Восстановление

нитрогруппы типично осуществляют с использованием никеля Ренея, хотя можно использовать и другие восстановители, включая палладий на угле или Fe/HCl.

Схема 2

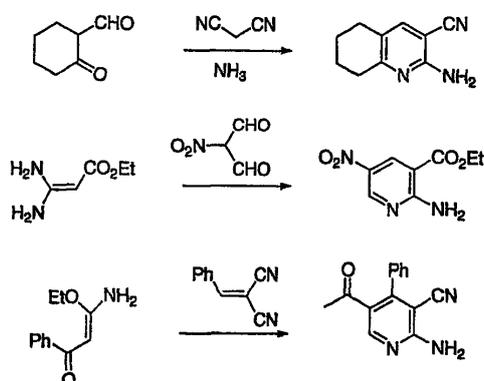


Когда по меньшей мере один из X^1 , X^2 или X^3 не является водородом, производные пиридина В получают способами, известными специалистам в данной области.

Примеры репрезентативных процедур можно найти в Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Eds. A.R.Katritzky, C.W.Rees, 1984, Pergamon, NY; Volume 2, Chapter 2,08, Pyridines and their Benzoderivatives: Synthesis, Gurnos Jones. Также можно указать Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Eds. A.R.Katritzky, C.W.Rees, E.Scriven, 1996, Pergamon, NY; Volume 25, Chapter 5,05, Pyridines and their Benzoderivatives: Synthesis, Gurnos Jones.

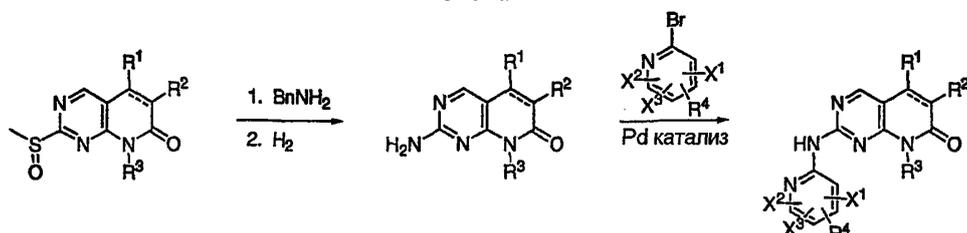
Репрезентативный пример проиллюстрирован схемой 3.

Схема 3



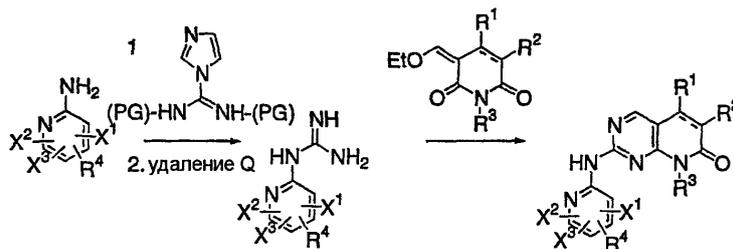
Альтернативный путь получения соединений по настоящему изобретению включает преобразование фрагмента пиридопиримидинового ядра в пиридопиримидин С-2 амин, как показано на схеме 4, и использование этого амина в качестве нуклеофила для замещения уходящей группы, такой как бромид или иодид, из пиридинового фрагмента. Такую реакцию осуществляют с палладиевым катализатором для получения целевых соединений с выходом, эквивалентным получаемому в способе, показанном на схеме 1. Примеры палладиевого катализатора, который можно использовать в этой реакции, включают $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, или $Pd(PPh_3)_4$ и $PdCl_2(PPh_3)_2$. Такие катализаторы типично используют с подходящим лигандом, таким как BINAP, Xantphos или соответствующий Pd лиганд на основе фосфина. Типичные растворители включают диметоксиэтан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и толуол. Реакции типично осуществляют при температурах в пределах от 25 до 160°C. В некоторых случаях реакцию можно ускорить присутствием электроноакцепторных заместителей в положении орто относительно уходящей группы на пиридиновом кольце (Jonckers, T. H. M. et al. Tetrahedron 2001, 57, 7027-7034).

Схема 4



Другой альтернативный путь получения соединений по настоящему изобретению предполагает преобразование пиридинового фрагмента в гуанидин и конденсацию с подходящим партнером с получением пиридинового кольца в результате реакции конденсации (схема 5). Такая реакция конденсации обычно требует нагрева реакционных компонентов при концентрации 0,5-2M в подходящем неполярном органическом растворителе, таком как хлорбензол, нитробензол или Dowtherm, до температуры в пределах 100-200°C.

Схема 5



(PG) представляет собой защитную группу, такую как Cbz или Boc.

Кроме того, синтез соединений по настоящему изобретению можно осуществлять через замещение пиридиновые промежуточные соединения, такие как показанные на схемах 6-13. Так, на схеме 6 4-амино-, 5-галогенпиридинсульфид непосредственно преобразуют в пиридопиридинон при помощи химического метода Piers (например, Piers, E. McEachern, E. J. and Romero, M. A. J. Org. Chem. 1997, 62, 6034-6040). Альтернативно, вводят боковую цепь пиридиламина посредством замещения сульфоксида в положении C2, применяя стандартную процедуру (см. выше), и затем образование пиридопиридинона осуществляют через реакцию связывания Стилле (Stille) с последующей циклизацией. Подобная химия процесса показана на схеме 7, исходя из 2-хлорпиридина. Реакции Стилле на схемах 6 и 7 обычно осуществляют с использованием палладиевого катализатора, такого как Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, или Pd(PPh₃)₄ и PdCl₂(PPh₃)₂. Типичные растворители включают диметоксиэтан, тетрагидрофуран, ацетонитрил и толуол, которые в ходе реакции можно нагревать до температуры в пределах 100-200°C. Циклизация происходит самопроизвольно или при умеренном нагреве в подходящем органическом растворителе до температуры ниже 100°C. Введение C2 боковой цепи на схеме 7 обычно осуществляют при помощи катализаторов, таких как POPd, Pd(OAc)₂ или Pd₂dba₃, и подходящего лиганда, такого как BINAP, Xantphos или соответствующий Pd лиганд на основе фосфина.

Схема 6

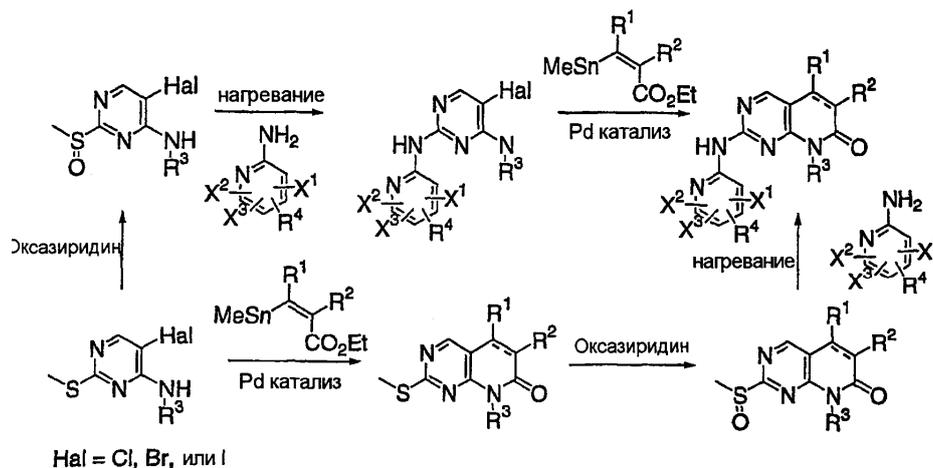
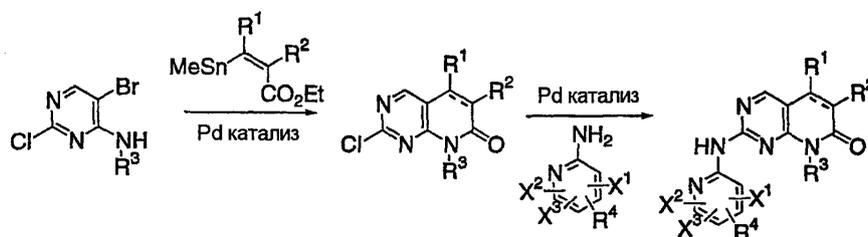


Схема 7



Другой путь образования пиридинового кольца представляет собой способ, исходящий из альдегида или кетона в положении C5 простого замещенного 4-аминопиридина с осуществлением реакции Виттига, Horner-Wadsworth Emmons, Knoevenagel или соответствующей химической реакции, например использование енолятного аниона для введения двойной связи C4-C5 системы пиридопиридинона. Такие реакции протекают в условиях, которые хорошо известны специалистам в данной области, с применением подходящего основания, такого как NaH, NaOEt, LDA, BuLi, HMDS и т.п. Циклизация обычно происходит самопроизвольно в реакционных условиях, когда геометрия двойной связи такова, что пиридин и сложный эфир находятся в cis-взаимоположении через только что образованную двойную

связь. Иногда, чтобы инициировать замыкание кольца, может потребоваться осторожное нагревание в подходящем органическом растворителе до температуры, ниже чем 100°C. Когда геометрия двойной связи такова, что пиримидин и сложный эфир находятся в транс-взаимоположении через двойную связь, циклизацию можно осуществлять через изомеризацию двойной связи, например, путем нагревания в DBU до температуры, находящейся в пределах 100-200°C, или путем обработки источником радикалов, таким как иод и УФ-излучение, в условиях, хорошо известных специалистам в данной области. Порядок стадий образования кольца и введения боковой цепи может меняться, как показано на схемах 11-13.

Схема 8

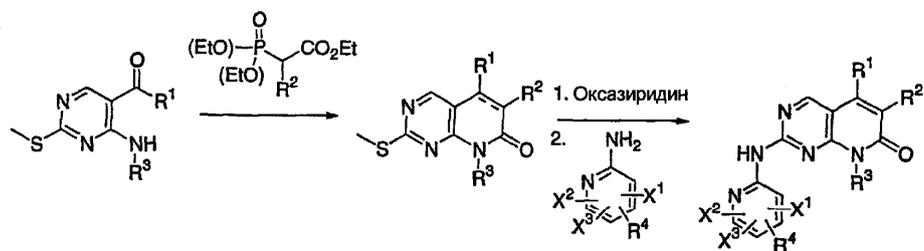


Схема 9

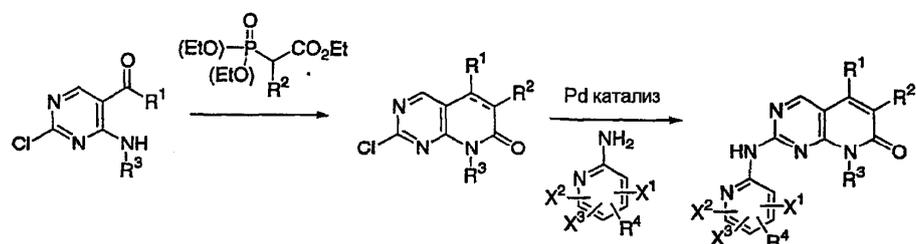
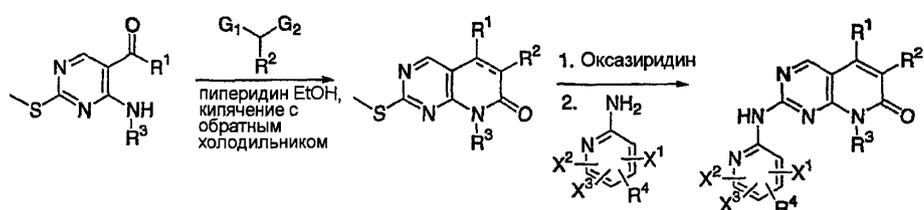


Схема 10



G_1 и G_2 представляют собой электроноакцепторные функциональные группы, такие как CN, CO_2Et , CO_2Me .

Схема 11

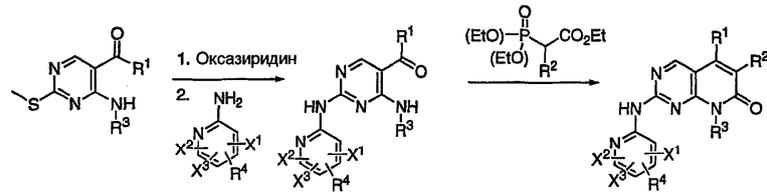


Схема 12

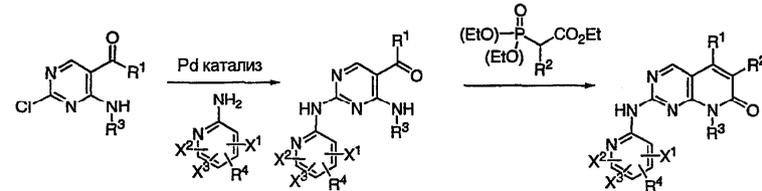
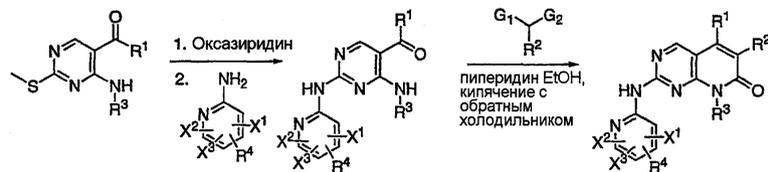


Схема 13



G₁ и G₂ представляют собой электроноакцепторные функциональные группы, такие как CN, CO₂Et, CO₂Me.

Соединения по настоящему изобретению можно формулировать в композиции и вводить в виде самых разнообразных лекарственных форм для перорального и парентерального введения, включая трансдермальное и ректальное введение. Специалисту в данной области должно быть понятно, что указанные ниже лекарственные формы в качестве активного ингредиента могут включать либо соединение формулы I, либо соответствующую фармацевтически приемлемую соль или сольват соединения формулы I.

Настоящее изобретение также включает фармацевтическую композицию, включающую терапевтически эффективное количество соединения формулы I вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом для этого соединения. Для получения фармацевтических композиций с соединениями по настоящему изобретению, фармацевтически приемлемые носители должны быть либо твердыми, либо жидкими. Твердые формы препаратов включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, саше, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно из веществ, которые также могут служить в качестве разбавителей, отдушек, связующих, консервантов, разрыхлителей для таблеток или в качестве вещества для инкапсулирования.

В порошках носитель представляет собой тонко измельченное твердое вещество, такое как тальк или крахмал, который находится в смеси с тонко измельченным активным ингредиентом. В таблетках активный ингредиент смешивают с носителем, обладающим необходимыми связывающими свойствами, в подходящих пропорциях и спрессовывают для придания желаемой формы и размера.

Композиции по настоящему изобретению предпочтительно содержат от около 5 до около 70% или больше активного соединения. Подходящие носители включают карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, низкоплавящийся воск, масло какао и т.п. Предпочтительной формой для перорального применения являются капсулы, которые включают композицию активного соединения с инкапсулирующим веществом в виде носителя, образующего капсулу, в которой активный ингредиент с другими носителями, или без них, окружен носителем, который, таким образом, находится в ассоциации с ним. Подобным же образом получают саше и лепешки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, саше и лепешки можно применять в твердой лекарственной форме, подходящей для перорального введения.

Для получения суппозитория низкоплавящийся воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масла какао, сначала расплавляют и в нем гомогенно диспергируют активный ингредиент при перемешивании. Расплавленную гомогенную смесь затем выливают в формы удобного размера, давая охладиться, и, таким образом, она затвердевает.

Жидкие формы препаратов включают растворы, суспензии и эмульсии, такие как водные растворы или растворы в воде/пропиленгликоле. Для парентеральной инъекции жидкие препараты можно полу-

чать в форме раствора, например в водном растворе полиэтиленгликоля, изотоническом солевом растворе, 5% водном растворе глюкозы и т.п. Водные растворы, подходящие для перорального введения, можно получать растворением активного ингредиента в воде и добавлением подходящих красителей, отдушек, стабилизаторов и загустителей, если это желательно. Водные суспензии, подходящие для перорального применения, можно получить диспергированием тонко измельченного активного ингредиента в воде и смешиванием с вязким веществом, таким как природные или синтетические смолы, каучуки, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза или другие хорошо известные вещества.

Изобретение также включает твердые формы препаратов, предназначенные для преобразования, непосредственно перед применением, в жидкую форму препарата для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты могут содержать, в дополнение к активному ингредиенту, красители, отдушки, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизующие вещества и т.п. Воски, полимеры, микрочастицы и т.п. можно использовать для получения лекарственных форм с замедленным высвобождением. Можно также использовать осмотические насосы для равномерной доставки активного соединения в течение продолжительного времени.

Фармацевтические препараты по настоящему изобретению предпочтительно находятся в содержащей стандартные дозируемые единицы лекарственной форме. В такой форме препарат подразделен на единичные дозы, содержащие подходящее количество активного ингредиента. Содержащая стандартные дозируемые единицы лекарственная форма может представлять собой препарат в упаковке, при этом упаковка содержит отдельные количества препарата, например упаковки таблеток, капсул и порошков, во флаконах или ампулах. Также содержащая стандартные дозируемые единицы лекарственная форма сама по себе может представлять капсулу, таблетку, саше или лепешку, или может представлять собой подходящее количество любого из перечисленных в упакованной форме.

Терапевтически эффективная доза соединения формулы I варьирует от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг веса тела в день. Типичные дозы для взрослого составляют примерно от 0,1 до примерно 3000 мг в день. Количество активного ингредиента в единице лекарственной формы может варьировать или отрегулировано примерно до уровня от 0,1 до примерно 500 мг, предпочтительно, примерно от 0,6 до 100 мг, в соответствии с конкретным применением и активностью активного вещества. Если это желательно, композиция может также содержать другие совместимые терапевтические средства. Субъекту, нуждающемуся в лечении соединением формулы I, вводят дозу от около 0,6 до около 500 мг в день, либо в виде одной, либо в виде нескольких доз в течение 24-часового периода. Такое лечение может повторяться с интервалами в течение такого времени, которое для этого необходимо.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из клеточно-пролиферативных расстройств, таких как рак, пролиферация гладких мышц сосудов, связанная с атеросклерозом, стенозом сосудов после хирургического вмешательства, рес-тенозом и эндометриозом; инфекций, включая вирусные инфекции, такие как ДНК вирусы, например, герпес, и РНК вирусы, например, ВИЧ, и грибковые инфекции; аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, воспаление, например, ревматоидный артрит, волчанка, диабет типа 1, диабетическая нефропатия, рассеянный склероз и гломерулонефрит, отторжение трансплантата органов, включая заболевание "хозяин против трансплантата".

Примеры, представленные ниже, предназначены для иллюстрации конкретных вариантов воплощения настоящего изобретения и никоим образом не предназначены для ограничения объема описания или формулы изобретения.

Специалистам в данной области должно быть понятно, что исходные материалы могут меняться, и что для получения соединений, охватываемых настоящим изобретением, можно использовать дополнительные стадии, как показано в приведенных ниже примерах. Описанные ниже примеры приводятся исключительно в иллюстративных целях и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом настоящее изобретение. Специалистам должно быть понятно, что возможны различные варианты и модификации, без отступления от сути или объема настоящего изобретения.

Пример 1. 8-Циклопентил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (200 мг, 0,7 ммоль), полученный как описано в примере 107 WO 98/33798 (включенном в данную заявку посредством ссылки), и 2-аминопиридин (130 мг, 1,4 ммоль) объединяли в 10 мл круглодонной колбе. Колбу продували азотом (10 мин), затем нагревали на масляной бане с температурой 160°C (30 мин). После охлаждения оранжевый остаток растирали с водой с получением оранжевого твердого вещества, которое затем очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой [Vydac C18 TP254 (30 ммх100 мм); А: АСН (ацетонитрил)+0,1% ТФА (трифторуксусная кислота) В; Н₂О+0,1% ТФА; 10-76% В в течение 40 мин]. 15 мг 8-циклопентил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она выделяли в виде желтого твердого вещества. Т.пл.: >250°C, Анал. ВЭЖХ [Vydac C18 TP254 (4,6 x 150 мм); А: АСН+0,1% ТФА; В; Н₂О+0,1% ТФА; 10-76% В в течение 20 мин]: >98% Rt=13,9 мин.

Пример 2. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

В атмосфере сухого аргона объединяли 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,78 г, 2,19 ммоль, полученный как описано в примере 107 WO 98/33798 (включенном в данную заявку посредством ссылки)) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,67 г, 2,4 ммоль), без растворителя. В колбе создавали вакуум и нагревали до 120°C в течение 1 ч. Смесь очищали хроматографией на силикагеле, элюируя хлороформом, с получением желтого пенообразного вещества, 0,288 г. Перекристаллизация из ацетонитрила давала трет-бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,266 г, 21%). MS (APCI); M⁺ +1: Рассчитано, 570,17, Найдено, 570,0.

Пример 3. Гидрохлорид 6-бром-8-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,26 г, 0,46 ммоль), полученный как описано в примере 2, растворяли в смеси 1:1 хлороформ/ метанол (15 мл) и добавляли диэтиловый эфир (25 мл). Раствор продували безводным газообразным хлористым водородом и держали в закупоренном виде в течение 18 ч. Полученное белое твердое вещество фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при 60°C с получением гидрохлорида 6-бром-8-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде бледно-желтого твердого вещества (0,254 г). MS (APCI); M⁺+1: Рассчитано, 470,12, Найдено, 470,0. Анализ для C₂₁H₂₄BrN₂O·1,25H₂O·2,2HCl:

Рассчитано: С, 44,01; Н, 5,05; N, 17,11, Cl (ионный), 13,61; H₂O, 3,93. Найдено: С, 43,74; Н, 5,07; N, 16,78; Cl (ионный), 13,73; H₂O, 3,81.

Пример 4. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты получали добавлением 8-циклопентил-6-этил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,80 г, 2,62 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,82 г, 6,55 ммоль) к толуолу (10 мл) с последующим нагреванием до 105°C в течение 10 ч. Полученную суспензию фильтровали, твердое вещество промывали толуолом и сушили в вакууме с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(8-циклопентил-6-этил-7-оксо-7,8-дигидро-5-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде твердого вещества (0,204 г). MS (APCI); M⁺+1; Рассчитано 520,3, Найдено 520,1.

Пример 5. Гидрохлорид 8-циклопентил-6-этил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,204 г, 0,39 ммоль), полученный как описано в примере 4, растворяли в смеси 1:1 хлороформ/метанол (16 мл) и продували безводным газообразным хлористым водородом. После перемешивания в течение 3,5 ч добавление диэтилового эфира (8 мл) давало твердый осадок. Твердое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением 0,180 г гидрохлорида 8-циклопентил-6-этил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества. MS (APCI); M⁺+1: Рассчитано, 420,52, Найдено, 420,2. Анализ для C₃₄H₂₉N₇O·1,2H₂O·2,1HCl: Рассчитано: С, 53,36; Н, 6,52; N, 18,93, Cl (ионный), 14,38; H₂O, 4,17. Найдено: С, 53,25; Н, 6,43; N, 18,80; Cl (ионный), 14,36; H₂O, 3,87.

Пример 6. Этиловый эфир 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

Этиловый эфир 8-циклопентил-2-метансульфинил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (0,936 г, 2,68 ммоль) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (3,0 г, 10,8 ммоль) добавляли к толуолу (5 мл) и нагревали до 100°C в течение 1 ч. Добавляли диэтиловый эфир (10 мл), вызывая осаждение твердого вещества. Это твердое вещество собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением этилового эфира 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (0,42 г, 28%). MS (APCI); M⁺ +1: Рассчитано 564,29, Найдено 564,3.

Пример 7. Этиловый эфир 8-циклопентил-7-оксо-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты, гидрохлорид

Этиловый эфир 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (0,40 г, 0,709 ммоль, полученный как описано в примере 6) растворяли в смеси хлороформа (15 мл) и этанола (15 мл) и раствор продували безводным газообразным хлористым водородом. Через 2 ч при добавлении этилацетата осаждалось твердое вещество, которое отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением 0,4 г гидрохлорида этилового эфира 8-циклопентил-7-оксо-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-7,8-

дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. МС (АРСІ); $M^+ + 1$: Рассчитано, 464,53, Найдено, 464,4. Анализ для $C_{24}H_{29}N_7O_3 \cdot 0,7H_2O \cdot 2,0HCl$: Рассчитано: С, 52,41; Н, 5,96; N, 17,83, Cl (ионный), 12,89; H_2O , 2,46. Найдено: С, 52,25; Н, 5,86; N, 17,85; Cl (ионный), 12,10; H_2O , 1,52.

Пример 8. трет-Бутиловый эфир (8-циклопентил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)карбаминовой кислоты

К безводному трет-бутанолу (30 мл) добавляли 8-циклопентил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновую кислоту (2,48 г, 8,02 ммоль), триэтиламин (0,974 г, 9,63 ммоль) и в течение 5 мин при перемешивании добавляли дифенилфосфорилазид (2,65 г, 9,63 ммоль). Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали этилацетатом. Промывочную жидкость концентрировали до масла, обогащенного желаемым продуктом. Масло растирали с гексаном/диэтиловым эфиром и промывные жидкости фильтровали через силикагель и целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутилового эфира (8-циклопентил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)карбаминовой кислоты в виде кристаллического твердого вещества (1,37 г, 45%). МС (АРСІ); $M^+ + 1$: Рассчитано, 377,16, Найдено 377,2.

Пример 9. трет-Бутиловый эфир (8-циклопентил-2-метансульфинил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)карбаминовой кислоты

трет-Бутиловый эфир (8-циклопентил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)карбаминовой кислоты (1,3 г, 3,4 5 ммоль, полученный в соответствии с примером 8) добавляли к смеси 50:50 дихлорметан/метанол (12 мл) с последующим добавлением 2-бензолсульфонил-3-фенилоксазиридина (1,08 г, 4,14 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3,5 ч, упаривали до масла и элюировали через силикагель хлороформом. Фракции, содержащие продукт, упаривали с получением трет-бутилового эфира (8-циклопентил-2-метансульфинил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)карбаминовой кислоты в виде твердого вещества (1,2 г, 89%). МС (АРСІ); $M^+ + 1$: Рассчитано, 393,15, Найдено 393,1.

Пример 10. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(6-трет-бутоксикарбониламино-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

трет-Бутиловый эфир (8-циклопентил-2-метансульфинил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)карбаминовой кислоты 1,2 г, 3,06 ммоль, полученный в соответствии с примером 9) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (2,36 г, 8,48 ммоль) объединяли в толуоле (4 мл) и нагревали до 105°C в течение 12 ч. Полученную пасту разбавляли толуолом, фильтровали, промывали толуолом и распределяли между диэтиловым эфиром и 1н лимонной кислотой. Смесь фильтровали, и твердое вещество промывали водой и диэтиловым эфиром. Твердое вещество затем растворяли в хлороформе, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и фильтрат разбавляли диэтиловым эфиром с получением твердого осадка. Это твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(6-трет-бутоксикарбониламино-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде твердого вещества (0,311 г, 17%). МС (АРСІ) $M^+ + 1$; Рассчитано, 607,3, Найдено, 607,2.

Пример 11. Гидрохлорид 6-амино-8-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(6-трет-бутоксикарбониламино-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидро-5-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,31 г, 0,511 ммоль), полученный как описано в примере 10, добавляли к смеси 1:1 хлороформ/метанол (20 мл) и смесь продували безводным газообразным хлористым водородом, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением гидрохлорида 6-амино-8-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,202 г, 100%). МС (АРСІ); $M^+ + 1$: Рассчитано, 407,48, Найдено, 407,4. Анализ для $C_{21}H_{26}N_8O \cdot 1,25H_2O \cdot 2HCl$: Рассчитано: С, 50,46; Н, 6,02; N, 22,14, Cl (ионный), 15,98; H_2O , 4,58. Найдено: С, 50,25; Н, 6,13; N, 22,32; Cl (ионный), 14,13; H_2O , 4,49

Пример 12. Гидрохлорид 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(S)-1-метил-1-пирролидин-2-ил]пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она

К безводному толуолу (4 мл) добавляли 5-(1-метилпирролидин-2-ил)пиридин-2-иламин (1,19 г, 6,7 ммоль, полученный как описано в WO 01/70730) и 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,0 г, 2,81 ммоль) и смесь нагревали при 105°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали, фильтровали, промывали толуолом и диэтиловым эфиром и сушили в вакууме до получения твердого вещества (0,256 г). Твердое вещество растворяли в хлороформе (20 мл) и обрабатывали безводным газообразным хлористым водородом с получением смолистого осадка. Добавление метанола (2 мл) вызывало растворение осадка, и раствор добавляли к быстро перемешиваемому диэтиловому эфиру с получением белого осадка. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром

и сушили в вакууме с получением гидрохлорида 6-бром-8-циклопентил-2-[5-((R)-1-метил-1-пирролидин-2-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,30 г, 23%) в виде белого твердого вещества. МС (APCI); $M^+ + 1$: Рассчитано, 469,13, Найдено, 469,1.

Анализ для $C_{22}H_{25}BrN_6O \cdot 0,75H_2O \cdot 1,75HCl$: Рассчитано: С, 48,33; Н, 5,20; N, 15,37, Cl (ионный), 11,34; H_2O , 2,47. Найдено: С, 48,23; Н, 5,29; N, 15,21; Cl (ионный), 11,55; H_2O , 3,81.

Пример 13. 6-Бром-8-циклогексил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

6-Бром-8-циклогексил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,04 г, 2,81 ммоль) получали способом, описанным в WO 98/33798 и смешивали с 2-аминопиридином (2,5 г, 26,6 ммоль). Смесь нагревали без добавления растворителя до 92°C в течение 4 ч с получением осажденного твердого вещества. Смесь фильтровали, когда ее температура находилась в пределах 24-60°C, и полученное твердое вещество промывали толуолом, затем хлороформом и сушили в вакууме с получением 6-бром-8-циклогексил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,126 г, 17%). МС (APCI); $M^+ + 1$: Рассчитано, 401,27, Найдено, 401,1. Анализ для $C_{18}H_{18}BrN_5O$: Рассчитано: С, 54,01; Н, 4,53; N, 17,50; Br, 19,96. Найдено: С, 53,87; Н, 4,52; N, 15,21; Br, 20,09.

Пример 14. 6-Бром-8-циклопентил-2-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он соединение с 6-метилникотинамидом

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,09 г, 3,06 ммоль) и 6-аминоникотинамид (2,51 г, 18 ммоль) объединяли в толуоле (8 мл) и нагревали до 100°C в течение 18 ч. Смесь затем разбавляли диметилсульфоксидом (8 мл) и нагревали до 120°C в течение 2 ч. Смесь затем выливали в воду (120 мл) при быстром перемешивании. Добавляли диэтиловый эфир и образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием. Это твердое вещество промывали теплой смесью 1:1 этилацетат/тетрагидрофуран и сушили в вакууме с получением 6-бром-8-циклопентил-2-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,233 г, 18%). МС (APCI); $M^+ + 1$: Рассчитано, 429,06, Найдено, 429,1. Анализ для $C_{18}H_{17}BrN_6O_2$:

Пример 15. 6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперизин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,2 г, 0,54 ммоль, полученный в соответствии с примером 5 WO 01/7 0741) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,6 г, 2,16 ммоль) объединяли в толуоле (3 мл) и нагревали до 110°C в течение ночи. Реакцию гасили добавлением янтарного ангидрида (0,2 г) и давали охладиться с получением твердого вещества. Это твердое вещество суспендировали в CH_2Cl_2 и фильтровали с получением белого твердого вещества. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 75% этилацетата:25% гексана с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,04 г, 13%). МС (APCI) $M^+ + 1$: Рассчитано, 584,19, Найдено, 584,1.

Трет-бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,04 г, 0,07 ммоль) суспендировали в CH_2Cl_2 (10 мл) и добавляли MeOH для получения раствора (до ~6 мл). Добавляли 2M раствор HCl в простом эфире (10 мл) при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в общем в течение 3 дней, затем растворители удаляли выпариванием при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество суспендировали в простом эфире и фильтровали с получением 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперизин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде желтого твердого вещества, которое сушили в вакууме при 50°C. МС (APCI); $M^+ + 1$: Рассчитано, 486,15, Найдено 486,1. Анализ для $C_{23}H_{26}N_7OBr \cdot 2,64H_2O \cdot 2,0HCl$: Рассчитано: С, 43,68; Н, 5,55; N, 16,21, Cl (ионный), 11,72. Найдено: С, 44,08; Н, 5,32; N, 15,23, Cl (ионный), 11,65.

Пример 16. 8-Циклопентил-6-фтор-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-6-фтор-2-метилсульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (10,5 г, 37,9 ммоль) и 2-бензолсульфонил-3-фенилоксазиридин (11,8 г, 45,4 ммоль) объединяли в дихлорметане (120 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь упаривали до масла, кристаллизовали из этилацетата/диэтилового эфира, фильтровали и сушили в вакууме с получением 8-циклопентил-6-фтор-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде белого твердого вещества (8,88 г, 79,6%). 1H ЯМР δ (400 МГц, $CDCl_3$) 8,94 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 6,06-5,99 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,28-2,21 (м, 2H), 2,18-2,12 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,74-1,67 (м, 2H).

Пример 17. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-фтор-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

8-Циклопентил-6-фтор-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (2,0 г, 6,77 ммоль, полученный в соответствии с примером 16) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (6,0 г, 21 ммоль) добавляли к толуолу (8 мл) и нагревали до 98°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали, промывали толуолом и твердое вещество суспендировали в диэтиловом эфире.

Смесь фильтровали и твердое вещество растворяли в хлороформе, промывали 1н раствором лимонной кислоты, насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(8-циклопентил-6-фтор-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде твердого вещества (0,88 г, 25%). МС (APCI) $M^+ + 1$: Рассчитано, 510,3, Найдено 510,2.

Пример 18. Гидрохлорид 8-циклопентил-6-фтор-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-фтор-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,195 г, 0,38 ммоль), полученный как описано в примере 17, растворяли в смеси 1:1 хлороформ/метанол (8 мл), продували безводным газообразным хлористым водородом и перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре. К смеси добавляли диэтиловый эфир (15 мл) с получением осадка, который фильтровали, промывали простым эфиром и сушили в вакууме с получением гидрохлорида 8-циклопентил-6-фтор-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,177 г, 88%). МС (APCI); $M^+ + 1$: Рассчитано, 410,46, Найдено, 410,3. Анализ для $C_{21}H_{24}N_7O \cdot 1,0H_2O \cdot 2,0HCl$: Рассчитано: С, 50,73; Н, 5,75; N, 19,46, Cl (ионный), 13,77; H_2O , 1,41. Найдено: С, 50,41; Н, 5,64; N, 19,59; Cl (ионный), 14,16; H_2O , 3,60.

Пример 19. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

8-Циклопентил-6-метил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,0 г, 3,43 ммоль) добавляли к трет-бутиловому эфиру 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,91 г, 6,86 ммоль) в толуоле (5 мл). Смесь нагревали до 100°C в течение 18 ч, затем обрабатывали диэтиловым эфиром с получением осадка. Этот осадок собирали фильтрованием, затем сушили в вакууме с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(8-циклопентил-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (0,411 г). МС (APCI) $M^+ + 1$: Рассчитано, 506,28, Найдено 506,2.

Пример 20. Гидрохлорид 8-циклопентил-6-метил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,411 г, 0,813 ммоль), полученный как описано в примере 19, растворяли в 1:1 смеси метанол/хлороформ, продували безводным газообразным хлористым водородом, перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и при добавлении диэтилового эфира получали осаждение твердого вещества. Суспензию фильтровали и остаток сушили в вакууме с получением гидрохлорида 8-циклопентил-6-метил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,393 г). (APCI); $M^+ + 1$: Рассчитано, 406,50, Найдено, 406,2. Анализ для $C_{22}H_{27}N_7O \cdot 2,85H_2O \cdot 2,2HCl$: Рассчитано: С, 49,20; Н, 6,55; N, 18,26, Cl (ионный), 14,52; H_2O , 9,56 Найдено: С, 49,43; Н, 6,32; N, 17,87; Cl (ионный), 14,38; H_2O , 7,35.

Пример 21. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-изобутоксид-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

60% Гидрид натрия в масле (0,182 г, 4,4 ммоль) промывали гексаном и добавляли к 2-метил-1-пропанолу (10 мл). Эта смесь бурно выделяла газ и образовывала раствор. К полученному раствору добавляли трет-бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-фтор-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,225 г, 0,44 ммоль, полученный как описано в примере 17) и смесь нагревали при 95°C в течение 72 ч. Растворители выпаривали и остаток растворяли в диэтиловом эфире, затем фильтровали. Фильтрат упаривали с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(8-циклопентил-6-изобутоксид-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде кристаллического твердого вещества (0,092 г, 37%). МС (APCI) $M^+ + 1$: Рассчитано, 564,3, Найдено 564,3.

Пример 22. Гидрохлорид 8-циклопентил-6-изобутоксид-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-изобутоксид-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,067 г, 0,119 ммоль) растворяли в хлороформе (5 мл), охлаждали до 0°C. Полученный раствор продували безводным газообразным хлористым водородом и закупоривали на 3 ч. К смеси добавляли диэтиловый эфир с получением осадка, который отфильтровывали и сушили в вакууме с получением гидрохлорида 8-циклопентил-6-изобутоксид-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде твердого вещества (0,056 г). МС (APCI); $M^+ + 1$: Рассчитано, 464,5, Найдено, 464,3. Анализ для $C_{25}H_{33}N_7O_2 \cdot 1,0H_2O \cdot 2,0HCl$: Рассчитано: С, 54,15; Н, 6,72; N, 17,68, Cl (ионный), 12,78; H_2O , 3,25. Найдено: С, 54,18; Н, 6,98; N, 17,51; Cl (ионный), 12,15; H_2O , 2,60.

Пример 23. Трет-бутиловый эфир 4-[6-(6-бензил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

6-Бензил-8-циклопентил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,64 г, 1,74 ммоль) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,87 г, 2,96 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали до 95°C в течение 28 ч. Реакционной смеси давали охладиться, затем хроматографировали на силикагеле с использованием градиента от 20 до 50% этилацетата в гексане. Содержащие продукт фракции упаривали и остаток растирали с ацетонитрилом с получением твердого вещества. Это твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(6-бензил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,201 г, 19,8%). МС (APCI) $M^+ + 1$: Рассчитано, 582,31, Найдено, 582,3.

Пример 24. Гидрохлорид 6-бензил-8-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(6-бензил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,21 г, 0,36 ммоль), полученный как описано в примере 23, растворяли в смеси 1:1 хлороформ/метанол (15 мл), продували безводным газообразным хлористым водородом и закупоривали на 3 ч. Смесь выливали в диэтиловый эфир (50 мл) с получением осадка, который фильтровали и сушили в вакууме с получением гидрохлорида 6-бензил-8-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,162 г). Анализ для $C_{28}H_{31}N_7 \cdot 1,5H_2O \cdot 1,5HCl$: Рассчитано: С, 57,26; Н, 6,09; N, 16,69, Cl (ионный), 9,05; H_2O , 4,60. Найдено: С, 57,95; Н, 6,23; N, 16,80; Cl (ионный), 9,87; H_2O , 4,59.

Пример 25. 6-Бромметил-8-циклопентил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-6-метил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (3,5 г, 12,7 ммоль) и N-бромсукцинимид (2,6 г, 14,6 ммоль) в тетрачлориде углерода (100 мл) подвергали воздействию ультрафиолетового света, давая температуре достичь 45°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали, промывали разбавленным раствором сульфита натрия, затем насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью 1:1 этилацетат:гексан с получением 6-бромметил-8-циклопентил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде кристаллического твердого вещества (1,46 г, выход 32%), т.пл. 103-105°C.

Пример 26. 8-Циклопентил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметиловый эфир уксусной кислоты

6-Бромметил-8-циклопентил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,33 г, 3,75 ммоль), полученный как описано в примере 25, и ацетат серебра (1,03 г, 6,2 ммоль) добавляли к ледяной уксусной кислоте (10 мл) и нагревали до 110°C в течение 5 ч. Растворители затем выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток суспендировали в этилацетате и фильтровали. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из этилацетата с получением 8-циклопентил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметилового эфира уксусной кислоты в виде твердого вещества (0,89 г, 71%). МС (APCI) $M^+ + 1$; Рассчитано 334,11, Найдено 334,2.

Пример 27. 8-Циклопентил-2-метансульфинил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметиловый эфир уксусной кислоты

8-Циклопентил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметиловый эфир уксусной кислоты (0,85 г, 2,55 ммоль), полученный как описано в примере 26, и 2-бензолсульфонил-3-фенилоксазирин (0,8 г, 3,06 ммоль) смешивали в дихлорметане (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. К полученной смеси добавляли диэтиловый эфир с получением твердого осадка, который отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 8-циклопентил-2-метансульфинил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметилового эфира уксусной кислоты в виде твердого вещества (0,81 г, (91%). МС (APCI) $M^+ + 1$; Рассчитано 350,41, Найдено 350,2.

Пример 28. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(6-ацетоксиметил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

8-Циклопентил-2-метансульфинил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметиловый эфир уксусной кислоты (0,80 г, 2,29 ммоль), полученный как описано в примере 27, и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,17 г, 4,20 ммоль) добавляли к толуолу (8 мл) и нагревали до 96°C в течение 6 ч. Реакционной смеси давали охладиться, затем фильтровали и остаток промывали толуолом. Полученное твердое вещество сушили в вакууме, затем перекристаллизовывали из смеси хлороформ/диэтиловый эфир с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(6-ацетоксиметил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде твердого вещества (0,213 г, 16,5%). МС (APCI) $M^+ + 1$; Рассчитано, 564,2, Найдено, 564,3.

Пример 29. Гидрохлорид 8-циклопентил-6-гидроксиметил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(6-ацетоксиметил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,21 г, 0,36 ммоль), полученный как описано в примере 28, растворяли в смеси 1:1 хлороформ:метанол (8 мл) и раствор продували без-

водным газообразным хлористым водородом, затем оставляли для перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь добавляли к диэтиловому эфиру (50 мл) с получением твердого вещества, которое собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром, затем сушили в вакууме с получением гидрохлорида 8-циклопентил-6-гидроксиметил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде твердого вещества (0,17 г, 93%). МС (APCI); $M^+ + 1$: Рассчитано, 422,5, Найдено, 422,2. Анализ для $C_{22}H_{27}N_7O_2 \cdot 1,0H_2O \cdot 2,0HCl$: Рассчитано: С, 51,56; Н, 6,10; N, 19,13, Cl (ионный), 13,84; H_2O , 3,51. Найдено: С, 51,13; Н, 5,95; N, 19,05; Cl (ионный), 13,70; H_2O , 0,67.

Пример 30. Этиловый эфир 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

Смесь 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (442 мг, 1,25 ммоль, полученный в соответствии с примером 9 WO 01/70741), $Pd(OAc)_2$ (312 мг, 1,4 ммоль), бис(дифенилфосфин)пропана (400 мг, 0,97 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,1 г, 8,87 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали при давлении CO ~ 600 ф/дюйм² и нагревали до 100°C в течение 16 ч. Полученный таким образом раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого масла, которое очищали хроматографией (20% этилацетат/гексан) с получением этилового эфира 8-циклопентил-5-метил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде масла (138 мг, выход 36%). $M^+ + 1$: Рассчитано. 348,4, Найдено, 348,2.

Этиловый эфир 8-циклопентил-5-метил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (138 мг, 0,40 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (6 мл) и добавляли 2-бензолсульфонил-3-фенилоксазирин (155 мг, 0,6 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении и оставшийся остаток очищали препаративной ТСХ (50% этилацетат/гексан). Более полярную, содержащую продукт фракцию экстрагировали в CH_2Cl_2 и растворитель выпаривали с получением этилового эфира 8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (110 мг, 75,7%). $M^+ + 1$: Рассчитано. 364,4, Найдено 364,2.

Раствор этилового эфира 8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (110 мг, 0,30 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (310 мг, 1,1 ммоль) в толуоле нагревали при 100°C в течение 10 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли диэтиловый эфир и получали осаждение продукта. Этот осадок собирали фильтрованием и сушили с получением этилового эфира 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (50 мг, 29%). $M^+ + 1$: Рассчитано. 578,3, Найдено 578,4.

Пример 31. Этиловый эфир 8-циклопентил-5-метил-7-оксо-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты, гидрохлорид

Безводный газообразный HCl барботировали через раствор этилового эфира 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (50 мг, 0,086 ммоль, полученный как описано в примере 30) в CH_2Cl_2 /EtOH при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. К реакционной смеси добавляли диэтиловый эфир и получали осаждение твердого вещества, которое выделяли и сушили с получением гидрохлорида этилового эфира 8-циклопентил-5-метил-7-оксо-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (12 мг, 29%). Т.пл. 216-218°C. $M^+ + 1$: Рассчитано. 478,6, Найдено 478,1. ВЭЖХ, время удерживания: 5,77 мин.

Пример 32. Трет-бутиловый эфир 4-[6-(6-ацетил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

Трибутил(1-этоксивинил)олово (0,39 мл, 1,15 ммоль) добавляли к смеси трет-бутилового эфира 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-7-оксо-7)-8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (440 мг, 0,77 ммоль), полученного как описано в примере 2, и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (88 мг, 0,077 ммоль) в толуоле (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Образованное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали толуолом, затем сушили с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(6-ацетил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты. $M^+ + 1$: Рассчитано. 534,6, Найдено 534,2.

Пример 33. Гидрохлорид 6-ацетил-8-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она

Безводный газообразный HCl барботировали через раствор трет-бутилового эфира 4-[6-(6-ацетил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (398 мг, 0,74 ммоль, полученный как описано в примере 32), в MeOH/ CH_2Cl_2 (10 мл/10 мл) при комнатной температур в течение ~ 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество растирали с

горячим этилацетатом и сушили с получением гидрохлорида 6-ацетил-8-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (329 мг, 76%). Т.пл. >300°C. Анал. Рассчитано для $C_{23}H_{27}N_7O_2$, 4,25HCl: С, 46,94; Н, 5,35; N, 16,66. Найдено: С, 46,77; Н, 5,33; N, 16,30. M^+1 : Рассчитано: 434,2. Найдено 434,2.

Пример 34. Трет-бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Суспензию 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (10,00 г, 0,027 моль, полученного как описано в примере 6 WO 01/707041, включенного в данную заявку посредством ссылки) и 10,37 г (0,0373 моль) трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты в толуоле (100 мл) нагревали в атмосфере азота на масляной бане в течение 7 ч. Тонкослойная хроматография (SiO_2 , 10% MeOH/DCM) показала сохранение обоих исходных веществ. Суспензию нагревали при кипячении с обратным холодильником еще в течение 18 ч. Полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (5,93 г, 38%). Т.пл. >250°C. МС (APCI); M^+1 : Рассчитано. 584,2. Найдено, 584,2

Пример 35. Трет-бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Суспензию трет-бутилового эфира 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (5,93 г, 0,010 моль, полученный как описано в примере 34), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (1,40 г, 0,00121 моль) и трибутил(1-этоксивинил)олова (5,32 мл, 0,0157 моль) в толуоле (30 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3,5 ч. Смесь охлаждали и фильтровали с получением твердого вещества. Очистка твердого вещества хроматографией на силикагеле с использованием градиента 5-66% этилацетат/гексан в течение 15 мин давала трет-бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде желтой пены (4,50 г, 78%). МС (APCI) M^+1 ; Рассчитано 576,2. Найдено, 576,3.

Пример 36. Гидрохлорид 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она.

Газообразный хлористый водород барботировали в охлаждаемый на ледяной бане раствор трет-бутилового эфира 4-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты (4,50 г, 0,00783 моль, полученный как описано в примере 35) в DCM (100 мл). Полученную суспензию закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением гидрохлоридной соли 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (4,01 г, 92%). Т.пл. 200°C. ВЭЖХ, C18 с обращенной фазой, градиент 10-95% 0,1% TFA/CH₃CN в 0,1% TFA/H₂O в течение 22 мин: 99,0% при 11,04 мин. МС (APCI); M^+1 : Рассчитано, 448,2. Найдено, 448,3. Анал. Рассчитано для $C_{24}H_{29}N_7O_2 \cdot 2,4H_2O \cdot 1,85HCl$: С, 51,64; Н, 6,44; N, 17,56, Cl (всего), 11,75. Найдено: С, 51,31; Н, 6,41; N, 17,20; Cl (всего), 12,11.

Пример 37. 6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Смесь 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (370 мг, 1 ммоль, полученный как описано в примере 6 WO 01/707041, который включен в настоящую заявку посредством ссылки) и 2-аминопиридина (140 мг, 1,5 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали при 110°C в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Образованное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали толуолом, затем ацетоном и сушили в вакууме с получением 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде твердого вещества бежевого цвета (22 мг, 30%). т.пл. 267~268°C. Анал. Рассчитано для $C_{18}H_{18}BrN_5O \cdot 0,33H_2O$: С, 53,22; Н, 4,63; N, 17,24. Найдено: С, 52,88; Н, 4,38; N, 17,04.

Пример 38. 6-Бром-8-циклопентил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он и 2-аминопиридин подвергали взаимодействию в соответствии с методикой, описанной в примере 37, с получением 6-бром-8-циклопентил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она с выходом 37%, т.пл.: 273-275°C. Анал. Рассчитано для $C_{17}H_{16}BrN_5O \cdot 0,1H_2O$: С, 52,62; Н, 4,21; N, 18,05. Найдено: С, 52,23; Н, 4,10; N, 17,91. M^+1 : Рассчитано: 386,05, Найдено 385,9.

Пример 39. Этиловый эфир 8-циклопентил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

К этиловому эфиру 4-циклопентиламино-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбоновой кислоты (92 г, 8 ммоль) в ТГФ (80 мл) при -20°C в атмосфере азота добавляли пиридин (2,6 мл, 32 ммоль), а затем $TiCl_4$ (1,75 мл, 16 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь переме-

шивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (10 мл), затем разбавляли простым эфиром и промывали три раза насыщенным водным раствором хлорида аммония, затем один раз насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. После удаления осушителей и выпаривания растворителя получали желтое масло, которое использовали без дополнительной очистки. Это масло растворяли в безводном ДМФА (150 мл) и обрабатывали 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-еном (119 (мкл, 0,8 ммоль). Полученный раствор нагревали до 80°C в течение 1 ч, затем давали охладиться до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида аммония (3 раза), затем насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, затем фильтровали и растворители удаляли в вакууме с получением коричневого масла, которое кристаллизовалось при выдерживании при комнатной температуре с получением желтого твердого вещества. Это твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом, затем сушили в вакууме. Фильтрат концентрировали и хроматографировали на силикагеле, элюируя 20-50% этилацетата в гексане с получением, после удаления растворителей, дополнительного продукта в виде твердого вещества. Два твердых вещества объединяли с получением желаемого продукта, этилового эфира 8-циклопентил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (1,2 г), с общим выходом от двух стадий 42%. ¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,64 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,90-5,99 (м, 1H), 4,37 (кв., J=1,8 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,27-2,35 (м, 2H), 2,02-2,10 (м, 2H), 1,81-1,89 (м, 2H), 1,63-1,70 (м, 2H), 1,37 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 40. Этиловый эфир 8-циклопентил-2-метансульфинил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты

Этиловый эфир 8-циклопентил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (1,2 г, 3,6 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл) и обрабатывали 2-бензолсульфонил-3-фенилоксазиридином (1,13 г, 4,32 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 дня. После концентрации при пониженном давлении неочищенную реакционную смесь хроматографировали на силикагеле, элюируя этилацетатом, с получением этилового эфира 8-циклопентил-2-метансульфинил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (0,85 г, 68%). MS (APCI); M⁺+1: Рассчитано 350,1, Найдено 350,0.

Пример 41. Трет-бутиловый эфир 4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

5-Бром-2-нитропиридин (203 г, 1,365 моль), иодид тетра-н-бутиламмония (25,2 г, 0,068 моль), пиперазин (152,8 г, 1,774 моль) и карбонат калия (207,44 г, 1,50 моль) смешивали в ДМСО (2,6 л). Реакционную смесь нагревали до 8°C и при помощи экзотермической реакции доводили до 100°C. Смеси давали охладиться до 80°C и поддерживали при этой температуре в течение ночи. После того, как смеси давали охладиться до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в воду (7 л) и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Это твердое вещество дважды растирали с дихлорметаном (каждый раз по 1 л). Водный маточный раствор экстрагировали хлороформом (4x2 л) и объединенные органические слои промывали водой (2 л), затем насыщенным соевым раствором (2 л). Осуществляли обратную экстракцию маточного раствора хлороформом (3x2 л), а затем промывали насыщенным соевым раствором (15 л). Объединенные органические экстракты концентрировали с получением оранжевого твердого вещества (490,46 г), которое использовали без дополнительной очистки. Это твердое вещество растворяли в ТГФ (2 л) и добавляли воду (500 мл) и бикарбонат натрия (119,22 г, 1,419 моль) с последующим добавлением по порциям ди-трет-бутил дикарбоната (262 г, 1,2 моль) в течение 2,5 ч так, чтобы температура не повышалась выше 26°C. Через 3 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (1 л) и экстрагировали дихлорметаном (3x1 л). Органические слои объединяли и промывали водой (1 л). Эту воду затем обратно экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (300 мл). Органические экстракты объединяли и сушили сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали с получением коричневого твердого вещества. Это вещество нагревали в 2,0 л этилацетата до 60°C. Пока температура находилась на уровне 60°C, твердые вещества удаляли фильтрованием с получением продукта трет-бутилового эфира 4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде оранжевого твердого вещества (190,93 г, 62%).

Пример 42. трет-Бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

трет-Бутиловый эфир 4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (83 г, 0,269 моль) в метаноле (1,3 л) плюс никель Ренея (15 г, 50% суспензия в воде) помещали в аппарат Парра для встряхивания и гидрировали при давлении водорода 50 ф/дюйм² в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали до получения коричневого твердого вещества. Это вещество растирали с диэтиловым эфиром (120 мл) в течение 4 ч. Добавляли гептан и смесь охлаждали до 0°C в течение 45 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением продукта трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде желтовато-коричневого твердого вещества (62,46 г, 83%). т.пл. 130-132°C.

MS (ESI); M⁺+1: Рассчитано, 279,2. Найдено 279. Анал. Рассчитано для C₁₄H₂₂N₄O₃: C, 60,41; H, 7,97; N, 20,13. Найдено: C, 60,45; H, 7,60; N, 19,87.

Пример 43. 6-Бром-8-циклогексил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклогексил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (4 г, 14,5 ммоль) растворяли в диметилформамиде (100 мл) и к полученному раствору добавляли N-бромсукцинимид (3,9 г, 21,8 ммоль) и бензоилпероксид (0,53 г, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, затем разбавляли этилацетатом и промывали водой, затем дважды промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением 6-бром-8-циклогексил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде кремового твердого вещества (8 г). Этот неочищенный промежуточный продукт снова растворяли в CH_2Cl_2 и обрабатывали 2-бензолсульфонил-3-фенилоксазиридином (3,78 г, 14,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении и хроматографировали на силикагеле с элюированием этилацетатом. 6-Бром-8-циклогексил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он получали в виде бесцветного твердого вещества (3,72 г, 67%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,90 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 5,41 (ушир.с, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,58-1,70 (м, 2H), 1,87 (ушир.д, J=13 Гц, 2H), 1,31-1,47 (м, 2H), 1,28 (т, J=3 Гц, 2H).

Пример 44. 6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (5 г, 19 ммоль) суспендировали в диметилформамиде (80 мл) и обрабатывали N-бромсукцинимидом (5,1 г, 28,7 ммоль) и бензоилпероксидом (0,7 г, 2,87 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, затем органический слой сушили над сульфатом магния. После фильтрации и удаления растворителя неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью 20% этилацетата: 80% гексана с получением 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде хлопьевидного белого твердого вещества (4,2 г, 65%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,56 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,97-6,05 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,22-2,29 (м, 2H), 2,06-2,07 (м, 2H), 1,86-1,88 (м, 2H), 1,64-1,68 (м, 2H).

Пример 45. 8-Циклопентил-6-йод-5-метил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-5-метил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде сульфидного соединения (7,03 г, 25,51 ммоль) и йод (7,12 г, 28,06 ммоль) объединяли в безводном дихлорметане (120 мл). Смесь закрывали от света и перемешивали при комнатной температуре в течение 27 мин. Добавляли одной порцией бис(трифторацетокси)йодбензол (13,16 г, 30,61 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 37°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры в течение 2 ч. Добавляли 50% водный раствор (мас./об.) тиосульфата натрия (114 мл) и обе фазы перемешивали в течение 30 мин, а затем разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл) и объединенные органические фазы промывали 50% водным раствором (мас./об.) тиосульфата натрия (50 мл) и водой (4x130 мл). Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией (15% гептан/дихлорметан) с получением 8-циклопентил-6-йод-5-метил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (5,94 г, 58%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI); $\text{M}^+ + 1$: Рассчитано, 401. Найдено 401. ^1H ЯМР δ (300 МГц, CDCl_3) 8,91 (с, 1H), 6,12-6,00 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,30-2,24 (м, 2H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,93-1,81 (м, 2H), 1,75-1,57 (м, 2H).

Пример 46. 8-Циклопентил-6-йод-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-6-йод-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,51 г, 3,76 ммоль) и 2-бензолсульфонил-3-фенилоксазиридин (0,98 г, 3,76 ммоль) объединяли в дихлорметане (14 мл) и перемешивали при комнатной температуре до полного исчезновения исходного вещества. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали хроматографией (градиент 50% этилацетата в гептане до 100% этилацетата) с получением 8-циклопентил-6-йод-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,16 г, 74%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI); $\text{M}^+ + 1$: Рассчитано 418. Найдено 418. ^1H ЯМР δ (300 МГц, CDCl_3) 9,13 (с, 1H), 6,14-6,02 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,27-2,06 (м, 4H), 2,00-1,87 (м, 2H), 1,72-1,63 (м, 2H).

Пример 47. 6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Получали из 6-бром-8-циклопентил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в соответствии с процедурой, описанной для 8-циклопентил-6-йод-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она. MS (APCI) Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$: 357,355,0. Найдено: 358 ($\text{M}^+ + 1$), 356.

^1H ЯМР δ (400 МГц, DMCO-d_6) 9,14 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 5,91-5,86 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,15 (ушир.с, 2H), 2,04 (ушир.с, 2H), 1,87-1,79 (м, 2H), 1,61-1,58 (м, 2H).

Пример 48. 6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Получали из 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в соответствии с процедурой, описанной для 8-циклопентил-6-йод-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она. MS (APCI) Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$: 371,01,369,01. Найдено: 372,9 ($\text{M}^+ + 1$), 371,9. ^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 9,01 (с, 1H), 6,06-5,97 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,21-2,11 (м, 2H), 2,10-2,04 (м, 2H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,67-1,62 (м, 2H).

Пример 49. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-иод-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

8-Циклопентил-6-иод-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (100 мг, 0,240 ммоль) и 2-амино-4-трет-бутоксикарбонилпиперазинилпиридин (96 мг, 0,34 ммоль) в безводном толуоле (3 мл) нагревали до 110-120°C в герметично закрытой пробирке в течение 42 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном (20 мл). Полученную смесь промывали водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия, декантировали и концентрировали при пониженном давлении до получения твердого вещества, которое растирали с толуолом с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(8-циклопентил-6-иод-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (63 мг, 41%) в виде желтовато-оранжевого твердого вещества. MS (ESI); M⁺+1: Рассчитано, 632, Найдено 632.

¹H ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃) 8,88 (с, 1H), 8,73 (ушир.с, 1H), 8,19 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=3,9,1 Гц, 1H), 5,99 (пент., J=8,7 Гц, 1H), 3,64-3,60 (м, 4H), 3,15-3,11 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,35-2,28 (м, 2H), 2,13-2,09 (м, 2H), 1,89-1,86 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

Пример 50. 8-Циклопентил-6-иод-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-иод-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (60 мг, 0,096 ммоль) и безводный дихлорметан (4 мл) в атмосфере азота по каплям в течение 10 мин обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,4 мл, 5 ммоль). После перемешивания в течение 2,6 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (2x2 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем растирали с безводным этиловым эфиром (2x2 мл) с получением 63 мг оранжевого твердого вещества. Это твердое вещество распределяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия.

Нерастворившиеся вещества удаляли фильтрованием. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2x10 мл) и объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали при пониженном давлении до получения желтого остатка, который очищали хроматографией (5% метанол в дихлорметане+1% NH₄OH) с получением 8-циклопентил-6-иод-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (15 мг, 28%). Т.пл.>240°C. MS (ESI); M⁺+1: Рассчитано, 532, Найдено 532.

¹H ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃) 8,79 (с, 1H), 8,16 д, J=9,1 Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,02 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 5,99 (пент., J=8,7 Гц, 1H), 3,20-3,13 (м, 4H), 3,08-3,05 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,34-2,25 (м, 2H), 2,11-2,02 (м, 2H), 1,89-1,86 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 2H).

Пример 51. 8-Циклопентил-6-этил-2-(4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-6-этил-2-метансульфонил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,115 г, 0,47 ммоль) и 6'-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ол (0,117 г, 0,61 ммоль) объединяли в безводном ксилоле и нагревали при 140°C в атмосфере азота в течение ночи. Неочищенной реакционной смеси затем давали охладиться и разбавляли CH₂Cl₂. Осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением 8-циклопентил-6-этил-2-(4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (15 мг, 7%). MS (APCI); M⁺+1: Рассчитано, 435,2, Найдено 435,2.

Пример 52. трет-Бутиловый эфир 4-{6-[8-Циклопентил-6-(2-этоксизтокси)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты

8-Циклопентил-6-(2-этоксизтокси)-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,2 мл 0,46М раствора в толуоле, 0,552 ммоль) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,307 г, 1,1 ммоль) объединяли в толуоле в атмосфере азота и нагревали до 110°C. Через 4 ч толуол заменяли ксилолом (1 мл) и нагревание продолжали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры неочищенную реакционную смесь растворяли в CH₂Cl₂ и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, затем насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. После хроматографии на силикагеле с элюированием 5% CH₃OH в CH₂Cl₂ с последующей второй стадией хроматографии с элюированием этилацетатом получали трет-бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-этоксизтокси)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты (70 мг, 22%) в виде желтого твердого вещества. MS (APCI); M⁺+1: Рассчитано, 580,32, Найдено 580,2.

¹H ЯМР δ (400 МГц, DMSO) 8,50 (с, 1H), 8,26 (д, J=9 Гц, 1H), 7,94 (д, J=3 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=3, 9 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,89-5,98 (м, 1H), 4,15 (т, J=5 Гц, 2H), 3,86 (т, J=5 Гц, 2H), 3,56-3,62 (м, 6H), 3,09 (ушир.т, J=5 Гц, 4H), 2,29-2,33 (м, 2H), 2,07-2,10 (м, 2H), 1,84-1,92 (м, 2H), 1,63-1,69 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,22 (т, J=7 Гц, 3H).

Пример 53. 8-Циклопентил-6-(2-этоксиэтокси)-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

трет-Бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-этоксиэтокси)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты (70 мг, 0,12 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (2,5 мл) и добавляли 2М HCl в простом эфире (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, и происходило образование желтого осадка. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученное твердое вещество суспендировали в простом эфире и собирали фильтрованием, затем сушили в течение ночи в вакууме при 50°C с получением гидрохлоридной соли 8-циклопентил-6-(2-этокси-этокси)-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (30 мг, 52%). МС (APCI); M^+1 : Рассчитано, 480,3, Найдено 480,4. Анал. Рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3,44 \text{H}_2\text{O}$: С, 48,87; Н, 6,87; N, 15,96. Найдено; С, 48,48; Н, 6,66; N, 15,66.

Пример 54. 2-{5-[Бис-(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-иламино}-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,4 г, 1,08 ммоль) и N^5 , N^5 -бис-(2-метоксиэтил)пиридин-2,5-диамин (0,5 г, 2,2 ммоль) объединяли в толуоле (3,5 мл) и нагревали до 110°C . Через 5 ч реакционной смеси давали охладиться и неочищенный продукт сразу же подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 25-100% этилацетата в гексане с получением 2-{5-[бис-(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-иламино}-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,49 г, 85%) в виде оранжевой смолы, т.пл. $94-95^\circ\text{C}$. МС (APCI); M^+1 : Рассчитано, 530,2, Найдено 530,1. Анал. Рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3\text{Br}$, $0,13\text{H}_2\text{O}$: С, 54,00; Н, 5,90; N, 15,74. Найдено; С, 53,61; Н, 5,68; N, 15,60.

Пример 55. 6-Ацетил-2-{5-[бис-(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-иламино}-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

2-{5-[Бис-(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-иламино}-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,4 г, 0,75 ммоль), трибутил-(1-этоксивинил)станнан (0,42 г, 1,175 ммоль) и тетракистрифенилфосфинпалладий (0,1 г, 0,09 ммоль) объединяли в N_2 -продуваемом толуоле (4 мл) и нагревали до 110°C . Через 2 ч реакционной смеси давали охладиться и добавляли твердый 40% KF на оксиде алюминия (0,2 г). Полученную смесь разбавляли толуолом (15 мл) и перемешивали с завихрением в течение 2 мин. После фильтрования и удаления растворителей, неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле, элюируя 50-65% этилацетата в гексане с получением оранжевой смолы (0,298 г). Полученную смолу растворяли в CH_2Cl_2 и промывали 10% KF в H_2O , затем насыщенным солевым раствором и сушили (MgSO_4). После удаления осушителя и выпаривания растворителя оставшееся вещество растворяли в этилацетате (10 мл) и обрабатывали 1М HCl (водный раствор). Полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли достаточное количество CH_2Cl_2 для растворения образованного осадка, органический раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой дважды обратно экстрагировали CH_2Cl_2 и объединенные органические слои сушили (MgSO_4). Удаление осушителя и выпаривание растворителя давало пенообразное твердое вещество, которое растворяли в этилацетате (20 мл) и фильтровали, затем разбавляли равным объемом гексана и хранили при 4°C . Образовавшиеся желтые кристаллы собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением 6-ацетил-2-{5-[бис-(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-иламино}-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (120 мг, 32%). Т.пл. $138-138^\circ\text{C}$. МС (APCI); M^+1 : Рассчитано, 494,3, Найдено 495,3. Анал. Рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4$: С, 63,14; Н, 6,93; N, 16,99. Найдено; С, 63,04; Н, 6,77; N, 16,86.

Пример 56. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-изопропил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

Смесь 2-хлор-8-изопропил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (338 мг, 1,5 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (460 мг, 2,0 ммоль) в толуоле (6 мл) нагревали при 110°C в течение ~20 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали толуолом и сушили. Образец растворяли в CH_2Cl_2 и очищали методом препаративной ТСХ на двух пластинах (элюировали в 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Полосу с $R_f = 0,23$ экстрагировали с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(8-изопропил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (180 мг, 26%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО) 9,29 (с, 1H), 8,80 (ушир., 1H), 8,17-8,9 (м, 2H), 7,70 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,2 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,6-5,5 (м, 1H), 4,06(м, 1H), 3,4-3,9 (м, 4H), 3,14 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,98 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,1,1,50 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

Пример 57. 8-изопропил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Газообразный HCl барботировали через раствор трет-бутилового эфира 4-[6-(8-изопропил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (180 мг, 0,39 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при комнатной температуре. Образованное светло-желтое твердое вещество собирали фильтрованием через 5 ч. Твердое вещество было гигроскопичным, поэтому его растворяли в

MeOH и к раствору добавляли несколько капель воды. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении с получением стекловидного твердого вещества. Твердое вещество промывали ацетоном и снова сушили с получением гидрохлоридной соли 8-изопропил-2-(5-пиперазин-1-илпиримидин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (101 мг, 66%). т.пл. 237-240°C.

^1H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО- d_6) 9,38 (ушир.с, 1Н), 9,28 (с, 1Н), 8,88 (ушир.с, 1Н), 8,14 (д, J=9,5 Гц, 1Н), 8,07 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,23 (д, J=9,5 Гц, 1Н), 6,85 (д, J=9,5 Гц, 1Н), 5,57-5,01 (м, 1Н), 3,23 (ушир.с, 4Н), 3,17 (ушир.с, 4Н), 1,49 (с, 3Н), 1,47 (с, 3Н).

Пример 58. Трет-бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиримидин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

Смесь 8-циклопентил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (416 мг, 1,5 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиримидин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (460 мг, 2,0 ммоль) в толуоле (6 мл) нагревали при 110°C в течение ~20 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Образованное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали толуолом и сушили с получением желаемого продукта трет-бутилового эфира 4-[6-(8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиримидин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (143 мг), с выходом 19,4%.

^1H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО) 9,97 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,03 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 7,85 (м, 1Н), 7,74 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,25 (м, 1Н), 6,31 (д, J=9,3 Гц, 1Н), 5,80 (м, 1Н), 3,4 (м, 4Н), 3,28 (м, 4Н), 2,47 (м, 2Н), 1,9 (м, 2Н), 1,87 (ушир., 2Н), 1,6-1,8 (ушир., 2Н), 1,5-1,6 (м, 2Н), 1,39 (с, 9Н).

Пример 59. 8-Циклопентил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиримидин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Раствор трет-бутилового эфира 4-[6-(8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиримидин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (143 мг, 0,29 ммоль) в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (6 мл/1,5 мл) обрабатывали газообразным HCl при комнатной температуре в течение ~3 мин. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ~6 ч, затем фильтровали, собирая твердое вещество. Это твердое вещество промывали CH_2Cl_2 и сушили в вакууме с получением гидрохлоридной соли 8-циклопентил-2-(5-пиперазин-1-илпиримидин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (98 мг, 66%). т.пл. 213-215°C. Анал. Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}\cdot 2,0\text{HCl}\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$: С, 49,51; Н, 5,90; N, 15,74; Cl, 13,92. Найдено: С, 49,64; Н, 6,12; N, 19,23, Cl, 14,20.

Пример 60. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклогексил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиримидин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

Смесь 8-циклогексил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (430 мг, 1,47 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиримидин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (556 мг, 2,43 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали при 100°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и образованное твердое вещество собирали и промывали толуолом, затем сушили с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(8-циклогексил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиримидин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (105 мг, 14%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО) 10,02 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,04 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,44 (дд, J=9,2, 3,1 Гц, 1Н), 6,28 (м, 1Н), 3,60 (м, 4Н), 3,08 (м, 4Н), 1,6-1,8 (м, 10Н), 1,39 (с, 9Н).

Пример 61. 8-циклогексил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиримидин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Газообразный HCl барботировали через раствор трет-бутилового эфира 4-[6-(8-циклогексил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиримидин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (105 мг, 0,21 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) при комнатной температуре до образования твердого вещества. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и образованное твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество было гигроскопичным. Его перекристаллизовывали из MeOH с добавлением нескольких капель воды с получением гидрохлоридной соли 8-циклогексил-2-(5-пиперазин-1-илпиримидин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (40 мг, 35%). Т.пл.: 228-230°C. Анал. Рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}\cdot 2,0\text{HCl}\cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$: С, 48,80; Н, 6,70; N, 18,11; Cl, 13,09. Найдено: С, 48,88; Н, 6,39; N, 17,95; Cl, 12,88.

Пример 62. 8-Циклопропил-2-метилсульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Раствор 8-циклопропил-2-метилсульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,5 г, 2,1 ммоль) и 2-бензолсульфонил-3-фенилоксазиридина (0,84 г, 3,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч.

Образованное белое твердое вещество собирали фильтрованием и промывали гексаном, затем сушили с получением 8-циклопропил-2-метилсульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,388 г, 74%). ^1H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО) 9,15 (с, 1Н), 8,0 (д, J=9,5 Гц, 1Н), 6,74 (д, J=9,5 Гц, 1Н), 2,92 (с, 1Н), 1,18-1,14 (м, 2Н), 0,83~0,79 (м, 2Н).

Пример 63. Трет-бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопропил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиримидин-3-ил-1-пиперазин-1-карбоновой кислоты

Смесь 8-циклопропил-2-метилсульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (388 мг, 1,56 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиримидин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (462 мг, 2,0 ммоль) в

толуоле (5 мл) нагревали при 100°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество собирали фильтрованием, промывали толуолом и сушили с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(8-циклопропил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (96 мг, 13%).

¹H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО) 9,97 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,39 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,0 (д, J=2,95 Гц, 1H), 7,71 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,28 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,42 (ушир., 4H), 3,05 (ушир., 4H), 2,80 (м, 1H), 1,37 (с, 9H), 1,20 (д, J=6,1 Гц, 2H), 0,76 (ушир., 2H).

Пример 64. 8-Циклопропил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Газообразный HCl барботировали через раствор трет-бутилового эфира 4-[6-(8-циклопропил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (96 мг, 0,21 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) в течение нескольких минут до образования твердого вещества. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и образованное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали CH₂Cl₂, затем сушили в вакууме с получением желаемого продукта 8-циклопропил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде его гидрохлоридной соли (83 мг, 85%). Т.пл. >300°C. Анал. Рассчитано для C₁₉H₂₁N₇O·2,1HCl·1,5H₂O: C, 48,87; H, 5,63; N, 20,99. Найдено: C, 49,23; H, 5,53; N, 20,68.

Пример 65. 6-Бром-8-циклопентил-2-(пиридин-2,6-илдиамино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Смесь 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (370 мг, 1,0 ммоль) и 2,6-диаминопиридина (164 мг, 1,5 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. Образованное при охлаждении твердое вещество собирали фильтрованием, промывали толуолом, затем обрабатывали ультразвуком в горячем метаноле и сушили с получением желаемого продукта 6-бром-8-циклопентил-2-(пиридин-2,6-илдиамино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (105 мг, 26%). Т.пл. >300°C. Анал. Рассчитано для C₁₇H₁₇N₆OBr: C, 50,89; H, 4,27; N, 20,94. Найдено: C, 51,00; H, 4,20; N, 21,04.

Пример 66. 6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(пиридин-2-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Смесь 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (370 мг, 1,0 ммоль) и 2,6-диаминопиридина (163 мг, 1,5 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. Образованное при охлаждении твердое вещество собирали фильтрованием, промывали толуолом и обрабатывали ультразвуком в горячем MeOH. После фильтрации твердое вещество снова сушили с получением желаемого продукта 2-(6-аминопиридин-2-иламино)-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (39 мг, 9,3%). т.пл.: >274,6 ~276°C. Рассчитано для C₁₈H₁₉BrN₆O·0,2H₂O: C, 51,61; H, 4,67; N, 20,06. Найдено: C, 51,42; H, 4,44; N, 19,87.

Пример 67. 8-Циклопентил-6-этил-2-метансульфонил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

К охлаждаемому (0°C, ледяная баня) раствору 8-циклопентил-6-этил-2-метилсульфанил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (5,0 г, 17,28 ммоль) в дихлорметане (25 мл) в атмосфере азота добавляли м-хлорпербензойную кислоту (MCPBA) (7,4 г, 30,0 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в водн. NaHCO₃ (насыщенный раствор, 100 мл) и экстрагировали три раза дихлорметаном (всего 300 мл). Органические слои объединяли и сушили над сульфатом магния. Удаление осушителей и выпаривание растворителя давало темно-оранжевое масло, которое хроматографировали на силикагеле, элюируя градиентом этилацетат/дихлорметан с получением 8-циклопентил-6-этил-2-метансульфонил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде белого порошка. Перекристаллизация из смеси дихлорметан/гексан давала белые игольчатые кристаллы (3,56 г, 11,1 ммоль). Т.пл. 174-176°C (нескорректированная);

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,87 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 5,98-5,89 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 2,68 (кв., 7=7,3 Гц, 2H), 2,30-2,22 (м, 2H), 2,16-2,11 (м, 1H), 1,97-1,89 (м, 1H), 1,72-1,68 (м, 1H), 1,26 (т, 7=7,3 Гц, 3H); MS (APCI +) 322 (M + 1, 100).

Пример 68. 8-Циклопентил-6-[2-этокси-этокси]-2-метилсульфанил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

К суспензии гидрида натрия (45 мг, 1,1 ммоль, 60% дисперсия в масле) в ТГФ (10 мл), в атмосфере азота, добавляли 2-этоксиэтанол (113 мг, 1,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К смеси добавляли 8-циклопентил-6-фтор-2-метилсульфанил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он. Реакционную смесь затем нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Охлажденный раствор гасили водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой последовательно промывали дважды водн. NH₄Cl (каждый раз по 20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния. Удаление осушителей и выпаривание растворителя давало желтое масло, которое хроматографировали на силикагеле с элюированием градиентом этилацетат/гексан с получением 8-циклопентил-6-(2-этокси-этокси)-2-метилсульфанил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде прозрачного масла (289 мг, 0,83 ммоль).

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,52 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,04-5,95 (м, 1H), 4,16 (т, 7=4,0 Гц, 2H), 3,86

(т, 7=4,0 Гц, 2Н), 3,58 (кв., 7=8,0 Гц, 2Н), 2,59 (с, 3Н), 2,34-2,25 (м, 2Н), 2,13-2,03 (м, 2Н), 1,91-1,82 (м, 2Н), 1,71-1,60 (м, 2Н), 1,20 (т, 7=8,0 Гц, 3Н); МС (APCI+) 350 (M+1).

Пример 69. 8-Циклопентил-6-(2-этоксиэтокси)-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

К раствору 8-циклопентил-6-(2-этоксиэтокси)-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (289 мг, 0,83 ммоль) в хлороформе (5 мл) добавляли 2-бензолсульфонил-3-фенилоксазиридин (281 мг, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, в атмосфере азота. Растворители удаляли и неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле, элюируя градиентом 5% метанол-этилацетат/гексан с получением 8-циклопентил-6-(2-этоксиэтокси)-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде прозрачного масла (210 мг, 0,56 ммоль).

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,84 (с, 1Н), 6,89 (с, 1Н), 6,06-5,98 (м, 1Н), 4,23 (т, 7 = 4,0 Гц, 2Н), 3,89 (т, 7=4,0 Гц, 2Н), 3,60 (кв., 7 = 6,9 Гц, 2Н), 2,95 (с, 3Н), 2,28-2,19 (м, 2Н), 2,15-2,10 (м, 2Н), 1,97-1,88 (м, 2Н), 1,71-1,64 (м, 2Н), 1,21 (т, 7=6,9 Гц, 3Н); МС (APCI+) 350 (M+1).

Пример 70. 6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,0 г, 2,7 ммоль) и 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламин (1,48 г, 7,7 ммоль) объединяли в толуоле (3,0 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Твердое вещество промывали дополнительным количеством толуола (всего 25 мл) и сушили в вакууме с получением желтого порошка (338 мг, 0,78 ммоль). Т.пл. 278-280°C (разл.); МС (APCI+) 498, 500 (100); ¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 10,71-10,64 (м, 2Н), 9,01 (с, 1Н), 8,10-8,09 (м, 1Н), 7,89 (д, 7=0,10 Гц, 1Н), 7,52-7,30 (м, 1Н), 5,97-5,89 (м, 1Н), 3,87-3,84 (м, 2Н), 3,53-3,50 (м, 2Н), 3,22-3,09 (м, 4Н), 2,83-2,82 (м, 3Н), 2,60 (с, 3Н), 2,21-2,15 (м, 2Н), 1,94 (ушир., 2Н), 1,81-1,78 (м, 2Н), 1,62-1,60 (м, 2Н); Анал. Рассчитано для C₂₃H₂₈BrN₇O₁·3,00H₂O·1,65HCl·0,60C₂H₅OH: С, 43,70; Н, 5,74; N, 14,74. Найдено: С, 43,76; Н, 5,79; N, 14,39.

Пример 71. 8-Циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

В сосуд вместимостью 6 драхм загружали 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (266 мг, 0,53 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин) палладий(0) (61 мг, 0,053 ммоль) и заменяли атмосферу аргоном. Добавляли толуол (5 мл) с последующим добавлением трибутил-(1-этоксивинил)станнана (289 мг, 0,80 ммоль). Сосуд нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли хлороформом (25 мл) и адсорбировали на силикагеле. Хроматографическая очистка на силикагеле (градиент хлороформ/2-пропанол + 1% ТЕА) давала 8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (237 мг, 0,48 ммоль). МС (APCI+) 490 (M+1, 100).

Пример 72. 6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

К раствору 8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (237 мг, 0,48 ммоль) в хлороформе (5 мл) добавляли хлористый водород (2М раствор в простом эфире, 2,0 мл, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворители выпаривали и остаток растворяли в этаноле. Этанол выпаривали с получением 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (239 мг, 0,52 ммоль).

МС (APCI+) 462 (M+1, 100); ¹Н ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d₆) 10,83 (м, 2Н), 9,00 (с, 1Н), 8,1 (м, 1Н), 7,88-7,82 (м, 2Н), 5,89-5,80 (м, 1Н), 3,88-3,85 (м, 2Н), 3,54-3,51 (м, 2Н), 3,23-3,11 (м, 4Н), 2,83-2,82 (м, 3Н), 2,43 (с, 3Н), 2,34 (с, 3Н), 2,23-2,11 (м, 2Н), 1,93 (ушир., 2Н), 1,81-1,77 (м, 2Н), 1,60-1,59 (м, 2Н); Анал. Рассчитано для C₂₅H₃₁N₇O₂·2,70HCl·1,05C₂H₅OH: С, 53,50; Н, 6,63; N, 16,12; Найдено: С, 53,45; Н, 6,47; N, 15,85.

Пример 73. Трет-бутиловый эфир (1-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пирролидин-3-ил)карбаминовой кислоты

В сосуд вместимостью 6 драхм загружали трет-бутиловый эфир {1-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пирролидин-3-ил}карбаминовой кислоты (379 мг, 0,65 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин) палладий (0) (75 мг, 0,065 ммоль) и атмосферу заменяли аргоном. Добавляли толуол (5 мл) с последующим добавлением трибутил-(1-этоксивинил)станнана (352 мг, 0,97 ммоль). Сосуд нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли хлороформом (25 мл) и адсорбировали на силикагеле. Хроматографическая очистка на силикагеле (градиент хлороформ/2-пропанол + 1% ТЕА) давала трет-бутиловый эфир (1-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пирролидин-3-ил)карбаминовой кислоты в виде желтого твердого вещества (394 мг, 0,68 ммоль). МС: (APCI +) 576 (M+1, 100), 548.

Пример 74. 6-Ацетил-2-[5-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

К раствору трет-бутилового эфира (1-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пирролидин-3-ил)карбаминовой кислоты (394 мг, 0,68 ммоль) в хлороформе (5 мл) добавляли хлористый водород (2М раствор в простом эфире, 2,0 мл, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворители выпаривали и остаток растворяли в этаноле. Этанол выпаривали с получением 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (239 мг, 0,52 ммоль). МС (APCI+) 487, 391, 279 (100);

¹Н ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆) 8,98 (с, 1Н), 8,34 (ушир., 2Н), 7,78-7,73 (м, 2Н), 7,51 (ушир., 1Н), 5,89-5,80 (м, 1Н), 3,98 (ушир., 2Н), 3,62-3,51 (м, 4Н), 2,40-3,23 (м, 2Н), 2,44 (с, 3Н), 3,34 (с, 3Н), 2,25-2,20 (м, 2Н), 2,16-2,13 (м, 1Н), 1,93 (ушир., 2Н), 1,80-1,78 (м, 2Н), 1,61-1,58 (м, 2Н). Анал. Рассчитано для C₂₄H₂₉N₇O₂·2,10HCl·2,85H₂O·0,45C₂H₅OH: С, 50,16; Н, 6,68; N, 16,45; Cl, 12,49. Найдено: С, 50,37; Н, 6,90; N, 16,45; Cl, 12,61.

Пример 75. 6-Бром-8-циклопентил-2-(4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (2,50 г, 6,76 ммоль) и 6'-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ол (1,96 г, 10,13 ммоль) объединяли в толуоле (10,0 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Твердое вещество промывали дополнительным количеством толуола (всего 75 мл) и сушили в вакууме с получением желтого порошка (566 мг, 1,13 ммоль). МС (APCI+) 499,501 (M+2,100); ¹Н ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆) 10,06 (с, 1Н), 8,96 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,83 (д, 7=9,3Гц, 1Н), 7,46 (д, 7=7,3Гц, 1Н), 5,93-5,89 (м, 1Н), 4,71 (с, 1Н), 3,65-3,60 (м, 1Н), 3,53-3,51 (м, 2Н), 2,88-2,83 (м, 2Н), 2,57 (с, 3Н), 2,18 (ушир., 2Н), 1,90-1,81 (м, 5Н), 1,59-1,48 (м, 3Н); Анал. Рассчитано для C₂₃H₂₇BrN₆O₂·0,45H₂O: С, 54,43; Н, 5,54; N, 16,56. Найдено: С, 54,04; Н, 5,23; N, 16,33.

Пример 76. 8-Циклопентил-6-(1-этоксивинил)-2-(4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

В сосуд вместимостью 6 драхм загружали 6-бром-8-циклопентил-2-(4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (316 мг, 0,63 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (72 мг, 0,063 ммоль) и атмосферу заменяли аргоном. Добавляли толуол (5 мл) с последующим добавлением трибутил-(1-этоксивинил)станнана (343 мг, 0,95 ммоль). Сосуд нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли хлороформом (25 мл) и адсорбировали на силикагеле. Хроматографическая очистка на силикагеле (градиент хлороформ/2-пропанол + 1% ТЕА) давала 6-бром-8-циклопентил-2-(4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (255 мг, 0,52 ммоль). МС (APCI+) 463, 491(M+1, 100).

Пример 77. 6-Ацетил-8-циклопентил-2-(4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

К раствору 8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-2-(4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (255 мг, 0,52 ммоль) в хлороформе (2 мл) добавляли хлористый водород (2М раствор в простом эфире, 5,0 мл, 10,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворители выпаривали и остаток растворяли в этаноле. Этанол выпаривали с получением 6-ацетил-8-циклопентил-2-(4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (213 мг, 0,46 ммоль). МС (APCI+) 463 (M+1, 100);

¹Н ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆) 10,90 (ушир., 1Н), 9,07 (с, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 7,91 (ушир., 2Н), 5,91-5,89 (м, 1Н), 3,77 (ушир., 1Н), 3,62 (ушир., 2Н), 3,07 (ушир., 2Н), 2,58 (с, 3Н), 2,40 (с, 3Н), 2,30 (ушир., 2Н), 1,98-1,86 (м, 5Н), 1,65 (ушир., 4Н); Анал. Рассчитано для C₂₅H₃₀N₆O₃·1,76C₃H₈O₁·0,36CHCl₃: С, 60,20; Н, 7,33; N, 13,75. Найдено: С, 60,48; Н, 6,97; N, 13,35.

Пример 78. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]азепан-1-карбоновой кислоты

Раствор трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)азепан-1-карбоновой кислоты (614 мг, 2,10 ммоль) в толуоле (10 мл) кипятили с обратным холодильником в аппарате Дина-Старка в течение 3 ч. Тепло отводили и, когда температура кипения обратным холодильником снижалась, добавляли 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (700 мг, 1,89 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч в атмосфере N₂. Добавляли янтарный ангидрид (500 мг) и продолжали кипячение с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, растворяли в этилацетате (100 мл) и органический слой промывали водой (всего 100 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и растворители выпаривали. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле и элюировали градиентом хлороформ/2-пропанол с полу-

чением трет-бутилового эфира 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]азепан-1-карбоновой кислоты в виде желтого порошка (414 мг, 0,82 ммоль). МС (APCI+) 500, 600 (M+1, 100).

Пример 79. 6-Бром-8-циклопентил-2-(5-[1,4]дiazепан-1-илпиридин-2-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Газообразный хлористый водород барботировали через раствор трет-бутилового эфира 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]азепан-1-карбоновой кислоты (80 мг, 0,13 ммоль) в хлороформе (5 мл) в течение 30 мин. Растворители выпаривали и остаток растирали с этанолом (5 мл). Гидрохлоридную соль 6-бром-8-циклопентил-2-(5-[1,4]дiazепан-1-илпиридин-2-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она собирали в виде желтого порошка (44 мг, 0,089 ммоль). МС (APCI+) 499, 501 (M+2,100);

¹Н ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆) 8,84 (с, 2Н), 8,13 (с, 1Н), 7,66-7,64 (м, 1Н), 7,42-7,39 (м, 1Н), 5,86-5,82 (м, 1Н), 4,36 (с, 1Н), 3,81 (с, 2Н), 3,60 (с, 2Н), 3,16 (с, 2Н), 2,09 (с, 4Н), 1,99 (с, 2Н), 1,79 (ушир., 2Н), 1,60 (с, 2Н), 1,05 (с, 2Н); Анал. Рассчитано для C₂₈H₂₈BrN₇O₁·0,15HCl·2,55C₂H₅OH·0,45CHCl₃: С, 50,79; Н, 6,55; N, 14,52. Найдено: С, 50,83; Н, 5,69; N, 14,21.

Пример 80. трет-Бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}-[1,4]дiazепан-1-карбоновой кислоты

В сосуд вместимостью 6 драм загружали трет-бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]азепан-1-карбоновой кислоты (123 мг, 0,25 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (29 мг, 0,025 ммоль) и атмосферу заменяли аргоном. Добавляли толуол (5 мл) с последующим добавлением трибутил-(1-этоксивинил)станнана (137 мг, 0,37 ммоль). Сосуд нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли хлороформом (25 мл) и адсорбировали на силикагеле. Хроматографическая очистка на силикагеле (градиент хлороформ/этилацетат) давала трет-бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}-[1,4]дiazепан-1-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (116 мг, 0,20 ммоль). МС: (-APCI +) 125 (100), 490, 590 (M+1, 100), 624.

Пример 81. 6-Ацетил-8-циклопентил-2-(5-[1,4]дiazепан-1-илпиридин-2-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

К раствору трет-бутилового эфира 4-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}-[1,4]дiazепан-1-карбоновой кислоты (116 мг, 0,20 ммоль) в хлороформе (5 мл) добавляли хлористый водород (2М раствор в простом эфире, 5,0 мл, 10,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворители выпаривали и остаток растворяли в этаноле. Этанол выпаривали с получением гидрохлоридной соли 6-ацетил-8-циклопентил-2-(5-[1,4]дiazепан-1-илпиридин-2-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (47 мг, 0,10 ммоль). МС (APCI+) 432,462 (M+1, 100); ¹Н ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆) 9,19 (ушир., 2Н), 8,99 (с, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,78-7,75 (м, 2Н), 5,88-5,80 (м, 1Н), 3,80-3,77 (м, 3Н), 3,25 (ушир., 3Н), 3,16 (ушир., 2Н), 2,44 (с, 3Н), 2,34 (с, 3Н), 2,49-2,18 (м, 2Н), 2,12-2,10 (м, 2Н), 1,93 (ушир., 2Н), 1,81-1,78 (м, 2Н), 1,61-1,58 (м, 2Н); Анал. Рассчитано для C₂₅H₃₁N₇O₂·2,80HCl·0,45 C₃H₈O₂: С, 53,35; Н, 6,25; N, 16,25. Найдено: С, 52,96; Н, 6,62; N, 15,95.

Пример 82. 6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

6-Ацетил-2-амино-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (195 мг, 0,681 ммоль) и трет-бутоксид натрия (92 мг, 0,953 ммоль) суспендировали в N₂-продуваемом толуоле (5 мл). К полученной суспензии добавляли 2-бромпиридин (78 мкл), трис(добензилиден)ацетон)дипалладий(0) (25 мг, 0,027 ммоль) и BINAP (34 мг, 0,054 ммоль). Реакционный сосуд продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром и метанолом, фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле, элюируя градиентом 40-100% этилацетата в гексане. 6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он получали в виде твердого вещества (40 мг, 16%). ¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,84 (с, 1Н), 8,35-8,32 (м, 2Н), 8,21 (ушир.с, 1Н), 7,75-7,71 (м, 1Н), 7,03-7,01 (м, 1Н), 5,89-5,85 (м, 1Н), 2,54 (с, 3Н), 2,37 (с, 3Н), 2,03-2,08 (м, 2Н), 1,92-1,87 (м, 2Н), 1,73-1,67 (м, 2Н).

МС (APCI) Рассчитано для M+N: 363,2, Найдено: 364,1. Чистота по ВЭЖХ = 92%.

Пример 83. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

8-Циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,40 г, 1,37 ммоль) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,497 г, 1,78 ммоль) нагревали в толуоле (4 мл) до температуры кипения растворителя в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и образованный осадок собирали фильтрованием и промывали на воронке толуолом (3x10 мл) с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(8-циклопентил-5-метил-7-оксо-

7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде темного коричневатого-серого твердого вещества (0,100 г, 16,2%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО- d_6) 9,92 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,02 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=2,9, 9,0 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 5,77 (м, 1H), 3,44 (м, 4H), 3,07 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,20 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

Пример 84. 8-Циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-4-ил-пиридин-2-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,093 г, 0,184 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), добавляли 2 н раствор HCl в диэтиловом эфире (2 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 дней. Добавляли дополнительное количество 2 н раствора HCl и перемешивание продолжали в течение 16 ч.

Растворитель удаляли с получением гидрохлоридной соли 8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-4-илпиридин-2-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,080 г, 90,9 %).

^1H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО- d_6) 9,92 (с, 2H), 8,85 (с, 1H), 8,02 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,78 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,79 (м, 1H), 3,40 (м, 4H), 3,22 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,20 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,56 (м, 2H).

Пример 85. трет-Бутиловый эфир 2,2-диметил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

5-Бром-2-нитропиридин (10,67 г, 52,6 ммоль), иодид тетра-н-бутил аммония (0,97 г, 02,63 ммоль), 2,2-диметилпиперазин (6,60 г, 57,8 ммоль) и карбонат калия (8,00 г, 57,8 ммоль) смешивали в ДМСО (50 мл). Реакционную смесь нагревали до 95°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали на осколки льда (примерно 200 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (6 x 75 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, неорганические соли удаляли фильтрованием и оставшиеся растворители концентрировали с получением оранжевого твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в дихлорметане (100 мл) и добавляли к нему триэтиламин (10,65 г, 14,7 мл, 105 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (13,8 г, 63,12 ммоль). Через 16 ч добавляли еще ди-трет-бутилдикарбонат (3,8 г, 17,41 ммоль) и смесь доводили до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали водой (1x100 мл). Затем органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали растворитель с получением трет-бутилового эфира 2,2-диметил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде оранжевого твердого вещества (14,91 г, 84,2%). ^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,17 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,97 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=2,9, 9,0 Гц, 1H), 3,91 (м, 2H), 3,54 (м, 4H), 1,48 (с, 9H), 1,43 (с, 6H).

Пример 86. трет-Бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты

трет-Бутиловый эфир 2,2-диметил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (14,63 г, 43,5 ммоль) растворяли в ТГФ (400 мл) и добавляли к нему никель Ренея (6,8 г). Реакционную смесь встряхивали в атмосфере водорода (50 ф/дюйм²) в течение 4 ч. Катализатор удаляли фильтрованием и растворитель выпаривали с получением трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты в виде ярко-розового твердого вещества (11,26 г, 84,5%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 7,63 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=2,9, 8,8 Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,16 (м, 2H), 2,98 (с, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,43 (с, 6H).

Пример 87. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,0 г, 2,70 ммоль) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (1,14 г, 3,73 ммоль) нагревали в толуоле (10 мл) до температуры кипения растворителя в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и образованный осадок собирали фильтрованием и промывали на воронке толуолом (3x10 мл) с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7)8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты в виде темного коричневатого-серого твердого вещества (0,525 г, 31,8%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО- d_6) 9,96 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,89 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=3,2, 9,3 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 5,86 (м, 1H), 3,67 (м, 2H), 3,37 (м, 4H), 2,54 (с, 3H), 2,15 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,53 (м, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,33 (с, 6H).

Пример 88. 6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (0,051 г, 0,083 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли к нему 2 н HCl (2 мл) и полученную смесь пере-

мешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Эту смесь концентрировали и давали осадиться в течение 10 дней, затем ее растворяли в 2 н HCl (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель удаляли с получением гидрохлоридной соли 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,035 г, 71,4%).

¹H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆) 9,32 (с, 2Н), 8,98 (с, 1Н), 8,04 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 7,83 (д, J=9,3 Гц, 1Н), 7,26 (м, 1Н), 5,89 (м, 1Н), 3,34 (м, 2Н), 3,23 (м, 4Н), 2,58 (с, 3Н), 2,14 (м, 2Н), 1,91 (м, 2Н), 1,77 (м, 2Н), 1,57 (м, 2Н), 1,38 (с, 6Н).

Пример 89. трет-Бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}-2,2-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (0,412 г, 0,673 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,093 г, 0,081 ммоль) и трибутил-(1-этоксивинил)станнан (0,379 г, 1,05 ммоль) растворяли в толуоле (3 мл) и медленно доводили до температуры кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и твердое вещество снова растворяли в дихлорметане (8 мл) и очищали хроматографией на силикагеле с получением трет-бутилового эфира 4-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}-2,2-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (0,405 г, 99,0%).

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,73 (с, 1Н), 8,15 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,85 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 7,18 (м, 1Н), 5,90 (м, 1Н), 4,52 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 4,18 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 3,93 (кв., J=7,1 Гц, 2Н), 3,80 (м, 2Н), 3,38 (м, 2Н), 3,26 (с, 2Н), 2,41 (с, 3Н), 2,35 (м, 2Н), 2,06 (м, 2Н), 1,85 (м, 2Н), 1,64 (м, 2Н), 1,49 (с, 9Н), 1,45 (с, 6Н), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3Н).

Пример 90. 6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

трет-Бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}-2,2-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (0,400 г, 0,663 ммоль) растворяли в этилацетате (10 мл) и 6 н HCl (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали с получением желтого твердого вещества, которое сушили в вакуумной печи в течение 5 ч при 50°C. Твердое вещество растирали с EtOH (20 мл) и фильтровали с получением гидрохлоридной соли 6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,120 г, 38,1%).

¹H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆) 9,15 (с, 2Н), 8,93 (с, 1Н), 8,04 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 7,82 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,64 (м, 1Н), 5,78 (м, 1Н), 3,31 (м, 2Н), 3,24 (м, 2Н), 3,18 (с, 2Н), 2,38 (с, 3Н), 2,28 (с, 3Н), 2,18 (м, 2Н), 1,85 (м, 2Н), 1,73 (м, 2Н), 1,54 (м, 2Н), 1,35 (с, 6Н). МС (APCI)

Рассчитано для М+Н: 476,3. Найдено: 476,1. Анал. Рассчитано для C₂₆H₃₃N₇O₂·4,38HCl: С, 49,16; Н, 5,93; N, 15,43. Найдено: С, 49,55; Н, 6,80; N, 14,76.

Пример 91. Трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты

5-Бром-2-нитропиридин (10,81 г, 53,3 ммоль), йодид тетра-н-бутиламмония (0,98 г, 2,66 ммоль), 2,6-диметилпиперазин (6,69 г, 58,6 ммоль) и карбонат калия (8,10 г, 58,6 ммоль) смешивали в ДМСО (50 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч, к этому времени, по данным ТСХ анализа, реакция завершалась. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой (3x75 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, неорганическую соль удаляли фильтрованием и оставшиеся растворители концентрировали с получением оранжевого твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в дихлорметане (150 мл), к которому добавляли триэтиламин (10,8 г, 14,8 мл, 108 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (13,95 г, 63,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали водой (1x100 мл). Органический слой затем сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали с получением оранжевого твердого вещества. Оранжевое твердое вещество растворяли в ТГФ (500 мл), к которому добавляли Никель Ренея (9,23 г). Реакционную смесь встряхивали в атмосфере водорода (50 ф/дюйм²) в течение 4 ч. Катализатор удаляли фильтрованием, и растворитель выпаривали с получением неочищенного ярко-розового твердого вещества. Это твердое вещество очищали хроматографией, элюируя этилацетатом, с получением трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридин-3-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты в виде ярко-розового твердого вещества (4,36 г, 26,7 %).

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 7,72 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,18 (дд, J=2,9, 8,8 Гц, 1Н), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,35 (с, 2Н), 4,21 (м, 2Н), 3,08 (дд, J=4,4, 11,7 Гц, 2Н), 1,48 (с, 9Н), 1,35 (д, J=6,8 Гц, 6Н).

Пример 92. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,0 г, 2,70 ммоль) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (1,14 г, 3,73 ммоль) нагревали в толуоле (10 мл) до температуры кипения растворителя в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и образовавшийся осадок собирали фильтрованием и промывали на воронке толуолом (3x10 мл) с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты в виде темного коричневатого-серого твердого вещества (0,620 г, 37,6%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,79 (с, 1H), 8,23 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=2,7, 8,8$ Гц, 1H), 5,99 (м, 1H), 4,28 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 2,93 (дд, $J=4,4, 11,7$ Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 2,11 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,38 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 93. 6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Трет-бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (0,051 г, 0,083 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), к которому добавляли 2 н HCl (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали и давали осадиться в течение 10 дней, затем смесь растворяли в 2 н HCl (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель удаляли с получением гидрохлоридной соли 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,039 г, 71,4 %).

^1H ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d_6) 9,51 (м, 1H), 9,02 (м, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,83 (с, 2H), 5,90 (м, 1H), 3,85 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,76 (дд, $J=12,0, 12,0$ Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,28 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

Пример 94. трет-Бутиловый эфир 4-[6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты

трет-Бутиловый эфир 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (0,450 г, 0,735 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,102 г, 0,088 ммоль) и трибутил-(1-этоксивинил)станнан (0,414 г, 1,15 ммоль) растворяли в толуоле (4 мл) и медленно доводили до температуры кипения обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель выпаривали и твердое вещество снова растворяли в дихлорметане (8 мл). Полученный раствор очищали хроматографией на силикагеле с получением трет-бутилового эфира 4-[6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (0,275 г, 61,9 %).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,73 (с, 1H), 8,20 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,00 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=2,7, 9,0$ Гц, 1H), 5,89 (м, 1H), 4,51 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,26 (м, 2H), 4,17 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,93 (кв., $J=6,8$ Гц, 2H), 3,28 (д, $J=11,7, 2H$), 2,90 (дд, $J=4,2, 11,7$ Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,35 (м, 2H), 2,06 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,45 (с, 6H), 1,36 (м, 9H).

Пример 95. 6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

трет-Бутиловый эфир 4-[6-[8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (0,250 г, 0,414 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), к которому добавляли 2 н раствор HCl в диэтиловом эфире (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривали и твердое вещество сушили в вакуумной печи в течение 24 ч при 50°C с получением гидрохлоридной соли 6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,120 г, 38,1 %).

^1H ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d_6) 9,51 (м, 2H), 9,0 (м, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,08 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,78 (м, 1H), 5,80 (м, 1H), 3,35 (д, $J=11,5$ Гц, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,75 (дд, $J=12,2, 2H$), 2,40 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,19 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 1,57 (м, 2H), 1,29 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

МС (APCI); $M^+ + 1$: Рассчитано, 476,3, Найдено 476,1. Анал. Рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2$ 2,70 HCl, 0,10 H_2O : С, 54,23, Н, 6,28, N, 17,03. Найдено: С, 54,60; Н, 6,68; N, 16,57.

Пример 96. 4-(6-Нитропиридин-3-ил)-морфолин

5-Бром-2-нитропиридин (5,14 г, 25,3 ммоль), иодид тетра-н-бутиламмония (0,467 г, 1,27 ммоль), морфолин (2,43 г, 27,9 ммоль) и карбонат калия (3,85 г, 27,9 ммоль) смешивали в ДМСО (50 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и твердое вещество удаляли фильтрованием. Органический фильтрат промывали водой, затем растворитель выпаривали.

ривали. Остаток растирали со смесью дихлорметан/гексан с получением 4-(6-нитропиридин-3-ил)-морфолина в виде коричневых игольчатых кристаллов (2,90 г, 54,8 %).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,16 (м, 1H), 7,97 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=3,2, 9,3$ Гц, 1H), 3,45 (м, 4H), 1,72 (м, 4H).

Пример 97. 5-Морфолин-4-илпиридин-2-иламин

4-(6-Нитропиридин-3-ил)-морфолин (2,86 г, 13,7 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл), к которому добавляли Никель Ренея (1,03 г). Реакционную смесь встряхивали в атмосфере водорода (50 ф/дюйм²) в течение 4 ч. Катализатор удаляли фильтрованием и растворитель выпаривали с получением 5-морфолин-4-илпиридин-2-иламина в виде ярко-розового твердого вещества (1,91 г, 78,0%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 7,76 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=2,7, 8,8$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,84 (м, 4H), 3,16 (м, 4H), 3,01 (м, 4H).

Пример 98. 6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,0 г, 2,70 ммоль) и 5-морфолин-4-илпиридин-2-иламин (0,668 г, 3,73 ммоль) нагревали в толуоле (10 мл) до температуры кипения растворителя в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и образованный осадок собирали фильтрованием и промывали на воронке толуолом (3x10 мл). Полученное твердое вещество кипятят с обратным холодильником в этилацетате (15 мл), охлаждали и фильтровали с получением 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде темного коричневатого-серого твердого вещества (0,350 г, 26,7%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,78 (с, 1H), 8,17 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,32 (дд, $J=2,9, 9,0$ Гц, 1H), 5,99 (м, 1H), 3,89 (м, 4H), 3,16 (м, 4H), 2,61 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,68 (м, 2H).

Пример 99. 8-Циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,290 г, 0,597 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,083 г, 0,072 ммоль) и трибутил-(1-этоксивинил)-станнан (0,336 г, 0,932 ммоль) растворяли в толуоле (4 мл) и медленно доводили до температуры кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле с получением 8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,110 г, 38,6%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d_6) 8,95 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,02 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=3,2, 9,3$ Гц, 1H), 5,79 (м, 1H), 4,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,01 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,79 (кв., $J=6,8$ Гц, 2H), 3,72 (м, 4H), 3,09 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,21 (м, 3H).

Пример 100. 6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,490 г, 1,03 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл). Добавляли 2 н раствор HCl в диэтиловом эфире (3 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли дополнительное количество 2 н раствора HCl в диэтиловом эфире (2 мл) и смесь перемешивали еще в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и водным NaHCO_3 . Слои разделяли и органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовывали из смеси гексана, этилацетата и дихлорметана с получением 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолин-4-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,280 г, 60,7%).

МС (APCI); M^+1 : Рассчитано, 449,2, Найдено 449,2.

^1H ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d_6) 8,79 (с, 1H), 8,17 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=2,9, 9,0$ Гц, 1H), 5,86 (м, 1H), 3,88 (м, 4H), 3,15 (м, 4H), 2,54 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,32 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,68 (м, 2H).

Пример 101. 6'-Нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил

5-Бром-2-нитропиридин (5,6 г, 27,6 ммоль), иодид тетра-н-бутиламмония (0,510 г, 1,38 ммоль), пиперидин (2,58 г, 30,3 ммоль) и карбонат калия (3,85 г, 30,3 ммоль) смешивали в DMSO (50 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали. Объем уменьшали для удаления этилацетата, оставшийся раствор разбавляли водой (50 мл). Сразу же образовывался осадок и его собирали фильтрованием и промывали на воронке водой с получением 6'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинила в виде оранжевато-коричневого твердого вещества (4,90 г, 85,7%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 7,76 (с, 1H), 7,15 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,49 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,84 (м, 5H), 3,00 (м, 4H), 2,60 (с, 1H).

Пример 102. 3,4,5,6-Тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламин

6'-Нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил (4,69 г, 22,6 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл), к которому добавляли Никель Ренея (1,08 г). Реакционную смесь встряхивали в атмосфере водорода (50 ф/дюйм²) в течение 4 ч. Катализатор удаляли фильтрованием и растворитель выпаривали с получением 3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламина в виде ярко-розового твердого вещества (4,86 г, 85,7%).

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 7,76 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,19 (дд, J=2,9, 8,8 Гц, 1Н), 6,47 (дд, J=0,7, 8,8 Гц, 1Н), 4,18 (с, 2Н), 2,97 (м, 4Н), 1,71 (м, 4Н), 1,53 (м, 2Н).

Пример 103. 6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,0 г, 2,70 ммоль) и 3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламин (0,668 г, 3,73 ммоль) нагревали в толуоле (10 мл) до температуры кипения растворителя в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и образовавшийся осадок собирали фильтрованием и промывали на воронке толуолом (3x10 мл) с получением 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде коричневого твердого вещества (0,358 г, 27,3%).

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,79 (с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 8,17 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,38 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 5,98 (м, 1Н), 3,1 (м, 4Н), 2,60 (с, 3Н), 2,30 (м, 2Н), 2,11 (м, 2Н), 1,88 (м, 2Н), 1,57-1,75 (м, 8Н).

Пример 104. 8-Циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,310 г, 0,641 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,089 г, 0,077 ммоль) и трибутил-(1-этоксивинил)-станнан (0,361 г, 1,0 ммоль) растворяли в толуоле (3 мл) и медленно доводили до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться, затем очищали хроматографией на силикагеле с получением 8-циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,180 мг, 59,2 %).

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,73 (с, 1Н), 8,16 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 8,01 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 7,36 (дд, J=2,9, 9,3 Гц, 1Н), 5,90 (м, 1Н), 4,52 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 4,18 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 3,93 (кв., J=7,1 Гц, 2Н), 3,14 (м, 4Н), 2,41 (с, 3Н), 2,36 (м, 2Н), 2,06 (м, 2Н), 1,84 (м, 2Н), 1,56-1,77 (м, 8Н), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3Н).

Пример 105. 6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-6-(1-этоксивинил)-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,180 г, 0,379 ммоль) растворяли в этилацетате (10 мл) и добавляли 6 н HCl (10 мл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном и водным NaHCO₃. Слои разделяли и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали, и растворитель выпаривали с получением 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,120 г, 71,0%). ¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,78 (с, 1Н), 8,20 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,39 (м, 1Н), 5,85 (м, 1Н), 3,15 (м, 4Н), 2,53 (с, 3Н), 2,36 (с, 3Н), 2,33 (м, 2Н), 2,05 (м, 2Н), 1,87 (м, 2Н), 1,77-1,56 (м, 8Н). MS (APCI); M⁺+1: Рассчитано, 447,2, Найдено 447,2. Анал. Рассчитано для C₂₅H₃₀N₆O₂ 0,35 H₂O: C, 66,31; H, 6,83; N, 18,56. Найдено: C, 66,68; H, 6,76; N, 18,07.

Пример 106. 8-Циклопентил-6-(2-этоксиэтил)-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

К охлажденному (-78°C) раствору этилового эфира 4-этоксимасляной кислоты (9,85 г, 61,47 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (77,0 мл, 76,85 ммоль, 1М раствор в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин для образования аниона. Затем добавляли 4-циклопентиламино-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбальдегид и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили 10% водным раствором HCl (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (всего 150 мл) и органические слои объединяли и концентрировали с получением желтого масла. Хроматографическая очистка на силикагеле (градиент хлороформ/этилацетат) давала 8-циклопентил-6-(2-этоксиэтил)-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-он (3,22 г, 9,65 ммоль). MS (APCI+) 334 (M+1, 100);

¹Н ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d₆) 8,54 (с, 1Н), 7,47-7,46 (м, 1Н), 5,99-5,90 (м, 1Н), 3,69 (т, J=6,25 Гц, 2Н), 3,49 (кв., J=7,03 Гц, 2Н), 2,84 (т, J=6,25 Гц, 2Н), 2,59 (с, 3Н), 2,34-2,29 (м, 2Н), 2,08-2,02 (м, 2Н), 1,88-1,83 (м, 2Н), 1,69-1,65 (м, 3Н), 1,17 (т, J=7,04 Гц, 3Н).

Пример 107. трет-Бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-этоксиэтил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты

8-Циклопентил-6-(2-этоксиэтил)-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,0 г, 2,86 ммоль) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,10 г, 3,95

ммоль) нагревали в толуоле (10 мл) до температуры кипения растворителя в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали хроматографией на силикагеле с получением трет-бутилового эфира 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-этоксиэтил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде оранжевого твердого вещества (0,328 г, 20,4%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,54 (с, 1H), 8,26 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,38 (дд, $J=2,9, 9,3$ Гц, 1H), 5,90 (м, 1H), 3,70 (т, $J=6,3$, 1H), 3,61 (м, 4H), 3,51 (кв., $J=7,1,1\text{H}$), 3,11 (м, 4H), 2,84 (т, $J=5,9$, 1H), 2,33 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,19 (т, $J=7,1$, 1H).

Пример 108. 8-Циклопентил-6-(2-этоксиэтил)-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

трет-Бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-этоксиэтил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,325 г, 0,577 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл). Добавляли 2 н раствор HCl в диэтиловом эфире (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель выпаривали с получением гидрохлоридной соли 8-циклопентил-6-(2-этоксиэтил)-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,292 г, 97,7%). МС (APCI) Рассчитано для M^+H : 449,2. Найдено: 449,2. Анал. Рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 2,6\text{HCl} \cdot \text{O},35\text{H}_2\text{O}$: С, 52,26; Н, 6,56; N, 16,88. Найдено: С, 52,01; Н, 6,96; N, 16,88.

Пример 109. 8-Циклопентил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-2-метилсульфанил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

6-Бромметил-8-циклопентил-2-метилсульфанил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,33 г, 3,75 ммоль) растворяли в 2-метоксиэтаноле (10 мл), к которому добавляли карбонат калия (0,778 г, 5,63 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и соли промывали этилацетатом. Объединенные органические слои упаривали с получением 8-циклопентил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-2-метилсульфанил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде воскообразного твердого вещества (1,00 г, 76,3 %).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,60 (с, 1H), 7,71 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,95 (м, 1H), 4,52 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,76 (м, 2H), 3,63 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,32 (м, 2H), 2,06 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,68 (м, 2H).

Пример 110. 8-Циклопентил-2-метансульфинил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-2-метилсульфанил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,46 г, 4,18 ммоль) и 2-бензолсульфонил-3-фенилоксазиридин (1,31 г, 5,01 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь затем очищали хроматографией на силикагеле с получением 8-циклопентил-2-метансульфинил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде белого воскообразного твердого вещества (0,60 г, 39,3%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,94 (с, 1H), 7,88 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 5,95 (м, 1H), 4,52 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,65 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,25 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,70 (м, 2H).

Пример 111. трет-Бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты

8-Циклопентил-2-метансульфинил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,0 г, 2,86 ммоль) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,10 г, 3,95 ммоль) нагревали в толуоле (10 мл) до температуры кипения растворителя в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали хроматографией на силикагеле с получением трет-бутилового эфира 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (0,140 г, 14,7%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,60 (с, 1H), 8,34 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,69 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,42 (м, 1H), 5,91 (м, 1H), 4,53 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,63 (м, 6H), 3,43 (с, 3H), 3,11 (м, 4H), 2,35 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

Пример 112. 8-Циклопентил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

трет-Бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,140 г, 0,242 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл). Добавляли 2 н раствор HCl в диэтиловом эфире (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель выпаривали с получением гидрохлоридной соли 8-циклопентил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,116 г, 85,9%). МС(APCI); M^+H : Рассчитано, 480,3. Найдено 480,2. Анал. Рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 2,16\text{HCl}$: С, 53,78; Н, 6,35; N, 17,56. Найдено: С, 54,03; Н, 6,64; N, 17,17.

Пример 113. 8-Циклопентил-6-этоксиметил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Этиловый эфир 3-этоксипропионовой кислоты (12,31 г, 84,2 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл), к которому медленно добавляли LiHMDS (89 мл, 88,9 ммоль, 1,0М в ТГФ). Затем добавляли чистый 4-циклопентиламино-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбальдегид (10,0 г, 42,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 17 ч, затем доводили до температуры кипения с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой, слои разделяли, органический слой сушили над MgSO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного масла. Неочищенный продукт растворяли в этилацетате и разбавляли гексаном с получением осадка, который собирали фильтрованием с получением 8-циклопентил-6-этоксиметил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде не совсем белого твердого вещества (4,70 г, 34,9%).

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,47 (с, 1H), 7,52 (т, J=1,5 Гц, 1H), 5,82 (м, 1H), 4,32 (д, J=1,7 Гц, 1H), 3,53 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,17 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,54 (м, 2H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 114. 8-Циклопентил-6-этоксиметил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-6-этоксиметил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (4,60 г, 14,40 ммоль) и 2-бензолсульфонил-3-фенилоксазиридин (4,89 г, 18,72 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Неочищенный продукт затем очищали хроматографией на силикагеле с получением 8-циклопентил-6-этоксиметил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде белого воскообразного твердого вещества (2,67 г, 55,3%).

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,94 (с, 1H), 7,81 (т, J=1,7 Гц, 1H), 5,98 (м, 1H), 4,50 (д, J=1,7 Гц, 1H), 3,68 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,22 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 115. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-этоксиметил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

8-Циклопентил-6-этоксиметил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,0 г, 2,86 ммоль) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,10 г, 3,95 ммоль) нагревали в толуоле до температуры кипения растворителя (10 мл) в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали хроматографией на силикагеле с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(8-циклопентил-6-этоксиметил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (0,140 г, 14,7%).

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,59 (с, 1H), 8,26 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,97 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,6 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=2,7, 9,0 Гц, 1H), 5,89 (м, 1H), 4,55 (д, J=1,2 Гц, 1H), 3,66 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (м, 4H), 3,11 (м, 4H), 2,34 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,30 (т, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 116. 8-Циклопентил-6-этоксиметил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

трет-Бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]пиридин-3-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,140 г, 0,242 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл). Добавляли 2 н раствор HCl в диэтиловом эфире (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель выпаривали с получением 8-циклопентил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,116 г, 85,9%). МС (APCI) Рассчитано для M+1: 450,3. Найдено: 450,1.

¹H ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d₆) 9,12 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,01 (д, 3 = 2,7 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,76 (д, 3 = 9,5 Гц, 1H), 5,84 (м, 1H), 4,32 (д, J=1,2 Гц, 1H), 3,57 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 3,38 (м, 4H), 3,23 (м, 4H), 2,26 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,19 (т, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 117. 8-Циклопентил-6-метоксиметил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Метиловый эфир 3-метоксипропионовой кислоты (9,95 г, 84,2 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл), к которому медленно добавляли LiHMDS (89 мл, 88,9 ммоль, 1,0 М в ТГФ). Затем добавляли чистый 4-циклопентиламино-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбальдегид (10,0 г, 42,2 ммоль) и реакционную смесь доводили до температуры кипения с обратным холодильником в течение 7 дней. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой, слои разделяли, органический слой сушили над MgSO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного масла. Неочищенный продукт растворяли в этилацетате и разбавляли гексаном с получением осадка, который собирали фильтрованием с получением 8-циклопентил-6-метоксиметил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде не совсем белого твердого вещества (3,11 г, 24,1%).

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,46 (с, 1H), 7,49 (т, J=1,7 Гц, 1H), 5,81 (м, 1H), 4,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,18 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,55 (м, 2H).

Пример 118. 8-Циклопентил-2-метансульфинил-6-метоксиметил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-6-метоксиметил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (4,44 г, 14,54

ммоль) и 2-бензолсульфонил-3-фенилоксазиридин (4,94 г, 18,90 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Объем растворителя уменьшали примерно до 50 мл и затем очищали хроматографией на силикагеле с получением 8-циклопентил-2-метансульфинил-6-метоксиметил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде не совсем белого твердого вещества (2,51 г, 53,7%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,93 (с, 1Н), 7,78 (т, $J=1,7$ Гц, 1Н), 5,99 (м, 1Н), 4,46 (д, $J=1,7$ Гц, 1Н), 3,53 (с, 3Н), 2,96 (с, 3Н), 2,23 (м, 2Н), 2,12 (м, 2Н), 1,93 (м, 2Н), 1,69 (м, 2Н).

Пример 119. трет-Бутиловый эфир 4-[6-(8-циклопентил-6-метоксиметил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

8-Циклопентил-2-метансульфинил-6-метоксиметил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (2,5 г, 7,78 ммоль) и трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (2,99 г, 10,73 ммоль) нагревали в толуоле (25 мл) до температуры кипения растворителя в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали хроматографией на силикагеле с получением трет-бутилового эфира 4-[6-(8-циклопентил-6-метоксиметил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (1,24 г, 30,5%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,59 (с, 1Н), 8,26 (д, $J=9,3$ Гц, 1Н), 7,97 (д, $J=2,7$ Гц, 1Н), 7,6 (т, $J=1,5$ Гц, 1Н), 7,38 (дд, $J=2,7$, 9,0 Гц, 1Н), 5,89 (м, 1Н), 4,55 (д, $J=1,2$ Гц, 1Н), 3,66 (кв., $J=7,1$ Гц, 2Н), 3,60 (м, 4Н), 3,11 (м, 4Н), 2,34 (м, 2Н), 2,07 (м, 2Н), 1,88 (м, 2Н), 1,69 (м, 2Н), 1,48 (с, 9Н), 1,30 (т, $J=6,8$ Гц, 3Н).

Пример 120. 8-Циклопентил-6-метоксиметил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

трет-Бутиловый эфир 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]-пиридин-3-ил}-пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,110 г, 0,205 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли 2 н раствор HCl в диэтиловом эфире (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель выпаривали с получением гидрохлоридной соли 8-циклопентил-6-(2-метоксиэтоксиметил)-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,096 г, 92,1%). МС (APCI). Рассчитано для $M+1$: 450,3. Найдено: 450,1.

^1H ЯМР δ (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 9,12 (с, 2Н), 8,34 (с, 1Н), 8,01 (д, $J=2,7$ Гц, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,76 (д, $J=9,5$ Гц, 1Н), 5,84 (м, 1Н), 4,32 (д, $J=1,2$ Гц, 1Н), 3,57 (кв., $J=6,8$ Гц, 2Н), 3,38 (м, 4Н), 3,23 (м, 4Н), 2,26 (м, 2Н), 1,89 (м, 2Н), 1,75 (м, 2Н), 1,58 (м, 2Н), 1,19 (т, $J=6,8$ Гц, 3Н).

Пример 121. 2,6-Диметил-4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин

5-Бром-2-нитропиридин (4,84 г, 23,84 ммоль), иодид тетра-н-бутиламония (0,440 г, 1,19 ммоль), 2,6-диметилморфолин (3,02 г, 26,22 ммоль) и карбонат калия (3,62 г, 26,22 ммоль) смешивали в DMSO (45 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали. Объем фильтрата уменьшали для удаления этилацетата, и оставшийся раствор разбавляли водой (50 мл). Сразу же образовывался осадок, и его собирали фильтрованием, затем промывали на воронке водой с получением 2,6-диметил-4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолина в виде оранжевого твердого вещества (4,39 г, 78,0%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,16 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 8,11 (д, $J=2,9$ Гц, 1Н), 7,19 (дд, $J=2,9$, 9,3 Гц, 1Н), 3,77 (м, 2Н), 3,65 (дд, $J=2,2$, 12,9 Гц, 2Н), 2,66 (дд, $J=10,7$, 12,5 Гц, 2Н), 1,29 (д, $J=6,4$ Гц, 6Н).

Пример 122. 5-(2,6-Диметилморфолин-4-ил)пиридин-2-иламин

2,6-Диметил-4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин (4,00 г, 16,86 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл), к которому добавляли Никель Ренея (3,10 г). Реакционную смесь встряхивали в атмосфере водорода (50 ф/дюйм²) в течение 4 ч. Катализатор отфильтровывали и растворитель выпаривали с получением 5-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-2-иламина в виде ярко-розового твердого вещества (3,05 г, 87,4%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 7,74 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 7,16 (дд, $J=2,9$, 8,8 Гц, 1Н), 6,49 (дд, $J=0,7$, 8,8 Гц, 1Н), 3,79 (м, 2Н), 2,34 (дд, $J=10,5$, 10,5, 2Н), 1,22 (д, $J=6,3$ Гц, 6Н).

Пример 123. 6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1,0 г, 2,70 ммоль) и 5-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-2-иламин (0,668 г, 3,73 ммоль) нагревали в толуоле (10 мл) до температуры кипения растворителя в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и образовавшийся осадок собирали фильтрованием и промывали на воронке толуолом (3x10 мл) с получением 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде коричневого твердого вещества (0,358 г, 27,3%). МС (APCI) Рассчитано для $M+1$: 513,2. Найдено: 513,1. Анал. Рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrN}_6\text{O}_2$: С, 56,14; Н, 5,69; N, 16,37. Найдено: С, 55,90; Н, 5,62; N, 16,10.

Пример 124. 8-Циклопентил-6-этоксиметил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-6-этоксиметил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,60 г, 1,79

ммоль) и 3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламин (0,438 г, 2,47 ммоль) нагревали в толуоле (6 мл) до температуры кипения растворителя в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали толуолом (2x4 мл) с получением 8-циклопентил-6-этоксиметил-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,122 г, 15,2%). МС (APCI) Рассчитано для М+1: 449,3. Найдено: 449,3. Анал. Рассчитано для C₂₅H₃₂N₆O₂: С, 66,94; Н, 7,19; N, 18,74. Найдено: С, 66,72; Н, 7,13; N, 18,57.

Пример 125. 8-Циклопентил-6-этоксиметил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-6-этоксиметил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,60 г, 1,79 ммоль) и 5-морфолин-4-илпиридин-2-иламин (0,442 г, 2,47 ммоль) нагревали в толуоле (6 мл) до температуры кипения растворителя в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали толуолом (2x4 мл) с получением 8-циклопентил-6-этоксиметил-2-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,142 г, 17,6%). МС (APCI); М⁺+1: Рассчитано, 451,3, Найдено 451,3. Анал. Рассчитано для C₂₅H₃₂N₆O₂: С, 63,98; Н, 6,71; N, 18,65. Найдено: С, 64,03; Н, 6,66; N, 18,49.

Пример 126. Бензиловый эфир (8-циклопентил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметил)-карбаминовой кислоты

Этиловый эфир 3-бензилоксикарбониламинопропионовой кислоты (6,68 г, 26,58 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл), к которому медленно добавляли LiHMDS (28 мл, 28 ммоль, 1,0М в ТГФ). Затем добавляли чистый 4-циклопентиламино-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбальдегид (3,15 г, 13,29 ммоль) и реакционную смесь доводили до температуры кипения с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой, слои разделяли, органический слой сушили над MgSO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного масла. Неочищенное масло очищали хроматографией на силикагеле с получением бензинового эфира (8-циклопентил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметил)карбаминовой кислоты в виде бледно-желтого воскообразного твердого вещества (1,67 г, 29,6%).

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,57 (с, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,26-7,36 (м, 5Н), 5,93 (м, 1Н), 5,56 (т, J=6,1 Гц, 1Н), 5,08 (с, 2Н), 4,25 (д, J=6,2 Гц, 2Н), 2,60 (с, 3Н), 2,30 (м, 2Н), 2,05 (м, 2Н), 1,86 (м, 2Н), 1,69 (м, 2Н).

Пример 127. Бензиловый эфир (8-циклопентил-2-метансульфинил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметил)карбаминовой кислоты

Бензиловый эфир (8-циклопентил-2-метилсульфанил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметил)-карбаминовой кислоты (1,67 г, 3,93 ммоль) и 2-бензолсульфонил-3-фенилоксазиридин (1,34 г, 5,11 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь затем очищали хроматографией на силикагеле с получением бензинового эфира (8-циклопентил-2-метансульфинил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметил)карбаминовой кислоты в виде белого твердого вещества (0,98 г, 56,6%).

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,89 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,32 (м, 5Н), 5,96 (м, 1Н), 5,52 (т, J=6,4 Гц, 1Н), 5,09 (с, 2Н), 4,32 (д, J=6,3 Гц, 2Н), 2,95 (с, 3Н), 2,22 (м, 2Н), 2,12 (м, 2Н), 1,95 (м, 2Н), 1,69 (м, 2Н).

Пример 128. Бензиловый эфир [8-циклопентил-7-оксо-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметил]карбаминовой кислоты

8-Циклопентил-6-этоксиметил-2-метансульфинил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,90 г, 2,04 ммоль) и 3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламин (0,497 г, 2,82 ммоль) нагревали в толуоле (10 мл) до температуры кипения растворителя в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали толуолом (2x4 мл) с получением бензинового эфира [8-циклопентил-7-оксо-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-иламино)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-илметил]карбаминовой кислоты (0,320 г, 28,3%).

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 8,55 (с, 1Н), 8,12 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 8,03 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,54 (с, 1Н), 7,27-7,35 (м, 5Н), 5,88 (м, 1Н), 5,62 (т, J=6,1 Гц, 1Н), 5,09 (с, 2Н), 4,25 (д, J=6,4 Гц, 2Н), 2,34 (м, 2Н), 2,04 (м, 2Н), 1,88 (м, 2Н), 1,71 (м, 5Н), 1,60 (м, 3Н).

Пример 129. 8-Циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-2-иламино]-6-(1-этоксивинил)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,062 г, 0,121 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,017 г, 0,015 ммоль) и трибутил-(1-этоксивинил)-станнан (0,068 мг, 0,188 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл) и медленно доводили до температуры кипения с обратным холодильником в течение 12 ч. Добавляли дополнительное количество тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0,010 г) и реакционную смесь доводили до температуры кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и очищали хроматографией на силикагеле с получением 8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-2-иламино]-6-(1-этоксивинил)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде желтого твердого вещества (0,055 г, 90,2%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,72 (с, 1Н), 8,17 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 7,99 (д, $J=2,9$ Гц, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,29 (дд, $J=2,9, 9,0$ Гц, 1Н), 5,89 (м, 1Н), 4,51 (д, $J=2,5$ Гц, 1Н), 4,17 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 3,93 (кв., $J=7,1$ Гц, 2Н), 3,83 (м, 2Н), 3,37 (д, $J=10,3$ Гц, 2Н), 2,44 (дд, $J=10,5,10, 5,2$ Н), 2,41 (с, 3Н), 2,34 (м, 2Н), 2,06 (м, 2Н), 1,84 (м, 2Н), 1,65 (м, 2Н), 1,36 (т, $J=7,1$ Гц, 3Н), 1,26 (д, $J=6,4$ Гц, 6Н).

Пример 130. 6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-2-иламино]-6-(1-этоксивинил)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (0,055 г, 0,109 ммоль) растворяли в этилацетате (3 мл) и 1 н водном растворе HCl (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и водным NaHCO_3 . Слои разделяли и органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали с получением 6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиридин-2-иламино]-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,020 г, 38,4 %). МС (APCI) Рассчитано для $\text{M}+1$: 477,3. Найдено: 477,2.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,79 (с, 1Н), 8,1 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 8,00 (д, $J=2,7$ Гц, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,30 (дд, $J=3,1, 9,3$ Гц, 1Н), 5,87 (м, 1Н), 3,83 (м, 2Н), 3,37 (д, $J=10,0$ Гц, 2Н), 2,54 (с, 3Н), 2,46 (дд, $J=11,7, 11,7$, 2Н), 2,37 (с, 3Н), 2,32 (м, 2Н), 2,05 (м, 2Н), 1,87 (м, 2Н), 1,68 (м, 2Н), 1,27 (д, $J=6,4$ Гц, 6Н).

Пример 131. 8-Циклопентил-6-метил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Этиловый эфир 2-(диэтоксифосфорил)пропионовой кислоты (15,24 г, 64 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл), к которому медленно добавляли *n*-бутиллитий (47,7 мл, 119 ммоль, 2,5М в гексане) при -70°C . 4-Циклопентиламино-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбальдегид (15 г, 63 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (70 мл), затем добавляли к реакционной смеси, давая реакционной смеси нагреться до -40°C . Через 3 ч реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, выливали в холодную 1 н лимонную кислоту и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением желтого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле. Полученное масло растворяли в 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ене (75 мл) и нагревали до 150°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (350 мл), промывали 5% HCl и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли диэтиловым эфиром и осаденное твердое вещество отфильтровывали с получением 8-циклопентил-6-метил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде белого твердого вещества (6,33 г, 31,3%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,52 (с, 1Н), 7,39 (д, $J=1,2$ Гц, 1Н), 5,96, (м, 1Н), 2,59 (с, 3Н), 2,30 (м, 2Н), 2,19 (д, $J=1,2$ Гц, 3Н), 2,07 (м, 2Н), 1,86 (м, 2Н), 1,67 (м, 2Н).

Пример 132. 8-Циклопентил-2-метансульфинил-6-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

8-Циклопентил-6-метил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (2,56 г, 9,30 ммоль) растворяли в дихлорметане (17 мл) и метаноле (17 мл), к этой смеси добавляли 2-бензолсульфонил-3-фенилоксазирин и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Растворитель удаляли и добавляли диэтиловый эфир. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 8-циклопентил-2-метансульфинил-6-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она в виде белого твердого вещества (2,30 г, 84,8%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 8,85 (с, 1Н), 7,54 (с, 1Н), 5,99, (м, 1Н), 2,95 (с, 3Н), 2,27 (д, $J=1,2$ Гц, 3Н), 2,24 (м, 2Н), 2,13 (м, 2Н), 1,94 (м, 2Н), 1,70 (м, 2Н).

Пример 133. 6-Бром-8-циклопентил-2-(4-метоксибензиламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он.

Суспензию 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфинил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,00 г, 2,70 ммоль) и 4-метоксибензиламина (0,39 мл, 4,0 ммоль) в толуоле (15 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Раствор охлаждали и образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием с получением 6-бром-8-циклопентил-2-(4-метоксибензиламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,04 г, 86,4%).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 1,6 (м, 2Н), 1,8 (м, 2Н), 2,0 (м, 2Н), 2,2 (м, 2Н), 2,53 (с, 3Н), 3,79 (с, 3Н), 4,59 (м, 2Н), 5,96 (м, 1Н) 6,1 (м, 1Н), 6,86 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н), 7,27 (д, $J=8,1$ Гц, 2Н), 8,5 (ушир.с, 1Н). МС (APCI) ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Br}_1\text{N}_4\text{O}_2$): Рассчитано для $\text{M}+\text{H}$, 443,1; Найдено, 443,1.

Пример 134. 8-Циклопентил-6-(1-этоксивинил-2-(4-метоксибензиламино))-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он.

Суспензию 6-бром-8-циклопентил-2-(4-метоксибензиламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (0,44 г, 1,0 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)олова (0,53 мл, 1,6 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,14 г, 0,12 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Суспензию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток растирали с гексаном с получением твердого вещества. В результате хроматографии на силикагеле (5-50% этилацетат в гексане в течение пятнадцати минут) получали 8-циклопентил-6-(1-этоксивинил-2-(4-метоксибензиламино))-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

(0,35 г, 81%).

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,6 (м, 2H), 1,7 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 2,3 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,90 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,48 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,59 (д, J=5,4 Гц, 2H), 5,87 (м, 1H), 6,0 (м, 1H), 6,86 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,27 (д, J=8,6 Гц, 2H), 8,5 (ушир.с, 1H). МС (APCI) (C₂₅H₃₀N₄O₃) Рассчитано для М+Н, 435,2; Найдено, 435,3.

Пример 135. 6-Ацетил-2-амино-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он.

Раствор 8-циклопентил-6-(1-этоксивинил-2-(4-метоксибензиламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (2,90 г, 6,67 ммоль) в трифторуксусной кислоте (50 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 8 ч. Затем раствору давали охладиться, после чего концентрировали в вакууме и разбавляли водой. Полученную суспензию подщелачивали при помощи 1 н NaOH и твердое вещество собирали фильтрованием. Полученное твердое вещество растворяли в CH₂Cl₂ и хроматографировали на силикагеле, элюируя этилацетатом с получением 6-ацетил-2-амино-8-циклопентил-5-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1,51 г, 79,1%). т.пл. 182-186°C.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 1,6 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 2,3 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 5,34 (с, 2H), 5,84 (м, 1H), 8,63 (с, 1H). МС (APCI) (C₁₅H₁₈N₄O₂). Рассчитано для М+Н, 287,1; Найдено, 287,1.

Пример 136. Биологические испытания

Для определения ингибиторной активности и селективности соединений по настоящему изобретению против Cdk4 и родственных киназ соединения оценивали в стандартных анализах, которые обычно используют для измерения ингибирования циклин-зависимых киназных ферментов и других протеинкиназ (см., например, D. W. Fry et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 16617-16623). Анализы осуществляли, как описано ниже.

Анализ ингибирования Cdk2/Циклин А

Ферментный анализ с использованием Cdk2 для определения ИК₅₀ и кинетические определения осуществляли следующим образом. Использовали 96-луночные фильтровальные планшеты (Millipore MADVN6550). Использовали конечный объем образца для анализа 0,1 мл, содержащий буфер А (20 мм ТРИС (трис[гидроксиэтил]аминометан) (рН 7,4), 50 мм NaCl, 1 мм дитиотреитол, 10 мм MgCl₂), 12 мм АТФ, содержащей 0,25 мкКи [³²P]АТФ, 20 нг Cdk2/циклин А, 1 мкг белка ретинобластомы, и испытываемое соединение в подходящих разведениях в буфере А (только буфер А без добавления испытываемого соединения использовали в качестве контроля в отсутствие ингибирования. Буфер А, содержащий избыточное количество EDTA, использовали для определения фонового уровня ³²P в отсутствие ферментной активности). В лунки добавляли все компоненты, за исключением АТФ, и планшет помещали на смеситель для планшетов на 2 мин. Реакцию инициировали добавлением [³²P]АТФ и планшет инкубировали при 25°C в течение 15 мин. Реакцию останавливали добавлением 0,1 мл 20% ТСА. Планшет выдерживали при 4°C в течение по меньшей мере 1 ч для осаждения субстрата. Затем лунки промывали пять раз 0,2 мл 10% ТСА, и включение ³²P определяли при помощи бета-счетчика для планшетов (Wallac Inc., Gaithersburg, MD). ИК₅₀ испытываемого соединения определяли методом среднего эффекта (Chou, T-C, Talalay, P. Applications of the median effect principle for the assessment of low-dose risk of carcinogens and for the quantitation of synergism and antagonism of chemotherapeutic agents. In: New Avenues in Developmental Cancer Chemotherapy (Eds. Harrap, K. T. and Connors, T. A.), pp. 37-64. Academic Press, New York, 1987).

Анализ ингибирования Cdk4/Циклин D

Ферментный анализ с использованием Cdk4 для определения ИК₅₀ и кинетические определения осуществляли следующим образом. Использовали 96-луночные фильтровальные планшеты (Millipore MADVN6550). Использовали общий объем образца для анализа 0,1 мл, содержащий буфер А (20 мм ТРИС (трис[гидроксиэтил]аминометан) (рН 7,4), 50 мм NaCl, 1 мм дитиотреитол, 10 мм MgCl₂), 25 мкМ АТФ, содержащей 0,25 мкКи [³²P]АТФ, 20 нг Cdk4, 1 мкг белка ретинобластомы, и испытываемое соединение в подходящих разведениях в буфере А. Только буфер А без добавления испытываемого соединения использовали в качестве контроля в отсутствие ингибирования. Буфер А, содержащий избыточное количество EDTA, использовали для определения фонового уровня ³²P в отсутствие ферментной активности. В лунки добавляли все компоненты, за исключением АТФ, и планшет помещали на смеситель для планшетов на 2 мин. Реакцию инициировали добавлением [³²P]АТФ и планшет инкубировали при 25°C в течение 15 мин. Реакцию останавливали добавлением 0,1 мл 20% трихлоруксусной кислоты (ТСА). Планшет выдерживали при 4°C в течение по меньшей мере 1 ч для осаждения субстрата. Затем лунки промывали пять раз 0,2 мл 10% ТСА и включение ³²P определяли при помощи бета-счетчика для планшетов (Wallac Inc., Gaithersburg, MD). ИК₅₀ испытываемого соединения определяли методом среднего эффекта (Chou, T-C, Talalay, P. Applications of the median effect principle for the assessment of low-dose risk of carcinogens and for the quantitation of synergism and antagonism of chemotherapeutic agents. In: New Avenues in Developmental Cancer Chemotherapy (Eds. Harrap, K. T. and Connors, T. A.), pp. 37-64. Academic Press, New York, 1987).

Анализ ингибирования FGFr

Для анализа FGF рецептора (FGFr) тирозинкиназы использовали 96-луночные планшеты (100 мкл/инкубация/лунка), и условия оптимизировали для измерения включения ^{32}P из $[\gamma^{32}\text{P}]\text{ATP}$ в глутамат-тирозиновый сополимерный субстрат. Вкратце, к каждой лунке добавляли 82,5 мкл инкубационного буфера В (25 мм HEPES (pH 7,0), 150 mM NaCl, 0,1% Triton X-100, 0,2 mM PMSF, 0,2 mM Na_3VO_4 , 10 mM MnCl_2) и 750 мкг/мл Поли (4:1) глутамат-тирозина с последующим добавлением 2,5 мкл испытываемого соединения в буфере В и 5 мкл 7,5 мкг/мкл раствора FGFr для инициирования реакции. После 10-минутной инкубации при 25°C, 10 мкл $[\gamma^{32}\text{P}]\text{ATP}$ (0,4 мкКи плюс 50 мкМ ATP) добавляли к каждой лунке и образцы инкубировали еще в течение 10 мин при 25°C. Реакцию останавливали добавлением 100 мкл 30% трихлоруксусной кислоты (TCA), содержащей 20 mM пиродифосфата натрия, и осаждением вещества на фильтры из стекловолокна (Wallac). Фильтры промывали три раза 100 mM раствором пиродифосфата натрия, содержащим 15% TCA, и удерживаемую на фильтрах радиоактивность подсчитывали при помощи бета-счетчика для планшетов Wallac 1250. Неспецифическую активность определяли как радиоактивность, удерживаемую на фильтрах после инкубации образцов только с буфером (без фермента). Специфическую ферментную активность (фермент плюс буфер) определяли как общая активность минус неспецифическая активность. Концентрацию испытываемого соединения, которая ингибировала специфическую активность на 50% (IK_{50}), определяли на основании кривой ингибирования.

Результаты описанных выше анализов для некоторых соединений по настоящему изобретению в сравнении с соединениями, раскрытыми в WO 98/33798 представлены в табл. 1. Для сравнения представлены также данные для C2-фениламино аналогов каждого примера соединения, если таковые имеются. Эти аналоги отличаются от примеров соединений заменой атома азота пиридинного кольца на СН и разграничиваются от соединений по настоящему изобретению знаком прим (') (например, фениламино аналог примера соединения 1 обозначен как 1'). Эти C2-фениламино пиридопиримидиноны были описаны ранее в патентных заявках WO 98/33798 и WO 01/70741.

Таблица 1

ПРИМЕР	Cdk4 IK_{50} (мкМ)	Cdk2 IK_{50} (мкМ)	FGFr IK_{50} (мкМ)
1'	0,21	0,021	2,98
1	0,145	5,01	>5
3'	0,002	0,043	0,08
3	0,016	6,052	1,032
5'	0,001	0,142	0,086
5	0,019	NA	0,99
7'	0,004	5,950	0,042
7	0,595	>5	NA
11'	0,005	0,095	0,088
11	0,012	NA	2,12

007395

12	0,175	NA	NA
13	>5	NA	NA
14	0,260	NA	NA
15'	0,005	0,439	1,74
15	0,160	>5	>5
18'	0,015	0,139	NA
18	0,051	>5	NA
20'	0,002	0,059	0,153
20	0,027	4,05	1,605
22'	0,009	3,149	NA
22	1,70	>5	>5
24'	0,004	>5	NA
24	0,005	>5	>5
29'	NA	NA	NA
29	0,013	>5	4,38
31'	0,006	5	3,943
31b	0,049	>5	>5
33'	0,006	0,556	0,535
33	0,123	>5	>5
36'	0,006	0,233	1,83
36	0,011	>5	>5
37'	NA	NA	NA
37	>5	>5	>5
38'	0,088	0,080	NA
38	0,95	>5	>5
50	0,145	>5	>5
51'	0,005	0,179	0,711
51	0,135	>5	NA
53'	0,018	>5	0,94
53	0,036	>5	>5

54	1,1	>5	>5
55	0,024	>5	>5
57'	0,014	0,084	>5
57	>5	>5	>5
59'	0,006	0,024	0,081
59	0,015	2,5	1,52
61'	0,006	0,119	4,35
61	0,013	0,835	1,38
64	0,92	>5	4,47
65	0,430	3,30	>5
66	0,763	>5	0,515
70	0,135	>5	>5
72	0,005	>5	
74	0,014	>5	>5
75	0,074	>5	>5
77	0,019	>5	>5
81	0,012	>5	>5
82	0,440	>5	>5
84'	0,007	>5	1,078
84	0,580	>5	>5
88'	0,020	1,33	>5
88			
90	0,021	>5	>5
93'	0,015	1,86	>5
93	0,063	>5	>5
95'	0,005	0,545	1,815
95	0,037	>5	>5
98	1,95	>5	>5
100	0,004	>5	>5
103	>5	>5	NA

105	0,005	>5	>5
108'	0,007	0,205	0,136
108	0,124	>5	>5
112	0,031	>5	>5
116	0,018	>5	>5
120	0,013	3,800	2,470
124	0,545	>5	>5
125	0,018	>5	>5
130	0,030	>5	>5

Примеры композиций

Как указано выше, соединения по настоящему изобретению обычно формулируют в композиции с использованием обычных эксципиентов, разбавителей и носителей с получением композиций, пригодных для удобного введения млекопитающим. Следующие примеры иллюстрируют типичные композиции, представленные в еще одном варианте воплощения настоящего изобретения.

Пример 137. Композиции

Композиция таблеток	
Ингредиент	Количество
Соединение 36b Примера 36	50 мг
Лактоза	80 мг
Кукурузный крахмал (для смешивания)	10 мг
Кукурузный крахмал (для получения пасты)	8 мг
Стеарат магния (1%)	2 мг
	150 мг

Соединение по настоящему изобретению смешивали с лактозой и кукурузным крахмалом (для облегчения смешивания), затем смешивали до однородности с получением порошка. Кукурузный крахмал (для получения пасты) суспендировали в 6 мл воды и нагревали при перемешивании с образованием пасты. Пасту добавляли к смешанному порошку и смесь гранулировали. Мокрые гранулы пропускали через твердое сито No. 8 и сушили при 50°C. Смесь смазывали 1% стеаратом магния и спрессовывали в таблетки. Таблетки вводили пациенту в количестве от 1 до 4 ежедневно для профилактики и лечения рака.

Пример 138. Парентеральный раствор

К раствору 700 мл пропиленгликоля и 200 мл воды для инъекций добавляли 20,0 г соединения 36b по настоящему изобретению. Смесь перемешивали и pH доводили до 5,5 при помощи хлористоводородной кислоты. Объем доводили до 1000 мл водой для инъекций. Раствор стерилизовали, заполняли им 5,0 мл ампулы, каждая из которых содержала 2,0 мл (40 мг соединения), и герметично закупоривали в атмосфере азота. Раствор вводили путем инъекции пациенту, страдающему от рака и нуждающемуся в таком лечении.

Настоящее изобретение и пути и способы его получения и применения описаны так полно, ясно, четко и точно, что любой специалист в данной области, к которой относится настоящее изобретение, сможет его использовать. Должно быть понятно, что вышеизложенное описывает предпочтительные варианты воплощения настоящего изобретения и что возможны модификации без отступления от сути и объема настоящего изобретения в том виде, как оно раскрыто в формуле изобретения. Для точного определения и заявления объекта, представленного как изобретение, представленная ниже формула изобретения завершает данное описание.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I

d]пиримидин-7-он,

6-ацетил-8-циклопентил-2-(5-диметиламинопиридин-2-иламино)-5-метил-8Н-пиридо[2,3-

d]пиримидин-7-он, и

6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пирролидин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-

d]пиримидин-7-он.

4. 6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он.

5. Способ лечения расстройства или состояния, вызванного аномальной клеточной пролиферацией у млекопитающего, включая человека, включающий введение указанному млекопитающему количества соединения по п.1, эффективного для лечения такого состояния или расстройства, где расстройство или состояние, вызванное аномальной клеточной пролиферацией, представляет собой рак молочной железы.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
