

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

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії імені В. П. Кухаря НАН України, Україна
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: smolii@bpci.kiev.ua

Піридо[2,3-*d*]піримідин-7-они: синтез та біологічні властивості

В огляді узагальнено та систематизовано дані останніх двадцяти років щодо методів одержання та біологічних властивостей піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів – перспективних об'єктів органічної та фармацевтичної хімії. Розглянуто два основних підходи до формування піридо[2,3-*d*]піримідинової системи. До першого з них відносяться циклізації заміщених піридинів, що містять функціональні групи в положеннях 2 та 3 гетероциклічного кільця. Другий підхід базується на формуванні біциклічної системи за рахунок добудови піридинового фрагменту до піримідинового кільця. Розроблені методи дозволяють вводити до складу піридо[2,3-*d*]піримідинової системи різні функціональні групи та ароматичні замісники, а також одержувати більшість цільових продуктів з високими виходами. Запропоновано ефективні трікомпонентні однореакторні синтетичні підходи до формування піридинового кільця за участі функціоналізованих піримідинів та сполук з активною метиленовою групою. Аналіз літературних даних показав, що до числа найбільш поширених вихідних реагентів слід віднести функціонально заміщені піримідини, структурна модифікація яких є корисною для подальшого анелювання піридинового циклу. Значну увагу приділено біологічним властивостям піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів. Показано перспективність використання похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону як інгібіторів тирозинкіназ. Дані біологічної дії похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону свідчать про доцільність пошуку нових біологічно активних сполук в ряду піридопіримідинів.

Ключові слова: піридо[2,3-*d*]піримідин-7-они; функціоналізовані піримідини та піридини; циклізації; внутрішньомолекулярні циклоконденсації; інгібітори кіназ

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

*V. P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine*

Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones: synthesis and biological properties

The review summarizes and systematizes data of the last twenty years on the synthetic methods and biological properties of pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones, promising objects of organic and pharmaceutical chemistry. Two main approaches to the formation of the pyrido[2,3-*d*]pyrimidine system are considered. The first of them involves the cyclization of substituted pyridines containing functional groups in positions 2 and 3 of the heterocyclic ring. The second approach is based on the formation of a bicyclic system by adding a pyridone moiety to the pyrimidine ring. The methods developed allow to introduce various functional groups and aromatic substituents into the pyrido[2,3-*d*]pyrimidine system, as well as to obtain most of the target products with high yields. The effective three-component one-pot synthetic approaches to the formation of pyridine ring with the participation of functionalized pyrimidines and compounds with an active methylene group have been proposed. The analysis of the literature has shown that functionalized pyrimidines are the most common starting reagents, which structural modification is useful for the further annelation of the pyridine cycle. Much attention is paid to the biological properties of pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones. The prospect of using pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one derivatives as tyrosine kinase inhibitors has been shown. Data on the biological effects of pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one derivatives indicate the possibility of detecting new biologically active compounds among pyridopyrimidines.

Key words: pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones; functionalized pyrimidines and pyridines; cyclization; intramolecular cyclocondensation; kinase inhibitors

A. H. Zinchenko, L. V. Muzychka, O. B. Smolii

Институт биоорганической химии и нефтехимии имени В. П. Кухаря НАН Украины, Украина

Пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-оны: синтез и биологические свойства

В обзоре обобщены и систематизированы данные последних двадцати лет по методам получения и биологическим свойствам пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-онов – перспективных объектов органической и фармацевтической химии. Рассмотрены два основных подхода к формированию пиридо[2,3-*d*]пиримидиновой системы. К первому из них относятся циклизации замещенных пиридинов, содержащих функциональные группы в положениях 2 и 3 гетероциклического кольца. Второй подход основывается на формировании бициклической системы за счет достраивания пиридинового фрагмента к пиримидиновому кольцу. Разработанные методы позволяют вводить в состав пиридо[2,3-*d*]пиримидиновой системы различные функциональные группы и ароматические заместители, а также получать большинство целевых продуктов с высокими выходами. Предложены эффективные трехкомпонентные однореакторные синтетические подходы к формированию пиридинового кольца с участием функционализированных пиримидинов и соединений с активной метиленовой группой. Анализ литературных данных показал, что к числу наиболее распространенных исходных реагентов следует отнести функционально замещенные пиримидины, структурная модификация которых перспективна для дальнейшего анелирования пиридинового цикла. Значительное внимание уделено биологическим свойствам пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-онов. Показана перспективность использования производных пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-она как ингибиторов тирозинкиназ. Данные о биологической активности производных пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-она свидетельствуют о целесообразности поиска новых биологически активных соединений в ряду пиридопиримидинов.

Ключевые слова: пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-оны; функционализированные пиримидины и пиридини; циклизации; внутримолекулярные циклоконденсации; ингибиторы киназ

Інтенсивні дослідження в хімії похідних піридо[2,3-*d*]піримідину впродовж останнього десятиріччя привели до одержання цілого ряду сполук, які становлять інтерес для медицини та фармакології. Особлива увага науковців до піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів зумовлена широким спектром їх біологічної дії. Серед 2-амінозаміщених похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону знайдено сильні селективні інгібітори Abl кінази (*PD173955*) [1, 2] та p38 MAP кінази (*Pamapimod*) [3, 4], які є ефективними в лікуванні аутоімунних захворювань та злоякісних новоутворень (рис. 1). Варто також відзначити *Palbociclib* – перший селективний інгібітор циклін-залежних кіназ CDK4/6, затверджений в США та Європі у 2017 році для лікування раку молочної залози [5–7].

Слід зазначити, що до цього часу не існує оглядових робіт, в яких би містилися систематизовані дані щодо методів синтезу та властивостей піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів. Проте деякі аспекти їх синтезу та біологічної дії були обговорені в двох оглядових статтях, присвячених похідним піридопіримідину [8, 9].

1. Методи синтезу похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону на основі функціонально заміщених піридонів

Формування біциклічної системи піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону найчастіше здійснюється шляхом циклізацій піридонів, що містять функціональні групи в положеннях 2 і 3 гетероциклічного кільця. Так, 2-аміно-6-оксо-3-ціано-1,6-дигідропіридини **2** під дією формиатної кислоти у присутності сульфатної кислоти в умовах мікрохвильового опромінення перетворюються на відповідні похідні піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **3** з виходами 69–78% (схема 1) [10]. Реагенти **2** отримують циклізацією ціанацетамідів з малонодинітрилом та ароматичними альдегідами.

Аналогічна циклізація з використанням формиатної кислоти була успішно проведена за участі 2-аміно-4-хлоропіридонів **6**, що привело до одержання відповідних 6-фторозаміщених піридо[2,3-*d*]піримідинів **7**, які містять рухливий атом хлору в положенні 5 гетероциклічного кільця (схема 2) [11].

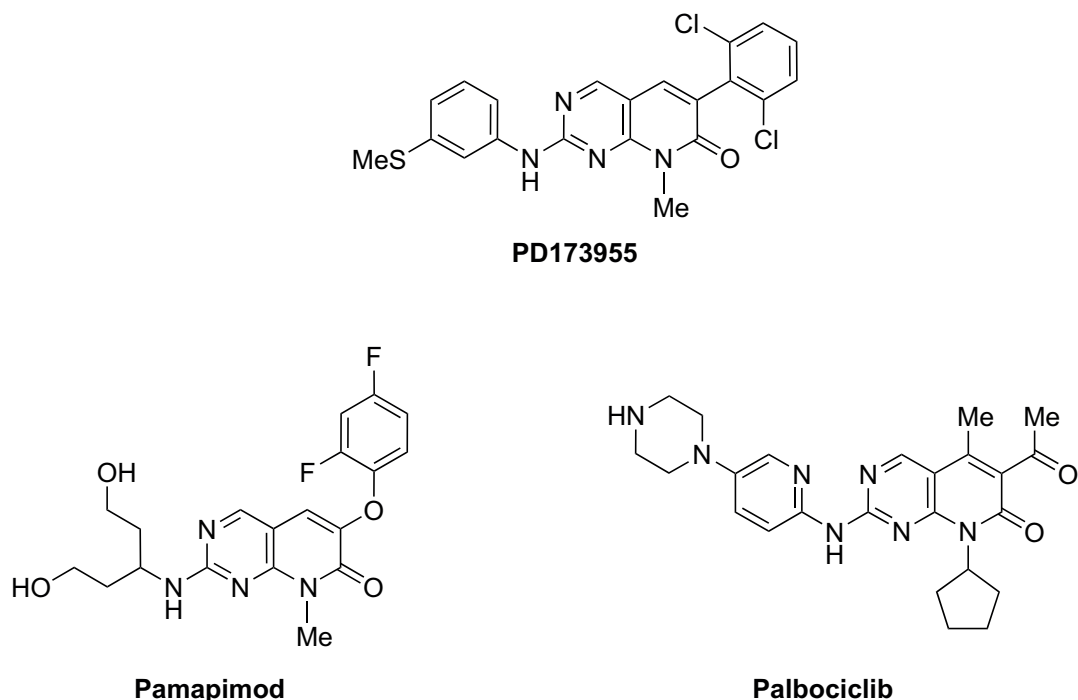
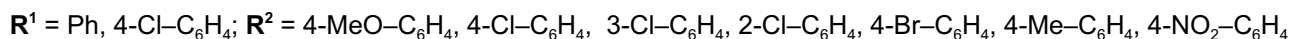
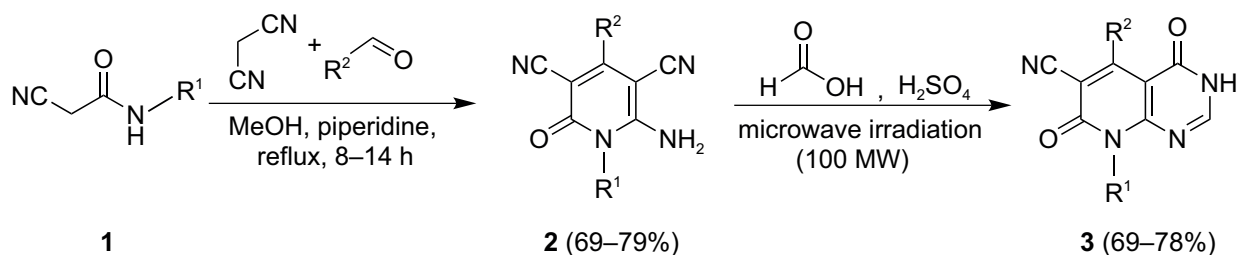


Рис. 1. Біологічно активні піридо[2,3-*d*]піримідин-7-они



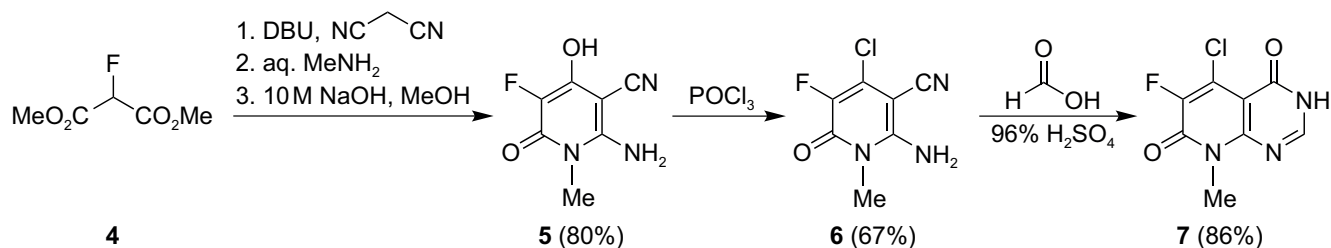


Схема 2

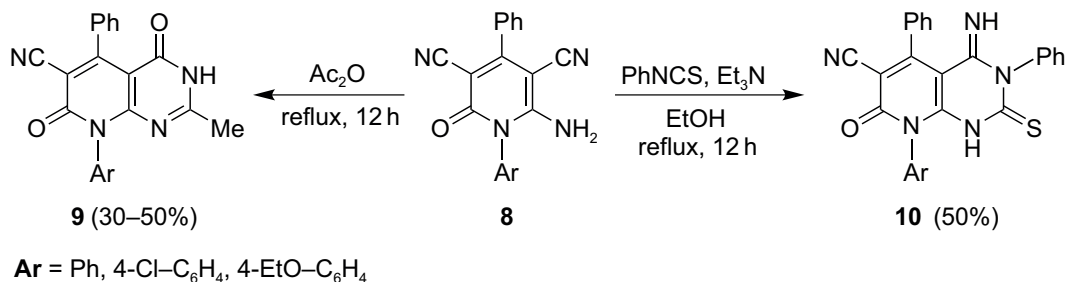


Схема 3

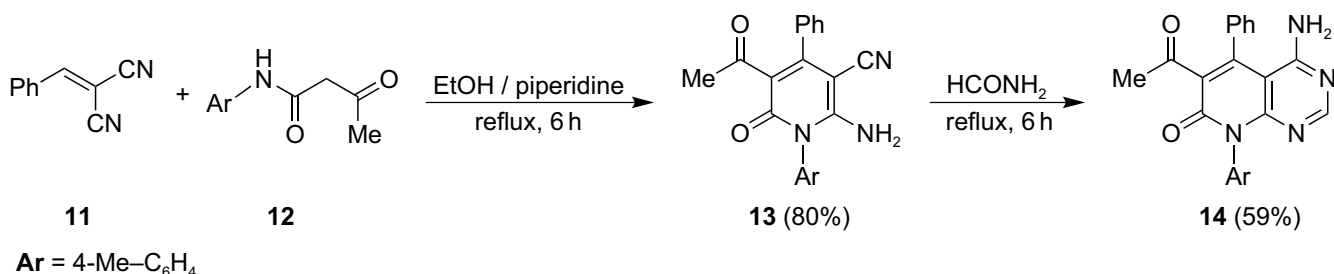


Схема 4

У подібних перетвореннях, які приводять до похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону, замість формиатної кислоти використовують ацетатний ангідрид або фенілізотіоціанат (схема 3) [12, 13].

Використання формаміду виявилось корисним для отримання замічених піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів **14**, які містять ацетильний замісник у положенні 6 гетероциклічної системи (схема 4) [14].

Наявність амідного фрагменту в положенні 3 та аміногрупи в положенні 2 піридонів **16** дозво-

ляє використовувати триетилортоформиат для циклізації з утворенням піримідинового кільця (схема 5) [15].

Інакше відбувається добудова піримідинового кільця при використанні 5-ціано-3-уреїдокарбоніл-1,2-діамінопіридин-6-онів **19**. Ці сполуки схильні до внутрішньомолекулярної циклізації, яка супроводжується відщепленням молекули амоніаку та утворенням урацильного фрагменту (схема 6) [16].

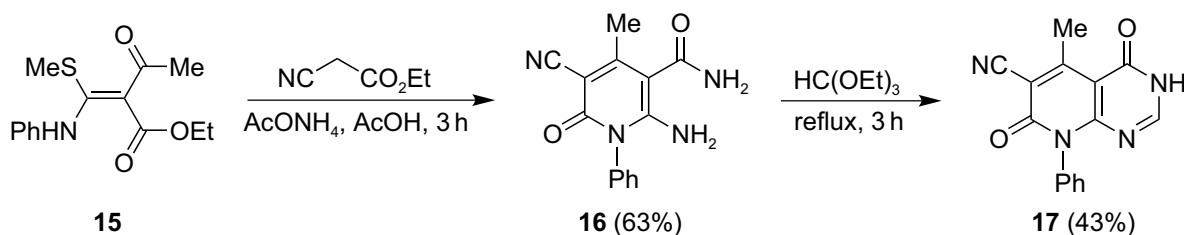


Схема 5

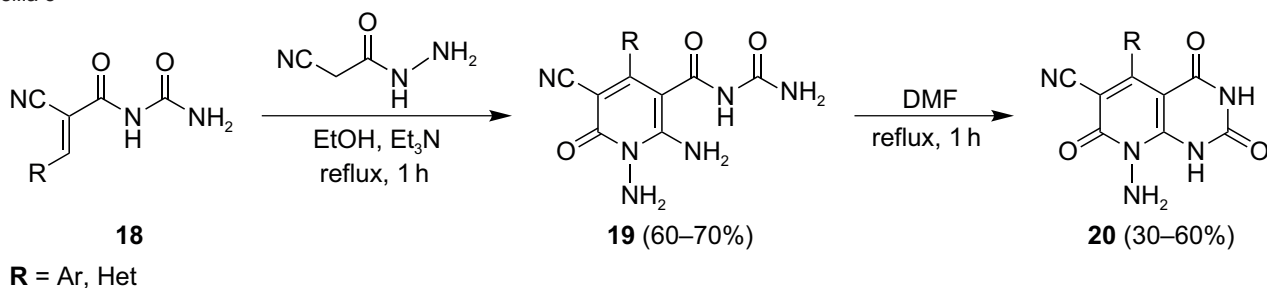


Схема 6

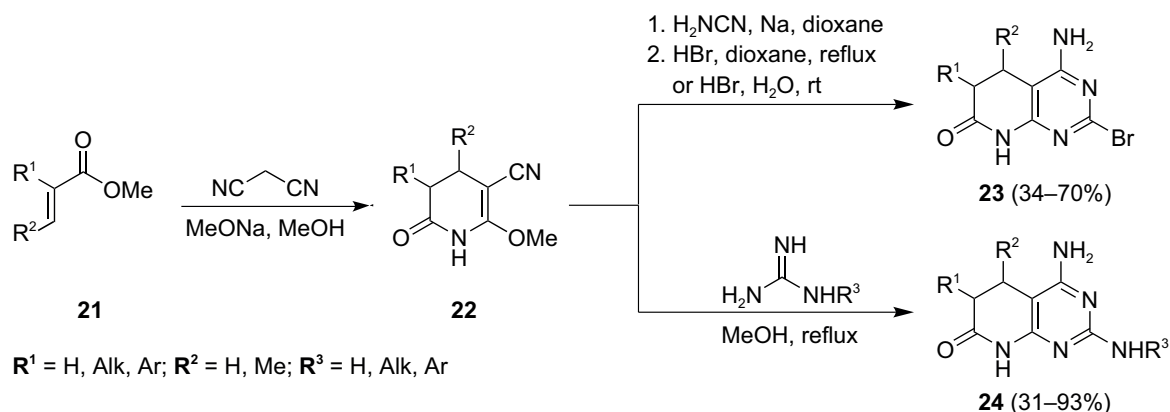


Схема 7

Важливу роль у синтезах піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів відіграють 2-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридин-3-карбонітрили **22**, які при взаємодії з ціанамідом або гуанідинами утворюють відповідні біциклічні сполуки **23**, **24** (схема 7) [17–20].

Таким чином, застосування 2,3-функціонально заміщених піридонів у синтезах похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону виявилось перспективним підходом до введення різноманітних замісників та функціональних груп у різні положення гетероциклічної системи.

2. Методи синтезу піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів на основі функціоналізованих похідних піримідину

Похідні 6-амінопіримідину відіграють важливу роль у синтезах піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів та є ключовими реагентами в побудові біциклічної системи за рахунок добудови піридинового фрагменту до піримідинового кільця.

До найбільш вивчених підходів до синтезу піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів належать циклоконденсації 6-амінозаміщених похідних піримідину з 1,3-дикарбонільними сполуками та естерами ненасичених кислот. Одним із прикладів таких перетворень є взаємодія 6-аміно-1,3-диметилурацилу **25** з естерами маленової кислоти, яка приводить до заміщених 5-гідроксипіридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів **26** [21–23]. Піридо[2,3-*d*]піримідинтриони **27** можна одержати з діазоацетооцевого естеру та 6-аміноурацилу [24] (схема 8).

Ацетооцевий естер та його фторований аналог вступають у реакцію циклізації з 2,4,6-триамінопіримідином та 6-аміно-1,3-диметилурацилом з утворенням 5-метил(трифторометил)піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів **29**, **31** (схема 9) [25, 26].

Для введення алкоксикарбонільних угруповань в ядро піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону найчастіше застосовують циклоконденсації похідних

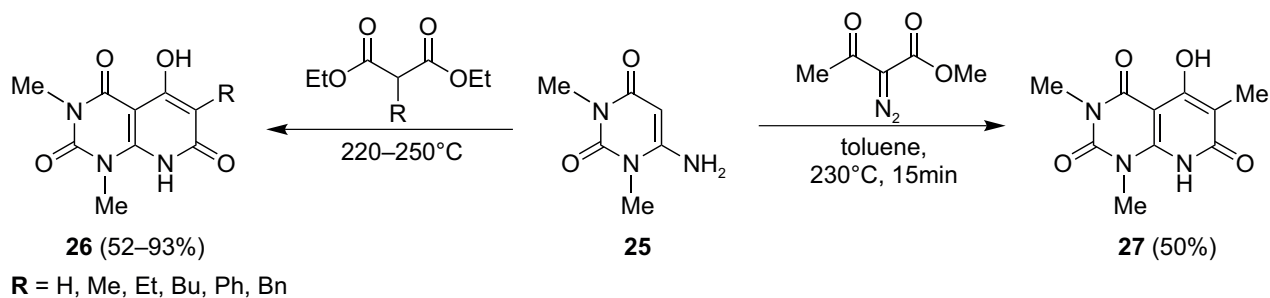


Схема 8

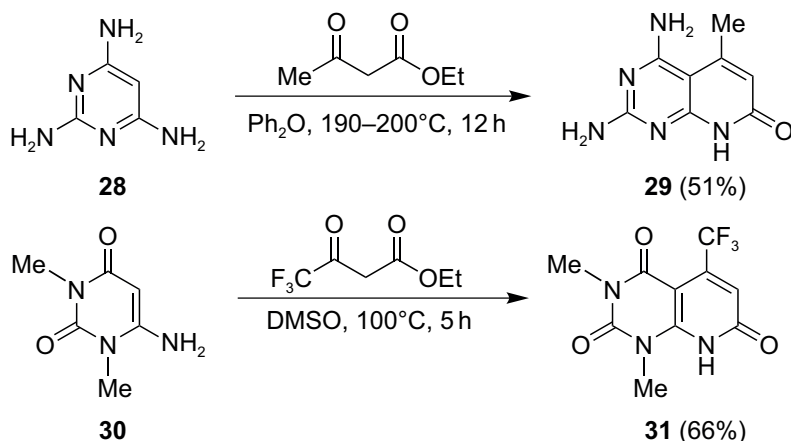


Схема 9

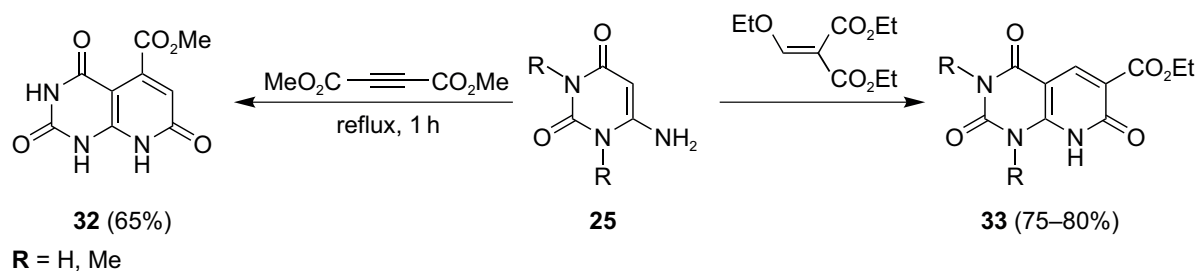


Схема 10

6-аміноурацилу з етоксиметиленамалонатом [27, 28] або з естерами ацетилендикарбонової кислоти [29, 30] (схема 10).

Найбільш розповсюдженим і перспективним підходом до синтезу похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону є циклоконденсація 6-амінопіримідинів, які містять у положенні 5 гетероциклічного кільця альдегідну або нітрильну групи. Реагентами в таких перетвореннях найчастіше є сполуки

з активною метиленовою групою. На схемі 11 показано кілька прикладів трансформацій 4-алкіл(арил)аміно-2-(метилтіо)піримідин-5-карбальдегідів **34** у різноманітні похідні піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **35–40**.

Ключовою стадією таких перетворень є внутрішньомолекулярна циклізація продуктів реакції Кньювенегеля [31–36]. У випадку реакцій Вітігера **34** → **35** [37, 38] та Хорнера–Еммонса **34** → **36**

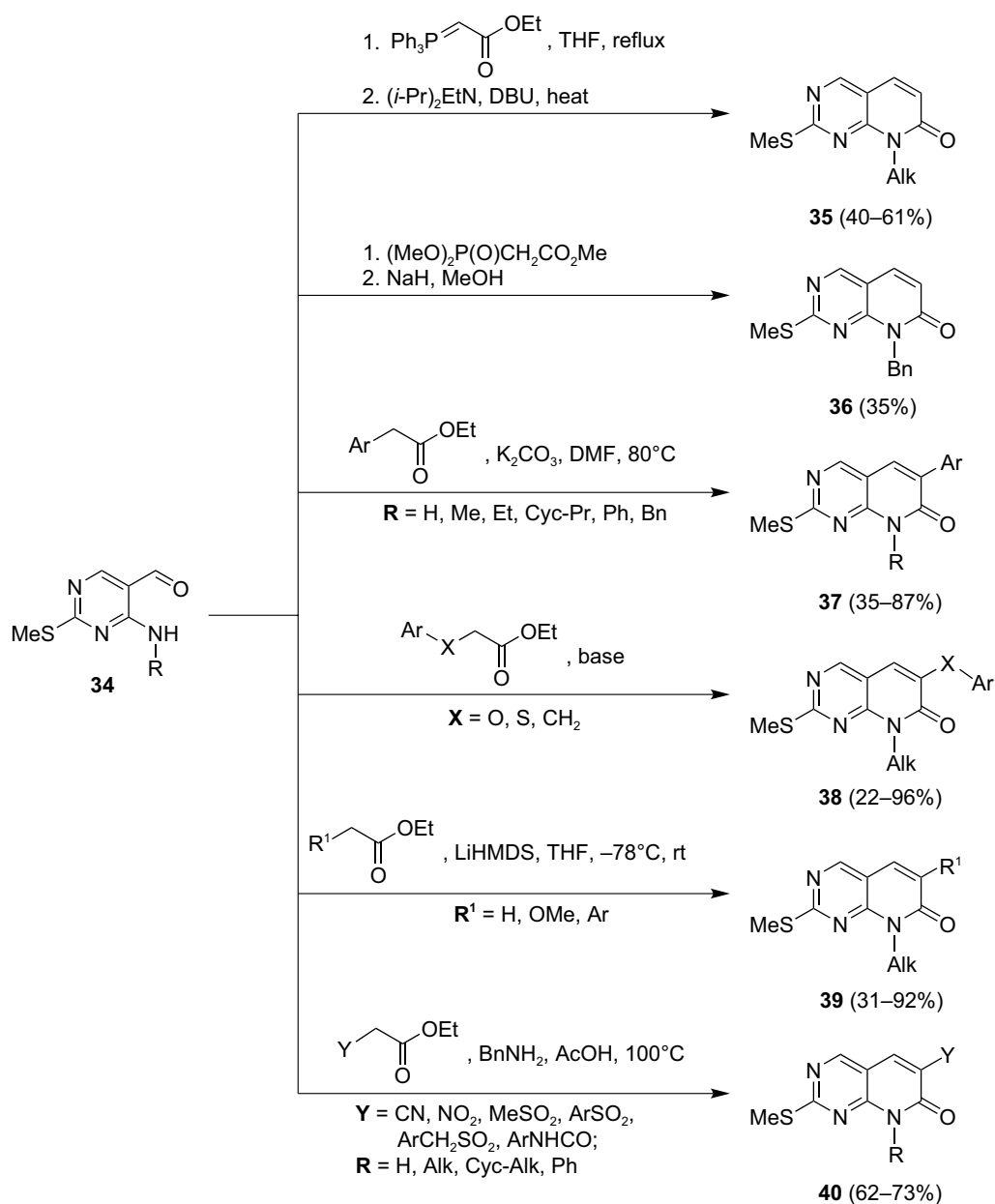


Схема 11

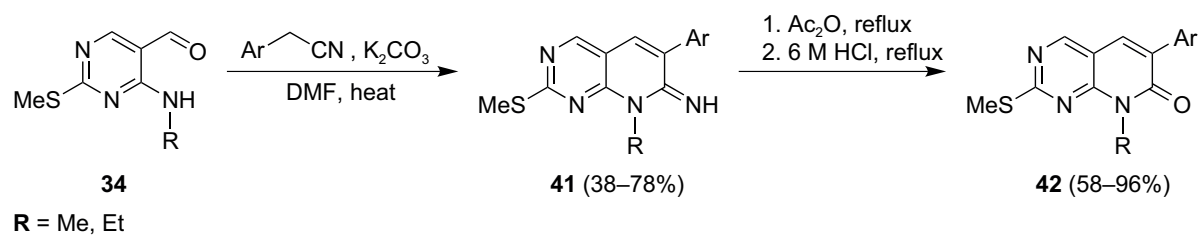


Схема 12

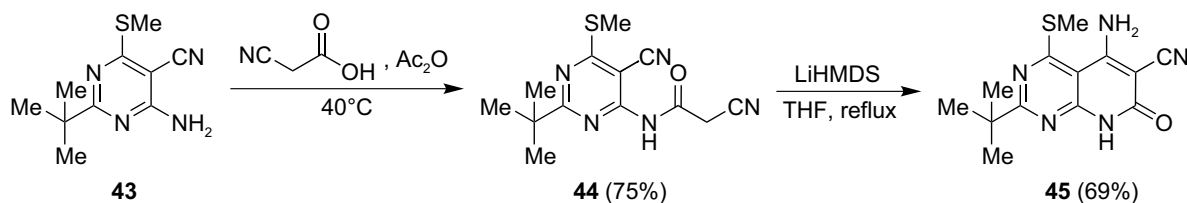


Схема 13

[39–41] продукти конденсації перетворені на піридо[2,3-*d*]піримідин-7-они **35**, **36** кип'ятінням у відповідних розчинниках. Використання для циклоконденсацій біс(триметилсиліл)аміду літію та α -заміщених ацетатів дозволило отримати сполуки **39** з виходами 31–92% [42, 43]. Близькі аналоги сполук **35**, **36** синтезовано з 6-амінозаміщених альдегідів дією ацетатного ангідриду при 160°C в диметилформаміді в умовах мікрохвильового опромінення [44].

Визначаючи роль альдегідів **34** у синтезах піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів, варто також згадати конденсації за участі заміщених ацетонітрилів (схема 12) [45–47]. Перетворення іміногрупи в сполуках **41** на карбонільну не становить особливих труднощів, хоча і додає одну стадію.

Слід також зазначити, що похідні 6-аміно-5-формілурацилу вступають у реакцію конденсації з кислотою Мельдрума з утворенням 6-карбоксизаміщених похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону [48].

До перспективних синтезів похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів належать також конден-

сації 6-аміно-5-ціанопіримідинів **43** з ціаноацетатною кислотою [49] (схема 13). За допомогою даного підходу можна отримати сполуки **45**, перспективні для подальших модифікацій гетероциклічної системи.

Конденсацією 4-(метилтіо)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-карбонітрилу **46** з ароматичними 4-галогеновмісними анілінами синтезовано амінозаміщені піримідини **47**, при подальшій взаємодії яких з малоновою кислотою внутрішньомолекулярною циклізацією отримано піридо[2,3-*d*]піримідин-7-они **48** [50, 51].

Ще одним ефективним методом синтезу похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону є внутрішньомолекулярні циклізації 2-алкіл(арил)піримідинів, які містять у положенні 5 гетероциклічного кільця залишок пропіонової кислоти (схема 15) [52, 53].

5-Заміщені похідні піримідину **53**, утворені з амінопіримідинів **52** та бромометилакрилату, схильні до внутрішньомолекулярних циклізацій з одержанням 5-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів **54** (схема 16) [54].

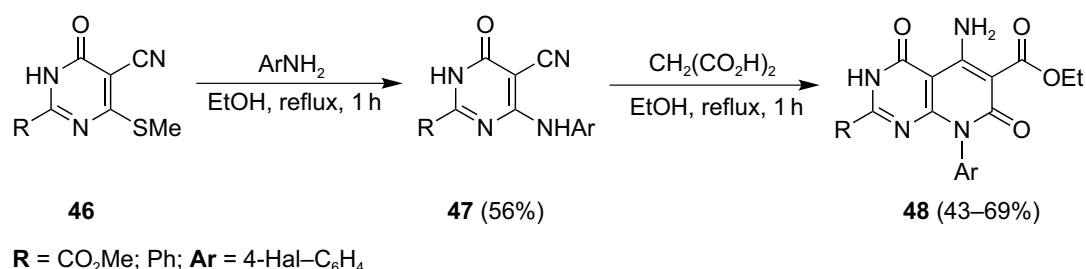


Схема 14

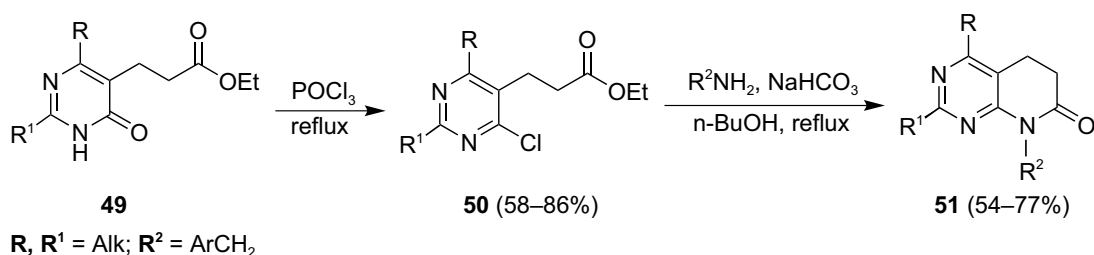


Схема 15

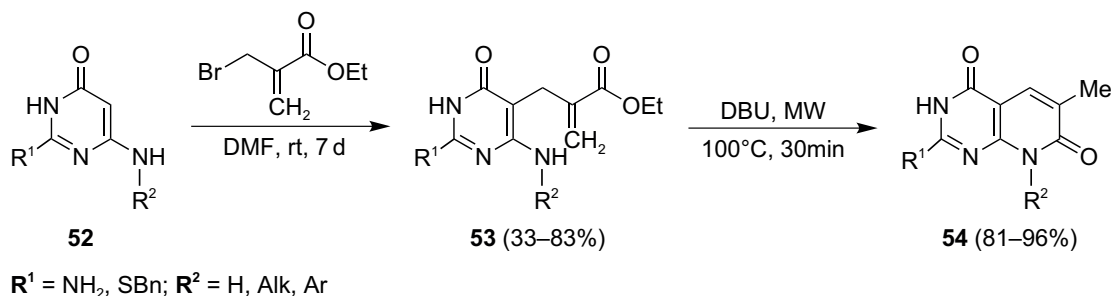


Схема 16

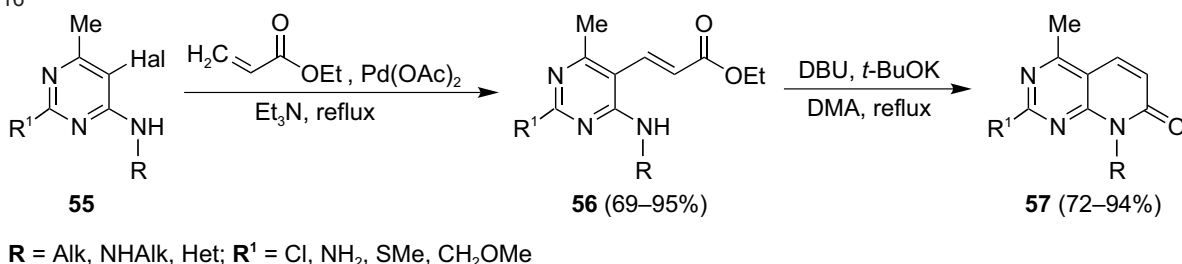


Схема 17

Введення залишку акрилової кислоти в положення 5 піримідинового кільця виявилось корисним для синтезу піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів **57** (схема 17) [55–59].

Заміна естеру акрилової кислоти на метилпропіонат дозволяє ввести в положення 5 піримідинового кільця залишок ацетиленкарбонової кислоти, що забезпечує формування піридинового фрагменту [60].

В останні роки залишається актуальним пошук методів синтезу піридо[2,3-*d*]піримідинів шляхом застосування доступних реагентів, а також скорочення числа стадій в комбінації з простою експериментального виконання. Прикладом таких реакцій є трикомпонентні циклоконденсації («*one-pot*») за участю 4-аміно-2,6-дигідроксипіримідину, ціаноацетатного естеру та ароматичних альдегідів (схема 18) [61–63].

Введення в циклоконденсацію похідних піримідину, що містять у положенні 2 гетероцикліч-

ного кільця аміно- чи метилтіогрупи, значно розширює межі застосування даного методу [64, 65]. Використання формальдегіду в таких реакціях приводить до одержання 5-незаміщених похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону [66].

Заміна естеру ціаноацетатної кислоти на кислоту Мельдрума або 4-гідроксикумарин дає можливість отримати похідні піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **63** та **64** (схема 19) [67, 68].

Для введення аміногрупи в положення 6 гетероциклічного кільця авторами [69] розроблено ефективний «*one-pot*» спосіб синтезу нових 6-амінопіридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів **68** реакцією 4-амінозаміщених піримідин-5-карбальдегідів з анісовим альдегідом **66** та гідрохлоридом метилгліцину **67** (схема 20). Одержані 6-амінопіридо[2,3-*d*]піримідин-7-они **68** становлять інтерес як перспективні сполуки для подальших цілеспрямованих синтезів інгібіторів протеїнкінази СК2 [70].

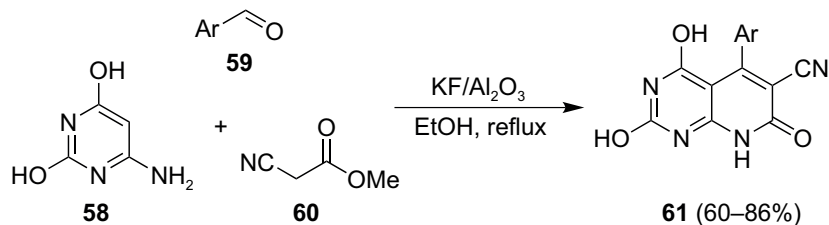


Схема 18

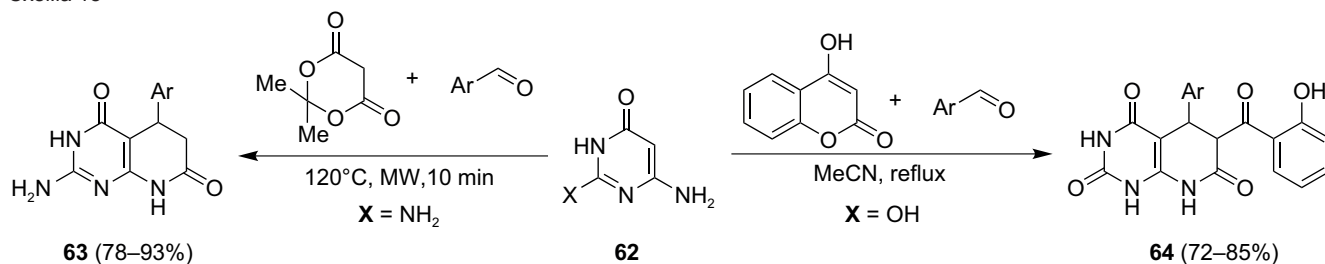


Схема 19

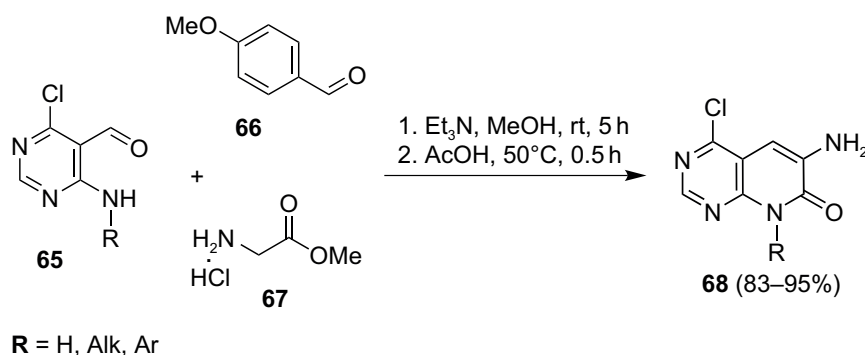


Схема 20

Таким чином, функціонально заміщені піримідини виявилися ефективними та перспективними вихідними сполуками для конструювання піридо[2,3-*d*]піримідинової системи.

3. Біологічна активність піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів

Інтенсивні дослідження похідних піридо[2,3-*d*]піримідину, які містять у положенні 6 гетероциклу 2,4-дифторозаміщену феноксигрупу, привели до сильних селективних інгібіторів р38 MAP кінази, один з яких виявився ефективним у клінічних випробуваннях другої фази при лікуванні ревматоїдного артрити (*Pamaparimod*) (рис. 1) [3, 4]. На жаль, *Pamaparimod* не був введений в медичну практику в зв'язку з побічними ефектами, виявленими в результаті клінічних досліджень.

У той же час інший представник піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону *Palbociclib*, розроблений фірмою Pfizer, став першим селективним інгібітором ци-

клін-залежних кіназ 4 та 6 (CDK 4/6), схвалений для лікування раку молочної залози [5, 7].

Варто відзначити, що окрім інгібування циклін-залежних кіназ (CDK 4/6) похідні піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону здатні впливати на епідермальний фактор росту (EGFR), який є частиною ридини білків, що контролюють аспекти росту і розвитку клітин [71, 72]. Оптимізація структури 7-оксопіридо[2,3-*d*]піримідинів привела до виявлення сильних селективних інгібіторів FGFR та EGFR кіназ **69**, **70** (рис. 2) [43, 73].

Інтенсивний пошук протипухлинних препаратів серед похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону привів до відкриття селективних інгібіторів PAK1 кінази *FRAX1036* та *G5555* (рис. 3) [34, 35, 74].

Зауважимо також, що функціонально заміщені піридо[2,3-*d*]піримідин-7-они проявляють антивірусну [17, 63] та бактерицидну [10, 49, 53, 75] активність. Серед похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону знайдені також інгібітори PI3Kα/mTOR кі-

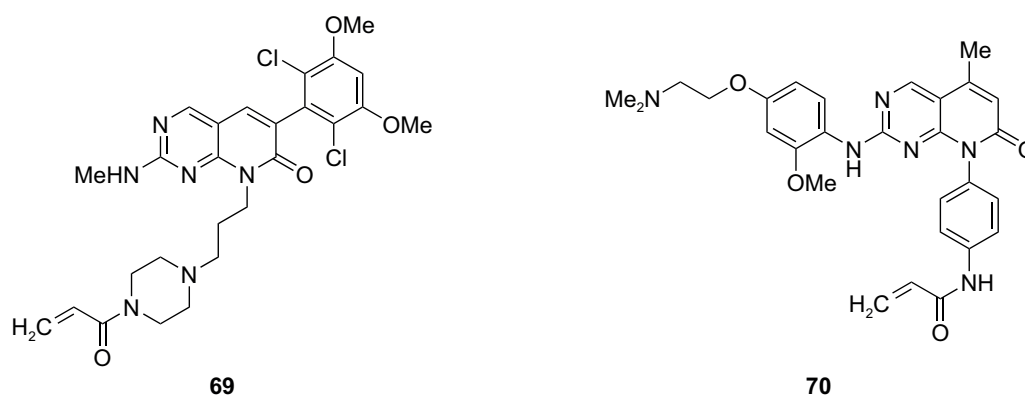


Рис. 2. Селективні інгібітори FGFR та EGFR кіназ

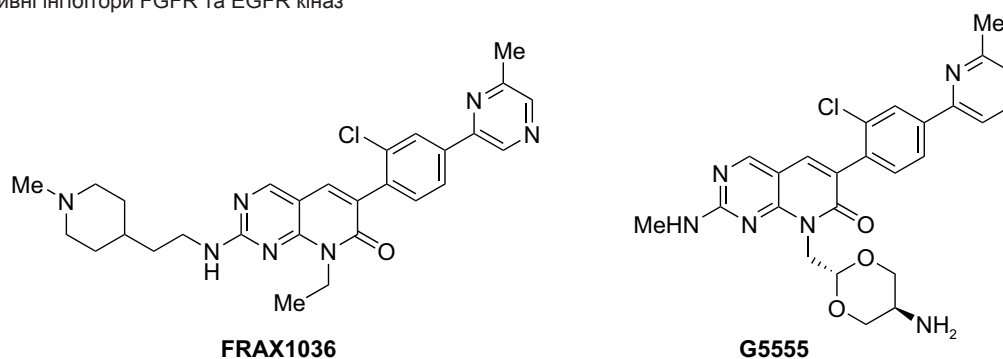


Рис. 3. Інгібітори PAK1 кінази

наз [76, 77], кінази Wee1 [78], DYRK1B та DYRK1A [79], а також MEK кінази [11].

Висновки

Систематизовано та узагальнено літературні дані щодо методів синтезу та біологічної активності піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів. Показано, що

функціонально заміщені піримідини є ефективними вихідними сполуками для анелювання піридинового фрагменту до піримідинового кільця. Аналіз даних біологічних властивостей похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону свідчить про перспективність пошуку нових біологічно активних сполук у ряду піридопіримідинів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. New effective inhibitors of the Abelson kinase / G. A. Kraus, V. Gupta, M. Mokhtarian et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18, Issue 17. – P. 6316–6321. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.07.021>
2. Structure–activity relationships of 6-(2,6-dichlorophenyl)-8-methyl-2-(phenylamino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones: toward selective Abl inhibitors / C. Antczak, D. R. Veach, C. N. Ramirez et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, Issue 24. – P. 6872–6876. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.10.085>
3. A Proof-of-concept and drug-drug Interaction study of Pamapimod, a novel p38 MAP kinase inhibitor, with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis / X. Zhang, Y. Huang, M. T. Navarro et al. // *J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 50, Issue 9. – P. 1031–1038. <https://doi.org/10.1177/0091270009357433>
4. The novel p38 inhibitor, Pamapimod, inhibits osteoclastogenesis and counteracts estrogen-dependent bone loss in mice / X. Zhao, L. Ning, Z. Xie et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2019. – Vol. 34, Issue 5. – P. 911–922. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3655>
5. Cadoo, K. A. Palbociclib: an evidence-based review of its potential in the treatment of breast cancer / K. A. Cadoo, A. Gucalp, T. A. Traina // *Breast Cancer.* – 2014. – Vol. 6. – P. 123–133. <http://dx.doi.org/10.2147/BCTT.S46725>
6. Lu, J. Palbociclib: a first-in-class CDK4/CDK6 inhibitor for the treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer / J. Lu // *J. Hematol. Oncol.* – 2015. – Vol. 8, Issue 98. – P. 1–3. <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0194-5>
7. Kim, E. S. Palbociclib: a review in HR-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer / E. S. Kim, L. J. Scott // *Target. Oncol.* – 2017. – Vol. 12, Issue 3. – P. 373–383. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0492-7>
8. Recent advances in the chemistry and biology of pyridopyrimidines / F. Buron, J. Y. Merour, M. Akssira et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 95. – P. 76–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.03.029>
9. Shamroukh, A. H. The chemistry of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines and their applications / A. H. Shamroukh, A. E. Rashad, F. M. E. Abdelmegeid // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2016. – Vol. 8, Issue 3. – P. 734–772.
10. Khatri, T. T. One pot synthesis of novel cyanopyridones as an intermediate of bioactive pyrido[2,3-*d*]pyrimidines / T. T. Khatri, V. H. Shah // *J. Korean Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 58, Issue 4. – P. 366–376. <http://dx.doi.org/10.5012/jkcs.2014.58.4.366>
11. Process research and kilogram synthesis of an investigational, potent MEK inhibitor / Y. Zhao, L. Zhu, D. P. Provencal et al. // *Org. Process Res. Dev.* – 2012. – Vol. 16, Issue 10. – P. 1652–1659. <https://doi.org/10.1021/op300198a>
12. Cyanoacetanilides intermediates in heterocyclic synthesis. Part 1: A facile synthesis of polysubstituted and condensed pyridones / Y. A. Ammar, A. M. S. El-Sharief, Y. A. Mohamed et al. // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 51, Issue 5A. – P. 975–981. <https://doi.org/10.1002/jccs.200400145>
13. Novel Pirfenidone analogues: synthesis of pyridin-2-ones for the treatment of pulmonary fibrosis / Y. A. Ammar, M. M. F. Ismail, H. M. El-Sehrawi et al. // *Arch. Pharm.* – 2006. – Vol. 339, Issue 8. – P. 429–436. <https://doi.org/10.1002/ardp.200600017>
14. El-Adasy, A.-B. A. M. Synthesis of some new [1,8]naphthyridine, pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, and other annulated pyridine derivatives / A.-B. A. M. El-Adasy, A. A. Khames, M. A. M. Gad-Elkareem // *J. Heterocycl. Chem.* – 2013. – Vol. 50, Issue 1. – P. 42–48. <https://doi.org/10.1002/jhet.990>
15. Al-Afaleq, E. I. A facile method for the synthesis of novel pyridinone derivatives via ketene *N,S*-acetals / E. I. Al-Afaleq // *Synth. Commun.* – 2001. – Vol. 31, Issue 22. – P. 3557–3567. <http://dx.doi.org/10.1081/SCC-100106218>
16. Allam, Y. A. Cyanoacetylurea in heterocyclic synthesis: A simple synthesis of heterocyclic condensed uracils / Y. A. Allam, R. H. Swellem, G. A. M. Nawwar // *J. Chem. Res.* – 2001. – Vol. 8. – P. 346–348. <https://doi.org/10.3184/030823401103170034>
17. 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, A. L. González et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 115. – P. 463–483. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.055>
18. Investigating molecular dynamics-guided lead optimization of EGFR inhibitors / M. J. Lavecchia, R. Puig de la Bellacasa, J. I. Borrell, C. N. Cavasotto // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 24, Issue 4. – P. 768–778. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.12.046>
19. Unequival synthesis of 4-amino-1,5,6,8-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,7-diones and 2-amino-3,5,6,8-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-4,7-diones / J. I. Borrell, J. Texido, B. Martinez-Teipel et al. // *ChemInform.* – 2010. – Vol. 27, Issue 39. <https://doi.org/10.1002/chin.199639178>
20. A three-component synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines / N. Mont, J. Teixido, J. I. Borrella, O. Kappe // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, Issue 29. – P. 5385–5387. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01306-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01306-6)
21. Domino Knoevenagel condensation–Michael addition–cyclization for the diastereoselective synthesis of dihydrofuropyrido[2,3-*d*]pyrimidines via pyridinium ylides in water / S. Ahadi, T. Kamranifard, M. Armaghan et al. // *RSC Adv.* – 2014. – Vol. 4, Issue 14. – P. 7296–7300. <https://doi.org/10.1039/C3RA45795H>
22. Khattab, A. F. Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, II. One step synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines and pyrimido[4,5-*b*]quinolines from 6-amino uracils / A. F. Khattab, T. Kappe // *Monatsh. Chem.* – 1996. – Vol. 127, Issue 8–9. – P. 917–925. <https://doi.org/10.1007/BF00807031>
23. Discovery of TAK-733, a potent and selective MEK allosteric site inhibitor for the treatment of cancer / Q. Dong, D. R. Dougan, X. Gong et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, Issue 5. – P. 1315–1319. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.01.071>
24. Time-efficient synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidinones via α -oxoketenes / J.-C. Castillo, J. Quiroga, J. Rodriguez, Y. Coquerel // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 2016, Issue 11. – P. 1994–1999. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201600171>
25. Reactions of 6-aminopyrimidines with biselectrophiles: manipulation of product composition with solvent and pyrimidine substitution variation / A. Vasudevan, F. Mavandadi, L. Chen, A. Gangjee // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, Issue 2. – P. 634–638. <https://doi.org/10.1021/jo9713870>
26. Takahashi, M. Synthesis of trifluoromethylated pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones from 6-aminouracils and trifluoromethylated pyrazolo[3,4-*b*]pyridines from 5-aminopyrazoles / M. Takahashi, H. Nagaoka, K. Inoue // *J. Heterocycl. Chem.* – 2004. – Vol. 41, Issue 4. – P. 525–530. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570410408>
27. Synthesis and pharmacology of pyrido[2,3-*d*]pyrimidinediones bearing polar substituents as adenosine receptor antagonists / J. Bulicz, D. C. G. Bertarelli, D. Baumert et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14, Issue 8. – P. 2837–2849. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.12.008>
28. Baharfar, R. A clean and efficient cyclocondensation to pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives in aqueous media / R. Baharfar, R. Azimi // *Chin. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 22, Issue 10. – P. 1183–1186. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2011.04.020>
29. Synthesis and antitumor activity of new pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives / M. M. Gineinah, M. N. A. Nasr, S. M. I. Badr, W. M. El-Husseiny // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22, Issue 8. – P. 3943–3952. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0396-0>
30. Construction and functionalization of fused pyridine ring leading to novel compounds as potential antitubercular agents / B. Dulla, B. Wan, S. G. Franzblau et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, Issue 14. – P. 4629–4635. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.05.096>

31. 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) / V. R. Reddy, B. Akula, S. C. Cosenza et al. // *J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 57, Issue 3. – P. 578–599. <https://doi.org/10.1021/jm401073p>
32. Discovery of 6-(2,4-difluorophenoxy)-2-[3-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)propylamino]-8-methyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (Pamapimod) and 6-(2,4-difluorophenoxy)-8-methyl-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (R1487) as orally bioavailable and highly selective inhibitors of p38 β Mitogen-Activated Protein Kinase / D. M. Goldstein, M. Soth, T. Gabriel et al. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, Issue 7. – P. 2255–2265. <https://doi.org/10.1021/jm101423y>
33. The discovery of potent and selective pyridopyrimidin-7-one based inhibitors of B-Raf^{V600E} kinase / L. Ren, K. A. Ahrendt, J. Grina et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, Issue 10. – P. 3387–3391. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.04.015>
34. Chemically diverse group I p21-activated kinase (PAK) inhibitors impart acute cardiovascular toxicity with a narrow therapeutic window / J. Rudolph, L. J. Murray, Ch. O. Ndubaku et al. // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59, Issue 11. – P. 5520–5541. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00638>
35. Koval, A. B. An optimized synthesis of the potent and selective Pak1 inhibitor FRAX-1036 / A. B. Koval, W. M. Wuest // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57, Issue 3. – P. 449–451. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.12.059>
36. A facile, KF/Al₂O₃ mediated method for the preparation of functionalized pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones / B. E. Blass, K. Coburn, N. Fairweather et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, Issue 18. – P. 3177–3180. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.02.155>
37. Solid-phase synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones / M. Angiolini, D. F. Bassini, M. Gude, M. Menichincheri // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, Issue 50. – P. 8749–8752. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.10.030>
38. Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one inhibitors of Cyclin-dependent kinases / M. Barvian, D. H. Boschelli, J. Cossrow et al. // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, Issue 24. – P. 4606–4616. <https://doi.org/10.1021/jm000271k>
39. An improved and highly convergent synthesis of 4-substituted-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones / H. Yan, J. C. Boehm, Q. Jin et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, Issue 7. – P. 1205–1207. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.12.064>
40. 8-(3-Chloro-4-methoxybenzyl)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one derivatives as potent and selective phosphodiesterase 5 inhibitors / T. Sakamoto, Yu. Koga, M. Hikota et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 25, Issue 7. – P. 1431–1435. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.02.041>
41. Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones as specific inhibitors of Cyclin-dependent kinase 4 / S. N. VanderWel, P. J. Harvey, D. J. McNamara et al. // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48, Issue 7. – P. 2371–2387. <https://doi.org/10.1021/jm049355>
42. Apsunde, T. Pyridin-2-one synthesis using ester enolates and aryl aminoaldehydes and ketones / T. Apsunde, R. P. Wurz // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 79, Issue 7. – P. 3260–3266. <https://doi.org/10.1021/jo500284n>
43. 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. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.5b00193>
44. Design and development of arrayable syntheses to accelerate SAR studies of pyridopyrimidinone and pyrimidopyrimidinone / Z. Wan, H. Yan, R. F. Hall et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, Issue 3. – P. 370–372. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.11.014>
45. 2-Substituted aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones. structure-activity relationships against selected tyrosine kinases and *in vitro* and *in vivo* anticancer activity / S. R. Klutcho, J. M. Hamby, D. H. Boschelli et al. // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41, Issue 17. – P. 3276–3292. <https://doi.org/10.1021/jm9802259>
46. Part 3 : Notch-sparing c-secretase inhibitors: SAR studies of 2-substituted aminopyridopyrimidinones / J. Zhang, D. Lu, H.-X. Wei et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26, Issue 9. – P. 2138–2141. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.03.077>
47. 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. Comp.* – 2017. – Vol. 53, Issue 5. – P. 589–596. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2096-7>
48. Deb, M. L. Synthesis of novel classes of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, pyrano[2,3-*d*]pyrimidines, and pteridines / M. L. Deb, P. J. Bhuyan // *Synthetic Commun.* – 2006. – Vol. 36, Issue 20. – P. 3085–3090. <http://dx.doi.org/10.1080/00397910600775622>
49. Negishi cross-coupling enabled synthesis of novel NAD⁺-dependent DNA ligase inhibitors and SAR development / K. E. Murphy-Benenato, L. Gingipalli, P. A. Boriack-Sjodin et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 25, Issue 22. – P. 5172–5177. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.09.075>
50. Spalluto, G. Facile and versatile route to the synthesis of fused 2-pyridones: useful intermediates for polycyclic systems / G. Spalluto, B. Cacciarri // *Synthetic Commun.* – 2006. – Vol. 36, Issue 9. – P. 1177–1183. <http://dx.doi.org/10.1080/00397910500514063>
51. Synthesis and biological evaluation of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-carboxylate derivatives / P. Shanmugasundaram, J. Mohanarangan, R. K. Raj, M. V. Aanandhi // *RASAYAN J. Chem.* – 2009. – Vol. 2. – P. 345–349.
52. Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine angiotensin II antagonists / J. W. Ellingboe, M. Antane, Th. T. Nguyen et al. // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37, Issue 4. – P. 542–550. <https://doi.org/10.1021/jm00030a013>
53. Synthesis and properties of derivatives of pyrimidin-5-ylpropanoic acids and 8-aryl-4-methyl-4,6-dimethyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones / A. A. Harutyunyan, G. A. Panosyan, S. G. Chishmarityan et al. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 51, Issue 5. – P. 705–710. <https://doi.org/10.1134/S1070428015050218>
54. Diversity oriented synthesis: substitution at C5 in unreactive pyrimidines by Claisen rearrangement and reactivity in nucleophilic substitution at C2 and C4 in pteridines and pyrido[2,3-*d*]pyrimidines / J. Adcock, C. L. Gibson, J. K. Huggan, C. J. Suckling // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67, Issue 18. – P. 3226–3237. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.03.011>
55. Design and synthesis of a novel pyrrolidinyl pyrido pyrimidinone derivative as a potent inhibitor of PI3K α and mTOR / Ph. T. Le, H. Cheng, S. Ninkovic et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, Issue 15. – P. 5098–5103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.05.100>
56. Structure-based design, SAR analysis and antitumor activity of PI3K/mTOR dual inhibitors from 4-methylpyridopyrimidinone series / H. Cheng, J. E. Hoffman, Ph. T. Le et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23, Issue 9. – P. 2787–2792. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.020>
57. Novel human metabolites of the angiotensin-II antagonist tasosartan and their pharmacological effects / H. M. Elokda, G. S. Friedrichs, S.-Ye. Chai et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – Vol. 12, Issue 15. – P. 1967–1971. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(02\)00303-7](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(02)00303-7)
58. Blades, K. A Three-Step Protocol towards *N*-8-(2,2-Dimethoxyethyl)-2-methylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one / K. Blades, S. C. Glossop // *Synthesis.* – 2017. – Vol. 49, Issue 3. – P. 554–556. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588364>
59. Design and synthesis of 7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines as focal adhesion kinase inhibitors. Part 1 / H.-S. Choi, Z. Wang, W. Richmond et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16, Issue 8. – P. 2173–2176. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.01.053>
60. Tandem Michael-Addition/Cyclization synthesis and EGFR Kinase inhibition activity of pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones / E. E. Boros, E. R. Wood, O. B. McDonald et al. // *J. Heterocycl. Chem.* – 2004. – Vol. 41, Issue 3. – P. 355–358. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570410308>
61. Three-component, one-pot synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives catalyzed by KF-alumina / X.-Sh. Wang, Z.-S. Zeng, D.-Q. Shi et al. // *Synthetic Commun.* – 2005. – Vol. 35, Issue 14. – P. 1921–1927. <http://dx.doi.org/10.1081/SCC-200064984>
62. Abdolmohammadi, Sh. Facile one-pot synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives over ZrO₂ nanoparticles catalyst / Sh. Abdolmohammadi, M. Afsharpour // *Chin. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 23, Issue 3. – P. 257–260. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2012.01.001>
63. Nasr, M. N. Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines and pyrimido[5,4':5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidines as new antiviral agents: synthesis and biological activity / M. N. Nasr, M. M. Gineinah // *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 335, Issue 6. – P. 289–295. [https://doi.org/10.1002/1521-4184\(200208\)335:6<289::AID-ARDP289>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1521-4184(200208)335:6<289::AID-ARDP289>3.0.CO;2-Z)
64. One-pot synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines via efficient three-component reaction in aqueous media / D. Shi, L. Niu, J. Shi et al. // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – Vol. 44, Issue 5. – P. 1083–1090. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570440517>

65. A rapid one-pot synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives using brønsted-acidic ionic liquid as catalyst / R. H. Nia, M. Mamaghani, K. Tatabaieian et al. // *Acta Chim. Slov.* – 2013. – Vol. 60, Issue 4. – P. 889–895.
66. Evaluation of a series of bicyclic CXCR2 antagonists / I. Walters, C. Austin, R. Austin et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, Issue 2. – P. 798–803. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.11.039>
67. New potential inhibitors of cyclin-dependent kinase 4 : Design and synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives under microwave irradiation / Sh. Tu, J. Zhang, X. Zhu et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16, Issue 13. – P. 3578–3581. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.03.084>
68. One-pot chemoselective synthesis of novel fused pyrimidine derivatives / M. M. Heravi, M. Saedi, Y. S. Beheshtiha, H. A. Oskooie // *Chem. Heterocyc. Comp.* – 2011. – Vol. 47, Issue 6. – P. 737–744. <https://doi.org/10.1007/s10593-011-0828-7>
69. One-Pot Synthesis of 6-Aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones / A. M. Zinchenko, L. V. Muzychka, O. V. Kucher et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 2018, Issue 46. – P. 6519–6523. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201801204>
70. 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. // *Biopol. Cell.* – 2017. – Vol. 33, Issue 5. – P. 367–378. <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000960>
71. C-5 Substituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones as highly specific kinase inhibitors targeting clinical resistance related EGFR^{T790M} mutant / T. Xu, T. Peng, X. Ren et al. // *Med. Chem. Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 1693–1697. <https://doi.org/10.1039/C5MD00208G>
72. 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. Yua, M. Huang, T. Xua et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 126. – P. 1107–1117. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.12.006>
73. Discovery of the irreversible covalent FGFR inhibitor 8-(3-(4-acryloylpiperazin-1-yl)propyl)-6-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-2-(methylamino) pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (PRN1371) for the treatment of solid tumors / K. A. Brameld, T. D. Owens, E. Verner et al. // *J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60, Issue 15. – P. 6516–6527. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00360>
74. Design of selective PAK1 inhibitor G-5555 : Improving properties by employing an unorthodox low-pKa polar moiety / Ch. O. Ndubaku, J. J. Crawford, J. Drobnick et al. // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 6, Issue 12. – P. 1241–1247. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5b00398>
75. Microwave assisted synthesis and biological investigations of novel derivatives of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines / K. Khokhani, T. Khatri, V. Ram et al. // *Chem. Biol. Interf.* – 2013. – Vol. 3, Issue 3. – P. 192–200.
76. Structure-based design, SAR analysis and antitumor activity of PI3K/mTOR dual inhibitors from 4-methylpyridopyrimidinone series / H. Cheng, J. E. Hoffman, Ph. T. Le et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23, Issue 9. – P. 2787–2792. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.020>
77. Design and synthesis of a novel pyrrolidinyl pyrido pyrimidinone derivative as a potent inhibitor of PI3Ka and mTOR / Ph. T. Le, H. Cheng, S. Ninkovic et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, Issue 15. – P. 5098–5103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.05.100>
78. Structure-activity relationships for 2-anilino-6-phenylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones as inhibitors of the cellular checkpoint kinase Wee1 / B. D. Palmer, J. B. Smail, G. W. Rewcastle et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15, Issue 7. – P. 1931–1935. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.01.079>
79. Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines: Discovery and preliminary SAR of a novel series of DYRK1B and DYRK1A inhibitors / K. Anderson, Y. Chen, Z. Chen et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23, Issue 24. – P. 6610–6615. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.10.055>

References

- Kraus, G. A., Gupta, V., Mokhtarian, M., Mehanovic, S., Nilsen-Hamilton, M. (2010). New effective inhibitors of the Abelson kinase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18 (17), 6316–6321. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.07.021>
- Antczak, C., Veach, D. R., Ramirez, C. N., Minchenko, M. A., Shuma, D., Calder, P. A., Frattini, M. G., Clarkson, B., Djaballah, H. (2009). Structure-activity relationships of 6-(2,6-dichlorophenyl)-8-methyl-2-(phenylamino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones: toward selective Abl inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19 (24), 6872–6876. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.10.085>
- Zhang, X., Huang, Y., Navarro, M. T., Hisoire, G., Caulfield, J. P. (2010). A Proof-of-concept and drug-drug Interaction study of Pamapimod, a novel p38 MAP kinase inhibitor, with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Pharmacology*, 50 (9), 1031–1038. <https://doi.org/10.1177/0091270009357433>
- Zhao, X., Ning, L., Xie, Z., Jie, Zh., Li, X., Wan, X., Sun, X., Huang, B., Tang, P., Shen, S., Qin, A., Ma, Y., Song, L., Fan, S., Wan, S. (2019). The novel p38 inhibitor, Pamapimod, inhibits osteoclastogenesis and counteracts estrogen-dependent bone loss in mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 34 (5), 911–922. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3655>
- Cadoo, K. A., Gucalp, A., Traina, T. A. (2014). Palbociclib: an evidence-based review of its potential in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 6, 123–133. <http://dx.doi.org/10.2147/BCTT.S46725>
- Lu, J. (2015). Palbociclib: a first-in-class CDK4/CDK6 inhibitor for the treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer. *Journal of Hematology and Oncology*, 8 (98), 1–3. <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0194-5>
- Kim, E. S., Scott, L. J. (2017). Palbociclib: a review in HR-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer. *Targeted Oncology*, 12 (3), 373–383. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0492-7>
- Buron, F., Merour, J. Y., Akssira, M., Guillaumet, G., Routier, S. (2015). Recent advances in the chemistry and biology of pyridopyrimidines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 95, 76–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.03.029>
- Shamroukh, A. H., Rashad, A. E., Abdelmegeid, F. M. E. (2016). The chemistry of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines and their applications. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8 (3), 734–772.
- Khatri, T. T., Shah, V. H. (2014). One pot synthesis of novel cyanopyridones as an intermediate of bioactive pyrido[2,3-*d*]pyrimidines. *Journal of the Korean Chemical Society*, 58 (4), 366–376. <http://dx.doi.org/10.5012/jkcs.2014.58.4.366>
- Zhao, Y., Zhu, L., Provençal, D. P., Miller, T. A., O'Bryan, C., Langston, M., Shen, M., Bailey, D., Sha, D., Palmer, T., Ho, T., Li, M. (2012). Process research and kilogram synthesis of an investigational, potent MEK inhibitor. *Organic Process Research and Development*, 16 (10), 1652–1659. <https://doi.org/10.1021/op300198a>
- Ammar, Y. A., El-Sharief, A. M. S., Mohamed, Y. A., Salem, M. A., Al-Sehemib, A. G., El-Gaby, M. S. A. (2004). Cyanoacetanilides intermediates in heterocyclic synthesis. Part 1: A facile synthesis of polysubstituted and condensed pyridones. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 51 (5A), 975–981. <https://doi.org/10.1002/jccs.200400145>
- Ammar, Y. A., Ismail, M. F., El-Sehrawi, H. M., Noaman, E., Bayomi, A. H., Shawer, T. Z. (2006). Novel Pirfenidone analogues: synthesis of pyridin-2-ones for the treatment of pulmonary fibrosis. *Archiv Der Pharmazie*, 339 (8), 429–436. <https://doi.org/10.1002/ardp.200600017>
- El-Adasy, A.-B. A. M., Khames, A. A., Gad-Elkareem, M. A. M. (2013). Synthesis of some new [1,8]naphthyridine, pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, and other annulated pyridine derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 50 (1), 42–48. <https://doi.org/10.1002/jhet.990>
- Al-Afaleq, E. I. (2001). A facile method for the synthesis of novel pyridinone derivatives via ketene *N,S*-acetals. *Synthetic Communications*, 31 (22), 3557–3567. <http://dx.doi.org/10.1081/scc-100106218>
- Allam, Y. A., Swellem, R. H., Nawwar, G. A. M. (2001). Cyanoacetylurea in heterocyclic synthesis: A simple synthesis of heterocyclic condensed uracils. *Journal of Chemical Research*, 8, 346–348. <https://doi.org/10.3184/030823401103170034>
- Camarasa, M., Puig de la Bellacasa, R., González, À. L., Ondoño, R., Estrada, R., Franco, S., Badia, R., Esté, J., Martínez, M. Á., Teixidó, J., Clotet, B., Borrell, J. I. (2016). Design, synthesis and biological evaluation of pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-(8*H*)-ones as HCV inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 115, 463–483. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.055>
- 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 and Medicinal Chemistry*, 24 (4), 768–778. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.12.046>

19. Borrell, J. I., Teixido, J., Martínez-Teipel, B., Serra, B., Matallana, J. L., Costa, M., Batllori, X. (2010). Unequivocal synthesis of 4-amino-1,5,6,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,7-diones and 2-amino-3,5,6,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-diones. *ChemInform*, 27 (39). <https://doi.org/10.1002/chin.199639178>
20. Mont, N., Teixido, J., Borrell, J. I., Kappe, C. O. (2003). A three-component synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines. *Tetrahedron Letters*, 44 (29), 5385–5387. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(03\)01306-6](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(03)01306-6)
21. Ahadi, S., Kamranifard, T., Armaghani, M., Khavasi, H. R., Bazgir, A. (2014). Domino Knoevenagel condensation–Michael addition–cyclization for the diastereoselective synthesis of dihydrofuropyrido[2,3-d]pyrimidines via pyridinium ylides in water. *RSC Advances*, 4 (14), 7296–7300. <https://doi.org/10.1039/c3ra45795h>
22. Khattab, A. F., Kappe, T. (1996). Pyrido[2,3-d]pyrimidines, II. One step synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines and pyrimido[4,5-b]quinolines from 6-amino uracils. *Monatshefte Fur Chemie Chemical Monthly*, 127 (8–9), 917–925. <https://doi.org/10.1007/bf00807031>
23. Dong, Q., Dougan, D. R., Gong, X., Halkowycz, P., Jin, B., Kanouni, T., O'Connell, S. M., Scora, N., Shi, L., Wallace, M. B., Zhou, F. (2011). Discovery of TAK-733, a potent and selective MEK allosteric site inhibitor for the treatment of cancer. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21 (5), 1315–1319. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.01.071>
24. Castillo, J.-C., Quiroga, J., Rodriguez, J., Coquerel, Y. (2016). Time-efficient synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidinones via α -oxoketenes. *European Journal of Organic Chemistry*, 2016 (11), 1994–1999. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201600171>
25. Vasudevan, A., Mavandadi, F., Chen, L., Gangjee, A. (1999). Reactions of 6-aminopyrimidines with biselectrophiles: manipulation of product composition with solvent and pyrimidine substitution variation. *The Journal of Organic Chemistry*, 64 (2), 634–638. <https://doi.org/10.1021/jo9713870>
26. Takahashi, M., Nagaoka, H., Inoue, K. (2004). Synthesis of trifluoromethylated pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones from 6-aminouracils and trifluoromethylated pyrazolo[3,4-b]pyridines from 5-aminopyrazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 41 (4), 525–530. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570410408>
27. Bulicz, J., Bertarelli, D. C. G., Baumert, D., Fülle, F., Müller, C. E., Heber, D. (2006). Synthesis and pharmacology of pyrido[2,3-d]pyrimidinones bearing polar substituents as adenosine receptor antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14 (8), 2837–2849. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.12.008>
28. Baharfar, R., Azimi, R. (2011). A clean and efficient cyclocondensation to pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives in aqueous media. *Chinese Chemical Letters*, 22 (10), 1183–1186. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2011.04.020>
29. Gineinah, M. M., Nasr, M. N. A., Badr, S. M. I., El-Husseiny, W. M. (2012). Synthesis and antitumor activity of new pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 22 (8), 3943–3952. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0396-0>
30. Dulla, B., Wan, B., Franzblau, S. G., Kapavarapu, R., Reiser, O., Iqbal, J., Pal, M. (2012). Construction and functionalization of fused pyridine ring leading to novel compounds as potential antitubercular agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22 (14), 4629–4635. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.05.096>
31. 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. <https://doi.org/10.1021/jm401073p>
32. Goldstein, D. M., Soth, M., Gabriel, T., Dewdney, N., Kuglstatler, A., Arzeno, H., ... Zecic, H. (2011). Discovery of 6-(2,4-Difluorophenoxy)-2-[3-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)propylamino]-8-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Pamapimod) and 6-(2,4-Difluorophenoxy)-8-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (R1487) as Orally Bioavailable and Highly Selective Inhibitors of p38 α Mitogen-Activated Protein Kinase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54 (7), 2255–2265. <https://doi.org/10.1021/jm101423y>
33. Ren L., Ahrendt K.A., Grina J., Laird E.R., Buckmelter A.J., Hansen J.D., Newhouse B., Moreno D., Wenglowky S., Dinkel V., Gloor S.L., Hastings G., Rana S., Rasor K., Risom T., Sturgis H.L., Voegtli W.C., Mathieu S. (2012). The discovery of potent and selective pyridopyrimidin-7-one based inhibitors of B-Raf^{G600S} kinase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22 (10), 3387–3391. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.04.015>
34. 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. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00638>
35. Koval, A. B., & Wuest, W. M. (2016). An optimized synthesis of the potent and selective Pak1 inhibitor FRAX-1036. *Tetrahedron Letters*, 57 (3), 449–451. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.12.059>
36. Blass, B. E., Coburn, K., Fairweather, N., Sabat, M., & West, L. (2006). A facile, KF/Al2O3 mediated method for the preparation of functionalized pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones. *Tetrahedron Letters*, 47 (18), 3177–3180. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.02.155>
37. Angiolini, M., Bassini, D. F., Gude, M., & Menichincheri, M. (2005). Solid-phase synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ones. *Tetrahedron Letters*, 46 (50), 8749–8752. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.10.030>
38. Barvian, M., Boschelli, D. H., Cossrow, J., Dobrusin, E., Fattaey, A., Fritsch, A., ... Zhang, E. (2000). Pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (24), 4606–4616. <https://doi.org/10.1021/jm000271k>
39. Yan, H., Boehm, J. C., Jin, Q., Kasperec, J., Li, H., Zhu, C., ... Wan, Z. (2007). An improved and highly convergent synthesis of 4-substituted-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ones. *Tetrahedron Letters*, 48 (7), 1205–1207. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.12.064>
40. Sakamoto, T., Koga, Y., Hikota, M., Matsuki, K., Mochida, H., Kikkawa, K., ... Yamada, K. (2015). 8-(3-Chloro-4-methoxybenzyl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one derivatives as potent and selective phosphodiesterase 5 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25 (7), 1431–1435. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.02.041>
41. VanderWel, S. N., Harvey, P. J., McNamara, D. J., Repine, J. T., Keller, P. R., Quin, J., Booth, R. J., Elliott, W. L., Dobrusin, E. M., Fry, D. W., Toogood, P. L. (2005). Pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ones as specific inhibitors of Cyclin-dependent kinase 4. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48 (7), 2371–2387. <https://doi.org/10.1021/jm049355>
42. Apsunde, T., & Wurz, R. P. (2014). Pyridin-2-one Synthesis Using Ester Enolates and Aryl Aminoaldehydes and Ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, 79 (7), 3260–3266. <https://doi.org/10.1021/jo500284n>
43. 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. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.5b00193>
44. Wan, Z., Yan, H., Hall, R. F., Lin, X., Livia, S., Respondek, T., ... Callahan, J. F. (2009). Design and development of arrayable syntheses to accelerate SAR studies of pyridopyrimidinone and pyrimidopyrimidinone. *Tetrahedron Letters*, 50 (3), 370–372. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.11.014>
45. Klutchko, S. R., Hamby, J. M., Boschelli, D. H., Wu, Z., Kraker, A. J., Amar, A. M., ... Doherty, A. M. (1998). 2-Substituted Aminopyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones. Structure–Activity Relationships Against Selected Tyrosine Kinases and in Vitro and in Vivo Anticancer Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41 (17), 3276–3292. <https://doi.org/10.1021/jm9802259>
46. Zhang, J., Lu, D., Wei, H.-X., Gu, Y., Selkoe, D. J., Wolfe, M. S., & Agulli-Szafran, C. E. (2016). Part 3: Notch-sparing γ -secretase inhibitors: SAR studies of 2-substituted aminopyrido[2,3-d]pyrimidinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26 (9), 2138–2141. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.03.077>
47. 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. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2096-7>
48. Deb, M. L., & Bhuyan, P. J. (2006). Synthesis of Novel Classes of Pyrido[2,3-d]-pyrimidines, Pyrano[2,3-d]pyrimidines, and Pteridines. *Synthetic Communications*, 36 (20), 3085–3090. <http://dx.doi.org/10.1080/00397910600775622>
49. Murphy-Benenato, K. E., Gingipalli, L., Boriack-Sjodin, P. A., Martinez-Botella, G., Carcanague, D., Eyermann, C. J., ... Patel, S. J. (2015). Negishi cross-coupling enabled synthesis of novel NAD⁺-dependent DNA ligase inhibitors and SAR development. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25 (22), 5172–5177. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.09.075>

50. Spalluto, G., & Cacciari, B. (2006). Facile and Versatile Route to the Synthesis of Fused 2-Pyridones : Useful Intermediates for Polycyclic Systems. *Synthetic Communications*, 36 (9), 1173–1183. <http://dx.doi.org/10.1080/00397910500514063>
51. Shanmugasundaram, P., Mohanarangan, J., Raj, R. K., Aanandhi, M. V. (2009). Synthesis and biological evaluation of pyrido[2,3-d]pyrimidine-carboxylate derivatives. *Rasayan Journal of Chemistry*, 2 (2), 345–349.
52. Ellingboe, J. W., Antane, M., Nguyen, T. T., Collini, M. D., Antane, S., Bender, R., ... McCallum, J. (1994). Pyrido[2,3-d]pyrimidine Angiotensin II Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37 (4), 542–550. <https://doi.org/10.1021/jm00030a013>
53. Harutyunyan, A. A., Panosyan, G. A., Chishmarityan, S. G., Paronikyan, R. V., & Stepanyan, H. M. (2015). Synthesis and properties of derivatives of pyrimidin-5-ylpropanoic acids and 8-aryl-4-methyl- and 4,6-dimethyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ones. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 51 (5), 705–710. <https://doi.org/10.1134/S1070428015050218>
54. Adcock, J., Gibson, C. L., Huggan, J. K., & Suckling, C. J. (2011). Diversity oriented synthesis: substitution at C5 in unreactive pyrimidines by Claisen rearrangement and reactivity in nucleophilic substitution at C2 and C4 in pteridines and pyrido[2,3-d]pyrimidines. *Tetrahedron*, 67 (18), 3226–3237. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.03.011>
55. Le, P. T., Cheng, H., Ninkovic, S., Plewe, M., Huang, X., Wang, H., ... Zhang, E. (2012). Design and synthesis of a novel pyrrolidinyl pyrido pyrimidinone derivative as a potent inhibitor of PI3K α and mTOR. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (15), 5098–5103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.05.100>
56. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.020>
57. Elokda, H. M., Friedrichs, G. S., Chai, S.-Y., Harrison, B. L., Primeau, J., Chlenov, M., & Crandall, D. L. (2002). Novel human metabolites of the angiotensin-II antagonist tasosartan and their pharmacological effects. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12 (15), 1967–1971. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(02\)00303-7](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(02)00303-7)
58. Blades, K., & Glossop, S. (2016). A Three-Step Protocol towards N-8-(2,2-Dimethoxyethyl)-2-methylsulfanylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one. *Synthesis*, 49 (03), 554–556. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588364>
59. Choi, H.-S., Wang, Z., Richmond, W., He, X., Yang, K., Jiang, T., ... He, Y. (2006). Design and synthesis of 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines as focal adhesion kinase inhibitors. Part 1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16 (8), 2173–2176. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.01.053>
60. Boros, E. E., Thompson, J. B., Wood, E. R., McDonald, O. B., Spitzer, T. D., Seffler, A. M., & Reep, B. R. (2004). Tandem Michael-addition/cyclization synthesis and EGFR kinase inhibition activity of pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 41 (3), 355–358. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570410308>
61. Wang, X., Zeng, Z., Shi, D., Tu, S., Wei, X., & Zong, Z. (2005). Three-Component, One-Pot Synthesis of Pyrido[2,3-d]pyrimidine Derivatives Catalyzed by KF-alumina. *Synthetic Communications*, 35 (14), 1921–1927. <http://dx.doi.org/10.1081/SCC-200064984>
62. Abdolmohammadi, S., & Afsharpour, M. (2012). Facile one-pot synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives over ZrO₂ nanoparticles catalyst. *Chinese Chemical Letters*, 23 (3), 257–260. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2012.01.001>
63. Nasr, M. N., Gineinah, M. M. (2002). Pyrido[2,3-d]pyrimidines and pyrimido[5,4':5,6]pyrido[2,3-d]pyrimidines as new antiviral agents: synthesis and biological activity. *Archiv der Pharmazie*, 335 (6), 289–295. [https://doi.org/10.1002/1521-4184\(200208\)335:6<289::AID-ARDP289>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1521-4184(200208)335:6<289::AID-ARDP289>3.0.CO;2-Z)
64. Shi, D., Ji, S., Niu, L., Shi, J., & Wang, X. (2007). One-pot synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines via efficient three-component reaction in aqueous media. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 44 (5), 1083–1090. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570440517>
65. Nia, R. H., Mamaghani, M., Tabatabaiean, K., (2013). A rapid one-pot synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives using brønsted-acidic ionic liquid as catalyst. *Acta Chimica Slovenica*, 60 (4), 889–895.
66. Walters, I., Austin, C., Austin, R., Bonnert, R., Cage, P., Christie, M., ... Robinson, D. (2008). Evaluation of a series of bicyclic CXCR2 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18 (2), 798–803. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.11.039>
67. Tu, S., Zhang, J., Zhu, X., Xu, J., Zhang, Y., Wang, Q., ... Zhang, J. (2006). New potential inhibitors of cyclin-dependent kinase 4 : Design and synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives under microwave irradiation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16 (13), 3578–3581. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.03.084>
68. Heravi, M. M., Saeedi, M., Beheshti, Y. S., & Oskooie, H. A. (2011). One-pot chemoselective synthesis of novel fused pyrimidine derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 47 (6), 737–744. <https://doi.org/10.1007/s10593-011-0828-7>
69. Zinchenko, A. M., Muzychka, L. V., Kucher, O. V., Sadkova, I. V., Mykhailiuk, P. K., & Smolii, O. B. (2018). One-Pot Synthesis of 6-Aminopyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ones. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018 (46), 6519–6523. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201801204>
70. 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. <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000960>
71. 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 EGFR T790M mutant. *MedChemComm*, 6 (9), 1693–1697. <https://doi.org/10.1039/C5MD00208G>
72. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.12.006>
73. Brameld, K. A., Owens, T. D., Verner, E., Venetsanakos, E., Bradshaw, J. M., Phan, V. T., ... Funk, J. O. (2017). Discovery of the Irreversible Covalent FGFR Inhibitor 8-(3-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)propyl)-6-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-2-(methylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (PRN1371) for the Treatment of Solid Tumors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60 (15), 6516–6527. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00360>
74. Ndubaku, C. O., Crawford, J. J., Drobnick, J., Aliagas, I., Campbell, D., Dong, P., ... Rudolph, J. (2015). Design of Selective PAK1 Inhibitor G-5555: Improving Properties by Employing an Unorthodox Low-pKa Polar Moiety. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 6 (12), 1241–1246. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.5b00398>
75. Khokhani, K., Khatri, T., Ram, V., Patel, P. (2013). Microwave assisted synthesis and biological investigations of novel derivatives of pyrido[2,3-d]pyrimidines. *Chemistry and Biology Interface*, 3 (3), 192–200.
76. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.020>
77. Le, P. T., Cheng, H., Ninkovic, S., Plewe, M., Huang, X., Wang, H., ... Zhang, E. (2012). Design and synthesis of a novel pyrrolidinyl pyrido pyrimidinone derivative as a potent inhibitor of PI3K α and mTOR. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (15), 5098–5103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.05.100>
78. Palmer, B. D., Smail, J. B., Rewcastle, G. W., Dobrusin, E. M., Kraker, A., Moore, C. W., ... Denny, W. A. (2005). Structure-activity relationships for 2-anilino-6-phenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones as inhibitors of the cellular checkpoint kinase Wee1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15 (7), 1931–1935. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.01.079>
79. Anderson, K., Chen, Y., Chen, Z., Dominique, R., Glenn, K., He, Y., ... Zhang, X. (2013). Pyrido[2,3-d]pyrimidines: Discovery and preliminary SAR of a novel series of DYRK1B and DYRK1A inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23 (24), 6610–6615. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.10.055>