УДК 547.828 + 547.824 https://doi.org/10.24959/ophcj.18.935

Г. М. Зінченко, Л. В. Музичка, І. І. Білецький, О. Б. Смолій

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: Smolii@bpci.kiev.ua

Вивчення взаємодії 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду з естерами гліцину

Мета роботи – дослідження реакції 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду з метил- та *трет*-бутилгліцинатами з метою виявлення особливостей взаємодії в залежності від умов реакції.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що реакція 4,6-дихлоро-5-формілпіримідину з гідрохлоридами естерів гліцину в присутності триетиламіну приводить до одержання похідних *N*-(5-формілпіримідин-4-іл)гліцинату та продуктів циклізації – піроло[2,3-*d*]піримідину та піридо[2,3-*d*]піримідину.

Експериментальна частина. 4,6-Дихлоропіримідин-5-карбальдегід реагує з метил- і *трет*-бутилгліцинатами в метанолі в присутності триетиламіну в залежності від мольного співвідношення реагентів з утворенням суміші похідних *N*-(5-формілпіримідин-4-іл)гліцинату, 5-гідрокси-6,7-дигідро-5*H*-піроло[2,3-*d*]піримідину та 6-аміно-4-хлоро-7-оксопіридо[2,3-*d*]піримідин-8(7*H*)-іл)ацетату, структура та склад яких доведені з використанням методів ЯМР-спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та елементного аналізу.

Висновки. Реакцією 4,6-дихлоро-5-формілпіримідину з метил- та *трет*-бутилгліцинатами синтезовані невідомі раніше похідні піроло[2,3-*d*]піримідину та піридо[2,3-*d*]піримідину, виявлені особливості взаємодії в залежності від співвідношення реагентів реакції, а також показані перспективи отримання ряду потенційних біоактивних сполук з 6-аміно-4-хлоро-7-оксопіридо[2,3-*d*]піримідин-8(7*H*)-іл)ацетату.

Ключові слова: 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегід; піридо[2,3-*d*]піримідин-7-они; піроло[2,3-*d*]піримідини; циклізація

H. M. Zinchenko, L. V. Muzychka, I. I. Biletskiy, O. B. Smolii

The study of the interaction of 4,6-dichloropyrimidine-5-carbaldehyde with glycine esters

Aim. To study the interaction of 4,6-dichloropyrimidine-5-carbaldehyde with methyl- and with *tert*-butylglycinate depending on the reaction conditions.

Results and discussion. It has been found that the reaction of 4,6-dichloro-5-formylpyrimidine with hydrochlorides of glycine esters in the presence of triethylamine leads to obtaining derivatives of *N*-(5-formylpyrimidin-4-yl)glycinate and cyclization products: pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine and pyrido[2,3-*d*]pyrimidine.

Experimental part. The interaction of 4,6-dichloropyrimidine-5-carbaldehyde with methyl or *tert*-butyl glycinate in methanol in the presence of triethylamine depending on the molar ratio gives the mixture of 5-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine and 6-amino-4-chloro-7-oxopyrido[2,3-*d*]pyrimidine-8(7*H*)-yl)acetate. The composition and structure of the compounds synthesized have been confirmed by NMR-spectroscopy, chromatography mass-spectrometry and elemental analysis.

Conclusions. The previously unknown derivatives of pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine and pyrido[2,3-*d*]pyrimidine have been obtained as a result of the interaction of 4,6-dichloro-5-formylpyrimidine with methyl and *tert*-butylglycinate. The reaction features depending on the reactants ratio have been studied. The prospects for the synthesis of potential biologically active compounds from 6-amino-4-chloro-7-oxopyrido[2,3-*d*]pyrimidine-8(7*H*)-yl)acetate have been described.

Key words: 4,6-dichloropyrimidine-5-carbaldehyde; pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one; pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines; cyclization

А. Н. Зинченко, Л. В. Музычка, И. И. Билецкий, О. Б. Смолий

Изучение взаимодействия 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальгегида с эфирами глицина

Цель работы – исследование реакции 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида с метил- и *трет*-бутилглицинатами с целью выявления особенностей взаимодействия в зависимости от условий реакции.

Результаты и их обсуждения. Установлено, что реакция 4,6-дихлор-5-формилпиримидина с гидрохлоридами эфиров глицина в присутствии триэтиламина приводит к получению производных *N*-(5-формилпиримидин-4-ил)глицината и продуктов циклизации – пирроло[2,3-*d*]пиримидина и пиридо[2,3-*d*]пиримидина.

Экспериментальная часть. 4,6-Дихлорпиримидин-5-карбальдегид реагирует с метил- и *трет*-бутилглицинатами в метаноле в присутствии триэтиламина в зависимости от мольного соотношения реагентов с образованием смеси производных *N*-(5-формилпиримидин-4-ил)глицината, 5-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина и 6-амино-4-хлор-7-оксопиридо[2,3-*d*]пиримидин-8(7*H*)-ил)ацетата, строение и состав которых доказано с использованием методов ЯМР спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа.

Выводы. Реакцией 4,6-дихлор-5-формилпиримидина с метил- и *трет*-бутилглицинатами синтезированы неизвестные ранее производные пирроло[2,3-*d*]пиримидина и пиридо[2,3-*d*]пиримидина, выявлены особенности взаимодействия в зависимости от соотношения реагентов реакции, а также показаны перспективы получения ряда потенциальных биоактивных соединений с 6-амино-4-хлор-7-оксопиридо[2,3-*d*]пиримидин-8(7*H*)-ил)ацетата.

Ключевые слова: 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегид; пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-оны; пирроло[2,3-*d*] пиримидины; циклизация

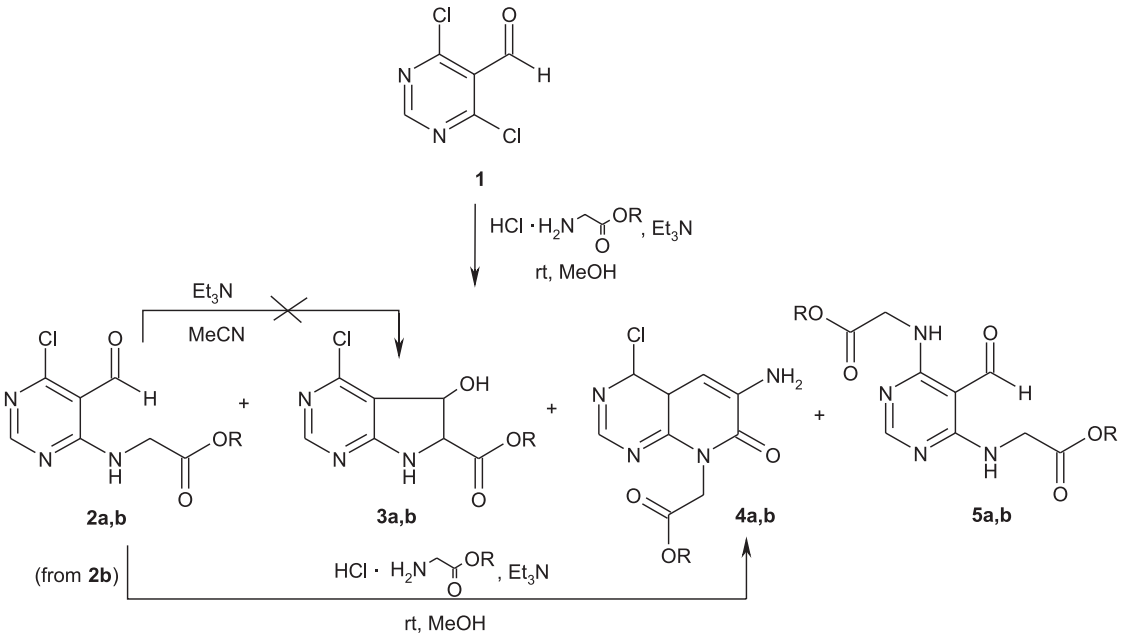
Відомо, що 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегід є зручним субстратом для синтезу різноманітних конденсованих систем. Наявність альдегідної групи та рухливого атома хлору в піримідиновому циклі відкриває широкі можливості для конструювання біциклічних молекул. В останні роки синтетичне застосування 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду описано в багатьох статтях для отримання похідних піразоло[3,4-*d*]піримідину [1-4], тієно[2,3-*d*]піримідину [5], піроло [2,3-*d*]піримідину [6, 7], піримідо[4,5-*d*]піримідину [8], піримідо[4,5-*b*]азепіну [9]. Варто зазначити, що на основі 4,6-дихлоро-5-формілпіримідину в нашій лабораторії синтезовано ряд невідомих раніше функціонізованих піроло[2,3-*d*]піримідинів [10] та піридо[2,3-*d*]піримідинів [11]. Для їх синтезу нами була використана реакція внутрішньомолекулярної циклізації заміщених похідних 4-хлоропіримідин-5-карбальдегіду. Однак взаємодія 4,6-дихлоро-5-формілпіримідину з естерами гліцину перебігала з невисокими виходами описаних продуктів реакції. Враховуючи цей факт, предметом даного повідомлення було дослідження реакції 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду з метил та *трет*-бутилгліцинатами, виявлення особливостей взаємодії в залежності від умов реакції.

Дослідження показало, що реакція 4,6-дихлоро-5-формілпіримідину **1** з гідрохлоридами естерів гліцину в метанолі в присутності триетиламіну приводить до одержання суміші продуктів **2-5** (схема 1, таблиця).

Виявилось, що при мольному співвідношенні реагентів 1 : 1 реакція перебігає з утворенням *N*-(6-хлоро-5-формілпіримідин-4-іл)гліцинатів **2a, b** та продуктів циклізації – 5-гідрокси-6,7-дигідро-5*H*-піроло[2,3-*d*]піримідинів **3a, b** у вигляді двох ізомерів, котрі вдалося розділити шляхом колонкової хроматографії.

Слід зазначити, що продукт заміщення хлору на залишок естеру гліцину описаний лише на прикладі етилгліцинату [12]. Сполука **3b** була одержана нещодавно, однак її фізико-хімічні характеристики не наведені [6]. При дослідженні взаємодії 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду з метиловим естером гліцину неочікуваним виявився невідомий раніше 4-хлоропіридо[2,3-*d*]піримідин **4a.** Структура отриманої сполуки доведена з використанням методів ЯМР спектроскопії, хроматомасспектрометрії та елементного аналізу. Утворення піридо[2,3-*d*]піримідинового циклу підтверджується даними ЯМР ^{1}H та ^{13}C спектрів. Так, у спектрі ЯМР ^{1}H сигнал протону піридинового циклу проявляється у вигляді синглету при 6,80 м.ч., а сигнал NH_2 групи спостерігається при 6.46 м.ч. Особливістю спектра ЯМР ^{13}C є наявність сигналу атома С-5 при 97,4 м.ч.

Подальші дослідження реакції 4,6-дихлоро-5-формілпіримідину **1** з гідрохлоридами естерів гліцину показали, що вихід 6-аміно-4-хлоропіридо [2,3-*d*]піримідин-7-онів **4a, b** значно збільшується при мольному співвідношенні реагентів 1 : 2, а при співвідношенні 1 : 3 виходи досягають 45-46 %. При цьому спостерігається зменшення кількості монозаміщених альдегідів **2a, b** та поява 4,6-дизаміщених похідних 5-формілпіримідину **5a, b**. Варто зауважити, що сполука **5a** згідно з даними

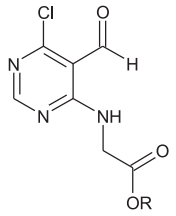
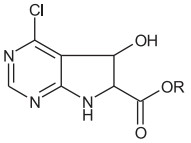
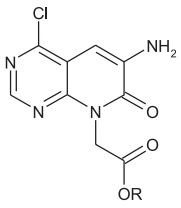
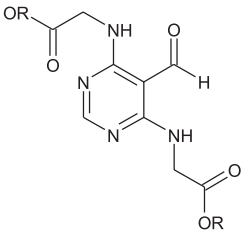


2-5 R = Me (**a**), *t*-Bu (**b**)

Схема 1

Таблиця

Виходи продуктів реакції в залежності від співвідношення реагентів

Мольне співвідношення реагентів	Вихід, %							
								
	2a	**2b**	**3a**	**3b**	**4a**	**4b**	**5a**	**5b**
1 : 1	40	33	38	55	5	-	-	-
1 : 2	11	17	22	12	36	38	2	13
1 : 3	–	–	15	11	45	46	4	24

хроматомас-спектра утворюється в слідових кількостях, тому не була виділена в індивідуальному вигляді.

Таким чином, в результаті взаємодії 4,6-дихлоро-5-формілпіримідину **1** з естерами гліцину в залежності від їх співвідношення утворюються як заміщені альдегіди **2a, b** та **5a, b**, так і продукти їх циклізацій – похідні піроло[2,3-*d*]піримідину **3a, b** та піридо[2,3-*d*]піримідину **4a, b**. Такий перебіг перетворень, ймовірно, пов'язаний з наявністю рухливого атома хлору та реакційноздатної альдегідної групи. Слід зазначити, що подальша взаємодія 6-амінозаміщеного 4-хлоропіримідин-5-карбальдегіду **2b** з *трет*-бутилгліцинатом у метанолі в присутності триетиламіну приводить, очевидно, до продукту реакції Кньовенагеля, схильного до внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням 6-аміно-4-хлоро-7-оксопіридо[2,3-*d*]піримідин-8(7*H*)-іл)ацетату **4b** (схема 1). В той же час тривале нагрівання **2b** в киплячому ацетонітрилі з надлишком триетиламіну протягом 5 діб не привело до піроло[2,3-*d*]піримідину **3b**.

Отримані похідні піридо[2,3-*d*]піримідину **4a, b** можуть бути перспективними синтонами для подальших цілеспрямованих синтезів потенційних біологічно активних речовин. Відомо, що заміщені піридо[2,3-*d*]піримідин-7-они є селективними інгібіторами EGFR кінази [13-16], циклінзалежної кінази (CDK4) [17-18] та РАК кінази [19]. Крім того, деякі піридо[2,3-*d*]піримідин-7-они виявились ефективними в лікуванні гепатиту С [20], діабету другого типу [21], а також проявили протипухлинну [22] і антипроліферативну [23] активність.

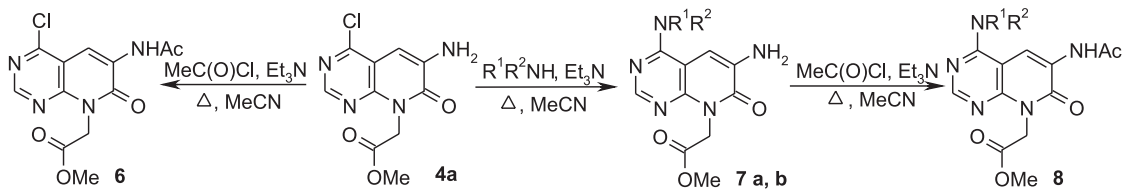
Наявність аміногрупи та атома хлору в сполуках **4a, b** відкриває можливості для синтезу ряду нових похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону. На прикладі метил 6-аміно-4-хлоро-7-оксопіридо[2,3-*d*]піримідин-8(7*H*)-іл)ацетату **4a** продемонстровано, що за допомогою реакцій ацетилювання та нуклеофільного заміщення атома хлору з високими виходами можуть бути одержані заміщені піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-они **6-8** (схема 2).

Склад і будова синтезованих сполук підтверджені результатами елементного аналізу, а також даними хроматомас-спектрів та спектрів ЯМР ^{1}H (^{13}C).

Таким чином, реакцією 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду з метил- та *трет*-бутилгліцинатами отримані похідні піроло[2,3-*d*]піримідину та піридо[2,3-*d*]піримідину, виявлені особливості взаємодії в залежності від співвідношення реагентів реакції, а також розглянуті можливості подальших модифікацій невідомих раніше 6-аміно-4-хлоропіридо[2,3-*d*]піримідин7-онів.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^{1}H (400 МГц) отримані на приладі Varian Unity plus 400, ЯМР ^{13}C (125 МГц) записані на Bruker Avance DRX 500 в розчині DMSO-d_6 чи $CDCl_3$. Хімічні зсуви наведені відносно ТМС (внутрішній стандарт). Хроматомас-спектри записані



R^1R^2N = MeNH (**7a**); morpholin-4-yl (**7b**).

Схема 2

з використанням рідинної хроматомас-спектрометричної системи на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, оснащеним діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL; метод іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI), діапазон сканування – m/z 80-1000. Контроль за перебігом реакції здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, UV-254.

Взаємодія 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду 1 з естерами гліцину (загальна методика). До суміші 1 г (5,65 ммоль) альдегіду **1** і 5,65 ммоль (чи 11,30 ммоль, 16,95 ммоль) гідрохлориду естеру гліцину в 20 мл MeOH додали 11,30 ммоль (чи 16,95 ммоль, 22,60 ммоль) Et_3N. Реакційну масу перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 год. Розчинник видаляли під вакуумом, залишок очищали хроматографічним розділенням на колонці із силікагелем (елюент $CHCl_3$: MeOH 9 : 1) і перекристалізовували з MeCN.

Метил *N*-(6-хлоро-5-формілпіримідин-4-іл) гліцинат (2a). Т. пл. – 121-123 °С. ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м. ч. (*J*, Гц): 3,79 с (3H, OCH_3), 4,35 д (2H, *J* = 5,2, CH_2), 8,43 с (1H, H-2), 9,46-9,51 м (1H, NH), 10,40 с (1H, CH=O). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м. ч.: 42,6 (CH_2), 52,4 (OCH_3), 108,6 (C), 161,0 (C), 161,1 (CH), 165,2 (C), 169,3 (C=O), 191,0 (CH=O). MS, m/z ($I_{відн.}$, %): 230 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 41,90; H 3,56; Cl 15,38; N 18,24. $C_8H_8ClN_3O_3$. Розраховано, %: C 41,85; H 3,51; Cl 15,44; N 18,30.

***Трет*-бутил *N*-(6-хлоро-5-формілпіримідин-4-іл)гліцинат (2b).** Т. пл. – 137-139 °С. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч. (*J*, Гц): 1,40 с (9H, $C(CH_3)_3$), 4,20 д (2H, *J* = 5,6, CH_2), 8,48 с (1H, H-2), 9,39-9,45 м (1H, NH), 10,28 с (1H, CH=O). ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч.: 28,2 ($3CH_3$), 43,5 (CH_2), 81,8 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 108,1 (C), 160,9 (C), 161,1 (CH), 164,7 (C), 168,6 (C=O), 191,6 (CH=O). MS, m/z ($I_{відн}$, %): 272 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 48,67; H 5,23; Cl 13,01; N 15,42. $C_{11}H_{14}ClN_3O_3$. Розраховано, %: C 48,63; H 5,19; Cl 13,05; N 15,47.

***Цис*-метил 4-хлоро-5-гідрокси-6,7-дигідро-5*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксилат (3a).** Т. пл. – 215-217 °С (з розкл.). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч. (*J*, Гц): 3,69 с (3H, OCH_3), 4,60 д (1H, *J* = 8,4, CH), 5,34 т (1H, *J* = 8,4, CH), 6.22 д (1H, *J* = 5,6, OH), 8,21 с (1H, H-2), 8,38 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч.: 51,7 (OCH_3), 63,1 (NHCH), 68,2 (CHOH), 116,8 (C), 152,8 (C), 159,3 (CH), 167,8 (C), 168,9 (C=O). MS, m/z ($I_{відн.}$, %): 230 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 41,89; H 3,56; Cl 15,41; N 18,24. $C_8H_8ClN_3O_3$. Розраховано, %: C 41,85; H 3,51; Cl 15,44; N 18,30.

***Транс*-метил 4-хлоро-5-гідрокси-6,7-дигідро-5*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксилат (3a).** Т. пл. – 154-156 °С (з розкл.). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч. (*J*, Гц): 3,70 с (3H, OCH_3), 4,23 с (1H, CH), 5,13 д (1H, *J* = 7,2, CH), 6,37 д (1H, *J* = 5,6, OH), 8,25 с (1H, H-2), 8,58 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч.: 52,6 (OCH_3), 66,5 (NHCH), 71,9 (CHOH), 117,0 (C), 153,5 (C), 159,7 (CH), 168,1 (C), 171,4 (C=O). MS, m/z ($I_{відн.}$, %): 230 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 41,91; H 3,55; Cl 15,39; N 18,26. $C_8H_8ClN_3O_3$. Розраховано, %: C 41,85; H 3,51; Cl 15,44; N 18,30.

***Цис-трет*-бутил 4-хлоро-5-гідрокси-6,7-дигідро-5*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксилат (3b).** Т. пл. – 194-196 °С (з розкл.). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч. (*J*, Гц): 1,44 с (9H, $C(CH_3)_3$), 4,42 д (1H, *J* = 7,6, CH), 5,29 т (1H, *J* = 7,6, CH), 6,24 д (1H, *J* = 7,6, OH), 8,18 с (1H, H-2), 8,33 с (1H, NH). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6 + D_2O), δ, м. ч. (*J*, Гц): 1,44 с (9H, $C(CH_3)_3$), 4,40 д (1H, *J* = 8,0, CH), 5,30 д (1H, *J* = 8,0, CH), 8,17 с (1H, H-2). ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч.: 28,2 ($3CH_3$), 63,7 (NHCH), 68,6 (CHOH), 81,6 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 117,4 (C), 153,2 (C), 159,7 (CH), 168,0 (C), 168,2 (C=O). MS, m/z ($I_{відн.}$, %): 272 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 48,69; H 5,23; Cl 12,97; N 15,42. $C_{11}H_{14}ClN_3O_3$. Розраховано, %: C 48,63; H 5,19; Cl 13,05; N 15,47.

***Транс-трет*-бутил 4-хлоро-5-гідрокси-6,7-дигідро-5*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксилат (3b).** Т. пл. – 153-155 °С (з розкл.). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч. (*J*, Гц): 1,43 с (9H, $C(CH_3)_3$), 4,08 с (1H, CH), 5,03 д (1H, *J* = 8,0, CH), 6,33 д (1H, *J* = 8,0, OH), 8,24 с (1H, H-2), 8,54 с (1H, NH). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6 + D_2O), δ, м. ч. (*J*, Гц): 1,38 с (9H, $C(CH_3)_3$), 4,08 д (1H, *J* = 1,6, CH), 5,02 д (1H, *J* = 1,6, CH), 8,19 с (1H, H-2). ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч.: 28,0 ($3CH_3$), 67,5 (NHCH), 71,7 (CHOH), 82,3 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 116,9 (C), 153,5 (C), 159,9 (CH), 168,1 (C), 170,1 (C=O). MS, m/z ($I_{відн.}$, %): 272 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 48,67; H 5,24; Cl 12,99; N 15,43. $C_{11}H_{14}ClN_3O_3$. Розраховано, %: C 48,63; H 5,19; Cl 13,05; N 15,47.

Метил (6-аміно-4-хлоро-7-оксопіридо[2,3-*d*]піримідин-8(7*H*)-іл)ацетат (4a) [24]. Т. пл. – 192-194 °С. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч. (*J*, Гц): 3,65 с (3H, OCH_3), 5,15 с (2H, CH_2), 6,46 ш. с (2H, NH_2), 6,80 с (1H, H-5), 8,54 с (1H, H-2). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч.: 43,2 (CH_2N), 52,7 (CH_3O), 97,4 (CH), 114,7 (C), 140,6 (C), 148,7 (C), 150,7 (CH), 153,3 (C), 158,5 (C=O), 176,5 (C=O). MS, m/z ($I_{відн.}$, %): 269 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 44,78; H 3,35; Cl 13,16; N 20,81. $C_{10}H_9ClN_4O_3$. Розраховано, %: C 44,71; H 3,38; Cl 13,20; N 20,85.

***Трет*-бутил (6-аміно-4-хлоро-7-оксопіридо [2,3-*d*]піримідин-8(7*H*)-іл)ацетат (4b).** Т. пл. – 208-210 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч. (*J*, Гц): 1,39 с (9H, $C(CH_3)_3$), 5,06 с (2H, CH_2), 6,35 ш. с (2H, NH_2), 6,87 с (1H, H-5), 8,56 с (1H, H-2). ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч.: 28,1 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 43,6 (CH_2N), 82,1 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 97,4 (CH), 114,2 (C), 140,8 (C), 148,5 (C), 150,9 (CH), 153,3 (C), 158,6 (C=O),

166,7 (C=O). MS, m/z ($I_{відн.}$, %): 311 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 50,31; H 4,92; Cl 11,36; N 17,98. $C_{13}H_{15}ClN_4O_3$. Розраховано, %: C 50,25; H 4,87; Cl 11,41; N 18,03.

Сполуку **4b** було одержано також іншим методом. До суміші 0,27 г (1 ммоль) альдегіду **2b** та 0,13 г (1 ммоль) гідрохлориду *трет*-бутилового естеру гліцину в 5 мл MeOH додають 0,28 мл (2 ммоль) Et_3N. Реакційну масу перемішують при 20-25 °C протягом 12 год. Осад, що утворився, відфільтровують, перекристалізовують з MeCN. Вихід – 0,19 мг (61 %). Проба змішування зразків, отриманих різними методами, не давала депресії температур плавлення.

4,6-Біс(*трет*-бутоксикарбометил)амінопіримідин-5-карбальдегід (5b). Т. пл. – 108-110 °C (з розкл.). ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч. (*J*, Гц): 1,40 с (18H, 2(CH_3)$_3$), 4,07 д (4H, *J* = 4,4, 2CH_2), 8,06 с (1H, H-2), 8,96 ш. с (2H, 2NH), 10,13 с (1H, C=OH). ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч.: 28,2 (6CH_3), 43,1 (CH_2), 81,1 (2C(CH_3)$_3$), 95,1 (C), 161,4 (CH), 162,3 (C), 169,4 (C=O), 187,9 (C=OH). MS, m/z ($I_{відн.}$, %): 367 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 55,76; H 7,15; N 15,29. $C_{17}H_{26}N_4O_5$. Розраховано, %: C 55,73; H 7,15; N 15,29.

Метил (4-алкіламіно-6-аміно-7-оксопіридо[2,3-*d*]піримідин-8(7*H*)-іл]ацетати 7 a,b. До суміші 0,27 г (1 ммоль) метил (6-аміно-4-хлоро-7-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-іл)ацетату **4a** і 1,1 ммоль відповідного аміну в 5 мл MeCN додали 1,1 ммоль Et_3N. Реакційну масу кип'ятили впродовж 3-5 год. Осад, що утворився, відфільтровували і перекристалізовували з пропан-2-олу.

Метил [6-аміно-4-(метиламіно)-7-оксопіридо[2,3-*d*]піримідин-8(7*H*)-іл]ацетат (7a). Вихід – 0,21 г (81 %). Т. пл. – 222-224 °C. ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч. (*J*, Гц): 2,93 д (3H, *J* = 4,4, CH_3), 3,66 с (3H, OCH_3), 5,12 с (2H, CH_2), 5,59 ш. с (2H, NH_2), 6,93 с (1H, H-5), 7,62-7,65 м (1H, NH), 8,18 с (1H, H-2). ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч.: 27,9 (CH_3), 42,4 (CH_2N), 52,2 (CH_3O), 98,9 (CH), 99,4 (C), 136,3 (C), 145,8 (C), 152,7 (CH), 157,6 (C), 158,2 (C=O), 168,7 (C=O). MS, m/z ($I_{відн.}$, %): 264 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 50,24; H 4,99; N 26,57. $C_{11}H_{13}N_5O_3$. Розраховано, %: C 50,19; H 4,98; N 26,60.

Метил (6-аміно-4-морфолін-4-іл-7-оксопіридо[2,3-*d*]піримідин-8(7*H*)-іл]ацетат (7b). Вихід – 0,25 г (77 %). Т. пл. – 193-195 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч. (*J*, Гц): 3,42-3,46 м (4H, O(CH_2)$_2$ – морфолініл), 3,67 с (3H, OCH_3), 3,75-3,80 м (4H, N(CH_2)$_2$ - морфолініл), 5,15 с (2H, CH_2), 5,80 ш. с (2H, NH_2), 6,80 с (1H, H-5), 8,37 с (1H, H-2). ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч.: 47,7 (CH_2N), 54,7 (N(CH_2)$_2$), 57,4 (OCH_3), 71,2 (O(CH_2)$_2$), 105,5 (CH), 108,5 (C), 120,2 (C), 142,0 (C), 153,5 (CH), 163,2 (C), 166,3 (C=O), 173,8 (C=O). MS, m/z ($I_{відн.}$, %): 320 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 52,69; H 5,41 N 21,87. $C_{14}H_{17}N_5O_4$. Розраховано, %: C 52,66; H 5,37; N 21,93.

Метил [6-(ацетиламіно)-4-хлоро-7-оксопіридо[2,3-*d*]піримідин-8(7*H*)-іл]ацетат (6). Суміш 0,27 г (1 ммоль) піридопіримідину **4a**, 0,14 мл (1,1 ммоль) Et_3N та 0,1 мл (1 ммоль) хлорангідриду оцтової кислоти в 5 мл MeCN та кип'ятять впродовж 2 год. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізовують з пропан-2-олу. Вихід – 0,25 г (82 %). Т. пл. – 174-176 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч. (*J*, Гц): 2,23 с (3H, CH_3), 3,70 с (3H, OCH_3), 5,21 с (2H, CH_2), 8,84 с (1H, H-2), 8,88 с (1H, H-5), 9,93 ш. с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч.: 24,6 (CH_3), 43,5 (CH_2N), 53,0 (OCH_3), 112,5 (C), 113,0 (CH), 131,4 (C), 151,0 (C), 155,2 (CH), 157,6 (C), 158,0 (C=O), 168,3 (C=O), 171,3 (C=O). MS, m/z ($I_{відн.}$, %): 311 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 46,42; H 3,60; Cl 11,37; N 17,98. $C_{12}H_{11}ClN_4O_4$. Розраховано, %: C 46,39; H 3,57; Cl 11,41; N 18,03.

Метил [6-(ацетиламіно)-4-морфолін-4-іл-7-оксопіридо[2,3-*d*]піримідин-8(7*H*)-іл]ацетат (8). Суміш 0,32 г (1 ммоль) піридопіримідину **7b**, 0,14 мл (1,1 ммоль) Et_3N та 0,1 мл (1 ммоль) хлорангідриду оцтової кислоти в 5 мл MeCN та кип'ятили протягом 3 год. Осад, що утворився, відфільтровували та перекристалізовували з пропан-2-олу. Вихід – 0,26 г (72 %). Т. пл. – 217-219 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч. (*J*, Гц): 2,18 с (3H, CH_3), 3,64-3,69 м (7H, OCH_3, O(CH_2)$_2$ – морфолініл), 3,75-3,78 м (4H, N(CH_2)$_2$ – морфолініл), 5,17 с (2H, CH_2), 8,49 с (1H, H-2), 8,77 с (1H, H-5), 9,67 ш. с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6), δ, м. ч.: 24,5 (CH_3), 43,2 (CH_2N), 49,9 (N(CH_2)$_2$), 52,8 (OCH_3), 66,4 (O(CH_2)$_2$), 100,1 (CH), 116,6 (C), 127,0 (C), 151,5 (C), 155,1 (CH), 158,0 (C), 162,7 (C=O), 168,8 (C=O), 170,7 (C=O). MS, m/z ($I_{відн.}$, %): 362 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 53,21; H 5,32; N 19,33. $C_{16}H_{19}N_5O_5$. Розраховано, %: C 53,18; H 5,30; N 19,38.

Висновки

Встановлено, що взаємодія 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду з метил- та *трет*-бутилгліцинатами приводить до *N*-(5-формілпіримідин-4-іл)гліцинатів та невідомих раніше похідних піроло[2,3-*d*]піримідину та піридо[2,3-*d*]піримідину. Показано, що похідні 6-аміно-4-хлоропіридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону можуть бути перспективними синтонами для подальших синтезів потенційних біологічно активних речовин.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Synthesis of 1,4–disubstituted pyrazolo[3,4–*d*]pyrimidines from 4,6–dichloropyrimidine–5–carboxaldehyde : Insights into selectivity and reactivity / C. Morrill, S. Babu, N. G. Almstead, Y.–C. Moon // Synthesis. – 2013. – Vol. 45, Issue 13. – P. 1791–1806. doi: 10.1055/s–0033–1338862
2. Preparation of 8–aza–7–deazaaristeromycin and –neplanocin A and their 5′–homologs / H. Wang, Y. Zhang, W. Ye, S. W. Schneller // J. Heterocycl. Chem. – 2014. – Vol. 52, Issue 4. – P. 1132–1135. doi: 10.1002/jhet.2137

3. Selective synthesis of 1–substituted 4–chloropyrazolo[3,4–*d*]pyrimidines / S. Babu, C. Morrill, N. G. Almstead, Y.–C. Moon // Org. Lett. – 2013. – Vol. 15, Issue 8. – P. 1882–1885. doi: 10.1021/ol4005382
4. Bisarylureas based on 1*H*–pyrazolo[3,4–*d*]pyrimidine scaffold as novel Pan–RAF inhibitors with potent anti–proliferative activities : Structure–based design, synthesis, biological evaluation and molecular modelling studies / Y. Fu, Y. Wang, S. Wan et al. // Molecules. – 2017. – Vol. 22, Issue 4. – 542 p. doi: 10.3390/molecules22040542
5. Expanding the diversity of allosteric Bcr–Abl inhibitors / X. Deng, B. Okram, Q. Ding et al. // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53, Issue 19. – P. 6934–6946. doi: 10.1021/jm100555f
6. Identification of purines and 7–deazapurines as potent and selective type I inhibitors of Troponin I–Interacting kinase (TNNI3K) / B. G. Lawhorn, J. Philp, Y. Zhao et al. // J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 58, Issue 18. – P. 7431–7448. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00931
7. Design, synthesis and evaluation of pyrrolo[2,3–*d*]pyrimidine–phenylamide hybrids as potent Janus kinase 2 inhibitors / T. Wang, X. Liu, M. Hao et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2016. – Vol. 26, Issue 12. – P. 2936–2941. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.04.027
8. Synthesis of Janus type nucleoside analogues and their preliminary bioactivity / H. Z.Yang, M. Y. Pan, D. W. Jiang, Y. He // Org. Biomol. Chem. – 2011. – Vol. 9, Issue 5. – 1516 p. doi: 10.1039/c0ob00495b
9. Design and synthesis of novel pyrimido[4,5–*b*]azepine derivatives as HER2/EGFR dual inhibitors / Y. Kawakita, M. Seto, T. Ohashi et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – Vol. 21, Issue 8. – P. 2250–2261. doi: 10.1016/j.bmc.2013.02.014
10. Synthesis of 7–alkyl–4–amino–7*H*–pyrrolo–[2,3–*d*]pyrimidine–6–carboxylic acids / E. V. Verves, A. V. Kucher, L. V. Muzychka, O. B. Smolii // Chem. Heterocycl. Compd. – 2013. – Vol. 48, Issue 12. – P. 1844–1852. doi: 10.1007/s10593–013–1218–0
11. Synthesis of new 4–amino–substituted 7–iminopyrido[2,3–*d*]pyrimidines / A. N. Zinchenko, L. V. Muzychka, I. I. Biletskii, O. B. Smolii // Chem. Heterocycl. Compd. – 2017. – Vol. 53, Issue 5. – P. 589–596. doi: 10.1007/s10593–017–2096–7
12. Synthesis of novel 8,9–dihydro–5*H*–pyrimido[4,5–*e*][1,4]diazepin–7(6*H*)–ones / J. Xiang, D. Wen, H. Xie et al. // J. Comb. Chem. – 2010. – Vol. 12, Issue 4. – P. 503–509. doi: 10.1021/cc100039w
13. Investigating molecular dynamics–guided lead optimization of EGFR inhibitors / M. J. Lavecchia, R. P. Bellacasa et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2016. – Vol. 24, Issue 4. – P. 768–778. doi: 10.1016/j.bmc.2015.12.046
14. Oxopyrido[2,3–*d*]pyrimidines as covalent L858R/T790M mutant selective Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) inhibitors / R. P. Wurz, L. H. Pettus, K. Ashton et al. // ACS Med. Chem. Lett. – 2015. – Vol. 6, Issue 9. – P. 987–992. doi: 10.1021/acsmedchemlett.5b00193
15. C5–substituted pyrido[2,3–*d*]pyrimidin–7–ones as highly specific kinase inhibitors targeting the clinical resistance–related $EGFR^{T790M}$ mutant / T. Xu, T. Peng, X. Ren et al. // Med. Chem. Commun. – 2015. – Vol. 6, Issue 9. – P. 1693–1697. doi: 10.1039/C5MD00208G
16. A structure–guided optimization of pyrido[2,3–*d*]pyrimidin–7–ones as selective inhibitors of $EGFR^{L858R/T790M}$ mutant with improved pharmacokinetic properties / L. Yu, M. Huang, T. Xu et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 126. – P. 1107–1117. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.12.006
17. Discovery of a Potent and Selective Inhibitor of Cyclin–Dependent Kinase 4/6 / P. L. Toogood, P. J. Harvey, J. T. Repine et al. // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48, Issue 7. – P. 2388–2406. doi: 10.1021/jm049354h
18. Discovery of 8–Cyclopentyl–2–[4–(4–methyl–piperazin–1–yl)–phenylamino]–7–oxo–7,8–dihy dro–pyrido[2,3–*d*]pyrimidine–6–carbonitrile (7x) as a Potent Inhibitor of Cyclin–Dependent Kinase 4 (CDK4) and AMPK–Related Kinase 5 (ARKS) / M. V. R. Reddy, B. Akula, S. C. Cosenza et al. // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57, Issue 3. – P. 578–599. doi: 10.1021/jm401073p
19. Chemically diverse Group I p21–activated kinase (PAK) inhibitors impart acute cardiovascular toxicity with a narrow therapeutic window / J. Rudolph, L. J. Murray, C. O. Ndubaku et al. // J. Med. Chem. – 2016. – Vol. 59, Issue 11. – P. 5520–5541. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00638
20. Design, synthesis and biological evaluation of pyrido[2,3–*d*]pyrimidin–7–(8*H*)–ones as HCV inhibitors / M. Camarasa, R. Puig de la Bellacasa, À. L. González et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – Vol. 115. – P. 463–483. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.03.055
21. Novel compounds reducing IRS–1 serine phosphorylation for treatment of diabetes / L. Simon–Szabó, M. Kokas, Z. Greff et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2016. – Vol. 26, Issue 2. – P. 424–428. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.11.099
22. Structure–based design, SAR analysis and antitumor activity of PI3K/mTOR dual inhibitors from 4–methylpyridopyrimidinone series / H. Cheng, J. E. Hoffman, P. T. Le et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 23, Issue 9. – P. 2787–2792. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.02.020
23. 4–Amino–2–arylamino–6–(2,6–dichlorophenyl)–pyrido[2,3–*d*]pyrimidin–7–(8*H*)–ones as BCR kinase inhibitors for B lymphoid malignancies / R. Puig de la Bellacasa, G. Roué, P. Balsas et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 86. – P. 664–675. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.09.018
24. Synthesis and biological evaluation of novel amino–substituted derivatives of pyrido[2,3–*d*]pyrimidine as inhibitors of protein kinase CK2 / A. N. Zinchenko, L. V. Muzychka, O. B. Smolii et al. // Biopolym. Cell. – 2017. – Vol. 33, Issue 5. – P. 367–378. doi: 10.7124/bc.000960

References

1. Morrill, C., Babu, S., Almstead, N. G., Moon. Y.–C. (2013). Synthesis of 1,4–disubstituted pyrazolo[3,4–*d*]pyrimidines from 4,6–dichloropyrimidine–5–carboxaldehyde: Insights into selectivity and reactivity. *Synthesis, 45 (13),* 1791–1806. doi: 10.1055/s–0033–1338862
2. Wang, H., Zhang, Y., Ye, W., Schneller, S. W. (2014). Preparation of 8–Aza–7–deazaaristeromycin and –neplanocin A and Their 5′–Homologs. *Journal of Heterocyclic Chemistry, 52 (4),* 1132–1135. doi: 10.1002/jhet.2137
3. Babu, S., Morrill, C., Almstead, N. G., Moon, Y.–C. (2013). Selective Synthesis of 1–Substituted 4–Chloropyrazolo[3,4–d]pyrimidines. *Organic Letters, 15 (8),* 1882–1885. doi: 10.1021/ol4005382
4. Fu, Y., Wang, Y., Wan, S., Li, Z., Wang, G., Zhang, J., Wu, X. (2017). Bisarylureas Based on 1H–Pyrazolo[3,4–d]pyrimidine Scaffold as Novel Pan–RAF Inhibitors with Potent Anti–Proliferative Activities: Structure–Based Design, Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modelling Studies. *Molecules, 22 (4),* 542. doi: 10.3390/molecules22040542
5. Deng, X., Okram, B., Ding, Q., Zhang, J., Choi, Y., Adrián, F. J., Gray, N. S. (2010). Expanding the Diversity of Allosteric Bcr–Abl Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry, 53 (19),* 6934–6946. doi: 10.1021/jm100555f
6. Lawhorn, B. G., Philp, J., Zhao, Y., Louer, C., Hammond, M., Cheung, M., Kallander, L. S. (2015). Identification of Purines and 7–Deazapurines as Potent and Selective Type I Inhibitors of Troponin I–Interacting Kinase (TNNI3K). *Journal of Medicinal Chemistry, 58 (18),* 7431–7448. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00931
7. Wang, T., Liu, X., Hao, M., Qiao, J., Ju, C., Xue, L., Zhang, C. (2016). Design, synthesis and evaluation of pyrrolo[2,3– d]pyrimidine–phenylamide hybrids as potent Janus kinase 2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 26 (12),* 2936–2941. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.04.027
8. Yang, H.–Z., Pan, M.–Y., Jiang, D.–W., He, Y. (2011). Synthesis of Janus type nucleoside analogues and their preliminary bioactivity. *Organic & Biomolecular Chemistry, 9 (5),* 1516. doi: 10.1039/c0ob00495b
9. Kawakita, Y., Seto, M., Ohashi, T., Tamura, T., Yusa, T., Miki, H., Ishikawa, T. (2013). Design and synthesis of novel pyrimido[4,5– b]azepine derivatives as HER2/EGFR dual inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, 21 (8),* 2250–2261. doi: 10.1016/j.bmc.2013.02.014
10. Verves, E. V., Kucher, A. V., Muzychka, L. V., Smolii, O. B. (2013). Synthesis of 7–alkyl–4–amino–7H–pyrrolo–[2,3–d]pyrimidine–6–carboxylic acids. *Chemistry of Heterocyclic Compounds, 48 (12),* 1844–1852. doi: 10.1007/s10593–013–1218–0
11. Zinchenko, A. N., Muzychka, L. V., Biletskii, I. I., Smolii, O. B. (2017). *Synthesis of new 4–amino–substituted 7–iminopyrido[2,3–d]pyrimidines. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 53 (5),* 589–596. doi: 10.1007/s10593–017–2096–7
12. Xiang, J., Wen, D., Xie, H., Dang, Q., Bai, X. (2010). Synthesis of Novel 8,9–Dihydro–5H–pyrimido[4,5–e][1,4]diazepin–7(6H)–ones. *Journal of Combinatorial Chemistry, 12 (4),* 503–509. doi: 10.1021/cc100039w

13. Lavecchia, M. J., Puig de la Bellacasa, R., Borrell, J. I., Cavasotto, C. N. (2016). Investigating molecular dynamics–guided lead optimization of EGFR inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, 24 (4),* 768–778. doi: 10.1016/j.bmc.2015.12.046
14. Wurz, R. P., Pettus, L. H., Ashton, K., Brown, J., Chen, J. J., Herberich, B., Tasker, A. S. (2015). Oxopyrido[2,3–d]pyrimidines as Covalent L858R/T790M Mutant Selective Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters, 6 (9),* 987–992. doi: 10.1021/acsmedchemlett.5b00193
15. Xu, T., Peng, T., Ren, X., Zhang, L., Yu, L., Luo, J., Ding, K. (2015). C5–substituted pyrido[2,3–d]pyrimidin–7–ones as highly specific kinase inhibitors targeting the clinical resistance–related EGFRT790M mutant. *MedChemComm, 6 (9),* 1693–1697. doi: 10.1039/c5md00208g
16. Yu, L., Huang, M., Xu, T., Tong, L., Yan, X., Zhang, Z., Lu, X. (2017). A structure–guided optimization of pyrido[2,3– d]pyrimidin–7–ones as selective inhibitors of EGFR L858R/T790M mutant with improved pharmacokinetic properties. *European Journal of Medicinal Chemistry, 126,* 1107–1117. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.12.006
17. Toogood, P. L., Harvey, P. J., Repine, J. T., Sheehan, D. J., VanderWel, S. N., Zhou, H., Fry, D. W. (2005). Discovery of a Potent and Selective Inhibitor of Cyclin–Dependent Kinase 4/6. *Journal of Medicinal Chemistry, 48 (7),* 2388–2406. doi: 10.1021/jm049354h
18. Reddy, M. V. R., Akula, B., Cosenza, S. C., Athuluridivakar, S., Mallireddigari, M. R., Pallela, V. R., Reddy, E. P. (2014). Discovery of 8–Cyclopentyl–2–[4–(4–methyl–piperazin–1–yl)–phenylamino]–7–oxo–7,8–dihydro–pyrido[2,3–d]pyrimidine–6–carbonitrile (7x) as a Potent Inhibitor of Cyclin–Dependent Kinase 4 (CDK4) and AMPK–Related Kinase 5 (ARK5). *Journal of Medicinal Chemistry, 57 (3),* 578–599. doi: 10.1021/jm401073p
19. Rudolph, J., Murray, L. J., Ndubaku, C. O., O'Brien, T., Blackwood, E., Wang, W., Zhong, Y. (2016). Chemically Diverse Group I p21–Activated Kinase (PAK) Inhibitors Impart Acute Cardiovascular Toxicity with a Narrow Therapeutic Window. *Journal of Medicinal Chemistry, 59 (11),* 5520–5541. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00638
20. Camarasa, M., Puig de la Bellacasa, R., González, À. L., Ondoño, R., Estrada, R., Franco, S., Borrell, J. I. (2016). Design, synthesis and biological evaluation of pyrido[2,3–d]pyrimidin–7–(8H)–ones as HCV inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry, 115*, 463–483. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.03.055
21. Simon–Szabó, L., Kokas, M., Greff, Z., Boros, S., Bánhegyi, P., Zsákai, L., Kéri, G. (2016). Novel compounds reducing IRS–1 serine phosphorylation for treatment of diabetes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 26 (2),* 424–428. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.11.099
22. Cheng, H., Hoffman, J. E., Le, P. T., Pairish, M., Kania, R., Farrell, W., Rahavendran, S. V. (2013). Structure–based design, SAR analysis and antitumor activity of PI3K/mTOR dual inhibitors from 4–methylpyridopyrimidinone series. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 23 (9),* 2787–2792. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.02.020
23. Puig de la Bellacasa, R., Roué, G., Balsas, P., Pérez–Galán, P., Teixidó, J., Colomer, D., Borrell, J. I. (2014). 4–Amino–2–arylamino–6–(2,6–dichlorophenyl)–pyrido[2,3–d]pyrimidin–7–(8H)–ones as BCR kinase inhibitors for B lymphoid malignancies. *European Journal of Medicinal Chemistry, 86,* 664–675. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.09.018
24. Zinchenko, A. N., Muzychka, L. V., Smolii, O. B., Bdzhola, V. G., Protopopov, M. V., Yarmoluk, S. M. (2017). Synthesis and biological evaluation of novel amino–substituted derivatives of pyrido[2,3–d]pyrimidine as inhibitors of protein kinase CK2. *Biopolymers and Cell, 33 (5),* 367–378. doi: 10.7124/bc.000960

Надійшла до редакції 06.02.2018 р.