



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61047 (13) C2

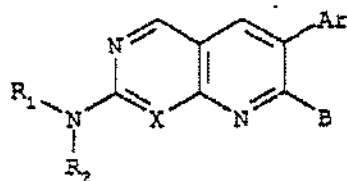
(51) 7 C07D47 1/04, A61K31/4375, 31/519,
A61P9/00, 35/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 6-АРИЛПІРИДО[2,3-*D*]ПІРИМІДИНИ ТА -НАФТИРІДИНИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МАЄ ІНГІБУЮЧУ ДІЮ КЛІТИННОЇ ПРОЛІФЕРАЦІЇ, ЩО ВИКЛИКАНА ПРОТЕЇНОВОЮ ТИРАЗИНКІАЗОЮ, ТА СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ КЛІТИННОЇ ПРОЛІФЕРАЦІЇ

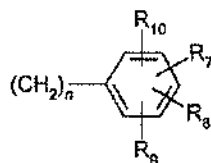
1

2

(21) 97062801
(22) 13 11 1995
(24) 17 11 2003
(86) PCT/US95/14700, 13 11 1995
(31) 08/339,051
(32) 14 11 1994
(33) US
(31) 08/539,410
(32) 06 11 1995
(33) US
(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р
(72) Бланклей Кліфтон Джон, US, Доерти Аннелет Меріен, US, Хамбей Джеймс Маріно, US, Панек Роберт Лі, US, Шредер Мел Конрад, US, Шовольтер Ховард Деніель, US, Коннелі Кліо, US
(73) ВАРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ, US
(56) US 3639401, A, 01 02 1972
US 4271164, A, 02 06 1981
C J Blankley et al "Antihypertensive Activity of 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-amine Derivatives" J of Medicinal Chemistry, v 26, 1983, p 403-411
(57) 1 Производные 6-арилпиридо[2,3-*d*]пиримидина и -нафтиридина общей формулы (I)



где X означает метиновую группу или азот,
B означает группу NR₃R₄,
R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода или остаток Ar', причем алкильные группы могут быть замещены группой NR₅R₆, где R₅ и R₆ независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 2-8 атомами углерода, циклоалкил с 3-10 атомами углерода или группу

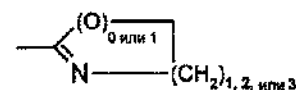
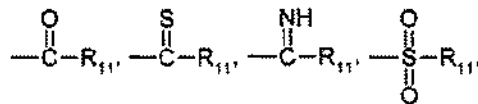


и каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть замещена гидроксильной или пяти- или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома, выбираемых среди азота и кислорода,

R₇, R₈, R₉ и R₁₀ независимо друг от друга означают водород, трифторметил, галоген, алкил с 1-8 атомами углерода, алкоксил с 1-8 атомами углерода, тиоалкил с 1-8 атомами углерода, n означает 0, 1, 2 или 3, или R₅ и R₆ вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать цикл с 3-6 атомами углерода, возможно содержащий гетероатом, выбираемый среди азота и кислорода, или

R₁ и R₂ вместе с атомом азота, с которым они связаны, и R₃ и R₄ вместе с атомом азота, с которым они связаны, также могут означать группу -N=C(H, CH₃ или NH₂)-R₁₁, где R₁₁ имеет нижеуказанное значение, или

R₁ и R₃ могут означать группу, выбираемую из



где R₁₁ означает алкил с 1-8 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR₅R₆, где R₅ и R₆ имеют вышеуказанные значения, или группу NR₅R₆, где R₅ и R₆ имеют вышеуказанное значение,

Ar и Ar' означают незамещенные или замещенные ароматические или гетероароматические группы, выбираемые из фенила, пиридила, нафтила, где заместителями являются вышеуказанные R₇, R₈,

(13) C2

(11) 61047

(19) UA

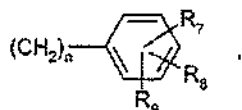
R_9, R_{10} ,

и их фармацевтически приемлемые соли, получаемые путем присоединения кислоты или основания,

при условии, что, если X означает азот, то один из радикалов R_3 и R_4 имеет значение, отличное от водорода, и соединение формулы (I), где X означает азот, Ar - 2,6-дихлорфенил, B - группа $-\text{NHCOCH}_3$ и остаток NR_1R_2 - группа $-\text{NHCOCH}_3$, исключено из притязаний

2 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина общей формулы (I) по п 1, где X означает метиновую группу или азот,

R_1, R_2, R_3 и R_4 независимо друг от друга означают водород или алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR_5R_6 , где R_5 и R_6 независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода или группу



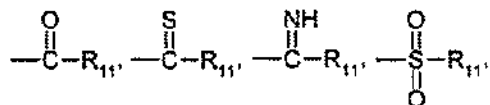
и каждая из алкильных групп может быть замещена пяти- или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома, выбираемых среди азота и кислорода,

R_7, R_8 и R_9 независимо друг от друга означают водород, трифторметил, галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, алкоксил с 1-6 атомами углерода, тиоалкил с 1-6 атомами углерода, n означает 0, 1, 2 или 3, или

R_5 и R_6 вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать цикл с 3-6 атомами углерода, возможно содержащий гетероатом, выбираемый среди азота и кислорода, или

R_1 и R_2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, и R_3 и R_4 вместе с атомом азота, с которым они связаны, также могут означать $-\text{N}=\text{C}(\text{H}, \text{CH}_3 \text{ или } \text{NH}_2)-\text{R}_{11}$, где R_{11} имеет нижеуказанное значение, или

R_1 и R_3 могут означать группу, выбираемую из



где R_{11} означает алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR_5R_6 , или группу NR_5R_6 , где R_5 и R_6 имеют указанные в п 1 значения,

Ar означает незамещенную или замещенную ароматическую или гетероароматическую группу, выбираемую из фенила, пиридила, нафтила, где заместителями являются вышеуказанные R_7, R_8 и R_9 ,

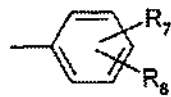
и их фармацевтически приемлемые соли, получаемые путем присоединения кислоты или основания,

при условии, что, если X означает азот, то один из радикалов R_3 и R_4 имеет значение, отличное от водорода, и соединение, у которого X означает азот, Ar - 2,6-дихлорфенил, B - группа $-\text{NHCOCH}_3$ и остаток NR_1R_2 -группа $-\text{NHCOCH}_3$, исключено из

притязаний

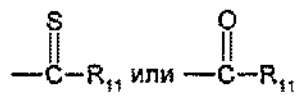
3 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина общей формулы (I) по п 1, где X означает метин

4 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина по п 3, где Ar означает возможно замещенное фенильное кольцо формулы



5 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина по п 4, где R_2 и R_4 означают водород

6 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина по п 5, где R_1 и R_3 независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, группы



7 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина по п 6, где R_{11} означает алкил с 1-6 атомами углерода, $-\text{NR}_5\text{R}_6$ или алкил- NR_5R_6 с 1-6 атомами углерода в алкильной части

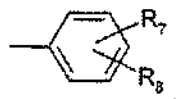
8 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина по п 7, где R_5 и R_6 независимо друг от друга означают водород или алкил с 1-6 атомами углерода

9 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]нафтиридина по п 6, представляющие собой 3-о-толил[1,6]нафтиридин-2,7-диамин

10 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]нафтиридина по п 6, представляющие собой 3-(2-хлорфенил)[1,6]нафтиридин-2,7-диамин

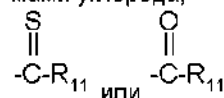
11 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина по п 3, где Ar означает возможно замещенное гетероароматическое кольцо, выбранное из группы пиридил и нафтил

12 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина по п 1, где X означает азот, а Ar означает возможно замещенное фенильное кольцо формулы



13 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина по п 12, где R_2 и R_4 означают водород

14 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина по п 13, где R_1 и R_3 независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода,

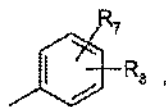


15 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина по п 14, где R_{11} означает алкил с 1-6 атомами углерода, $-\text{NR}_5\text{R}_6$ или алкил- NR_5R_6 с 1-6 атомами углерода в алкильной части

16 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина по п 15, где R_5 означает водород, а R_6 означает алкил с 1-6 атомами углерода

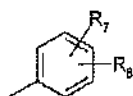
17 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина по п 16, выбранные из группы

1-трет -бутил-3-[7-(3-трет -бутилуридо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]мочевина,
1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевина,
1-трет -бутил-3-[7-(3-трет -бутилуридо)-6-о-толилпиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]мочевина,
1-[2-амино-6-о-толилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевина,
1-[2-амино-6-(2,6-диметилфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевина,
 N^7 -бутил-6-фенилпиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин,
1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этилмочевина,
 N^2, N^7 -диметил-6-фенилпиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин,
1-[2-амино-6-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевина,
1-[2-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевина,
1-[2-амино-6-(2,6-дибромфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевина,
1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-изопропилмочевина,
1-[2-амино-6-фенилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевина,
1-[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевина,
1-[2-амино-6-(3,5-диметилфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевина,
1-[2-амино-6-(2-метоксифенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевина,
1-[2-амино-6-(3-метоксифенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевина и
1-[2-амино-6-(2-бром-6-хлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевина
18 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина общей формулы (I) по п 1,
где X означает атом азота, В - группа -NH-C₁-C₆-алкил-NR₅R₆, а Ar - группа формулы



где R_5 , R_6 , R_7 и R_8 имеют указанные в п 1 значения

19 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина формулы (I) по п 1, где X означает атом азота, группа -NR₁R₂ означает остаток -NH-C₁-C₆-алкил-NR₅R₆, а Ar - группа

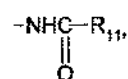


где R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 имеют указанные в п 1 значения

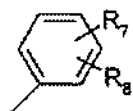
20 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина по п 19, где R_3 означает COR₁₁ и R_4 означает водород

21 Производные 6-арилпиридо[2,3-a]пиримидина и -нафтиридина по п 20, представляющие собой

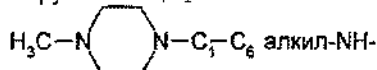
1-трет -бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламинопропиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину,
1-трет -бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диметиламинопропиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину,
1-трет -бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диметиламино-2,2-диметилпропиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину,
1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-фенилмочевину,
1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этилмочевину,
гидрохлорид 1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этилмочевина,
1-циклогексил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину,
1-трет -бутил-3-[6-(2,6-дибромфенил)-2-(3-диэтиламинопропиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину,
1-трет -бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(2-диэтиламиноэтиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину,
1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(2-диэтиламиноэтиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этилмочевину,
1-трет -бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-[(3-диметиламинопропил)метиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину,
1-трет -бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-[(3-диметиламинопропил)метиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину,
1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламинопропиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этилмочевину,
1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламинопропиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-изопропилмочевину,
1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину и
1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этилмочевину
22 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина по п 20, где В означает группу



Ar означает группу



а группа $-NR_1R_2$ означает остаток формулы



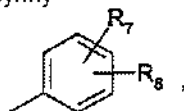
где R_7 , R_8 и R_{11} имеют указанные в п. 1 значения

23 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина по п. 22, представляющие собой

1-трет-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бутиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевину,
 1-циклогексил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевину,
 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-изопропилмочевину,
 1-бензил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевину,
 1-аллил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевину,
 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-(4-метоксифенил)мочевину,
 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-(3-метоксифенил)мочевину,
 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-(2-метоксифенил)мочевину,
 1-(4-бромфенил)-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевину,
 1-(4-хлорфенил)-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевину,
 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-п-толилмочевину,
 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-октилмочевину,
 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-(4-трифторметилфенил)мочевину,
 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-этилмочевину,
 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3,3-диэтилмочевину,
 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-нафталин-1-илмочевину,
 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-фенилмочевину,
 1-трет-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-

d]пиримидин-7-ил}мочевину и
 1-трет-бутил-3-{2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-6-(2,3,5,6-тетраметилфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевину

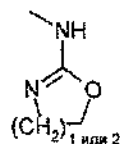
24 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина формулы (I) по п. 1, где X означает атом азота, В означает группу $-NH-C_1C_6$ -алкил, а Ag означает группу



где R_7 и R_8 имеют указанные в п. 1 значения

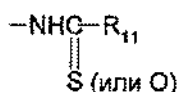
25 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина по п. 24, представляющие собой 6-(4-метоксифенил)-N'-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

26 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина формулы (I) по п. 1, где X означает атом азота, а В означает группу

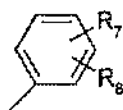


27 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина по п. 26, представляющие собой 2-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]амино-4,5-дигидрооксазол и 6-(2,6-дихлорфенил)-N²-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-N'-(5,6-дигидро-4Н[1,3]оксазин-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

28 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина формулы (I) по п. 1, где X означает атом азота, В означает группу



Ag означает группу

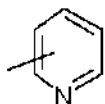


где R_7 и R_8 имеют указанные в п. 1 значения

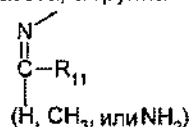
29 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина по п. 28, представляющие собой

1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-(3-морфолин-4-илпропил)тиомочевину,
 1-бутил-3-[7-(3-бутилуреидо)-6-(2,6-дихлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]мочевину,
 1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-пропилмочевину,
 1-трет-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-морфолин-4-илпропиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину,
 1-трет-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]пиридо[2,3-

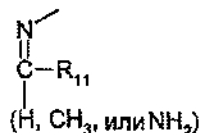
d]пиримидин-7-ил]тиомочевину,
1-трет -бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину,
1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-(3-морфолин-4-илпропил)тиомочевину и
1-трет -бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину
30 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина формулы (I) по п 1, где X означает атом азота, а Ar означает группу



31 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина по п 30, представляющие собой
1-[2-амино-6-(пиридин-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевину,
1-[2-амино-6-(пиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевину,
1-[2-амино-6-(пиридин-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевину
32 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина общей формулы (I) по п 1, где X означает атом азота, а группа $-NR_1R_2$ означает остаток

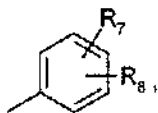


или же B означает группу



где R_{11} имеет указанное в п 1 значение

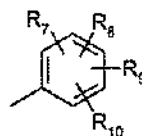
33 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина по п 32, представляющие собой
N-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламинопропиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-N'-этилгуанидин,
N'-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-(диэтиламино)пропиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-N,N-диметилформамидин,
N'-[6-(2,6-дихлорфенил)-7-[(диметиламино)метиленамино]пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]-N,N-диметилформамидин и
N'-[7-(3-трет -бутиlpуреидо)-6-(2,6-дихлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]-N,N-диметилформамидин
34 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина общей формулы (I) по п 1, где X означает атом азота, Ar означает группу



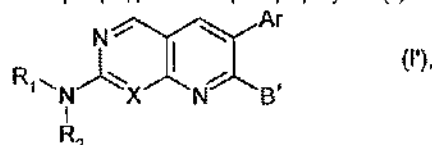
а группа NR_1R_2 представляет собой остаток



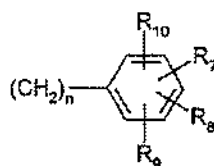
где R_7 , R_8 и Ar имеют указанные в п 1 значения
35 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина по п 34, представляющие собой 1-трет -бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-фениламино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину
36 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина общей формулы (I) по п 1, где X означает атом азота, а Ar означает группу



где R_7 - R_{10} имеют указанные в п 1 значения
37 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина по п 36, представляющие собой
1-[2-амино-6-(2,3,5,6-тетраметилфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевину,
1-[2-амино-6-(2,4,6-триметилфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевину и
1-[2-амино-6-(2,3,6-трихлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевину
38 Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина общей формулы (I')



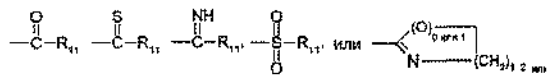
где X означает метиновую группу или азот,
 B' означает галоген или гидроксил,
 R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода или остаток Ar, причем алкильные группы могут быть замещены группой NR_5R_6 , где R_5 и R_6 независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 2-8 атомами углерода, циклоалкил с 3-10 атомами углерода или группу



и каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть замещена гидроксипом или пяти- или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома, выбираемых среди азота и кислорода,
 R_7 , R_8 , R_9 и R_{10} независимо друг от друга означают водород, трифторметил, галоген, алкил с 1-8 атомами углерода, алкоксил с 1-8 атомами углерода, тиоалкил с 1-8 атомами углерода,
n означает 0, 1, 2 или 3, или
 R_5 и R_6 вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать цикл с 3-6 атомами углерода, возможно содержащий гетероатом, выбираемый среди азота и кислорода, или
 R_1 и R_2 вместе с атомом азота, с которым они свя-

заны, и R_3 и R_4 вместе с атомом азота, с которым они связаны, также могут означать группу $-N=C(H, CH_3 \text{ или } NH_2)-R_{11}$, где R_{11} имеет нижеуказанное значение, или

R_1 и R_3 могут означать группу, выбираемую из

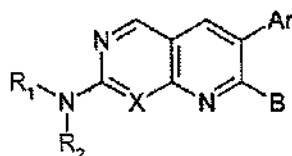


где R_{11} означает алкил с 1-8 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR_5R_6 , где R_5 и R_6 имеют вышеуказанные значения, или группу NR_5R_6 , где R_5 и R_6 имеют вышеуказанные значения,

Ar и Ar' означают незамещенные или замещенные ароматические или гетероароматические группы, выбираемые из группы фенил, пиридил, нафтил, где заместителями являются вышеуказанные R_7 , R_9 , R_{10} ,

и их фармацевтически приемлемые соли, получаемые путем присоединения кислоты или основания, представляющие собой промежуточные продукты для получения соединений формулы (I) по п 1

39 Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим действием на протеиновую тирозинкиназу, вызывающую клеточную пролиферацию, содержащая активное вещество и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит соединение общей формулы (I)

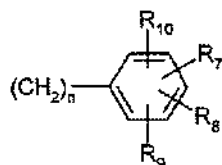


где

X означает метиновую группу или азот,

B означает NR_3R_4 ,

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода или остаток Ar' , причем алкильные группы могут быть замещены группой NR_5R_6 , где R_5 и R_6 независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 2-8 атомами углерода, циклоалкил с 3-10 атомами углерода или группу



и каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть замещена гидроксипом или пяти- или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома, выбираемых среди азота и кислорода,

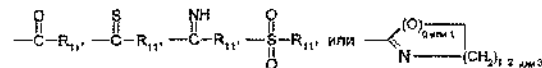
R_7 , R_8 , R_9 и R_{10} независимо друг от друга означают водород, трифторметил, галоген, алкил с 1-8 атомами углерода, алкоксил с 1-8 атомами углерода, тиаалкил с 1-8 атомами углерода, n означает 0, 1, 2 или 3, или

R_5 и R_6 вместе с атомом азота, с которым они свя-

заны, могут образовывать цикл с 3-6 атомами углерода, возможно содержащий гетероатом, выбираемый среди азота и кислорода, или

R_1 и R_2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, и R_3 и R_4 вместе с атомом азота, с которым они связаны, также могут означать группу $-N=C(H, CH_3 \text{ или } NH_2)-R_{11}$, где R_{11} имеет нижеуказанное значение, или

R_1 и R_3 могут означать группу, выбираемую из



где R_{11} означает алкил с 1-8 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR_5R_6 , где R_5 и R_6 имеют вышеуказанные значения, или группу NR_5R_6 , где R_5 и R_6 имеют вышеуказанные значения,

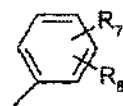
Ar и Ar' означают незамещенные или замещенные ароматические или гетероароматические группы, выбираемые из группы фенил, пиридил, нафтил, где заместителями являются вышеуказанные R_7 , R_9 , R_{10} ,

при условии, что, если X означает азот, то один из радикалов R_3 и R_4 имеет значение, отличное от водорода, и соединение формулы (I), у которого X означает азот, Ar - 2,6-дихлорфенил, B - группа $-NHCOCH_3$ и остаток NR_1R_2 - группа $-NHCOCH_3$, исключено из притязаний,

или его фармацевтически приемлемую соль, получаемую путем присоединения кислоты или основания, в эффективном количестве

40 Фармацевтическая композиция по п 39, отличающаяся тем, что она содержит соединение формулы (I), где X означает метин

41 Фармацевтическая композиция по п 39, отличающаяся тем, что она содержит соединение формулы (I), где Ar означает возможно замещенное фенильное кольцо формулы



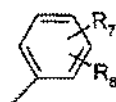
42 Фармацевтическая композиция по п 41, отличающаяся тем, что она содержит соединение формулы (I), где R_2 и R_4 означают водород, а R_1 и R_3 независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода,



где R_{11} означает алкил с 1-6 атомами углерода или $-NR_5R_6$

43 Фармацевтическая композиция по п 39, отличающаяся тем, что она содержит соединение формулы (I), где X означает азот

44 Фармацевтическая композиция по п 43, отличающаяся тем, что она содержит соединение формулы (I), где Ar означает возможно замещенное фенильное кольцо формулы



45 Фармацевтическая композиция по п. 44, отличающаяся тем, что она содержит соединение формулы (I), где R_2 и R_4 означают водород, а R_1 и R_3 независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода,



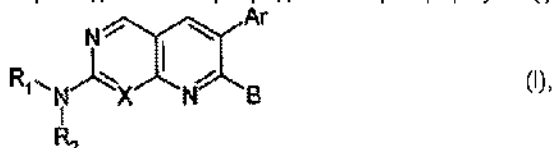
Настоящее изобретение относится к ингибированию клеточной пролиферации, вызываемой протеиновой тирозинкиназой. Более конкретно, настоящее изобретение относится к новым пиридо-[2,3-d]пиримидинам и нафтиридинам, фармацевтической композиции обладающей ингибирующим действием клеточной пролиферации, вызываемой протеиновой тирозинкиназой, и способу ингибирования клеточной пролиферации.

Некоторые пиридо[2,3-d]пиримидины и нафтиридины известны. Например, в патенте США 3 534 039 описывается ряд 2,7-диамино-6-арилпиридо[2,3-d]пиримидинов в качестве диуретических агентов, в патенте США 4 271 164 описывается ряд замещенных в положении 6 арилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-аминов и производных в качестве гипотензивных агентов, в европейской заявке на патент 0 537 463 A2 описывается ряд замещенных пиридо-[2,3-d]пиримидинов, пригодных в качестве гербицидов, в патенте США 4 771 054 описываются некоторые нафтиридины в качестве антибиотиков. В статье C John Blankley et al J Med Chem vol 26, 403-411 описываются производные 6-арилпиридо [2,3-d]пиримидин-7-амин, которые обладают гипотензивной активностью.

Ни в одной из вышеприведенных ссылок не указываются соединения настоящего изобретения или не говорится о том, что такие соединения обладают ингибирующим действием клеточной пролиферации, вызываемой протеиновой тирозинкиназой.

Поэтому задачей изобретения является разработка новых химических соединений, которые пригодны для ингибирования протеиновой тирозинкиназы, и таким образом эффективны для лечения клеточных пролиферативных заболеваний: атеросклероза, рестеноза и рака.

Поставленная задача решается предлагаемыми производными 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина общей формулы (I)



где

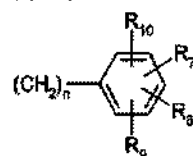
X означает метановую группу или азот,

B означает группу NR_3R_4 ,

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода или остаток Ar' , причем алкильные группы могут

где R_{11} означает алкил с 1-6 атомами углерода или $-NR_5R_6$

46 Способ ингибирования клеточной пролиферации, вызываемой протеиновой тирозинкиназой, путем введения пациенту активного вещества, отличающийся тем, что пациенту вводят эффективное количество соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли



и каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть замещена гидроксильной или пятичленным или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома, выбираемых среди азота и кислорода,

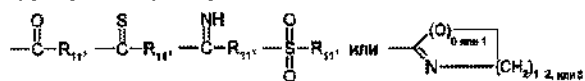
R_7 , R_8 , R_9 и R_{10} , независимо друг от друга, означают водород, трифторметил, галоген, алкил с 1-8 атомами углерода, алкоксил с 1-8 атомами углерода, тиаалкил с 1-8 атомами углерода,

n означает 0, 1, 2 или 3, или

R_5 и R_6 вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать цикл с 3-6 атомами углерода, возможно содержащий гетероатом, выбираемый среди азота и кислорода, или

R_1 и R_2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, и R_3 и R_4 вместе с атомом азота, с которым они связаны, также могут означать группу -

$N=C(H, CH_3 \text{ или } NH_2)-R_{11}$, где R_{11} имеет вышеуказанное значение, или R_1 и R_3 могут означать группу, выбираемую из



где R_{11} означает алкил с 1-8 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR_5R_6 , где R_5 и R_6 имеют вышеуказанное значение,

или группу NR_5R_6 , где R_5 и R_6 имеют вышеуказанное значение,

Ar и Ar' означают незамещенные или замещенные ароматические или гетероароматические группы, выбираемые из группы, состоящей из фенила, пиридила, нафтила, где заместителями являются вышеуказанные R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} ,

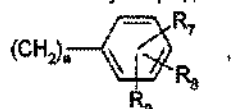
и их фармацевтически приемлемыми солями, получаемыми путем присоединения кислоты или основания,

при условии, что, если X означает азот, то один из радикалов R_3 и R_4 имеет значение, отличное от водорода, и соединение формулы (I), у ко-

торого X означает азот, Ar-2,6-дихлорфенил, В-группа $-\text{NHCOCH}_3$ и остаток NR_1R_2 -группа $-\text{NHCOCH}_3$, исключено из притязаний

Предпочтительными производными 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидина и нафтиридина вышеприведенной общей формулы (I) являются соединениями, у которых X означает метановую группу или азот,

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , независимо друг от друга, означают водород или алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR_5R_6 , где R_5 и R_6 независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода или группу



и каждая из алкильных групп может быть замещена пятичленным или шестиленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома, выбираемых среди азота и кислорода,

R_7 , R_8 и R_9 , независимо друг от друга, означают водород, трифторметил, галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, алкоксил с 1-6 атомами углерода, тиоалкил с 1-6 атомами углерода,

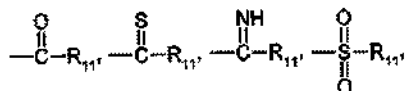
n означает 0, 1, 2 или 3, или

R_5 и R_6 вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать цикл с 3-6 атомами углерода, возможно содержащий гетероатом, выбираемый среди азота и кислорода, или

R_1 и R_2 вместе в атомом азота, с которым они связаны, и

R_3 и R_4 вместе с атомом азота, с которым они связаны, также могут означать $-\text{N}=\text{C}(\text{H}, \text{CH}_3 \text{ или } \text{NH}_2)-\text{R}_{11}$, где R_{11} имеет нижеуказанное значение, или

R_1 и R_3 могут означать группу, выбираемую из



где R_{11} означает алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR_5R_6 , или группу NR_5R_6 , где R_5 и R_6 имеют указанное в п 1 значение,

Ar означает незамещенную или замещенную ароматическую или гетероароматическую группу, выбираемую из группы, состоящей из фенила, пиридила, нафтила, где заместителями являются вышеуказанные R_7 , R_8 и R_9 ,

и их фармацевтически приемлемые соли, получаемые путем присоединения кислоты или основания,

при условии, что, если X означает азот, то один из радикалов R_3 и R_4 имеют значение, отличное от водорода, и соединение, у которого X означает азот, Ar-2,6-дихлорфенил, В-группа $-\text{NHCOCH}_3$ и остаток NR_1R_2 -группа $-\text{NHCOCH}_3$, исключено из притязаний

Дальнейшие предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I) указаны в подпунктах 3-16, 18-20, 22, 24-28, 30, 32, 34-36

В частности предпочитают соединения вышеприведенной формулы (I), выбранные из группы, включающей

1-трет -бутил-3-[7-(3-трет -бутилуреидо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]мочевину,

1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевину,

1-трет -бутил-3-[7-(3-трет -буталуреидо)-6-о-толил-пиридо[2,3-d]пири-мидин-2-ил]мочевину,

1-[2-амино-6-о-толил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутил-мочевину,

1-[2-амино-6-(2,6-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутил-мочевину,

N^7 -бутил-6-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин,

1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этилмочевину,

N^7, N^7 -диметил-6-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин,

1-[2-амино-6-(2,3-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутил-мочевину,

1-[2-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутил-мочевину,

1-[2-амино-6-(2,6-дибромфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутил-мочевину,

1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-изопропил-мочевину,

1-[2-амино-6-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутил-мочевину,

1-[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутил-мочевину,

1-[2-амино-6-(3,5-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутил-мочевину,

1-[2-амино-6-(2-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевину,

1-[2-амино-6-(3-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -бутилмочевину,

1-[2-амино-6-(2-бром-6-хлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет -

бутилмочевину,

1-трет -бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо-[2,3-d]-пиримидин-7-ил]мочевину,

1-трет -бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диметиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил]мочевину,

1-трет -бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диметиламино-2,2-диметилпро-пиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину,

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-фенил-мочевину,

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пири-мидин-7-ил]-3-этил-мочевину,

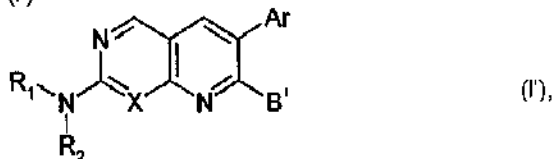
гидрохлорид 1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевины,

1-циклогексил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо-[2,3-d]-пиримидин-7-ил]мочевину,

1-трет -бутил-3-[6-(2,6-дибромфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо-[2,3-d]-пиримидин-7-ил]мочевину,

d) пиримидин-7-ил]-3-(4-трифторметил-фенил)-мочевину,
1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевину,
1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3,3-диэтил-мочевину,
1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-нафталин-1-ил-мочевину,
1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-фенил-мочевину,
1-трет-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-пропил-амино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину
1-трет-бутил-3-[2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-6-(2,3,5,6-тетраметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину,
1-бутил-3-[7-(3-бутилуридо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]мочевину,
1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-пропил-мочевину,
1-трет-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-морфолин-4-ил-пропиламино)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил]мочевину,
1-трет-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]тиомочевину,
1-трет-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метил-амино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину,
1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-(3-морфолин-4-ил-пропил)тиомочевину,
1-трет-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метил-амино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину,
1-[2-амино-6-(пиридин-2-ил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевину,
1-[2-амино-6-(пиридин-3-ил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевину,
1-[2-амино-6-(пиридин-4-ил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевину,
N-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-N'-этилгуанидин,
N'-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-(диэтиламино)пропиламино)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил]-N,N-диметилформамидин,
N'-[6-(2,6-дихлорфенил)-7-[(диметиламино)метиленамино]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2-ил]-N,N-диметилформамидин,
N'-[7-(3-трет-бутилуридо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]-N,N-диметилформамидин,
1-[2-амино-6-(2,3,5,6-тетраметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевину,
1-[2-амино-6-(2,4,6-триметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевину и
1-[2-амино-6-(2,3,6-трихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевину

Дополнительным объектом изобретения является производные 6-арилпиродо[2,3-d]пиримидина и -нафтиридина общей формулы (I')

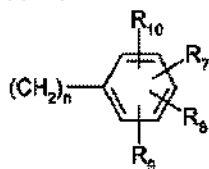


где

X означает метиновую группу или азот,

B' означает галоген или гидроксил,

R₁, R₂, R₃ и R₄, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода или остаток, Ar', причем алкильные группы могут быть замещены группой NR₅R₆, где R₅ и R₆, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 2-8 атомами углерода, циклоалкил с 3-10 атомами углерода или группу



и каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть замещена гидроксиллом или пятичленным или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два

гетероатома, выбираемых среди азота и кислорода, R₇, R₈, R₉ и R₁₀, независимо друг от друга, означают водород, трифторметил, галоген,

алкил с 1-8 атомами углерода, алкоксил с 1-8 атомами углерода, тиоалкил с 1-8 атомами углерода,

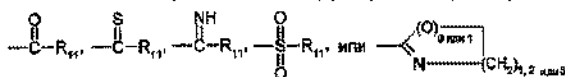
n означает 0, 1, 2 или 3, или

R₅ и R₆ вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать цикл с 3-6 атомами углерода, возможно содержащий гетероатом, выбираемый среди азота и кислорода, или

R₁ и R₂ вместе с атомом азота, с которым они связаны, и

R₃ и R₄ вместе с атомом азота, с которым они связаны, также могут означать группу -N=C(H, CH₃ или NH₂)-R₁₁, где R₁₁ имеет нижеуказанное значение, или

R₁ и R₃ могут означать группу, выбираемую из



где

R₁₁ означает алкил с 1-8 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR₅R₆, где R₅ и R₆ имеют вышеуказанное значение, или группу NR_jR_e, где R₅ и R_g имеют вышеуказанное значение,

Ar и Ar' означают незамещенные или замещенные ароматические или гетеро-ароматические группы, выбираемые из группы, состоящей из фенила, пиридила, нафтила, где заместителями являются вышеуказанные R₇, R₈, R₉, R₁₀, и их фармацевтически приемлемые соли, получаемые путем присоединения кислоты или основания, представ-

ляющие собой промежуточные продукты для получения соединений формулы (I)

Дальнейшим объектом является фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим действием клеточной пролиферации, вызываемой протеиновой тирозинкиназой, содержащая эффективное количество соединения вышеприведенной общей формулы (I) в качестве активного вещества и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель

Еще одним объектом изобретения является способ ингибирования клеточной пролиферации, вызываемой протеиновой тирозинкиназой, путем введения пациенту, эффективного количества соединения вышеприведенной общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества

Соединения настоящего изобретения могут существовать в несольватированных формах, также, как в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Обычно сольватированные формы, включая гидратированные формы, эквивалентны несольватированным формам и входят в рамки настоящего изобретения

В соединениях формул (I) и (I') термин "алкил с 1-8 атомами углерода" означает линейный или разветвленный углеводородный радикал с 1-8 атомами углерода и включает, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, н-гептил, н-октил, и тому подобные. Предпочтительны алкильные группы с 1-6 атомами углерода

Галоген означает фтор, хлор, бром и иод

Термин "алкенил с 2-8 атомами углерода" означает линейный или разветвленный углеводородный радикал с 2-8 атомами углерода и одной двойной связью и включает этенил, бут-3-ен-1-ил, 2-этинилбутил, окт-3-ен-1-ил, и тому подобные. Типичными алкильными группами с 2-8 атомами углерода являются пропинил, бут-2-ин-1-ил, пент-3-ин-1-ил, и тому подобные. Предпочтительны алкенильные группы с 2-6 атомами углерода

Термин "циклоалкил с 3-10 атомами углерода" означает циклическую или бициклическую углеводородную группу, такую, как циклопропил, циклобутил, циклогексил, циклопентил, адамантил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.1]гептил, и тому подобные, также как гетероциклические группы, такие, как пиперазинил, тетрагидропиранил, пирролидинил, и тому подобные

Термин "алкоксил с 1-8 атомами углерода" относится к вышеуказанным алкильным группам, связываемым через кислород, примерами которых являются метоксигруппа, этоксигруппа, изопропоксигруппа, трет-бутоксигруппа, н-октилоксигруппа, и тому подобные. Предпочтительны алкоксильные группы с 1-6 атомами углерода

Алкильные и алкенильные группы могут быть замещены с помощью -NR₅R₆ и пяти- и шести-членных карбоциклических и гетероциклических групп, содержащих один или два гетероатома, выбираемых среди азота, кислорода и серы. Такие циклы могут быть замещены, например, одной или двумя алкильными группами с 1-6 атомами

углерода. Примерами являются диметиламинометил, 4-диэтиламино-бут-3-ен-1-ил, 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бутил, 4-тетрагидропиридинилбутил-, 2-метилтетрагидропиридинометил-, 3-имидазолидин-1-ил-пропил, 4-тетрагидротиазол-3-ил-бутил, фенилметил, 3-хлорфенилметил, и тому подобные

Термины "Ar" и "Ar'" относятся к незамещенным и замещенным ароматическим и гетероароматическим группам, таким, как фенил, 3-хлорфенил, 2,6-дибромфенил, пиридил, 3-метилпиридил, бензотиенил, 2,4,6-трибромфенил, 4-этилбензотиенил, фуранил, 3,4-диэтилфуранил, нафтил, 4,7-дихлорнафтил, и тому подобные

Предпочтительными группами Ar и Ar' являются фенил и фенил, замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо друг от друга выбираемыми среди галогена, алкила, алкоксила, тиоалкила, триформетила. Предпочтителен замещенный фенил и особенно предпочтителен 2,6-дизамещенный фенил. Другими предпочтительными группами Ar и Ar' являются пиридилные группы, например, пирид-2-ил и пирид-4-ил

Типичные замещенные фенильные группы Ar и Ar' таким образом включают 3-хлор-4-метоксифенил, 2,6-диэтилфенил, 2-н-гексил-3-фторфенил, 3,4-диметоксифенил, 2,6-дихлорфенил, 2-хлор-6-метилфенил, 2,4,6-трихлорфенил, 2,6-диметоксифенил, 2,6-дибромфенил, 2,6-ди-(триформетил)фенил, 2,6-диметилфенил, 2,3,6-триметилфенил, 2,6-дибром-4-метилфенил, и тому подобные

Получаемые за счет присоединения кислот фармацевтически приемлемые соли соединений формул (I) и (I') представляют собой соли, происходящие от неорганических кислот, таких, как соляная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, бромоводородная кислота, иодоводородная кислота, фосфористая кислота, и тому подобные, также как соли, происходящие от органических кислот, таких, как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, замещенные фенилом алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты, и т.д. Таким образом, такими солями являются сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, нитрат, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирогосфат, хлорид, бромид, иодид, ацетат, пропионат, каприлат, изобутират, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацинат, фумарат, малеат, манделат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, фталат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, фенилацетат, цитрат, лактат, малеат, тартрат, метансульфонат, и тому подобные. Также рассматривают соли аминокислот, такие, как аргинат и тому подобные, и глюконат, галактуронат (см., например, Berge S. M. и другие, "Фармацевтические соли", J. of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977))

Соли присоединения кислот вышеупомянутых основных соединений обычно получают путем введения в контакт свободного основания с достаточным количеством желательной кислоты для

получения соли. Свободное основание может быть регенерировано обычным образом путем введения в контакт солевой формы с основанием и выделения свободного основания

Формы свободных оснований отличаются от своих соответствующих солевых форм отчасти по некоторым физическим свойствам, таким, как растворимость в полярных растворителях, но в других отношениях соли эквивалентны соответствующему свободному основанию для целей настоящего изобретения

Соединения согласно настоящему изобретению обладают специфическим сродством по отношению к одному или более субстратным сайтам доменов тирозинкиназы эпидермального фактора роста, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста, V-src и C-src. Соединения согласно настоящему изобретению эффективно ингибируют аутофосфорилирование рецептора ФРФ и ТФР и пролиферацию и миграцию сосудистых гладкомышечных клеток

В качестве ингибиторов протеинкиназы соединения настоящего изобретения пригодны для регуляции пролиферативных заболеваний, включая лейкемию, рак, псориаз, пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток, ассоциированную с атеросклерозом, и послеоперационный стеноз и рестеноз сосудов умлекопитающих

Соединения формулы (I) можно получать согласно синтезам, представленным в схемах I-VII. Несмотря на то, что в этих схемах часто указываются конкретные структуры, способы широко применимы для получения аналогичных соединений формулы (I), дают соответствующее представление о защите и удалении защитных групп в случае реакционноспособных функциональных групп стандартными методами органической химии. Например, с целью предупреждения нежелательных побочных реакций, гидроксильные группы обычно необходимо превращать в простые эфирные или сложноэфирные группы во время протекания химических реакций в других местах молекулы. Защищающую гидроксильную функцию группу легко удаляют с получением свободной гидроксильной группы. Аминогруппы и карбоксильные группы подобным образом дериватизируют для их защиты от нежелательных побочных реакций. Типичные защитные группы и способы их введения и отщепления полностью описываются Greene и Wuts в книге "Защитные группы в органической химии", John Wiley and Sons, Нью-Йорк (второе издание, 1991г), и McOmie в книге "Защитные группы в органической химии", Plenum Press, Нью-Йорк, 1973

В схеме I представлен типичный способ получения 1-трет-бутил-3-[7-(3-трет-бутилуридо)-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]мочевин и 1-[2-амино-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутилмочевин из ключевого промежуточного 2,7-диамино-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидина, который может быть получен способом, описанным в патенте США 3 534 039. Обычно реакцию можно осуществлять путем введения во взаимодействие 2,7-диамино-6-(арил)-пиридо[2,3-d]пиримидинов с одним эквивалентом ацилирующего агента, такого, как алкилизотиоцианат, изотио-

цианат, карбамоилхлорид, карбамоилбромид, сульфомоилхлорид, хлорформиат, или другие активированные производные кислот, такие, как симметричные ангидриды, смешанные ангидриды, и тому подобные. Реакцию проводят в чистом изоцианате или в присутствии основания, предпочтительно гидроксида натрия, в пригодном инертном растворителе, таком, как диметилформамид, диоксан, или тому подобные. Исходное соединение, 2,7-диамино-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидин, можно вводить во взаимодействие вышеописанным образом, используя двукратный или более избыток ацилирующего агента для получения главным образом диацелированных соединений, например, 1-трет-бутил-3-[7-(3-трет-бутилуридо)-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]-мочевины.

Ацилирование обычно по существу полностью заканчивается по истечении примерно от одного до трех часов при температуре примерно от 20°C до примерно 80°C. Продукт легко выделяют обычными способами, например, путем отфильтровывания всех твердых веществ и удаления растворителя, в котором проводят реакцию, путем выпаривания. Продукт может быть очищен, если желательно, обычными способами, например, путем кристаллизации из органических растворителей, таких, как этил-ацетат, дихлорметан, гексан, и тому подобные, также, как путем хроматографии при использовании твердых носителей, таких, как силикагель. Соединения согласно изобретению обычно представляют собой твердые вещества, которые легко кристаллизуются.

Схема II иллюстрирует типичное ацилирование 2,7-диамино-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидина при использовании двукратного или более избытка уксусного ангидрида при нагревании с получением диацелированного продукта, например, N-[2-ацетил-амино-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]ацетамида. В большинстве случаев диацелированные соединения такого типа можно получать по этому способу, исходя из соответствующих 2,7-диамино-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидинов и обрабатывая их с помощью избытка ацилирующих агентов, таких, как ангидриды кислот, смешанные ангидриды кислот, или активированные ацильные производные, такие, как хлорангидриды кислот или сульфониохлориды. Реакцию обычно проводят при температуре примерно от 20 до 200°C. Может оказаться желательным добавление органических или неорганических оснований, таких, как триэтиламин и гидроксид натрия, для удаления образующихся в процессе протекания реакции кислых побочных продуктов. Диацелированный продукт легко выделяют и очищают путем хроматографии или кристаллизации, как описано выше.

Схема III иллюстрирует получение 6-(арил)-N⁷-алкил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина в несколько стадий, исходя из 2,7-диамино-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидина, который может быть получен по способу, описанному в патенте США 3 534 039. Обработка исходного соединения с помощью водной неорганической кислоты в условиях кипячения с обратным холодильником приводит к гидролизованному продукту 2-амино-6-

(арил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-олу. Взаимодействие 2-амино-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ола с тионилхлоридом в условиях реакции Вильсмейера-Хаака приводит к образованию N⁷-(7-хлор-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-N,N-диметилформамида. Этот промежуточный продукт можно непосредственно вводить во взаимодействие с нуклеофильными реагентами, такими, как амины, с получением N⁷-алкил-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина. Альтернативно, функциональную формамидиновую группу можно удалять путем алкоголиза, получая 7-хлор-производное, то есть 2-амино-7-хлор-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Взаимодействие содержащего хлор в положении 7 промежуточного продукта с нуклеофильными реагентами, такими, как алкиламины, приводит к образованию соответствующего 6-(арил)-N⁷-алкил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина.

В схеме IV представлено получение 3-(арил)-[1,6]нафтиридин-2,7-диамина и дана общая методология получения этих соединений. Гидрогенилиз 6-бром-2,4-диамино-5-цианопиридина (JACS, 80, 2838-2840 (1958)) приводит к промежуточному 2,4-диамино-5-цианопиридину. Последующее гидрирование цианопиридина, например, в смеси муравьиной кислоты с водой при использовании никеля Ренея в качестве катализатора, приводит к ключевому, подвергаемому дальнейшим превращениям, промежуточному 2,4-диамино-5-пиридинкарбоксальдегиду. Альдегид затем конденсируют с арилацетонитрилом, как описано в схеме IV, с получением 3-(арил)-[1,6]нафтиридин-2,7-диамина.

Реакцию конденсации проводят в присутствии алкоголята, как, например, этилат натрия или 2-этоксизтилат натрия, который может быть получен *in situ* путем добавления металлического натрия или гидроксида натрия в этанол или 2-этоксизэтанол. Схема IV представляет собой описание общей методологии получения 3-(арил)-[1,6]нафтиридин-2,7-диамина согласно настоящему изобретению.

Схема V иллюстрирует прямое диалкилирование 6-арил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина (патент США 3 534 039) с помощью алкиламина в автоклаве при высокой температуре с получением N²,N⁷-диалкил-6-арил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина. Обычно эту реакцию проводят при использовании чистого амина, такого, как изобутиламин и н-гексиламин, при температуре от 150 до 300°C в автоклаве.

Схема VI иллюстрирует синтез соединений формулы (I), где R₁ может означать аминоалкильную группу, такую, как диэтиламинопропил. 6-(Арил)-2,7-диамино-пиридо[2,3-d]пиримидин можно вводить во взаимодействие непосредственно с нуклеофильным амином, таким, как аминоалкиламин (например, H₂N-алкил-NR₂R₃), обычно в автоклаве и в присутствии кислоты, такой, как сульфаминовая кислота, с получением замещенного аминоалкильного соединения согласно изобретению. Далее, если желательно, соединение можно ацилировать обычными способами. Соединения легко выделяют и очищают при использовании обычных методов, таких, как кристаллизация и хроматография.

Схема VII иллюстрирует синтез соединений формулы (I), где R_3 и R_4 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют цикл. Цикл может включать другой гетероатом, такой, как азот, кислород или сера. Согласно схеме VII, диаминопиридопиримидин вводят во взаимодействие с галогенэтилизоцианатом с получением имидазолидинона. Реакцию обычно проводят в органическом растворителе, таком, как ди-метилформамид, и обычно в присутствии основания, такого, как гидрид натрия. Реакция практически полностью заканчивается по истечении от восьми до шестидесяти часов, когда работают при температуре около 30°C . Продукт легко выделяют и очищают обычными методами.

Вышеуказанная реакция также приводит к соединениям формулы (I), где R_1 , или R_3 означают ацил, аналогично формуле

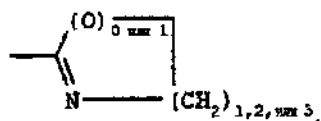


Схема VIIa иллюстрирует эту реакцию. Продукт может быть выделен обычными методами, такими, как хроматография, фракционная кристаллизация и тому подобные.

Другой группой соединений согласно изобретению являются амидины, представляющие собой соединения формулы (I), где R_1 и R_2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, и R_3 и R_4 вместе в атомом азота, с которым они связаны, могут означать группу формулы

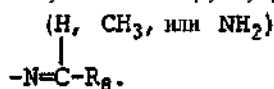


Схема VIII иллюстрирует синтез типичных пиридопиримидинаминов, которые могут быть получены путем взаимодействия аминопиридопиримидина с ацеталем амида или циклического амида, как, например, N,N-диметилформамиддиметилацеталь или N-метилпирролидондиметилацеталь. Реакцию обычно проводят путем смешения аминопиридопиримидина примерно с эквимолярным количеством или избытком ацетала в общем растворителе, таком, как диметилформамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, или тому подобные. Реакция обычно полностью заканчивается по истечении примерно от трех до шести часов, когда работают при температуре примерно от 5 до 50°C . Продукт легко выделяют путем обычных способов и его можно очищать, если желательно, обычными методами, такими, как хроматография, кристаллизация и тому подобные.

Согласно схеме IX, пиридопиримидин, замещенный алкилтиогруппой, алкилсульфоксидной группой или алкилсульфоновой группой, например, в положении 2, вводят во взаимодействие с ариламином (например, $\text{Ar}'\text{NH}_2$) с целью замещения тиогруппы сульфоксидной или сульфоновой группы с получением соответствующего N-арил-аминопиридопиримидина. Реакцию замещения обычно проводят в органическом растворителе, таком, как диметилформамид, и при температуре

примерно от 20 до 80°C . Реакция обычно полностью заканчивается по истечении примерно от трех до восьми часов, и продукт легко выделяют путем добавления к реакционной смеси воды и экстрагирования продукта растворителем, таким, как дихлорметан, или тому подобные.

На схеме X представлен синтез N-ариламинопиридопиримидинов, исходя из соответствующим образом замещенного пириимидина, например, такого, как 4-амино-2-хлорпириимидин-5-карбонитрил. Галогидную группу замещают путем введения во взаимодействие с ариламином ($\text{Ar}'\text{NH}_2$) с получением соответствующего 2-N-ариламинопириимидина, содержащего цианогруппу в положении 5. Цианогруппу превращают в альдегидную путем восстановления в присутствии никеля Ренея в смеси воды с муравьиной кислотой, и полученный 2-ариламино-4-аминопиримидин-5-карбок-сальдегид вводят во взаимодействие с арилацетонитрилом (например, как фенил-ацетонитрил, 2-пиридилацетонитрил, или тому подобные) описанным в схеме IV образом с получением соответствующего N-ариламинопиридопиримидина согласно изобретению.

СХЕМА I

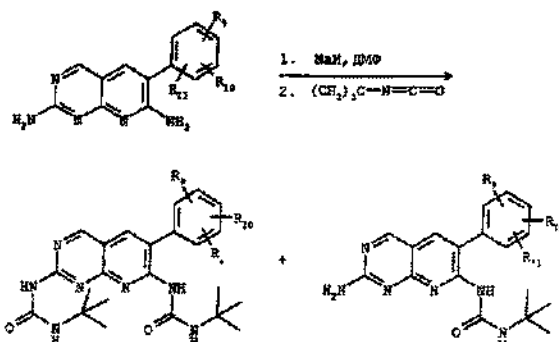
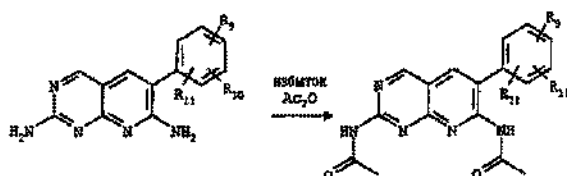


СХЕМА II



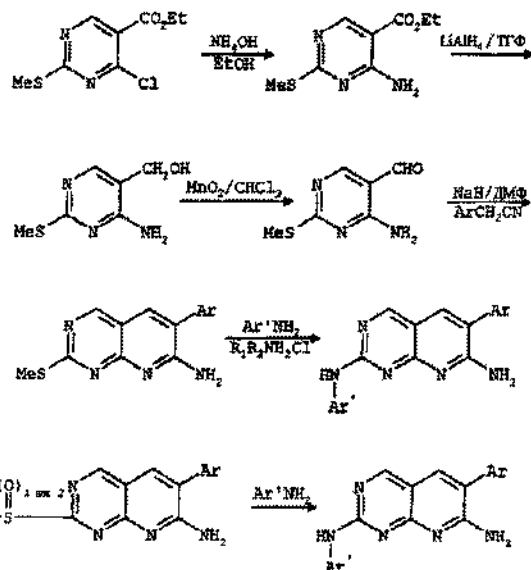
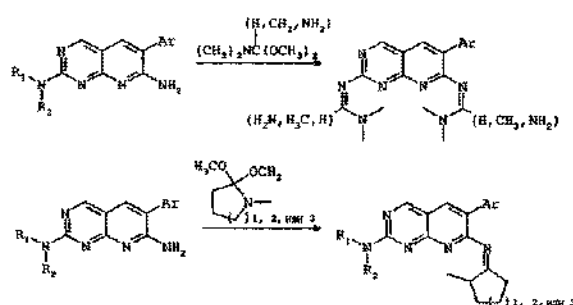
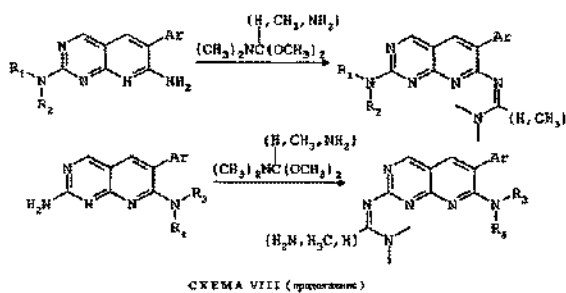
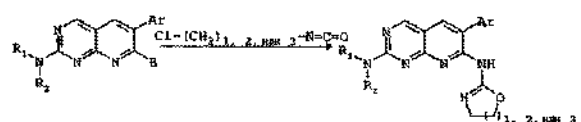
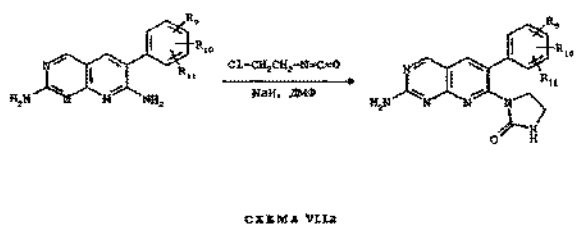
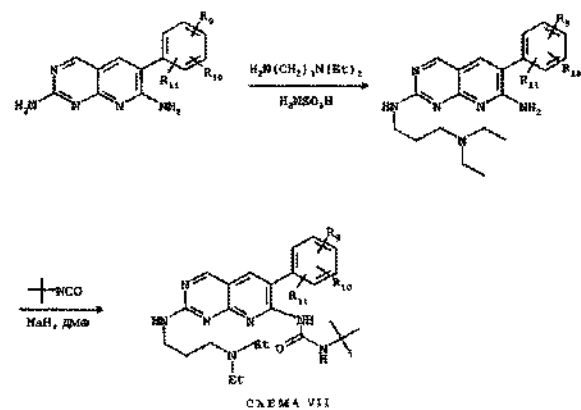
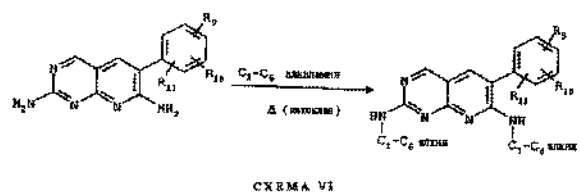
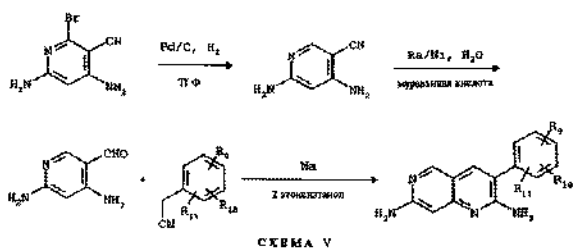
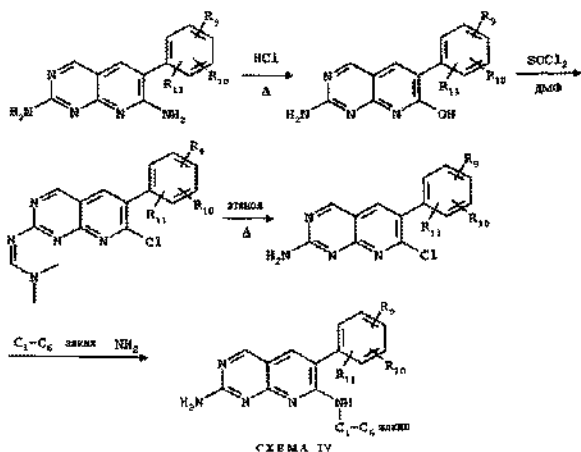
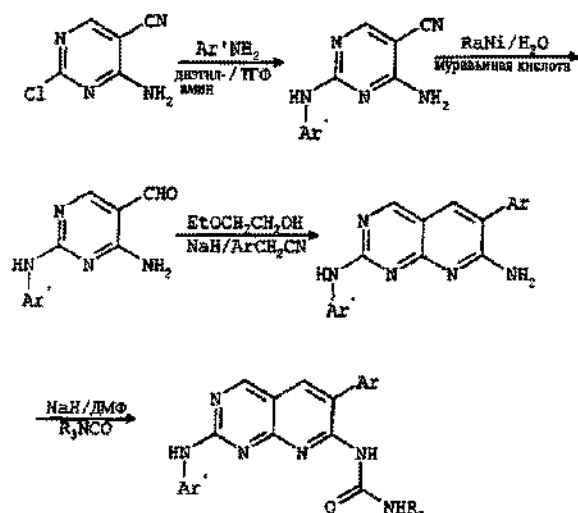


СХЕМА X



Соединения формулы (I) являются ценными ингибиторами протеиновых тирозинкиназ и имеют терапевтическое значение в качестве клеточных антипролиферативных агентов для лечения пролиферативных заболеваний. Эти соединения являются эффективными ингибиторами одной или более протеинкиназ, тромбоцитарного фактора роста, фактора роста фибробластов, эпидермального фактора роста, V-src и C-src. Соединения согласно изобретению таким образом пригодны для лечения атеросклероза, рестеноза и рака. Специфические опухолевые заболевания, которые можно лечить с помощью соединений формулы (I), включают мелкоклеточную легочную карциному, такую, как описанная в An Rev Respir Dis, 142, 554-556 (1990), рак молочной железы человека, как описанный в Cancer Research, 52, 4773-4778 (1992), карциномы мочевого пузыря человека на ранней стадии развития типа, описанного в Cancer Research, 52, 1457-1462 (1992), человеческий колоректальный рак, как описанный в J Clin Invest, 91, 53-60 (1993) и в J Surg Res, 54, 293-294 (1993). Соединения также пригодны в качестве антибиотиков против бактерий, таких как Streptococcus pneumoniae. Например, соединения примеров 9 и 18 проявляют активность против этого грамположительного бактериального штамма, когда оценку проводят путем осуществляемых *in vitro* стандартных анализов. Дополнительно, соединения пригодны в качестве гербицидов против большого разнообразия нежелательных растений, таких, как широколиственные сорняки и травы.

Из соединений настоящего изобретения можно готовить лекарственные формы и вводить их в очень разнообразных оральных и парентеральных дозированиях, включая трансдермальное и ректальное введение. Специалисту в этой области известно, что нижеследующие дозировочные формы могут содержать в качестве активного компонента либо соединение формулы (I), либо соответствующую, фармацевтически приемлемую соль или сольват соединения формулы (I).

Согласно настоящему изобретению, лекарственная форма содержит соединение формулы (I) вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем, или эксципиентом. Для получения фармацевтических композиций, включающих соединения настоящего изобретения, фармацевтически приемлемые носители могут быть либо твердыми, либо жидкими. Твердые лекарственные формы включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которые также могут действовать как разбавители, вкусовые вещества, связующие, консерванты, дезинтеграторы таблеток, или инкапсулирующий материал.

В порошках носитель представляет собой тонко измельченное твердое вещество, такое, как тальк или крахмал, которое смешано с тонко измельченным активным компонентом.

В таблетках активный компонент смешан с носителем, обладающим необходимыми связывающими свойствами, в соответствующих пропорциях и спрессован в виде желательных формы и размера.

Лекарственные формы согласно настоящему изобретению предпочтительно содержат примерно от 5 до 70% активного соединения. Пригодными носителями являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатина, трагакант, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, низкоплавкий воск, масло какао и тому подобные. Предпочтительную форму для орального введения представляют собой капсулы, которые включают лекарственную форму активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающим образование капсулы, в которой активный компонент, с другими носителями или без них, окружен носителем, находясь, таким образом, в ассоциации с ним. То же самое относится к облаткам и пастилкам. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и пастилки могут быть использованы как твердые дозировочные формы, пригодные для орального введения.

Для приготовления суппозитория, низкоплавкий воск, такой, как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, сначала расплавляют и в полученной массе путем перемешивания гомогенно диспергируют активный компонент. Расплавленную гомогенную смесь затем выливают в подходящего размера формы, оставляют охлаждаться и затвердевать.

Жидкие лекарственные формы включают растворы, суспензии и эмульсии, например, в воде или водных растворах пропиленгликоля. Для парентеральной инъекции жидкие препараты могут быть получены в виде раствора в водном растворе полиэтиленгликоля, изотоническом солевом растворе, пятипроцентном водном растворе глюкозы, и т.п.

Пригодные для орального введения водные растворы могут быть получены путем растворения активного компонента в воде с добавлением, если желательно, подходящих красителей, вкусовых веществ, стабилизаторов и загущающих агентов.

Пригодные для орального введения водные суспензии могут быть получены путем диспергирования тонко измельченного активного компонента в воде вместе с вязким веществом, таким, как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, и другие хорошо известные суспендирующие агенты.

В рамки настоящего изобретения также входят твердые лекарственные формы, которые предназначены для переведения, незадолго до употребления, в жидкую форму для орального введения. Такие жидкие формы представляют собой растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты могут содержать, в дополнение к активному компоненту, красители, вкусовые вещества, стабилизаторы, буферы, природные и синтетические подслащающие агенты, диспергаторы, загущающие агенты, солюбилизующие агенты, и т.п. Для приготовления дозировочных форм пролонгированного действия можно использовать воски, полимеры и т.п. Для высвобождения активного соединения постоянно в течение продолжительного периода времени также можно применять осмотические насосы.

Фармацевтические препараты согласно изобретению предпочтительно находятся в форме разовой дозы. В такой форме препарат разделен на разовые дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Разовая доза может представлять собой упакованный препарат, причем упаковка содержит определенные количества препарата, как упакованные во флаконы или ампулы, таблетки, капсулы и порошки. Форма разовой дозы также может быть капсулой, таблеткой, облаткой или пастилкой, или она может представлять собой соответствующее количество любой из них в упаковке.

Терапевтически эффективная доза соединения формулы (I) обычно составляет примерно от 1 до 100 мг/кг массы тела в день. Типичные дозы для взрослого человека составляют примерно от 50 до 800 мг в день. Количество активного компонента в разовой дозе можно изменять или регулировать в пределах примерно от 0,1 мг до 500 мг, предпочтительно примерно от 0,5 мг до 100 мг, в зависимости от специфической формы введения и эффективности активного компонента. Если желательно, композиция также может содержать другие терапевтически приемлемые агенты. Нуждающемуся в лечении с помощью соединения формулы (I) субъекту вводят дозировку, составляющую примерно от 1 до 500 мг в день, либо в виде одной дозы, либо в виде многократных доз.

Соединения настоящего изобретения оценивают в соответствии со стандартными анализами, которые обычно проводят для определения ингибирования тирозинкиназы. Один такой анализ проводят следующим образом.

Очистка тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста.

Тирозинкиназу человеческого рецептора ЭФР выделяют из клеток эпидермоидной карциномы A 431 следующими способами.

Клетки культивируют в роллер-флаконах в 50% модифицированной по способу Дюльбекко

среды Игла и 50% питательной среды НАМ F 12 (Гибко), содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки. Приблизительно 10^9 клеток лизируют в двух объемах буфера, содержащего 20 ммоль 2-[4N-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфокислоты (ГЕПЕС, значение pH составляет 7,4), 5 ммоль бис[простого-(N,N-диуксусная кислота)-2-аминоэтилового эфира]этиленгликоля, 1% Тритона X-100, 10% глицерина, 0,1 ммоль ортованадата натрия, 5 ммоль фторида натрия, 4 ммоль пироглутамата, 4 ммоль бензамиды, 1 ммоль дитиотреитола, 80 мг/мл аprotинина, 40 мг/мл лейпептина и 1 ммоль фенилметилсульфонилфторида. После центрифугирования в течение 10 минут при ускорении 25000g супернатант уравнивают в течение двух часов при температуре 4°C с 10 мл агглютинин-сефарозы (с агглютинином из проростков пшеницы), которые предварительно уравнивают с 50 ммоль ГЕПЕСа, 10% глицерина, 0,1% Тритона X-100 и 150 ммоль хлорида натрия при значении pH, составляющем 7,5 (уравнивающий буфер). Загрязняющие белки вымывают из смолы с помощью 1M раствора хлорида натрия в уравнивающем буфере, а фермент элюируют с помощью 0,5M раствора N-ацетил-1-D-глюкозамина в уравнивающем буфере.

Определение значений ИК₅₀.

Анализ фермента для определения ИК₅₀ (ингибирующая на 50% концентрация) осуществляют в общем объеме 0,1 мл, содержащем 25 ммоль ГЕПЕСа (значение pH составляет 7,4), 5 ммоль хлорида магния, 2 ммоль хлорида марганца(II), 50 ммоль ванадата натрия, 5-10 нг тирозинкиназы рецептора ЭФР, 200 мкмоль субстратного пептида, как, например, (Ac-Lys-His-Lys-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Ser-Ala-Tyr⁴⁷²-Glu-Glu-Val-NH₂), (Wahl M I и др., J Biol Chem, 265, 3944-3948 (1990)), 10 мкмоль аденозин-5'-трифосфата (АТФ), содержащего 1 микрокури [32P]АТФ, инкубируя в течение 10 минут при комнатной температуре. Реакцию прекращают путем добавления 2 мл 75М фосфорной кислоты и пропускают через фильтр из фосфоцеллюлозы в форме диска диаметром 2,5 см для связывания пептида. Фильтр промывают пять раз с помощью 75М фосфорной кислоты и помещают во флакон вместе с 5 мл сцинтилляционной жидкости (Редигель, Бекман).

Анализ тирозинкиназы рецептора тромбоцитарного фактора роста и фактора роста фибробластов.

Полные cДНК тирозинкиназы рецептора мышечного тромбоцитарного β-фактора роста (β-ТФР) и фактора-1 роста фибробластов (ФРФ-1) получают от J. Escobedo и подготавливают как описано в J. Biol Chem, 262 1482-1487 (1991), и праймеры полимеразно-цепевой реакции предназначаются для амплификации фрагмента ДНК, который кодирует внутриклеточный домен тирозинкиназы. Фрагмент вставляют в бакуловиральный вектор, котрансфицированный с AcMNPV ДНК, и рекомбинантный вектор выделяют. Клетки насекомых SF9 инфицируют с помощью вируса для сверхэкспрессии белка, и клеточный лизат используют для анализа. Анализ осуществляют в 96-луночных планшетах (100 мкл на инкубацию и на лунку), и

условия оптимизируют для измерения включения ^{32}P из $\gamma\text{-}^{32}\text{P}$ -аденозин-5'-трифосфата в субстрат сополимера глутамата с тирозином. Коротко говоря, в каждую лунку вносят 82,5 мкл буфера для инкубации, содержащего 25 ммоль ГЕПЕСа (рН-значение составляет 7,0), 150 ммоль хлорида натрия, 0,1% Тритона X-100, 0,2 ммоль фенилметилсульфонилфторида, 0,2 ммоль ванадата натрия, 10 ммоль хлорида марганца, и 750 мкг/мл сополимера глутамата с тирозином в соотношении 4:1 и затем добавляют 2,5 мкл ингибитора и 5 мкл ферментного лизата (7,5 мкг/мл тирозинкиназы ФРФ или 6,0 мкг/мл тирозинкиназы ТФР) для иницирования реакции. После инкубации в течение десяти минут при температуре 25°C добавляют по 10 мкл $\gamma\text{-}^{32}\text{P}$ -АТФ (0,4 микрокури плюс 50 ммоль АТФ) в каждую лунку и образцы инкубируют в течение дополнительных десяти минут при температуре 25°C. Реакцию прекращают добавлением 100 мкл 30%-ной трихлоруксусной кислоты (ТХУК), содержащей 20 ммоль пиродифосфата натрия, и осаждением полученного продукта на фильтрах из стекловолокна (Валлак). Фильтры промывают три раза с помощью 15%-ной трихлоруксусной кислоты, содержащей 100 ммоль фосфата натрия, и оставшуюся на фильтрах радиоактивность подсчитывают в аппарате для считывания Wallac 1250 Betaplate. Неспецифическую активность определяют как оставшуюся на фильтрах радиоактивность после инкубации образцов в одном буфере (без фермента). Специфическую ферментативную активность определяют как разность между полной активностью (фермент плюс буфер) и неспецифической активностью. Концентрацию соединения, которая ингибирует специфическую активность на 50% (IK_{50}), определяют, основываясь на кривой ингибирования.

Анализы V-src и C-src-киназы

V-src или C-src-киназу очищают от лизатов клеток насекомых, инфицированных бакуловирусом, используя моноклональное антитело против пептида, направленное против N-концевых аминокислот 2-17. Антитело, ковалентно связанное с латексными гранулами диаметром 0,65 мкм, добавляют к суспензии лизирующей клетки насекомых буфера, содержащего 150 ммоль хлорида натрия, 50 ммоль 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диола (ТРИС) (рН-значение составляет 7,5), 1 ммоль дитиотрейтола, 1% NP-40, 2 ммоль этиленбис(оксэтиленнитрило)тегтрауксусной кислоты, 1 ммоль ванадата натрия, 1 ммоль фенилметилсульфонилфторида, 1 мкг/мл лейкопептина, 1 мкг/мл пепстатина и 1 мкг/мл апротинина. Лизат клеток насекомых, содержащий один из протеинов C-src или V-src, инкубируют с этими гранулами в течение трех-четырех часов при температуре 4°C и при вращении. По окончании инкубации лизата гранулы промывают три раза в лизирующем буфере, снова суспендируют в лизирующем буфере, содержащем 10% глицерина, и замораживают.

Эти латексные гранулы оттаивают, промывают три раза в буфере для анализа, который содержит 40 ммоль ТРИС (рН-значение составляет 7,5), 5 ммоль хлорида магния, и снова суспендируют в том же самом буфере. В 96-луночный планшет (Миллипор) с дном из толщиной 0,65 мкм

поливинилидиновой мембраны вносят реакционные компоненты: 10 мкл гранул с V-src или C-src, 10 мкл 2,5 мкг/мл субстрата из сополимера глутамата с тирозином, 5 ммоль АТФ, содержащего 0,2 микрокури меченого ^{32}P -АТФ, 5 мкл диметилсульфоксида, содержащего ингибиторы или в качестве контроля, и буфер для достижения конечного объема 125 мкл. Реакцию иницируют при комнатной температуре за счет добавления АТФ и прекращают спустя десять минут путем добавления 125 мкл 30%-ной ТХУК с 0,1 ммоль пиродифосфата натрия в течение пяти минут при охлаждении льдом. Содержимое планшета затем отфильтровывают и лунки промывают с помощью двух аликвот по 250 мкл 15%-ной трифторуксусной кислоты с 0,1 ммоль пиродифосфата натрия. Фильтры затем вскрывают, подсчитывают в жидкостном сцинтилляционном счетчике радиоактивности и данные анализируют в отношении ингибиторной активности по сравнению с известным ингибитором, таким, как эрбостатин. Метод подробно описан в J Med Chem, 37, 598-609 (1994).

Культура клеток

Гладкомышечные клетки аорты крысы (ГМКАК) выделяют из торакальной аорты крыс и эксплантируют в соответствии с методом Росса (J Cell Biol, 30, 172-186 (1971)). Клетки культивируют в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (Гибко), содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки (Хиклон, Логан, Ута), 1% глутамина (Гибко) и 1% пенициллина со стрептомицином (Гибко). Клетки идентифицируют как гладкомышечные клетки по виду их роста "холм или долина" и путем флуоресцентного окрашивания с помощью моноклонального антитела, специфического для μ -актина мононуклеарных клеток селезенки (АМКС) (Сигма). АМКС крысы используют между пассажами 5 и 20 для всех экспериментов. Тест-соединения подготавливают в диметилсульфоксиде (ДМСО), чтобы достичь определенной консистенции в эксципиенте и обеспечить соединению растворимость. Соответствующие контроли ДМСО оценивают одновременно с тест-соединениями.

Анализ включения [^3H]-тимидина

АМКС крысы культивируют в двадцатичетырехлуночном планшете (30 000 клеток на лунку) в модифицированной Дульбекко по способу Игла среде с 10% фетальной телячьей сыворотки. Спустя четыре дня клетки сливаются и их затормаживают путем инкубации в течение еще двух дней в среде из модифицированной по способу Дульбекко среды Игла и среды F 12 (Гибко), содержащей 0,2% фетальной телячьей сыворотки. Синтез ДНК индуцируют путем инкубации клеток в течение 22 часов с любым из ТФР-BB, оФРФ или фетальной телячьей сыворотки плюс тест-соединение в 0,5 мл на лунку в среде с замененной сывороткой (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла / F 12 плюс 1% CPSR-2, Сигма). Спустя восемнадцать часов добавляют 0,25 микрокури на лунку [^3H]-тимидина. Спустя четыре часа инкубацию останавливают путем удаления радиоактивной среды, клетки промывают два раза с помощью 1 мл холодного забуференного фосфатом физиологического раствора и

затем промывают два раза с помощью холодной 5%-ной трихлоруксусной кислоты. Нерастворимую в кислоте фракцию лизируют в 0,75 мл 0,25 н раствора гидроксида натрия и радиоактивность определяют с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика радиоактивности. Значения IK_{50} определяют графически.

Аутофосфорилирование рецептора тромбоцитарного фактора роста

Гладкомышечные клетки аорты крысы культивируют до слияния в чашках диаметром 100 мм. Среду для выращивания удаляют, заменяют не содержащей сыворотки средой и клетки инкубируют при 37°C в течение дополнительных двадцати четырех часов. Тест-соединения затем добавляют прямо в среду и клетки инкубируют еще в течение двух часов. Спустя два часа добавляют ТФР-ВВ до конечной концентрации 30 нг/мл в течение пяти минут при температуре 37°C для стимуляции аутофосфорилирования рецептора ТФР. После обработки фактором роста среду удаляют и клетки промывают с помощью холодного забуференного фосфатом физиологического раствора и немедленно лизируют с помощью 1 мл лизирующего буфера (50 ммоль ГЕПЕСа [рН-значение составляет 7,5], 150 ммоль хлорида натрия, 10% глицерина, 1% Тритона X-100, 1 ммоль этилендиаминтетрауксусной кислоты, 1 ммоль этиленбис(окси-этиленнитрило)тетрауксусной кислоты, 50 ммоль фторида натрия, 1 ммоль ортованадата

натрия, 30 ммоль п-нитрофенилфосфата, 10 ммоль пиродифосфата натрия, 1 ммоль фенилметилсульфонилфторида, 10 мкг/мл апротинина и 10 мкг/мл лейпептина). Лизаты центрифугируют при ускорении 10000g в течение десяти минут. Супернатанты инкубируют с 10 мкл кроличьего антитела против рецептора человеческого тромбоцитарного фактора роста типа АВ (1:1000) в течение двух часов. После инкубации в течение двух часов при непрерывном перемешивании добавляют гранулы протеин-А-сефарозы и связанные с гранулами иммунные комплексы промывают четыре раза с помощью 1 мл лизирующего буфера. Иммунные комплексы сольют в 30 мкл буфера Лэммли и подвергают электрофорезу в полиакриламидных гелях с 4-20% додецилсульфата натрия. После электрофореза, отделенные протеины переносят на нитроцеллюлозу и иммуноблоттируют с помощью антисыворотки против фосфотирозина. После инкубации с [125 I]-протеином-А определяют содержания фосфорилированных по тирозину протеинов путем анализа "образа" фосфора и с помощью денситометрии проводят количественный анализ протеиновых полос. Значения IK_{50} получают из денситометрических данных.

В нижеприводимых таблицах I и II представлены биологические данные для характерных соединений согласно изобретению, проанализированных согласно вышеупомянутым анализам.

Таблица I

Ингибирование протеиновых тирозинкиназ

(ИК₅₀ в мкмоль или % ингибирования при концентрации 50 мкмоль)

Пример	ТФР	ФРФ	ЭФР	V-ггс	C-ггс
1	21.2	2.99		(~2.4%)	0.21
2	10.2	1.60	(52.3%)	(27.4%)	19.5
3	1.25	0.140	1.17	(46.9%)	0.22
4	(31.9%)	(21.5%)	(36.65%)	(3.1%)	(33.6%)
5	0.466	1.40	0.928	(23.3%)	0.407
6	0.34	0.397	0.457	(39.8%)	0.11
7	(33.5%)	17.9	(25.15%)	(7.6%)	2.3
9	25.1	10.56			18.3
13	(18.2%)	30.3		(21.2%)	(15.9%)
16	10.72	9.21	7.08	(10.3%)	1.38
17	27.0	6.50	7.22	(5.3%)	2.76
18	21.3	1.19	18.2	(21.4%)	0.514
19	(47.7%)	16.93	(26.1%)	(5.2%)	(52.8%)
20	45.1	2.38		(51.7%)	0.748
21	0.66	0.0824	6.97	(49.4%)	0.073
22	1.3	0.128	(90.4%)	(46.9%)	0.077
23	4.51	0.291	(104.8%)	(10.2%)	0.613
24	11.38	7.29	(58.3%)	(15.6%)	0.214
25	6.04	11.82	(57.55%)	(0.0%)	0.207
26	1.08	0.116			0.0395
28	0.676	0.075			0.117
30	1.78	0.264			(46.8%)
32	0.415	0.0739			5.0
34	0.349	0.0552			0.011
35	2.08	(97.9%)			
36	22.88	0.523			0.184
37	0.263	0.0401			(106.5%)
38	0.360	0.047			0.019
39	1.96	0.125			0.021
40	0.697	0.0574			
41	0.793	0.139			0.086
42	0.624	0.108			0.032
43	0.405	0.091			0.011
44	1.35	0.196			0.023
45	1.85	0.198			0.04
47	6.17	0.637			0.161
48	5.32	0.613			0.26
49	0.420	0.0535			0.024
50	2.69	0.305			
51	0.373	0.084			0.10
52	0.468	0.051			0.032
53	7.08	0.693			0.153
54	0.231	0.0954			
58	19.0	3.46			(109.8%)
59	0.838	0.072			0.085

Таблица I
(продолжение)

Пример	ТФР	ФРФ	ЭФР	V-src	C-src
60	35.9	13.0			1.57
61	45.6	7.85			0.764
63	7.01	0.543			1.78
64	(13.0%)	(23.8%)			(0.0%)
65	(29.6%)	17.0			(95.0%)
66	5.19	1.28			3.42
67	12.05	1.39			1.56
69	15.55	1.96			4.66
70	31.35	2.59			0.929
78	32.9	4.01			3.89
79	17.78	8.09	(60.93%)		
80	(22.9%)	10.2			
81				(-20.3%)	(67.5%)
82	4.67	3.71			(77.6%)
83	42.5	1.98		(-9.8%)	(53.6%)
84	2.26	0.162			3.82
85	7.63	0.129			4.46
86	2.96	0.114			1.41
87	1.89	0.118			(92.7%)
88	0.711	0.148	(34.4%)		0.213
89	0.857	0.111			0.036
90	8.01	11.46	22.75	(16.8%)	1.63
92	(33.1%)	2.01		(-10.1%)	(44.5%)
93	6.65	0.343			4.17
94	(11.5%)	17.6			
95	41.6	0.605			(0.0%)
96	27.4	3.84			
97	1.73	0.34			(28.9%)
98	(34.3%)	1.80			(0.5%)
99	(15.5%)	0.708			(17.1%)
100	(22.3%)	(27.1%)		(6.0%)	(46.6%)
101	4.48	11.22			19.3
102	(44.4%)	3.11		(-8.2%)	(0.8%)
103	19.6	0.300			36.4
104	36.7	5.32			
105	0.618	0.181			0.214
106	4.8	0.361			0.236
107	(20.5%)	(37.2%)		(1.4%)	(37.0%)
108	13.7	4.48			5.66
109	(23.6%)	(10.3%)			
110	11.5	12.8			(27.5%)
111	23.3	(47.7%)		(-26.4%)	(15.7%)
112	1.26	0.128			0.077
113	1.09	0.077			0.078
114	23.9	19.2			
115	2.63	1.24			0.024
116	0.804	0.935			0.098
117	2.79	0.135			(100%)
118	1.92	0.126			
119	62.4	7.71			
120	3.84	3.27			42.7
121	(21.8%)	0.142			
122	1.46	0.171			
123	0.26	0.045			0.029
124	0.253	0.059			0.026

Таблица II
Анализ клеток (ИК₅₀ в мкмоль)

Пример	Ингибирование аутофосфорилирования стимулированного ТФР рецептора (ИК ₅₀ в мкмоль)	Ингибирование поглощения [³ H]-тимидина, стимулированного фактором роста (ИК ₅₀ в мкмоль)
3	0.97	2.7 (ТФР), 0.9 (ФРФ)
124	0.245	0.55 (ТФР), 0.93 (ФРФ)
51	0.365	
123	0.296	< 0.30 (ТФР), 0.32 (ФРФ)
52	0.241	0.45 (ТФР), 0.40 (ФРФ)
69	6.46	
113	1.1	
89	1.63	
59	1.19	
67	9.42	
115	5.13	
66	5.29	
116	0.91	
28	1.38	
114	15.86	
112	1.06	
22	3.73	
21	1.6	
6	0.35	
90		>10 (ТФР), 20.0 (ФРФ)

Соединения согласно изобретению особенно пригодны для лечения рестенозов после баллонной ангиопластики окклюдированных артерий. Рестенозы встречаются примерно в случае 40% людей, подвергшихся ангиопластике в обызвествленных артериях, и главная проблема связана с этой формой лечения пациентов, страдающих от такого состояния сердца. Соединения согласно изобретению проявляют хорошую эффективность при оценке в стандартных тестах, таких, как описываемые ниже.

Баллонная ангиопластика сонных артерий крысы

Самцов крыс Sprague-Dawley (массой по 350-450г) разделяют на две группы, которые подвергают обработке: одну группу крыс (состоящую из десяти крыс) обрабатывают с помощью лекарственного средства (100мг/кг перорально, БИД), а вторая группа (состоящая из десяти крыс) получают эксципиент (2мл/кг перорально, БИД). Всех животных предварительно обрабатывают за два дня до хирургического вмешательства и продолжают вводить лекарственное средство ежедневно после повреждения за счет хирургического вмешательства вплоть до умерщвления.

Повреждение за счет баллона в сонных артериях крысы вызывают согласно нижеприводимой методике.

Крыс анестезируют с помощью телазола (0,1мл/100г внутримышечно) и сонную артерию извлекают через предшествующий срединный разрез на шее. Сонную артерию изолируют с разветвлением на наружную и внутреннюю сонные артерии. Катетер для эмболизации 2F вставляют в наружную сонную артерию и продвигают вплоть

до общей сонной артерии к уровню дуги аорты. Баллон раздувают и катетер вытягивают назад к точке входа и затем баллон спускают. Эту процедуру повторяют более двух раз. Катетер для эмболизации затем удаляют и наружную сонную артерию лигируют, оставляя неповрежденным поток через внутреннюю сонную артерию. Хирургические разрезы закрывают, и животных выводят из состояния наркоза до их возвращения в клетки для их содержания.

В разные моменты времени после хирургического вмешательства животных подвергают этаназии с помощью ингаляции диоксида углерода, и сонную артерию фиксируют для перфузии и подвергают гистологическому исследованию. Морфологическое определение размера повреждения проводят путем измерения площади внутренней оболочки сонной артерии, выражаемой в виде отношения средних величин для отдельных животных. В случае каждого животного готовят вплоть до шестнадцати гистологических срезов для получения единой характеристики размера повреждения вплоть до конца длины сонной артерии. Площади поперечного сечения кровеносных сосудов количественно анализируют, используя программу анализа по изображению Princeton Gamma Tech (Принстон, Нью-Джерси).

Следующие примеры иллюстрируют способы получения промежуточных и целевых продуктов настоящего изобретения, не ограничивая его объема охраны. Смеси растворителей указываются в объемном соотношении.

Пример 1

2,7-Диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин (получают по способу согласно патенту США 3 534 039)

К раствору 2-этоксиэтилата натрия, полученному из 0,14 натрия и 60мл 2-этоксиэтанола, добавляют 2,07г 2,4-диамино-5-пиримидин-карбоксальдегида и 2,79г 2,6-дихлорфенилацетонитрила. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение четырех часов, охлаждают и нерастворимый продукт промывают диэтиловым эфиром, получая 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин

Температурой плавления 325-332°C (масс-спектр)

Пример 2

1-трет-Бутил-3-[7-(3-трет-бутилуреидо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]мочевина

К суспензии из 3,0г вышеполученного 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина в 45мл диметилформамида добав-

рассчитано, %	C	54,57	H
найденно, %		54,05	

Пример 3

1-[2-Амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевина

Продолжая элюирование согласно вышеприведенному примеру 2, получают, после кристал-

рассчитано, %	C	52,18	H
найденно, %		51,90	

Пример 4

1-трет-Бутил-3-[7-(3-трет-бутилуреидо)-6-о-толил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]-мочевина

Суспензию 0,5г 2,7-диамино-6-о-толил-пиридо[2,3-d]пиримидина, полученного как описано выше в примере 1, в 10мл диметилформамида вводят во взаимодействие с 0,16г гидроксида натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле и перемешивают при комнатной температуре в течение полутора часов. К суспензии добавляют 0,49мл трет-бутилизотиоцианата и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют для удаления нерастворимых солей и фильтрат выпаривают при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой, нерастворимый сырой продукт отфильтровывают и высушивают в вакууме. Кристаллизация из смеси гексана с этилацетатом и дихлорметаном (в соотношении 3:2:5 по объему) дает целевое соединение

Температура плавления от 209 до 212°C (при разложении)

Анализ для $C_{24}H_{31}N_7O_2$ 0,3H₂O

рассчитано, %	C	63,36	H	7,00	N	21,55
найденно, %		63,37		6,92		21,16

Пример 5 1-[2-Амино-6-о-толил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевина

Согласно описанной выше в примере 2 методике, исходя из 2,7-диамино-6-о-толил-пиридо[2,3-d]пиримидина, получают целевое соединение 1-[2-амино-6-о-толил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевину

ляют порциями 0,48г гидроксида натрия (50%-ный в минеральном масле). Смесь перемешивают в течение одного часа, добавляют 1,0г трет-бутилизотиоцианата и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение шестнадцати часов. Реакционную смесь отфильтровывают для удаления небольшого количества нерастворимого продукта и фильтрат разбавляют с помощью 500мл воды. Нерастворимый продукт отфильтровывают, промывают водой, затем эфиром, и на фильтре высушивают на воздухе. Продукт очищают путем хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 1% метанола в хлороформе, получая, после кристаллизации из этанола, 0,7г 1-трет-бутил-3-[7-(3-трет-бутилуреидо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]мочевины

Температура плавления 200°C (при разложении)

Анализ для $C_{23}H_{22}Cl_2N_7O_2$ 0,1 H₂O

5,42	N	19,37	H ₂ O	0,36
5,43		19,08		0,37

лизации из этанола, 1,5г 1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевины

Температура плавления 335°C

Анализ для $C_{18}H_{18}Cl_2N_6O$ 0,5 H₂O

4,62	N	20,28	H ₂ O	2,17
4,56		20,01		2,39

Температура плавления от 285 до 290°C (при разложении),

масс-спектр (химическая ионизация)

Пример 6

1-[2-Амино-6-(2,6-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевина

Согласно описанной выше в примере 2 методике, исходя из 2,7-диамино-6-(2,6-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина, получают целевое соединение 1-[2-амино-6-(2,6-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевину

Температура плавления от 203 до 205°C (при разложении),

масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 365 (M+1, 50), 366 (M+2, 10), 84 (100)

Пример 7

N-[2-Ацетиламино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]ацетамид

Смесь 10г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина, полученного согласно описанной в примере 1 методике, в 100мл уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником в течение двух часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры и избыток уксусного ангидрида удаляют в вакууме. Остаток растворяют в этаноле, обрабатывают активным углем, отфильтровывают и выдерживают в течение ночи при температуре 0°C. Нерастворимый сырой продукт отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и высушивают в

вакууме Сырой продукт кристаллизуют из кипящего этилацетата при использовании активного угля с получением 2,7г загрязненного продукта, который очищают далее путем суспендирования в горячем этилацетате и получая 1,2г нерастворимого чистого продукта

Температура плавления от 223 до 225°C

Анализ для $C_{17}H_{13}Cl_2N_5O_2$

рассчитано, %	C	52,32	H	3,36	N	17,95
найдено, %		51,92		3,43		17,78

Пример 8

2-Амино-6-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ол

К раствору 2л концентрированной соляной кислоты в 1л воды добавляют 300г 2,7-диамино-6-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-дисульфата и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи при перемешивании. Реакционную смесь охлаждают на бане со льдом, фильтруют, и нерастворимый продукт промывают водой, затем этанолом, получая 149г целевого соединения 2-амино-6-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ола

Температура плавления от 390 до 395°C (медленно темнеет при температуре выше 350°C)

Пример 9

N⁷-Бутил-6-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

К смеси 23,8г 2-амино-6-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ола, полученного выше в примере 8, 250мл дихлорметана и 77,5мл диметилформамида прикалывают при охлаждении 36мл тионилхлорида, поддерживая температуру ниже 15°C. По окончании добавления суспензию кипятят с обратным холодильником в течение пяти часов. Растворители удаляют в вакууме, поддерживая температуру ниже 60°C. Полученное в результате твердое вещество при охлаждении добавляют к 250мл н-бутиламина и суспензию кипятят с обратным холодильником в течение шести часов при перемешивании. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают и летучие компоненты из фильтрата удаляют в вакууме ротационного испарителя. Вязкое масло распределяют между диэтиловым эфиром и водой, слои разделяют и эфирный слой промывают водой. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния отфильтровывают и выпаривают. Остаток распределяют между диэтиловым эфиром и разбавленной 1н соляной кислотой. Водный слой промывают три раза диэтиловым эфиром и подщелачивают до значения pH, равно-го двенадцати, путем добавления гидроксида натрия. Твердый продукт отфильтровывают и высушивают в вакууме, получая 6,5 целевого соединения N⁷-бутил-6-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина

Температура плавления 174-181°C (при разложении)

Анализ для $C_{17}H_{19}N_5$

рассчитано, %	C	69,53	H	6,53	N	23,87
найдено, %		69,60		6,63		24,37

Пример 10

2-Амино-6-(4-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ол

Целевое соединение получают согласно вышеописанной методике примера 8, исходя из 2,7-диамино-6-(4-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина (патент США 3 534 039)

Температура плавления от 380 до 385°C (при разложении)

Анализ для $C_{14}H_{12}N_4O_2 \cdot 0,75H_2O$

рассчитано, %	C	59,90	H	4,42	N	19,88
найдено, %		60,10		4,32		19,64

Пример 11

N¹-(7-Хлор-6-(4-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-N,N-диметилформамидин

К смеси 67,0г 2-амино-6-(4-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ола из примера 10, 1л дихлорметана и 155мл диметилформамида прикалывают при охлаждении 72мл тионилхлорида, поддерживая температуру ниже 15°C. Суспензию кипятят с обратным холодильником в течение шести часов при перемешивании. Реакционную смесь отфильтровывают и фильтрат выпаривают в вакууме, поддерживая температуру ниже 60°C. Полученный остаток растворяют в питьевой воде и при охлаждении льдом добавляют водный раствор гидроксида натрия. Продукт растворяют в хлороформе, промывают водой, сушат над безводным карбонатом калия и выпаривают. Остаток суспендируют в ацетонитриле и нерастворимый продукт отфильтровывают, получая таким образом 31г целевого соединения N¹-(7-хлор-6-(4-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-N,N-диметилформамида. Продукт используют без дальнейшей очистки в ближайшей стадии

Пример 12

2-Амино-7-хлор-6-(4-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин

Смесь 10г N¹-(7-хлор-6-(4-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-N,N-диметилформамида из примера 11 и 500мл 95%-ного этанола кипятят с обратным холодильником в течение трех часов. Раствор концентрируют в вакууме и осадок отфильтровывают. После кристаллизации из этанола получают 2,7г целевого соединения 2-амино-7-хлор-6-(4-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина

Температура плавления от 275 до 280°C (при разложении)

Анализ для $C_{14}H_{11}N_4ClO$

рассчитано, %	C	58,64	H	3,87	N	19,54
найдено, %		58,70		3,94		19,51

Пример 13

6-(4-Метоксифенил)-N⁷-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Смесь 3,4г 2-амино-7-хлор-6-(4-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 12, 40мл безводного метиламина и 10мл метанола нагревают в автоклаве на паровой бане в течение четырех часов. После охлаждения суспензию извлекают из автоклава и промывают с помощью 50мл смеси метанола с водой в соотношении 50/50, затем растворители выпаривают в вакууме. Твердый остаток суспендируют в 50мл воды, отфильтровывают и кристаллизуют из эта-

нола, получая 2,2г целевого соединения 6-(4-метоксифенил)-N'-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина

Температура плавления от 270 до 275°C (при разложении)

Анализ для $C_{15}H_{15}N_5O$

рассчитано, %	C	64,03	H	5,37	N	24,90
найдено, %		63,82		5,17		24,94

Пример 14

2,4-Диамино-5-цианопиридин

Суспензию 21,3г 6-бром-2,4-диамино-5-цианопиридина (JACS, 80, 2838-2840 (1958)) и 1г 20%-ного палладия-на-активном угле в 250мл тетрагидрофурана встряхивают в аппарате Парра в атмосфере водорода. Спустя два часа реакцию прекращают и добавляют 10г ацетата калия и 50мл метанола. Реакционную смесь снова помещают в атмосферу водорода и встряхивают в течение восемнадцати часов. Растворители удаляют при пониженном давлении и остаток кристаллизуют из изопропанола, получая целевое соединение 2,4-диамино-5-цианопиридин

Температура плавления от 201 до 202°C

Анализ для $C_6H_8N_4$

рассчитано, %	C	53,73	H	4,51	N	41,78
найдено, %		53,69		4,18		41,40

Пример 15

2,4-Диаминоникотинальдегид

Суспензию 13,4г 2,4-диамино-5-цианопиридина из примера 14, 2г никеля Ренея в качестве катализатора, 40мл 97-100%-ной муравьиной кислоты и 80мл воды встряхивают в аппарате Парра в атмосфере азота до тех пор, пока не будет поглощено необходимое количество водорода. Растворители удаляют при пониженном давлении и остаток обрабатывают с помощью 17мл концентрированной соляной кислоты. Полученное твердое вещество розового цвета суспендируют в небольшом количестве воды, отфильтровывают, промывают изопропанолом, затем диэтиловым эфиром и высушивают. Кристаллизация из этанола дает 6,5г целевого соединения 2,4-диаминоникотинальдегида

рассчитано, %	C	55,10	H	3,30	N	18,36	Cl	23,24
найдено, %		54,87		3,21		18,45		23,04

Пример 19

N²,N'-Диметил-6-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина

Смесь 45г 6-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин-дисульфамата (патент США 3 534 039) и 500г метиламина нагревают в автоклаве при температуре от 205 до 210°C в течение десяти часов. Автоклав промывают метанолом, который объединяют с реакционной смесью. Смесь нагревают до кипения, отфильтровывают и разбавляют с помощью 200мл воды. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток суспендируют в ледяной воде. Нерастворимый продукт отфильтровывают и промывают холодной водой. Твердое вещество растворяют в хлороформе, раствор фильтруют для удаления примесей и фильтрат промывают несколько раз водой. Органический слой сушат над

Анализ для $C_{15}H_{15}N_5O$

рассчитано, %	C	41,52	H	4,65	N	24,21
найдено, %		41,47		4,63		24,05

Пример 16

3-о-Толлил-[1,6]нафтиридин-2,7-диамин

К раствору 0,55г натрия, растворенного в 50мл 2-этоксизетанола, добавляют 2,3г 2-метилфенилацетонитрила и 3,0г 2,4-диаминоникотинальдегида из примера 15. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение шести часов. Нерастворимые соли удаляют путем отфильтровывания и промывают 2-этоксизетанолом. Фильтрат обрабатывают активным углем, отфильтровывают и выпаривают досуха. Остаток очищают путем хроматографии на флоросиле, элюируя с помощью градиента от 0 до 8% метанола в хлороформе и получая 0,7г целевого соединения 3-о-толил-[1,6]нафтиридин-2,7-диамина

Температура плавления от 200 до 201,5°C (при разложении)

Анализ для $C_{15}H_{14}N_4$

рассчитано, %	C	72,03	H	5,63	N	22,38
найдено, %		71,79		5,45		22,18

Пример 17

3-(2-Хлорфенил)-[1,6]нафтиридин-2,7-диамин

3-(2-Хлорфенил)-[1,6]нафтиридин-2,7-диамин получают согласно описанной выше в примере 16 методике, заменяя 2-метилфенилацетонитрил 2-хлорфенилацетонитрилом

Температура плавления 175°C (масс-спектр)

Пример 18

3-(2,6-Дихлорфенил)-[1,6]нафтиридин-2,7-диамин

3-(2,6-Дихлорфенил)-[1,6]нафтиридин-2,7-диамин получают согласно описанной выше в примере 16 методике, заменяя 2-метилфенилацетонитрил 2,6-дихлорфенилацетонитрилом

Температура плавления 235-237°C (при разложении)

Анализ для $C_{14}H_{10}N_4Cl_2$

рассчитано, %	C	55,10	H	3,30	N	18,36	Cl	23,24
найдено, %		54,87		3,21		18,45		23,04

карбонатом калия и выпаривают. Продукт кристаллизуют из изопропанола, получая 15г целевого соединения N²,N'-диметил-6-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина

Температура плавления от 204 до 205°C

Анализ для $C_{15}H_{15}N_5$

рассчитано, %	C	67,90	H	5,70	N	26,90
найдено, %		67,89		5,62		26,66

Пример 20

7-Амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин

Смесь 3,0г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 1, 2г сульфаминовой кислоты и 30мл 3-(диэтиламино)пропиламина кипятят с обратным

холодильником в течение восемнадцати часов при перемешивании. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду со льдом (500мл). Нерастворимый продукт отфильтровывают, промывают водой, суспендируют в подогретом диизопропиловом эфире и отфильтровывают, получая твердое вещество белого цвета. Кристаллизация из этилацетата дает 1,5г 7-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидина.

Температура плавления от 220 до 230°C

Пример 21

1-трет-Бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевина

К раствору 0,48г 7-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 20 в 5мл диметилформамида добавляют 46мг гидроксида натрия в виде 80%-ной суспензии в минеральном масле и смесь перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют 0,113г трет-бутилизотиоцианата и смесь перемешивают в течение восемнадцати часов. Реакционную смесь разбавляют водой и нерастворимое вещество отфильтровывают. Твердое вещество суспендируют в 20мл воды и подкисляют с помощью 1н соляной кислоты при получении раствора. К раствору добавляют активный уголь и суспензию фильтруют через целит, который затем промывают водой. Фильтрат подщелачивают с помощью 1н раствора гидроксида натрия и нерастворимый продукт отфильтровывают и промывают водой. 180мг образца продукта очищают далее путем препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с обращенной фазой при использовании колонки с обращенной фазой C₁₈, элюируя градиентом растворителей, начиная от смеси 86% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в воде и 14% ацетонитрила до смеси 14% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в воде и 86% ацетонитрила, в течение периода времени двадцать две минуты и получая 165мг 1-трет-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевины.

Температура плавления выше 80°C (при разложении)

Анализ для C₂₅H₃₃N₇OCl₂ 0,22CF₃CO₂H

рассчитано,	C	56,21	H	6,16	N	18,04
%						

найдено, %	56,13	6,02	18,14
------------	-------	------	-------

Пример 22

1-[2-Амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевина

2,7-Диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин вводят во взаимодействие с этилизотиоцианатом согласно общей методике примера 2. Сырой продукт очищают путем радиальной хроматографии, элюируя градиентом растворителей от 70% этилацетата / 30% хлороформа до 100% хлороформа, с получением целевого соединения 1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевины.

Температура плавления от 185 до 187°C

Анализ для C₁₆H₁₄N₆OCl₂ 0,15 этилацетат

рассчитано,	C	51,07	H	3,92	N	21,52
%						
найдено, %	50,74	3,75	21,50			

Пример 23

1-[2-Амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-(3-морфолин-4-ил-пропил)тиомочевина

2,7-Диамино-6-(2,6-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин вводят во взаимодействие с 3-морфолинопропилизотиоцианатом согласно общей методике примера 21. Сырой продукт очищают путем радиальной хроматографии, элюируя градиентом растворителей от 2 до 8% метанола в дихлорметане, с получением 1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-(3-морфолин-4-ил-пропил)тиомочевины.

Температура плавления от 178 до 181°C (при разложении)

Анализ для C₂₁H₂₃N₇OCl₂

рассчитано,	C	51,22	H	4,71	N	19,91
%						

найдено, %	50,95	4,63	19,74
------------	-------	------	-------

Пример 24

2-[2-Амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]амино-4,5-дигидро-оксазол

К суспензии 5,0г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 1 в 50мл диметилформамида порциями добавляют 0,65г гидроксида натрия в виде 80%-ной суспензии в минеральном масле. Смесь перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре, затем добавляют 1,72г 2-хлорэтилизотиоцианата и смесь перемешивают в течение дополнительных восемнадцати часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют с помощью 100мл воды и отфильтровывают с получением нерастворимого сырого продукта. Сырой продукт очищают путем флэш-хроматографии, элюируя градиентом от 2 до 3% метанола в дихлорметане, с получением 1,0г твердого вещества белого цвета. Твердое вещество очищают далее путем перекристаллизации из смеси хлороформа с этилацетатом, получая целевое соединение 2-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]амино-4,5-дигидро-оксазол. Дальнейший анализ реакционной смеси также показывает присутствие 1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-имидазолидин-2-она.

Масс-спектр (бомбардировка быстрыми атомами)

Анализ для C₁₆H₁₃N₆OCl₂ 0,12CHCl₃

рассчитано,	C	51,22	H	4,71	N	19,91
%						

найдено, %	50,95	4,63	19,74
------------	-------	------	-------

Пример 25

1-Бутил-3-[7-(3-бутилуридо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]мочевина

Смесь 0,5г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 1 и 15мл н-бутилизотиоцианата кипятят с обратным холодильником в течение двух часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают нерастворимый продукт. Твердое ве-

щество перекристаллизуют несколько раз из этанола, получая целевое соединение

Температура плавления от 200 до 202°C

Анализ для $C_{23}H_{27}Cl_2N_7O_2$ 0,35H₂O

рассчитано, %	C	54,09	H	5,47	N	19,20
найдено, %		54,09		5,27		19,14

Пример 26

1-[2-Амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-пропил-мочевина

Целевое соединение получают согласно методике примера 2 путем взаимодействия 1,0г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 1 с 0,339г н-пропилизоцианата. Продукт очищают путем радиальной хроматографии, элюируя градиентом от 10 до 100% этилацетата с гексаном

Масс-спектр (химическая ионизация)

Анализ для $C_{17}H_{18}Cl_2N_6O$ 0,43H₂O

рассчитано, %	C	51,17	H	4,26	N	21,06
найдено, %		51,15		3,90		20,80

Пример 27

7-Амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диметиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]-пиримидин

Целевое соединение получают согласно методике примера 20 путем взаимодействия 3,0г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 1 с 60мл 3-(диметиламино)пропиламина

Пример 28

1-трет-Бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диметиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевина

Следуя методике примера 21, 1,62г 7-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диметиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 27 вводят во взаимодействие с 0,48г трет-бутилизоцианата с получением целевого соединения, соединение постепенно разлагается при температуре выше 130°C

Анализ для $C_{23}H_{29}Cl_2N_7O$ 1,45 H₂O

рассчитано, %	C	53,48	H	6,22	N	18,98
найдено, %		53,50		5,84		18,73

Пример 29

7-Амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диметиламино-2,2-диметил-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин

Целевое соединение получают согласно описанной выше в примере 20 методике путем взаимодействия 2,0г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 1 с 15мл N,N,2,2-тетраметил-пропан-1,3-диамина

Пример 30

1-трет-Бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диметиламино-2,2-диметил-пропил-амино)-пиридо[2,3-a]пиримидин-7-ил]мочевина

Согласно методике примера 21, 1,0г 7-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диметил-амино-2,2-диметил-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 29 вводят во взаимодействие с 0,26г трет-бутилизоцианата с получением целевого соединения

Температура плавления от 161 до 170°C

Анализ для $C_{25}H_{33}Cl_2N_7O$ 0,74H₂O

рассчитано, %	C	56,46	H	6,54	N	18,44
найдено, %		56,47		6,24		18,41

Пример 31

7-Амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(2-пиколин)пропиламино]-пиридо[2,3-d]-пиримидин

Целевое соединение получают согласно описанной выше в примере 20 методике, исходя из 2,0г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 1 и 15мл 1-(3-аминопропил)-2-пиколина

Пример 32

1-трет-Бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(2-метил-пиперидин-1-ил)пропил-амино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевина

Согласно методике примера 21, 1,54г 7-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-(2-пиколин)пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 31 вводят во взаимодействие с 0,377г трет-бутилизоцианата с получением целевого соединения

Анализ для $C_{27}H_{35}Cl_2N_7O$

рассчитано, %	C	59,56	H	6,48	N	18,01
найдено, %		59,71		6,53		17,62

Пример 33

7-Амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-(4-метил-пиперазин-1-ил)бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин

Согласно методике примера 20, 2,0г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 1 вводят во взаимодействие с 15мл 1-(4-аминобутил)-4-метил-пиперазина с получением целевого соединения

Пример 34

1-трет-Бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)бутиламино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевина

Согласно методике примера 21, 1,07г 7-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-(4-метил-пиперазин-1-ил)бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидина, полученного в вышеприведенном примере 33, вводят во взаимодействие с 0,253г трет-бутилизоцианата с получением целевого соединения

Масс-спектр (ионизация электронным распылением), m/e (относительная интенсивность) 559 (M⁺, 100)

Анализ для $C_{27}H_{36}Cl_2N_8O$ 0,6H₂O

рассчитано, %	C	56,86	H	6,57	N	19,65
найдено, %		56,87		6,31		19,57

Пример 35

6-(2,6-Дихлорфенил)-N⁷-(5,6-дигидро-4Н-[1,3]оксазин-2-ил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

К раствору 1,0г 6-(2,6-дихлорфенил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 36 в 10мл диметилформамида добавляют 0,094г гидроксида натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле и смесь перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют 0,268г 3-хлорпропилизоцианата и смесь перемешивают в течение восемнадцати

часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют дважды этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и фильтрат выпаривают. Сырой продукт очищают дважды путем радиальной хроматографии, элюируя смесью этилацетата с метанолом и триэтиламинном (в соотношении 89/10 по объему), с получением целевого соединения.

Масс-спектр (ионизация электронным распылением), m/e (относительная интенсивность) 529,4 (M^+ , 100).

Пример 36

N^2 -[3-(4-Метил-пиперазин-1-ил)пропил]-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-*d*]-пиримидин-2,7-диамин

Смесь 3,0г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-*d*]пиримидина из примера 1, 1,9г сульфаминовой кислоты и 15мл 1-(3-аминопропил)-4-метил-пиперазина в течение двадцати четырех часов нагревают примерно при температуре 150°C. После охлаждения остаток растворяют в воде. Водный раствор подщелачивают с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагируют несколько раз дихлорметаном. Дихлорметановые слои объединяют, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизуют из этилацетата с получением 2,0г 6-(2,6-дихлорфенил)- N^2 -[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-*d*]-пиримидин-2,7-диамина.

Масс-спектр (химическая ионизация) (1% аммиака в метане) 474 ($M^+ + C_2H_5$), 446 ($M^+ + H$) (основание).

Температура плавления от 208 до 211°C.

Анализ для $C_{21}H_{25}N_7Cl_2$ 0,25H₂O

рассчитано, %	C	57,93	H	6,42
найдено, %		58,06		6,32

Пример 38

1-{6-(2,6-Дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-*d*]пиримидин-7-ил}-3-изопропил-мочевина

1,09г 6-(2,6-Дихлорфенил)- N^2 -[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-*d*]-пиримидин-2,7-диамина из примера 36 вводят во взаимодействие с 0,19г изопропилизоцианата в течение восьми часов согласно общей методике примера 37 с получением 0,291г 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-

рассчитано, %	C	55,09	H	6,24
найдено, %		55,14		6,19

Пример 39

1-Бензил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил}мочевина

1,08г 6-(2,6-Дихлорфенил)- N^2 -[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,7-диамина из примера 36 вводят во взаимодействие с 0,298г бензилизоцианата согласно общей методике примера 37 с получением 0,822г 1-

рассчитано, %	C	59,98	H	5,68
найдено, %		59,60		5,63

рассчитано, %	C	55,94	H	5,70	N	21,75
найдено, %		55,85		5,55		21,65

Пример 37

1-Циклогексил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил-амино]-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил}мочевина

К раствору 1,0г 6-(2,6-дихлорфенил)- N^2 -[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,7-диамина из примера 36 в 15мл диметилформамида добавляют один эквивалент (0,90г) гидроксида натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле. После перемешивания в течение примерно одного часа при комнатной температуре добавляют один эквивалент (0,19г) циклогексализоцианата и за ходом реакции следят с помощью тонкослойной хроматографии. Спустя примерно двадцать четыре часа, растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате, и этот раствор промывают несколько раз сначала с помощью воды и затем с помощью насыщенного раствора хлорида натрия. Этилацетатный слой сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Хроматография остатка на силикагеле при использовании в качестве элюирующего средства смеси этилацетата с этанолом и триэтиламинном (в соотношении 9/2 по объему) дает 0,75г 1-циклогексил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил-амино]-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил}мочевины.

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 571 ($M^+ + H$), температура плавления от 101 до 106,5°C.

Анализ для $C_{28}H_{36}N_8Cl_2O$ 0,50 H₂O

N	19,30	Cl	12,21	H ₂ O	1,55
	18,91		12,11		1,68

[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил-амино]-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил}-3-изопропил-мочевина

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 531 ($M^+ + H$), температура плавления от 94 до 98°C.

Анализ для $C_{25}H_{23}N_8Cl_2O$ 0,75 H₂O 0,10 этилацетат

N	20,23	Cl	12,80	H ₂ O	2,44
	20,03		13,17		2,14

бензил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил}мочевина

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 579 ($M^+ + H$), температура плавления от 144 до 148°C.

Анализ для $C_{29}H_{32}N_8Cl_2O$ 0,10H₂O 0,10 диэтиловый эфир

N	19,03	Cl	12,04	H ₂ O	0,31
	18,87		12,25		0,49

Пример 40

1-Аллил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевина

1,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 36 вводят во взаимодействие с 0,186г аллилизотиоцианата согласно общей методике примера 37. Продукт очищают путем хроматографии и кристаллизуют из этилацетата с

рассчитано, %	C	54,85	H	5,89
найдено, %		55,08		5,68

Пример 41

1-{6-(2,6-Дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-(4-метоксифенил)мочевина

1,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 36 вводят во взаимодействие с 0,334г 4-метокси-фенилизотиоцианата согласно общей методике примера 37 с получением 1,16г 1-

рассчитано, %	C	57,74	H	5,54
найдено, %		58,04		5,51

Пример 42

1-{6-(2,6-Дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-(3-метоксифенил)мочевина

1,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 36 вводят во взаимодействие с 0,334г 3-метокси-фенилизотиоцианата согласно общей методике примера 37 с получением 0,920г 1-

рассчитано, %	C	57,62	H	5,50
найдено, %		57,93		5,62

Пример 43

1-{6-(2,6-Дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-(2-метоксифенил)мочевина

1,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 36 вводят во взаимодействие с 0,334г 2-метокси-фенилизотиоцианата согласно общей методике примера 37 с получением 0,923г 1-

рассчитано, %	C	58,49	H	
найдено, %		58,42		

Пример 44

1-(4-Бромфенил)-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевина

1,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 36 вводят во взаимодействие с 0,44г 4-бром-фенилизотиоцианата согласно общей методике примера 37 с получением 0,97г 1-(4-

рассчитано, %	C	52,19	H	4,54
найдено, %		51,93		4,71

получением 0,31г 1-Аллил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил}мочевины

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 529 (M⁺+H) (основание), 472, 446,

температура плавления от 104 до 108°C

Анализ для C₂₅H₃₀N₈Cl₂O H₂O

N	20,47	Cl	12,95	H ₂ O	3,29
	20,33		12,65		3,60

{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил}-3-(4-метоксифенил)мочевины

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 595 (M⁺+H), температура плавления от 93,5 до 100,5°C

Анализ для C₂₉H₃₂N₈Cl₂O₂ 0,40H₂O 0,10 этилацетат

N	18,32	Cl	11,59	H ₂ O	1,18
	18,15		11,25		1,38

{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил}-3-(3-метоксифенил)мочевины

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 595 (M⁺+H), температура плавления от 87,5 до 92,5°C

Анализ для C₂₉H₃₂N₈Cl₂O₂ 0,5H₂O

N	18,54	Cl	11,73	H ₂ O	1,49
	18,47		11,66		1,10

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил}-3-(2-метоксифенил)мочевины

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 595 (M⁺+H), температура плавления от 152,5 до 154°C

Анализ для C₂₉H₃₂N₈Cl₂O₂

5,42	N	18,82	Cl	11,91
5,58		18,59		11,82

бромфенил)-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевины

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты и диметилсульфоксид) 645 (M⁺+H),

температура плавления от 171 до 175°C

Анализ для C₂₈H₂₉N₈Cl₂OBr

N	17,39	Cl	11,00	Br	12,40
	17,14		10,81		12,18

Пример 45

1-(4-Хлорфенил)-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил-амино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевина
1,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 36 вводят во взаимодействие с 0,344г 4-хлор-фенилизоцианата согласно общей методике примера 37 с получением 0,8424г 1-

рассчитано, %	C	56,06	H	4,87	N	16,68	Cl	17,73
найдено, %		56,11		5,14		18,47		17,87

Пример 46

1-{6-(2,6-Дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-п-толил-мочевина
1,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 36 вводят во взаимодействие с 0,29г 4-толил-изоцианата согласно общей

рассчитано, %	C	59,40	H	5,72
найдено, %		59,69		5,61

Пример 47

1-{6-(2,6-Дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-октил-мочевина
1,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 36 вводят во взаимодействие с 0,348г октил-изоцианата согласно общей методике примера 21. После хроматографии, при элюировании сначала с помощью смеси этилацетата с метанолом и триэтиламино в соотношении

рассчитано, %	C	58,58	H	7,13
найдено, %		58,51		7,13

Пример 48

1-{6-(2,6-Дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-(4-трифторметилфенил)мочевина
6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 36 вводят во взаимодействие с трифтор-п-толил-изоцианатом согласно общей методике примера 37. После хроматографии, при элюировании сначала с помощью смеси этилацетата с метанолом и триэтиламино в соотношении 90/10/1,

рассчитано, %	C	54,21	H	4,71	N	17,44	Cl	11,04	F	8,87	H ₂ O	1,40
найдено, %		54,39		4,59		17,28		11,10		9,17		1,61

Пример 49

1-{6-(2,6-Дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-этил-мочевина
1,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 36 вводят во взаимодействие с 0,159г этил-изоцианата согласно общей методике примера 37 с получением 0,86г 1-{6-(2,6-

(4-хлорфенил)-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевины

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты и диметилсульфоксид) 801 (M⁺+H),
температура плавления от 175,5 до 181°C
Анализ для C₂₈H₂₉N₈Cl₃O

методике примера 37 с получением 0,9492г целевого соединения

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 579 (M⁺+H)
Анализ для C₂₉H₃₂N₈Cl₂O 0,30 H₂O 0,20 этилацетат

N	18,60	Cl	11,77	H ₂ O	0,90
	18,41		11,50		1,31

90/10/1, затем переходя к смеси этилацетата с этанолом и триэтиламино в соотношении 9/2/1, получают 1,011г целевого соединения 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил}-3-октил-мочевины

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 601 (M⁺+H),
температура плавления от 54,5 до 57,5°C
Анализ для C₃₀H₄₂N₈Cl₂O 0,75 H₂O

N	18,22	Cl	11,53	H ₂ O	2,20
	18,13		11,55		2,32

затем переходя к смеси этилацетата с этанолом и триэтиламино в соотношении 9/2/1, получают 0,8650г целевого соединения 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил}-3-(4-трифторметилфенил)мочевины

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 633 (M⁺+H),
температура плавления от 145,5 до 151°C
Анализ для C₂₉H₂₉N₈Cl₂F₃O 0,5 H₂O

дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил}-3-этил-мочевины

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 517 (M⁺+H),
температура плавления от 82 до 90°C
Анализ для C₂₄H₃₀N₈Cl₂O H₂O

рассчитано, %	C	53,83	H	6,02
найденно, %		53,94		6,07

Пример 50
1-{6-(2,6-Дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-нафталин-1-ил-мочевина
1,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 36 вводят во взаимодействие с 0,378г 1-нафтил-изоцианата согласно общей методике примера 37. После хроматографии, при элюировании сначала смесью этилацетата с метанолом и триэтиламино в соотношении 90/10, затем переходя к смеси этилацетата с этанолом и

рассчитано, %	C	62,26	H	5,26
найденно, %		62,25		5,26

Пример 51
1-{6-(2,6-Дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-фенил-мочевина
13,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 36 в 160мл диметилформамида вводят во взаимодействие с 1,16г гидроксида натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле) и 3,47г фенилизоцианата согласно общей методике примера 37. Перекристаллизация подвергнутого

рассчитано, %	C	58,78	H	5,51
найденно, %		58,72		5,55

Пример 52
1-трет-Бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил-амино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевина
1,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 36 вводят во взаимодействие с 0,22г трет-бутил-изоцианата в течение полутора часов согласно общей методике примера 21 с получением 0,85г целевого соединения 1-трет-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевины

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 545 (M⁺+H), 544 (M⁺), 446,84 (основание), температура плавления от 106 до 109°C (с 97,5°C разлагается)

Анализ для C₂₆H₃₄N₈Cl₂O

рассчитано, %	C	57,25	H	6,28	N	20,25
найденно, %		56,81		6,31		20,30

Пример 53
6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-(4-диэтиламинобутил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Смесь 40г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 1, 25,4г суль-

рассчитано, %	C	58,20	H	6,05
найденно, %		58,11		6,21

N	20,92	Cl	13,24	H ₂ O	3,26
	20,53		13,14		3,28

триэтиламино в соотношении 9/2/1, получают 0,97г целевого соединения 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил}-3-нафталин-1-ил-мочевины

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 615 (M⁺+H) (основание), 446,

температура плавления от 186,5 до 189°C

Анализ для C₃₂H₃₂N₈Cl₂O 0,10 H₂O

N	18,15	Cl	11,49	H ₂ O	0,29
	18,38		11,39		0,51

хроматографической очистке продукта из этилацетата дает 10,78г целевого соединения 1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-фенил-мочевины

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 565 (M⁺+H)

Анализ для C₂₈H₃₀N₈Cl₂O 0,30 H₂O 0,20 этилацетат

N	19,04	Cl	12,05	H ₂ O	0,92
	18,84		11,98		1,01

фаминовой кислоты и 205мл диэтиламинобутиламина нагревают в течение двадцати восьми часов примерно при 150°C. Температуру реакции снижают до 50°C и избыток диэтиламинобутиламина удаляют в вакууме. После охлаждения до 25°C остаток суспендируют в воде. Водный раствор подщелачивают с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагируют несколько раз дихлорметаном. Дихлорметановые слои объединяют, промывают несколько раз сначала насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, затем насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток промывают несколько раз диэтиловым эфиром и затем кристаллизуют из этилацетата. Перекристаллизированный продукт очищают далее путем колоночной хроматографии, элюируя сначала смесью этилацетата с метанолом и триэтиламино в соотношении 85/14/1, затем смесью этилацетата с этанолом и триэтиламино в соотношении 9/2/1, с получением 36,2г целевого соединения 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-(4-диэтиламинобутил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 461 (M⁺+C₂H₅), 433 (M⁺+H) (основание), 417, 403, 360

Анализ для C₂₁H₂₆N₈Cl₂

N	19,39	Cl	16,36
	19,09		16,55

Пример 54

1-[6-(2,6-Дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-фенил-мочевина

К раствору 1,0г 6-(2,6-дихлорфенил)-N²-(4-диэтиламинобутил)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 53 в 15мл диметилформамида добавляют один эквивалент (0,93г) гидроксида натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле. После перемешивания в течение примерно одного часа при комнатной температуре добавляют один эквивалент (0,275г) фенилизоцианата и за течением реакции следят с помощью тонкослойной хроматографии. Спустя примерно двадцать четыре часа растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате и этот раствор промывают несколько раз сначала водой и затем насы-

рассчитано, %	C	60,38	H	5,70
найденно, %		60,24		5,61

Пример 55

1-[6-(2,6-Дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевина

5,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-(4-диэтиламинобутил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 53 в 75мл диметилформамида вводят во взаимодействие с 0,461г гидроксида натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле и 0,820г этилизоцианата согласно общей методике примера 54. После хроматографии, при использовании смеси этилацетата с этанолом и триэтиламино в соотношении 9:2:1, получают 4,26г целевого соединения 1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевина.

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20:80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 504 (M⁺+H) (основание), 433.

Пример 56

рассчитано, %	C	49,34	H	6,30	N	16,78
найденно, %		49,61		6,21		16,75

Пример 57

1-Циклогексил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевина

1,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-(4-диэтиламинобутил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 53 в 15мл диметилформамида вводят во взаимодействие с 0,092г гидроксида натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле и

рассчитано, %	C	60,02	H	6,69
найденно, %		59,75		6,69

Пример 58

6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-(3-морфолин-4-ил-пропил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Смесь 4,00г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 1, 2,53г сульфаминовой кислоты и 30мл аминокпропилморфоли-

щенным раствором хлорида натрия. Этилацетатный слой сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. После хроматографии остатка на силикагеле, используя смесь этилацетата с метанолом и триэтиламино в соотношении 90:10:1, затем смесь этилацетата с этанолом и триэтиламино в соотношении 9:2:1, получают 0,8461г целевого соединения 1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-фенил-мочевина.

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20:80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 552 (M⁺+H) (основание), 433.

температура плавления от 81 до 87,5°C

Анализ для C₂₈H₃₁N₇Cl₂O 0,25 H₂O

N	17,60	Cl	12,73	H ₂ O	0,81
	17,42		12,61		0,54

Гидрохлорид 1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевина

К раствору 3,253г 1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевина из примера 55 в 250мл воды добавляют один эквивалент (6,44мл) 1N соляной кислоты. Раствор перемешивают при комнатной температуре до тех пор, пока не растворится твердое вещество, фильтруют и замораживают. Путем лиофилизации получают 3,63г гидрохлорида 1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевина.

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20:80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 504 (M⁺+H), температура плавления выше 50°C (при разложении).

Анализ для C₂₄H₃₁N₇Cl₂O 1,1 HCl 2,2 H₂O

С _{общий}	18,81	С _{ион}	16,67	H ₂ O	6,78
	18,70		6,68		6,88

0,289г циклогексилизоцианата согласно общей методике примера 54 с получением 0,927г целевого соединения.

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20:80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 558 (M⁺+H), 433.

Анализ для C₂₈H₃₇N₇Cl₂O 0,10 H₂O

N	17,50	Cl	12,65	H ₂ O	0,32
	17,41		12,71		0,40

на вводят во взаимодействие согласно методике примера 53. В этом случае, сырой остаток промывают горячим этилацетатом, затем диэтиловым эфиром, получая 3,95г целевого соединения 6-(2,6-дихлорфенил)-N²-(3-морфолин-4-ил-пропил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 461 ($M^+ + C_2H_5$), 433 ($M^+ + H$) (основание), 346, 332,

температура плавления от 224 до 230,5°C

Анализ для $C_{20}H_{22}N_6Cl_2O$

рассчитано, %	C	55,43	H	5,12	N	19,39
найдено, %		55,12		5,12		19,14

Пример 59

1-трет-Бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-морфолин-4-ил-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевина

К раствору 1,0г 6-(2,6-дихлорфенил)-N²-(3-морфолин-4-ил-пропил)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 58 в 15мл диметилформамида добавляют один эквивалент (0,92 г) гидроксида натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле. После перемешивания в течение примерно одного часа при комнатной температуре добавляют один эквивалент трет-бутилизотиоцианата (0,230г) и за течением реакции следят с помощью тонкослойной хроматографии. Спустя примерно четыре часа растворитель удаляют в вакууме. Остаток распределяют между этилацетатом и водой. Водный слой промывают несколько раз с помощью этилацетата. Этилацетатные слои объединяют, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. После хроматографии остатка на силикагеле, при использовании этилацетата, затем смеси этилацетата с этанолом и триэтиламино в соотношении 18:2:1 в качестве элюирующего средства, получают 0,98г целевого соединения 1-трет-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-морфолин-4-ил-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-мочевины.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 532 ($M^+ + H$), 531 (M^+), 433,84 (основание),

температура плавления от 236 до 240°C

Анализ для $C_{25}H_{31}N_7Cl_2O_2$ 0,25 этилацетат

рассчитано, %	C	56,32	H	6,00	N	17,68
найдено, %		56,48		6,06		17,63

Пример 60

6-(2,6-Дибромфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

К раствору гидроксида натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле (0,23г) в 11,0мл 2-этоксизэтанола добавляют 4,18г 2,6-дибромфенилацетонитрила и 2,00г 2,4-диаминопиримидин-5-карбоксальдегида. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение четырех часов, охлаждают и выливают в воду со льдом. После обработки остаток промывают тщательно ацетонитрилом, затем диэтиловым эфиром, получая 3,62г 6-(2,6-дибромфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 422 ($M^+ + C_2H_5$), 396 (основание), 394 ($M^+ + H$), 393 (M^+),

Анализ для $C_{13}H_9N_5Br_2$

рассчитано, %	C	39,52	H	2,30	N	17,73
найдено, %		39,20		2,27		17,77

Пример 61

6-(2,6-Дибромфенил)-N²-(3-диэтиламинопропил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Смесь 1,0г 6-(2,6-дибромфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 60, 0,49г сульфаминовой кислоты и 8,0мл диэтиламинопропиламина вводят во взаимодействие в течение пяти часов и, следуя методике примера 53, получают 0,79г целевого соединения 6-(2,6-дибромфенил)-N²-(3-диэтиламинопропил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 507 ($M^+ + H$), 506 (M^+), 112 (основание),

температура плавления от 226 до 230°C

Анализ для $C_{20}H_{24}N_6Br_2$

рассчитано, %	C	47,28	H	4,76	N	16,53
найдено, %		47,61		4,89		16,40

Пример 62

1-трет-Бутил-3-[6-(2,6-дибромфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевина

0,34г 6-(2,6-Дибромфенил)-N²-(3-диэтиламинопропил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 61 вводят во взаимодействие с 0,066г трет-бутилизотиоцианата согласно общей методике примера 54. Сырой остаток очищают с помощью тонкослойной хроматографии при использовании смеси этилацетата с этанолом и триэтиламино в соотношении 9:2:1, затем путем препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии, используя колонку с обращенной фазой Викас 218 TP 1022, при градиентном элюировании с помощью 0,1%-ной трифторуксусной кислоты (ТФУК) в воде и 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в ацетонитриле, получая 0,214г целевого соединения.

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20:80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 606 ($M^+ + H$), соединение разлагается при температуре выше 45°C.

Анализ для $C_{25}H_{33}N_7Br_2O$ 2,50 ТФУК H₂O

рассчитано, %	C	39,58	H	4,15	N	10,77
найдено, %		38,54		3,82		10,49

Пример 63

6-(2,6-Дифторфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

6-(2,6-Дифторфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин получают согласно описанной выше в примере 60 методике, используя 4,65г 2,6-дифторфенилацетонитрила.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 414 ($M^+ + C_2H_5$), 274 ($M^+ + H$) (основание), 273 (M^+), 254 ($M^+ - F$), температура плавления выше 300°C.

Анализ для $C_{13}H_9N_5F_2$

рассчитано, %	C	57,14	H	3,32	N	25,63
найдено, %		57,30		3,52		25,62

Пример 64

6-(2,6-Диметоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

6-(2,6-Диметоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин получают согласно описанной выше в примере 60 методике, заменяя 2,6-дибромфенилацетонитрил на 2,6-диметоксифенилацетонитрил, осуществляя реакцию в течение трех часов и кристаллизуя продукт из этанола

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 326 ($M^+ + C_2H_5$), 298 ($M^+ + H$) (основание), 297 (M^+), 266 ($M^+ - OCH_3$), температура плавления выше 300°C

Анализ для $C_{15}H_{15}N_5O_2 \cdot 0,50 H_2O$

рассчитано, %	C	58,82	H	5,26	N	22,86
найдено, %		58,81		5,04		22,54

Пример 65

6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-(2-диэтиламиноэтил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Смесь 4,0г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 1, 2,53г сульфаминовой кислоты и 40мл диэтиламиноэтиламина нагревают примерно при температуре 150°C в течение двадцати часов. Избыток диэтиламиноэтиламина удаляют в вакууме. Полученное масло растворяют в диэтиловом эфире, разбавляют гексаном и затем отфильтровывают образовавшееся твердое вещество. Это твердое вещество растворяют в дихлорметане, раствор промывают несколько раз водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток кристаллизуют из этилацетата с получением целевого соединения 6-(2,6-дихлорфенил)-N²-(2-диэтиламиноэтил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 433 ($M^+ + C_2H_5$), 405 ($M^+ + H$), 389 ($M^+ - C_2H_5$), 360,

температура плавления от 216 до 219,5°C

Анализ для $C_{19}H_{22}N_6Cl_2$

рассчитано, %	C	56,30	H	5,47	N	20,73
найдено, %		56,31		5,39		20,46

Пример 66

1-трет-Бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(2-диэтиламино-этиламино)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил]мочевина

1,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-(2-диэтиламиноэтил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 65 в 10мл диметилформамида вводят во взаимодействие с 0,099г гидроксида натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле и 0,244г трет-бутил-изоцианата в течение одного часа согласно общей методике примера 54. После хроматографии, при использовании смеси этилацетата с этанолом и триэтиламино в соотношении 18:2:1 в качестве элюирующего средства, получают 0,78г целевого соединения 1-трет-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(2-диэтиламино-этиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевины

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 504 ($M^+ + H$), 84 (основание), температура плавления от 94,5 до 96,5°C

Анализ для $C_{24}H_{31}N_7Cl_2O$

рассчитано, %	C	57,14	H	6,19	N	19,44
найдено, %		56,94		6,18		19,22

Пример 67

1-[6-(2,6-Дихлорфенил)-2-(2-диэтиламино-этиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этилмочевина

1,0г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-(2-диэтиламиноэтил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 65 в 10мл диметилформамида вводят во взаимодействие с 0,099г гидроксида натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле и 0,175г этилизоцианата согласно общей методике примера 54 с получением 0,86г целевого соединения 1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(2-диэтиламино-этиламино)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил]-3-этилмочевины

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 476 ($M^+ + H$), 86 (основание), температура плавления от 86,5 до 89,5°C

Анализ для $C_{22}H_{23}N_7Cl_2O$

рассчитано, %	C	55,47	H	5,71	N	20,58
найдено, %		55,18		5,74		20,20

Пример 68

6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-(3-диметиламинопропил)-N²-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Смесь 4,0г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 1, 2,53г сульфаминовой кислоты и 20мл N,N,N'-триметилпропан-1,3-диамина нагревают в автоклаве сначала при 165°C в течение шестнадцати часов, затем при 225°C в течение шестнадцати часов. После охлаждения реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток распределяют между разбавленным раствором гидрокарбоната натрия и дихлорметаном. Водный раствор экстрагируют несколько раз дихлорметаном. Дихлорметановые слои объединяют, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют при использовании смеси этилацетата с этанолом и триэтиламино в соотношении 9:3:1 с получением целевого соединения 6-(2,6-дихлорфенил)-N²-(3-диметиламинопропил)-N²-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина

Пример 69

1-трет-Бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-[(3-диметиламинопропил)метиламино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевина

0,38г 6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-(3-диметиламинопропил)-N²-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 68 в 7,0мл диметилформамида вводят во взаимодействие с 0,022г гидроксида натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле и 0,093г трет-бутилизоцианата согласно общей методике примера 54, получая 0,25г целевого соединения 1-трет-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-[(3-диметиламинопропил)метиламино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевины

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 504 ($M^+ + H$), 84 (основание), соединение начинает разлагаться при 76°C, затем плавится при температуре от 87,5 до 91°C

Анализ для $C_{24}H_{31}N_7Cl_2O \cdot 0,25 H_2O$

рассчитано, %	C	56,64	H	6,24	N	19,26
найдено, %		56,55		6,07		18,94

Пример 70

2-({3-[7-Амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил-амино]-пропил}этиламино)этанол

Смесь 3,0г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 1, 1,9г сульфаминовой кислоты и 10,0г N'-этил-N'-(2-гидроксиэтил)-пропилендиамин (J Med Chem, Д (3), 583-591 (1968)) вводят во взаимодействие в течение восемнадцати часов согласно общей методике примера 36. В этом случае, остаток хроматографируют при использовании смеси этилацетата с этанолом и триэтиламино в соотношении 9:3:1, получая 2,71г целевого соединения 2-({3-[7-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил-амино]пропил}этил-амино)этанола

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 463 ($M^+ + C_2H_5$), 435 ($M^+ + H$), 346 (основание), температура плавления от 201 до 204°C

Анализ для $C_{20}H_{24}N_6Cl_2O$

рассчитано,	C	55,18	H	5,56	N	19,30
%						
найдено, %		55,11		5,53		19,09

Пример 71

4-Амино-2-фениламино-пиримидин-5-карбонитрил

Раствор 3,31г анилина в 40,0мл тетрагидрофурана и 4,60г диизопропилэтиламина добавляют к раствору 5,00г 4-амино-2-хлор-пиримидин-5-карбонитрила в 50,0мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником. Спустя три дня, в реакционную смесь дополнительно добавляют 6,02г анилина и 8,36г диизопропилэтиламина. Спустя двадцать четыре часа реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток распределяют между этилацетатом и водой. Этилацетатный слой промывают дважды водой, затем фильтруют через фильтр из стекловолокна для диспергирования имеющейся эмульсии. Фильтрат промывают водой, затем насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток промывают диэтиловым эфиром, получая 6,00г целевого соединения

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 252 ($M^+ + C_3H_5$), 240 ($M^+ + C_2H_5$), 212 ($M^+ + H$) (основание), 211 (M^+)

Анализ для $C_{11}H_9N_5$

рассчитано,	C	62,55	H	4,29	N	33,16
%						
найдено, %		62,85		4,47		33,18

Пример 72

4-Амино-2-фениламино-пиримидин-5-карбоксальдегид

2,00г 4-Амино-2-фениламино-пиримидин-5-карбонитрила, полученного в примере 71, смешивают с 2,00г увлажненного никеля Ренея, 60мл 98%-ной муравьиной кислоты и 40мл воды в аппарате для встряхивания Парра. Реакционную смесь помещают в атмосферу водорода (289,8кПа) и встряхивают в течение двадцати минут. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток суспендируют в воде, подщелачивают с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагируют три раза этилацетатом. Водную фазу фильтруют через фильтр из

стекловолокна для диспергирования имеющейся эмульсии. Водный фильтрат промывают этилацетатом. Этилацетатные фазы объединяют, фильтруют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. После хроматографии на силикагеле при элюировании смесью этилацетата с гексаном в соотношении 2:1 получают 0,73г целевого соединения

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 243 ($M^+ + C_2H_5$), 215 ($M^+ + H$) (основание), 214 (M^+)

Анализ для $C_{11}H_{10}N_4O$

рассчитано,	C	61,67	H	4,71	N	26,15
%						
найдено, %		61,79		4,71		26,11

Пример 73

6-(2,6-Дихлорфенил)-N²-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

К раствору 0,022г гидроксида натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле в 2,00мл 2-этоксипропанола добавляют 0,46г 2,6-дихлорфенилацетонитрила и 0,50г 4-амино-2-фениламино-пиримидин-5-карбоксальдегида из примера 72. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение четырех часов, охлаждают, выливают в воду и экстрагируют несколько раз дихлорметаном. Дихлорметановые фазы объединяют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток промывают диэтиловым эфиром, получая 0,61г целевого соединения

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 410 ($M^+ + C_2H_5$), 382 ($M^+ + H$), 381 (M^+)

Вышеполученное соединение можно вводить во взаимодействие с трет-бутилизоцианатом согласно методике примера 52, получая 1-трет-бутил-3-[[6-(2,6-дихлорфенил)-2-фениламино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину

Пример 74

Этиловый эфир 4-амино-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбоновой кислоты

К суспензии 25г этил-4-хлор-2-метилтио-5-пиримидин-карбоксилата в 200мл этанола добавляют 38мл 30%-ного гидроксида аммония. После перемешивания в течение пяти часов при комнатной температуре реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток суспендируют в воде и отфильтровывают. Осадок на фильтре промывают водой, затем диэтиловым эфиром, получая в результате 17,68г целевого соединения

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане) 242 ($M^+ + C_2H_5$), 214 ($M^+ + H$) (основание), 213 (M^+), 168 ($M^+ + OC_2H_5$)

Анализ для $C_8H_{11}N_3SO_2$

рассчитано,	C	45,06	H	5,20	N	19,70
%						
найдено, %		44,84		5,14		19,64

Пример 75

4-Амино-2-метилсульфанил-пиримидин-5-ил-метанол

К суспензии 1,45г литийалюминийгидрида в 50мл тетрагидрофурана прикалывают раствор 5,00г этилового эфира 4-амино-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбоновой кислоты из примера 74 в

120мл тетрагидрофурана. После перемешивания в течение одного часа при комнатной температуре реакцию прекращают путем добавления 1,5мл воды, 1,5мл 15%-ного раствора гидроксида натрия и, наконец, снова 4,5мл воды. Реакционную смесь фильтруют и фильтр промывают тетрагидрофураном. Путем концентрирования фильтрата в вакууме получают 3,83г целевого соединения.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане): 200 ($M^+ + C_2H_5$), 172 ($M^+ + H$) (основание), 171 (M^+), 154 ($M^+ - OH$).

Пример 76

4-Амино-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбоксальдегид

К раствору 1,5г сырого 4-амино-2-метилсульфанил-пиримидин-5-ил-метанола из примера 76 в 150мл хлороформа порциями в течение трех минут добавляют 5,87г диоксида марганца. После выдерживания в течение шести часов при комнатной температуре реакционную смесь фильтруют через целит, который промывают хлороформом, затем этилацетатом. Фильтраты комбинируют и концентрируют в вакууме, получая 1,40г целевого соединения.

Пример 77

6-(2,6-Дихлорфенил)-2-метилсульфанил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил-амин

К раствору 0,55г 2,6-дихлорфенилацетонитрила в 5мл диметилформамида добавляют один эквивалент (0,12г) гидрида натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле. Спустя десять минут добавляют 0,50г 4-амино-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбальдегида, полученного в примере 76. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, реакцию прекращают путем добавления воды. Водный раствор подкисляют с помощью 1н соляной кислоты до значения pH, равного 7, и экстрагируют несколько раз дихлорметаном. Объединенные дихлорметановые фазы промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. После хроматографии этого остатка на силикагеле, при использовании смеси этилацетата с гексаном в соотношении 2:1 в качестве элюирующего средства, получают 0,32г целевого соединения.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане): 365 ($M^+ + C_2H_5$), 337 ($M^+ + H$) (основание), 336 (M^+).

Пример 78

N'-[6-(2,6-Дихлорфенил)-2-(3-(диэтиламино)пропиламино)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил]-N,N-диметилформамидин

К суспензии 210мг (1ммоль) 7-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(диэтиламино)-пропиламино]-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 20 в 0,8мл диметилформамида добавляют 0,8мл диметилформамиддиметилацетата. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение пяти с половиной часов, затем концентрируют в вакууме. Оставшееся масло распределяют между дихлорметаном и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, затем концентрируют до получения стеклообразной массы, которую кристаллизуют из ацетонитрила, получая 160мл (68%) N'-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-

(диэтиламино)пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-N,N-диметилформамида

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность): 476 ($MH^+ + 260$), 474 (MH^+ , 94), 361 (100), температура плавления от 100 до 104°C.

Анализ для $C_{23}H_{29}Cl_2N_7 \cdot 0,4 H_2O$

рассчитано, %	C	57,36	H	6,24	N	20,36
найдено, %		57,28		6,05		20,07

Пример 79

N'-[7-(3-трет-Бутилуреидо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]-N,N-диметилформамидин

1-[2-Амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевину из примера 3 вводят во взаимодействие с диметилформамиддиметил-ацеталем в течение тринадцати с половиной часов согласно методике, описанной в примере 78. После обработки, как описано выше, затем очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя последовательно смесью дихлорметана с этилацетатом в соотношениях 100:0,3 1:1 1 и 0:100, получают твердое вещество, которое порошокуют в пропан-2-оле, получая целевое соединение N'-[7-(3-трет-бутилуреидо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]-N,N-диметил-формамидин.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность): 462 ($MH^+ + 2$, 0,78), 460 (MH^+ , 0,93), температура плавления от 190 до 193°C.

Анализ для $C_{21}H_{23}Cl_2N_7O \cdot 0,2 C_3H_8O$

рассчитано, %	C	54,75	H	5,38	N	20,71
найдено, %		54,73		5,31		20,65

Пример 80

N'-[6-(2,6-Дихлорфенил)-7-[(диметиламино)метиленамино]-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2-ил]-N,N-диметилформамидин

2,7-Диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин из примера 1 вводят во взаимодействие с диметилформамиддиметилацеталем в течение двадцати трех часов согласно методике примера 78. После обработки, как описано выше, затем очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя последовательно смесью этилацетата с метанолом в соотношениях 100:0,9 2:4 1 и 7:3, получают масло, которое кристаллизуют из этилацетата. В результате получают N'-[6-(2,6-дихлорфенил)-7-

[(диметиламино)метиленамино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]-N,N-диметилформамидин

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность): 418 ($MH^+ + 2$, 60), 416 (MH^+ , 100), температура плавления от 190 до 193°C.

Анализ для $C_{19}H_{19}Cl_2N_7 \cdot 0,3 H_2O$

рассчитано, %	C	54,11	H	4,68	N	23,25
найдено, %		54,21		4,58		22,89

Пример 81

6-Фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин. Согласно методике примера 1, фенилацетонитрил вводят во взаимодействие с 2,4-диамино-5-

пиримидин-карбоксальдегидом с получением целевого соединения

Температура плавления от 317 до 318°C

Пример 82

1-(2-Амино-6-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-трет-бутил-мочевина

Согласно методике примера 2, 0,246г 6-фенил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 81 вводят во взаимодействие с 0,128мл трет-бутилизотиоцианата. Продукт очищают путем хроматографии среднего давления при использовании силикагеля и при элюировании с помощью градиента от смеси хлороформа с этилацетатом в соотношении 1:1 до этилацетата с получением целевого соединения.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность) 337 (MH⁺+1,64), 338 (MH⁺+2,11), 236 (100)

температура плавления выше 250°C

Пример 83

6-(2,3-Дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Согласно методике примера 1, 2,3-дихлорфенилацетонитрил вводят во взаимодействие с 2,4-диамино-5-пиримидин-карбоксальдегидом с получением целевого соединения.

Температура плавления от 366 до 369°C (при разложении)

Пример 84

1-[2-Амино-6-(2,3-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевина

Согласно общей методике примера 2, 0,502г 6-(2,3-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 83 вводят во взаимодействие с 0,208мл трет-бутилизотиоцианата. Продукт очищают путем хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом, начиная от смеси хлороформа с этилацетатом в соотношении 98:2 до смеси хлороформа с этилацетатом в соотношении 1:2, с получением целевого соединения.

Температура плавления от 356 до 358°C

Анализ для C₁₈H₁₈Cl₂N₆O 0,05 H₂O

рассчитано, %	C	53,34	H	4,48	N	20,74
найденно, %		53,44		4,47		20,29

Пример 85

6-(2,3,6-Трихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Целевое соединение получают согласно методике примера 1, исходя из 1,0г (2,3,6-

рассчитано, %	C	43,20	H	
найденно, %		43,53		

Пример 89

1-[2-Амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-изопропил-мочевина

Целевое соединение получают из 0,5г 6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 1 и 0,172мл изопропилизотиоцианата согласно методике примера 2. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, элюируя с помощью смеси хлороформа с этилацетатом в соотношении 1:1, с получением чистого продукта.

трихлор)фенилацетонитрила и 0,6г 2,4-диамино-5-пиримидин-карбоксальдегида

Температура плавления от 320 до 322°C

Анализ для C₁₃H₈Cl₃N₅

рассчитано, %	C	45,84	H	2,37	N	20,56
найденно, %		46,22		2,57		20,54

Пример 86

1-[2-Амино-6-(2,3,6-трихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевина

Согласно методике примера 2, 0,30г 6-(2,3,6-трихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 85 вводят во взаимодействие с 0,108мл трет-бутилизотиоцианата. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, при использовании силикагеля и элюировании смесью хлороформа с этилацетатом в соотношении 1:1, с получением целевого соединения.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность) 439 (MH⁺-1,3), 441 (MH⁺+1,3), 84 (100)

температура плавления от 329 до 330°C

Пример 87

1-[2-Амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевина

Целевое соединение получают из 0,25г 6-(2,6-дифторфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 63 и 0,112мл трет-бутилизотиоцианата согласно методике примера 2. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления с градиентом, начиная от смеси хлороформа с этилацетатом в соотношении 1:1 до этилацетата, с получением чистого продукта.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность) 373 (MH⁺+1,80), 374 (MH⁺+2,10), 274 (100)

температура плавления выше 300°C

Пример 88

1-[2-Амино-6-(2,6-дибромфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевина

Целевое соединение получают из 0,25г 6-(2,6-дибромфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 60 и 0,77мл трет-бутилизотиоцианата согласно методике примера 2. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления с градиентом, начиная от смеси хлороформа с этилацетатом в соотношении 1:1 до этилацетата, с получением чистого продукта.

Температура плавления выше 300°C (при разложении)

Анализ для C₁₈H₁₈Br₂N₆O 0,35 H₂O

3,77	N	16,79	Br	31,93
3,64		16,41		31,79

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность) 391 (MH⁺, 16), 393 (MH⁺+2,11), 306 (100), температура плавления от 184 до 188°C

Пример 90

6-о-Толлил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Целевое соединение получают согласно методике примера 1, исходя из 2-метилбензил-цианида и 2,4-диамино-5-пиримидин-карбоксальдегида

Температура плавления от 300 до 302°C

Анализ для C₁₄H₁₃N₅

рассчитано, % С 66,92 Н 5,21 N 27,87
найдено, % 66,4 5,2 27,9

Пример 91

1-(2-Амино-6-о-топил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-трет-бутил-мочевина

Целевое соединение получают из 6-о-топил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 90 и трет-бутилизотиоцианата согласно методике примера 2. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, элюируя с помощью смеси хлороформа с этилацетатом в соотношении 1:1, с получением чистого продукта.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность) 351 (M⁺+1,55), 352 (M⁺+2,12), 84 (100), температура плавления от 195 до 197°C.

Пример 92

6-(2,3-Диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Целевое соединение получают согласно методике примера 1, исходя из 2,3-диметилфенилацетонитрила и 2,4-диамино-5-пиримидин-карбоксальдегида.

Температура плавления от 330 до 333°C.

Пример 93

1-[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевина

Целевое соединение получают из 0,5007г 6-(2,3-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 92 и 0,23мл трет-бутилизотиоцианата согласно методике примера 2. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, элюируя градиентом, начиная от смеси хлороформа с этилацетатом в соотношении 2:1 к смеси хлороформа с этилацетатом в соотношении 1:1.

Масс-спектр (химическая ионизация) Температура плавления от 326 до 330°C.

Анализ для C₂₀H₂₄N₆O 0,81 H₂O

рассчитано, % С 63,38 Н 6,81 N 22,17
найдено, % 63,54 6,47 21,77

Пример 94

6-(3,5-Диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Целевое соединение получают согласно методике примера 1, исходя из 2,0г 3,5-диметилфенилацетонитрила и 1,81г 2,4-диамино-5-пиримидин-карбоксальдегида.

Масс-спектр (химическая ионизация) Температура плавления от 298 до 302°C.

Анализ для C₁₅H₁₅N₅

рассчитано, % С 67,91 Н 5,70 N 26,40
найдено, % 67,87 5,75 26,38

Пример 95

1-[2-Амино-6-(3,5-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевина

Целевое соединение получают из 0,3г 6-(3,5-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 94 и 0,14мл трет-бутилизотиоцианата согласно методике примера 2. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, элюируя смесью хлороформа с этилацетатом в соотношении 1:1.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность) 365 (M⁺+1,16), 366 (M⁺+2,3), 84 (100), температура плавления от 180 до 182°C.

Пример 96

6-(2,4,6-Триметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Целевое соединение получают согласно методике примера 1, исходя из 0,915г 2,4,6-триметилбензилцианида и 0,76г 2,4-диамино-5-пиримидин-карбоксальдегида.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность) 279 (M⁺, 54), 280 (M⁺+1,100), температура плавления от 276 до 282°C.

Пример 97

1-[2-Амино-6-(2,4,6-триметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевина

Целевое соединение получают из 0,25г 6-(2,4,6-триметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 96 и 0,109мл трет-бутилизотиоцианата согласно методике примера 2. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, элюируя смесью хлороформа с этилацетатом в соотношении 1:1.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность) 379 (M⁺+1,100), 380 (M⁺+2,23), температура плавления от 281 до 297°C.

Пример 98

6-(2,3,5,6-Тетраметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Целевое соединение получают согласно методике примера 1, исходя из 1,998г 2,3,5,6-тетраметилбензилцианида и 1,52г 2,4-диамино-5-пиримидин-карбоксальдегида.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность) 293 (M⁺, 65), 294 (M⁺+1,100), температура плавления от 327 до 331°C.

Пример 99

1-[2-Амино-6-(2,3,5,6-тетраметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевина

Целевое соединение получают из 0,3г 6-(2,3,5,6-тетраметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 98 и 0,125мл трет-бутилизотиоцианата согласно методике примера 2. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, элюируя смесью хлороформа с этилацетатом в соотношении 1:1.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность) 393 (M⁺, 55), 394 (M⁺+1,13), 84 (100), температура плавления выше 300°C.

Пример 100

6-(2-Метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Целевое соединение получают согласно методике примера 1, исходя из 2-метоксibenзилцианида и 2,4-диамино-5-пиримидин-карбоксальдегида.

Температура плавления от 304 до 306°C (при разложении).

Анализ для C₁₄H₁₃N₅O

75

рассчитано, % C 62,91 H 4,90 N 26,20
 найдено, % 63,16 5,13 26,42

Пример 101

1-[2-Амино-6-(2-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевина

Целевое соединение получают из 0,203г 6-(2-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пири-мидин-2,7-диамина из примера 100 и 0,093мл трет-бутилизотиоцианата согласно методике примера 2. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, элюируя смесью хлороформа с этилацетатом в соотношении 1:1.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность) 367 (MH⁺+1,67), 368 (MH⁺+2,14), 236 (100),

температура плавления от 300 до 301°C

Пример 102

6-(3-Метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Целевое соединение получают согласно методике примера 1, исходя из 3-метоксибензилцианида и 2,4-диамино-5-пиримидин-карбоксальдегида.

Температура плавления от 284 до 286°C

Анализ для C₁₄H₁₃N₅O

рассчитано, % C 62,9 H 4,9 N 26,2
 найдено, % 62,8 5,0 26,3

Пример 103

1-[2-Амино-6-(3-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевина

Целевое соединение получают из 0,50г 6-(3-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 102 и 0,23мл трет-бутилизотиоцианата согласно методике примера 2. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, элюируя смесью хлороформа с этилацетатом в соотношении 1:1.

рассчитано, % C 44,85 H 3,95
 найдено, % 44,39 3,96

Пример 106

[2-Амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]амид пропан-1-сульфокислоты

К суспензии 1,00г 2,7-диамино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 1 в 15мл диметилформамида порциями добавляют 0,15г гидроксида натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле) и смесь перемешивают в течение одного часа. Прикалывают пропансульфонилхлорид (0,39мл), и реакционную смесь перемешивают в течение шестнадцати часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют для удаления небольшого количества нерастворимого вещества и фильтрат выпаривают в вакууме. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, используя силикагель и элюируя градиентом смеси хлороформа с этилацетатом в соотношении от 1:1 до 1:1, с получением целевого соединения.

рассчитано, % C 44,14 H 3,48
 найдено, % 43,92 3,38

Пример 107

6-Пиридин-3-ил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Согласно методике примера 1, 3-пиридил-ацетонитрила вводят во взаимодействие с 2,4-диамино-5-пиримидин-карбоксальдегидом с получением целевого соединения.

Температура плавления от 317 до 319°C (при разложении)

Анализ для C₁₂H₁₀N₆

рассчитано, % C 60,50 H 4,23 N 35,27
 найдено, % 60,5 4,3 35,6

61047

76

фии среднего давления, элюируя градиентом смеси хлороформа с этилацетатом в соотношении 2:1, затем 1:1 вплоть до этилацетата.

Температура плавления от 275 до 280°C

Масс-спектр (химическая ионизация)

Анализ для C₁₉H₂₂N₆O₂ 0,45 H₂O

рассчитано, % C 60,93 H 6,16 N 22,44
 найдено, % 61,22 5,89 22,09

Пример 104

6-(2-Бром-6-хлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамин

Целевое соединение получают согласно методике примера 1, исходя из 1,0г 2-бром-6-хлорфенилацетонитрила и 0,57г 2,4-диамино-5-пиримидин-карбоксальдегида.

Температура плавления от 264 до 280°C

Масс-спектр (химическая ионизация)

Анализ для C₁₃H₈ClBrN₅

рассчитано, % C 44,53 H 2,59 N 19,97
 найдено, % 44,48 2,87 20,10

Пример 105

1-[2-Амино-6-(2-бром-6-хлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет-бутил-мочевина

Целевое соединение получают согласно методике примера 2, используя 0,30г 6-(2-бром-6-хлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 104 и 0,105мл трет-бутилизотиоцианата. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, элюируя смесью хлороформа с этилацетатом в соотношении 1:1.

Температура плавления 314°C (при разложении),

масс-спектр (химическая ионизация)

Анализ для C₁₈H₁₈BrClN₆O 0,43 CHCl₃ 0,27 C₄H₈O₂

N 16,01 Br 15,22 Cl 15,47
 15,82 14,83 15,39

шивают в течение шестнадцати часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют для удаления небольшого количества нерастворимого вещества и фильтрат выпаривают в вакууме. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, используя силикагель и элюируя градиентом смеси хлороформа с этилацетатом в соотношении от 1:1 до 1:1, с получением целевого соединения.

Анализ для C₁₆H₁₅Cl₂N₅O₂S 0,25 CHCl₃

N 15,84 SI 7,25
 15,54 7,04

Пример 108

1-(2-Амино-6-пиридин-3-ил-пиридр[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-трет-бутил-мочевина

Согласно методике примера 2, 0,30г 2,7-диамино-6-(3-пиридил)-пиридо[2,3-d]пири-мидина из примера 107 вводят во взаимодействие с 0,16мл трет-бутилизотиоцианата. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, используя силикагель и элюируя с помощью смеси этилацетата с метанолом и триэтиламином в соотношении 90:10:1, с получением целевого соединения.

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность) 338 ($MH^+ + 1,8$), 339 ($MH^+ + 2,1$), 84 (100), температура плавления выше 300°C

Пример 109

6-Пиридин-4-ил-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,7-диамин

К охлажденному до температуры 0°C 2-этоксизтанолу (13мл) порциями добавляют 0,30г гидрида натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле) и суспензию перемешивают в течение десяти минут. К этой суспензии добавляют 1,06г 4-пиридил-ацетонитрил-гидрохлорида и смесь перемешивают в течение тридцати минут при комнатной температуре. Нейтрализованный раствор 4-пиридил-ацетонитрила в 2-этоксизтанол добавляю к реакционной смеси, содержащей 2-этоксизтиллат натрия (получают из 0,11г гидрида натрия и 4,76мл 2-этоксизтанол) и 0,9г 2,4-диамино-5-пиримидин-карбоксальдегида. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение двух часов, охлаждают, и нерастворимый продукт промывают диэтиловым эфиром и этилацетатом, получая целевое соединение

Температура плавления выше 340°C,

масс-спектр (химическая ионизация)

Анализ для $C_{12}H_{10}N_3$ 0,05 H_2O

рассчитано, %	C	60,27	H	4,26	N	35,14
найденно, %		60,35		4,31		34,75

Пример 110

1-(2-Амино-6-пиридин-4-ил-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-3-трет-бутил-мочевина

Согласно методике примера 2, 0,30г 2,7-диамино-6-(4-пиридил)-пиридо[2,3-*d*]пиримидина из примера 109 вводят во взаимодействие с 0,154мл трет-бутилизотиоцианата. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, используя силикагель и элюируя с помощью смеси этилацетата с метанолом и триэтиламином в соотношении 90/10/1, с получением целевого соединения

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность) 338 ($MH^+ + 1,6$), 339 ($MH^+ + 2,1$), 84 (100), температура плавления выше 350°C

Пример 111

6-Пиридин-2-ил-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,7-диамин

Согласно методике примера 1, 0,84мл 2-пиридил-ацетонитрила вводят во взаимодействие с 1,0г 2,4-диамино-5-пиримидин-карбоксальдегида с получением целевого соединения

Температура плавления от 312 до 321°C

Анализ для $C_{12}H_{10}N_6$ 0,07 H_2O

рассчитано, %	C	60,18	H	4,27	N	35,09
найденно, %		60,46		4,34		34,70

Пример 112

1-[6-(2,6-Дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевина

Согласно общей методике примера 21, 0,85г 7-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-*d*]пиримидина из примера 20 вводят во взаимодействие с 0,176мл этилизотиоцианата. Продукт очищают путем препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с обра-

щенной фазой, при использовании колонки с обращенной фазой C_{18} и элюировании с помощью градиента растворителя, начиная от смеси из 90% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в воде с 10% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в ацетонитриле до 60% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в воде с 40% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в ацетонитриле

Температура плавления от 92 до 108°C

Анализ для $C_{23}H_{29}Cl_2N_7O$ 0,25 H_2O

рассчитано, %	C	55,82	H	6,01	N	19,81
найденно, %		55,84		6,02		19,68

Пример 113

1-[6-(2,6-Дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил]-3-изопропил-мочевина

Согласно методике примера 21, 0,30г 7-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-*d*]пиримидина из примера 20 вводят во взаимодействие с 0,077мл изопропилизотиоцианата. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления на силикагеле, элюируя смесью этилацетата с метанолом и триэтиламином в соотношении 90/10/1, с получением целевого соединения

Масс-спектр (химическая ионизация, 1% аммиака в метане), m/e (относительная интенсивность) 504 (MH^+ , 3), 506 ($MH^+ + 2$, 2), 86 (100), температура плавления от 88 до 100°C

Пример 114

N^2 -(3-Диэтиламинопропил)-6-(2,6-диметилфенил)-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,7-диамин
Согласно методике примера 20, 3,0г 2,7-диамино-6-(2,6-диметилфенил)-пиридо[2,3-*d*]пиримидина из примера 6 вводят во взаимодействие с 30мл 1-амино-3-(*N,N*-диэтиламино)пропана с получением целевого соединения

Температура плавления от 216 до 219°C

Анализ для $C_{22}H_{30}N_6$ 0,15 H_2O

рассчитано, %	C	69,31	H	8,01	N	22,04
найденно, %		69,29		7,89		22,04

Пример 115

1-[2-(3-Диметиламино-пропиламино)-6-(2,6-диметилфенил)-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевина

Целевое соединение получают согласно методике примера 21, исходя из 7-амино-6-(2,6-диметилфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-*d*]пиримидина из примера 114 и этилизотиоцианата. Продукт очищают путем препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой при использовании колонки с обращенной фазой C_{18} и элюировании с помощью градиента растворителя, исходя из 100% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в воде до смеси 70% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в воде с 30% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в ацетонитриле

Температура плавления от 64 до 70°C

Анализ для $C_{25}H_{35}N_7O$ 0,35 H_2O

рассчитано, %	C	65,86	H	7,89	N	21,51
найденно, %		65,78		7,63		21,39

Пример 116

1-трет-Бутил-3-[2-(3-диэтиламино-пропиламино)-6-(2,6-диметилфенил)-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил]мочевина

Целевое соединение получают согласно методике примера 21, исходя из 0,50г 7-амино-6-(2,6-диметилфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пи-римидина из примера 114 и 0,17мл трет-бутилизотиоцианата. Продукт очищают путем препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой при использовании колонки с обращенной фазой C_{18} и элюирования с помощью градиента растворителя, исходя из смеси 95% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в воде с 5% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в ацетонитриле до смеси 65% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в воде с 35% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

Температура плавления от 86 до 91°C

Анализ для $C_{27}H_{39}N_7O$

рассчитано, %	C	67,89	H	8,23	N	20,53
найденно, %		67,70		8,24		20,43

Пример 117

1-Адамантан-1-ил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-пропиламино]-пиридо[2,3-d]пиридин-7-ил}мочевина

Целевое соединение получают согласно описанной выше в примере 37 методике, исходя из 0,5г N^2 -[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиридин-2,7-диамина из примера 36 и 0,218г 1-адамантил-изоцианата. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, используя силикагель и элюируя смесью этилацетата с метанолом и триэтиламино в соотношении 90/10/1, с получением целевого соединения.

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты), m/e (относительная интенсивность) 623,4 (MH^+ , 100), 625,5 ($MH^+ + 2$, 48),

температура плавления выше 200°C (при разложении)

Анализ для $C_{32}H_{40}Cl_2N_8O$ 0,52 H_2O

рассчитано, %	C	60,72	H	6,54	N	17,70
найденно, %		61,06		6,58		17,30

Пример 118

1-трет-Бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-пропил-амино]-пиридо[2,3-d]пиридин-7-ил}тиомочевина

Целевое соединение получают согласно описанной выше в примере 37 методике, исходя из 0,5г N^2 -[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиридин-2,7-диамина из примера 36 и 0,142г трет-бутилизотиоцианата. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, используя силикагель и элюируя смесью этилацетата с метанолом и триэтиламино в соотношении 90/10/1, в результате чего получают смесь двух продуктов. Смесь очищают дальше путем препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой при использовании колонки с обращенной фазой C_{18} и элюирования с помощью градиента растворителя, исходя из смеси 95% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в воде с 5% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в ацетонитриле до смеси 65% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в воде с 35% 0,1%-ной трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

Температура плавления выше 200°C (при разложении),

масс-спектр (ионизация электронным распылением)

Пример 119

3-{6-(2,6-Дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-пропиламино]-пиридо[2,3-d]пиридин-7-ил}-1,1-диэтил-мочевина

К раствору 0,50г N^2 -[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиридин-2,7-диамина из примера 36 в 5мл диметилформамида добавляют 0,10г гидроксида натрия (80%-ная суспензия в минеральном масле) и смесь перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре. Суспензию охлаждают до 0°C и прикладывают 0,15мл диэтилкарбамилхлорида. По окончании добавления реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение восемнадцати часов при этой температуре. Смесь концентрируют в вакууме и продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления на силикагеле, элюируя смесью этилацетата с метанолом и триэтиламино в соотношении 90/10/1, с получением целевого соединения.

Температура плавления выше 200°C (при разложении),

масс-спектр (ионизация электронным распылением)

Пример 120

N^2 -[3-(4-Метил-пиперазин-1-ил)пропил]-6-(2,3,5,6-тетраметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиридин-2,7-диамин

Смесь 1,0г 6-(2,3,5,6-тетраметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиридин-2,7-диамина из примера 98, 0,86г сульфаминовой кислоты и 10мл 1-(3-аминопропил)-4-метил-пиперазина кипятят с обратным холодильником в течение тридцати четырех часов при перемешивании. Реакционную колбу соединяют с короткой ректификационной колонкой и избыток амина удаляют путем отгонки в высоком вакууме. Остаток разбавляют с помощью 40мл дихлорметана, промывают с помощью 10мл воды, затем с помощью 15мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Основной водный слой экстрагируют дихлорметаном (3 раза по 25мл) и объединенные органические фазы промывают рассолом (3 раза по 25мл). Органическую фазу сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и фильтрат выпаривают в вакууме. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, используя силикагель и элюируя смесью этилацетата с метанолом и триэтиламино в соотношении 90/10/1, с получением целевого соединения.

Температура плавления от 218 до 223°C,

масс-спектр (химическая ионизация)

Анализ для $C_{25}H_{35}N_7$ 0,30 $C_4H_8O_2$

рассчитано, %	C	68,41	H	8,19	N	21,31
найденно, %		68,05		7,95		21,70

Пример 121

1-трет-Бутил-3-{2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-пропиламино]-6-(2,3,5,6-тетраметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиридин-7-ил}мочевина

Целевое соединение получают согласно методике примера 37, исходя из 0,41г N^2 -[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-6-(2,3,5,6-тетраметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиридин-2,7-

диамина из примера 120 и 0,12мл трет-бутилизотиоцианата. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления, используя силикагель и элюируя смесью этилацетата с метанолом и триэтиламином в соотношении 90/10, с получением целевого соединения.

Температура плавления от 185 до 198°C

Анализ для $C_{30}H_{44}N_8O$

рассчитано, %	C	67,64	H	8,33	N	21,03
найденно, %		67,31		8,23		20,87

Пример 122

1-[6-(2,6-Дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-(3-морфолин-4-ил-пропил)тиомочевина

Целевое соединение получают согласно методике примера 37, исходя из 0,3926г N^2 -[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 53 и 0,18г 3-морфолинопропилтиоцианата. Продукт очищают путем жидкостной хроматографии среднего давления на силикагеле, элюируя смесью этилацетата с метанолом и триэтиламином в соотношении 90/10, с получением целевого соединения.

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты), m/e (относительная интенсивность) 619,4 (MH^+ , 100), 621,5 ($MH^++2,77$),

температура плавления выше 200°C (при разложении)

Пример 123

рассчитано, %	C	58,45	H	6,64
найденно, %		58,51		6,75

Пример 124

1-[6-(2,6-Дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этилмочевина

К охлажденному до 5°C раствору 0,61г 6-(2,6-дихлорфенил)- N^2 -(4-диэтиламино-бутил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина из примера 53 в 6мл тетрагидрофурана добавляют порциями 0,308г гексаметилдисилазана калия. Реакционную смесь доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение тридцати минут. Затем добавляют этилизотиоцианат и реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных восемнадцати часов при комнатной температуре. Продукт выделяют путем выливания реакционной смеси примерно в 200мл 0,25 н водного раствора соляной кислоты и полученный раствор отфильтровывают. Фильтрат подщелачивают с помощью 50%-ного водного раствора гидроксида натрия и водный слой экстрагируют дважды этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме. Продукт очищают путем радиальной хроматографии, элюируя смесью этилацетата с метанолом и триэтиламином в соотношении 90/10, с получением целевого соединения.

Анализ для $C_{24}H_{31}N_7O$, 0,78 H_2O

рассчитано, %	C	55,59	H	6,33	N	18,91
найденно, %		55,59		5,93		18,62

Пример 125

N-[6-(2,6-Дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-

1-трет-Бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевина

К раствору 25,0г 6-(2,6-дихлорфенил)- N^2 -(4-диэтиламинобутил)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2,7-диамина из примера 53 в 300мл диметилформамида добавляют один эквивалент гидроксида натрия в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле (2,31г). После перемешивания в течение примерно двух часов при комнатной температуре, добавляют один эквивалент фенилизотиоцианата (5,72г) и за течением реакции следят с помощью тонкослойной хроматографии. Спустя примерно двадцать четыре часа растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в дихлорметане и этот раствор промывают несколько раз сначала водой и затем насыщенным раствором хлорида натрия. Дихлорметановый слой сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании смесью этилацетата с этанолом и триэтиламином в соотношении 9/2, затем кристаллизация из трет-бутилметилового эфира дают 21,58г целевого соединения 1-трет-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-мочевина.

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитрилом в соотношении 20/80 плюс 0,1% уксусной кислоты) 532 (M^++H), температура плавления 157°C (при разложении)

Анализ для $C_{26}H_{35}N_7Cl_2O$, 0,10 H_2O

N	18,35	Cl	13,27	H_2O	0,34
	18,37		13,17		0,57

пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]- N'' -этил-гуанидин

К раствору 42мг 7-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидина из примера 20 в 1мл диметилформамида добавляют 5мг гидроксида натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение получаса. К реакционной смеси добавляют 37мг N,N' -бис(трет-бутоксикарбонил)- N -(этил)- S -(этил)изотиомочевина и смесь перемешивают в течение восемнадцати часов. Реакционную смесь разбавляют 50мл дихлорметана и промывают водой (2 раза по 15мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Полученное масло очищают на силикагеле, элюируя смесью метанола с этилацетатом и триэтиламином в соотношении 8,5/1,5/0,3, с получением смеси 7-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидина (40мг) и 1,1-диметилэтилового эфира [[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]имино[(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]метил]этиламино]карбаминовой кислоты. Эту смесь растворяют в 0,5мл безводного дихлорметана, содержащего 8мг 2,6-лутидина. Добавляют 6мг триметилсилилтрифторметансульфоната и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение тридцати часов. Смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната на-

трия, экстрагируют дихлорметаном, экстракт сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Полученное масло хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью метанола с этилацетатом и триэтиламинном в соотношении 8,5 1,5 0,3, с получением целевого соединения (7 мг)

Масс-спектр (ионизация электронным распылением, метанол с метилнитритом в соотношении 1 4 плюс 0,1% уксусной кислоты), m/e (относительная интенсивность) 490,5 (MH^+ , 100), 491,5 ($MH^++1,27$), 492,5 ($MH^++2,64$)

Нижеследующие примеры иллюстрируют типичные лекарственные формы согласно настоящему изобретению

Пример 126

Лекарственную форму в виде твердых желатиновых капсул для орального введения получают при использовании следующих ингредиентов

	Количество (мг на капсулу)
активное соединение	250
порошок крахмала	200
стеарат магния	10
всего	460мг

Вышеуказанные ингредиенты смешивают и вносят в твердые желатиновые капсулы в количестве по 460мг. Типичным активным ингредиентом является N-[2-формиламино-6-(3,5-диметилфенил)-пиридо[2,3-*c*]пиримидин-7-ил]-*n*-бутиламид. Лекарственную форму вводят от двух до четырех раз в день для лечения постхирургического рестеноза

Пример 127

Лекарственная форма в виде суспензии для орального введения

Ингредиент	Количество
3-(4,5-дибромфенил)-[1,6]-нафтиридин-2,7-диамин	500мг
раствор сорбита (70% N F)	40мл
бензоат натрия	150мг
сахарин	10мг
вишневый ароматизатор	50мг
дистиллированная вода до общего объема	100мл

Раствор сорбита добавляют к 40мл дистиллированной воды и в этой смеси суспендируют нафтиридин. Добавляют сахарин, бензоат натрия и вишневый ароматизатор. Объем доводят до 100мл путем добавления дистиллированной воды. Каждый миллилитр сиропа содержит 5мг активного ингредиента

Пример 128

Таблетки, каждая из которых содержит 60мг активного ингредиента

активный ингредиент	60мг
крахмал	45мг
микросталлическая целлюлоза	35мг
поливинилпирролидон (в виде 10%-ного раствора в воде)	4мг

натриевая соль карбоксиметилкрахмала	4,5мг
стеарат магния	0,5мг
табак	1,0мг
всего	150мг

Активные ингредиенты, крахмал и целлюлозу просеивают через сито №45 меш U S и тщательно смешивают. С полученными порошками смешивают раствор поливинилпирролидона и затем пропускают через сито №14 меш U S. Гранулы высушивают при температуре от 50 до 60°C и пропускают через сито №18 меш U S. Натриевую соль карбоксиметилкрахмала, стеарат магния и табак, предварительно просеянные через сито №60 меш U S, затем добавляют к гранулам, которые, после смешения, прессуют на машине для изготовления таблеток, получая таблетки, масса каждой из которых составляет 150мг

Типичным активным ингредиентом, используемым для вышеуказанной лекарственной формы, является соединение примера 21

Пример 129

Парентерально вводимую путем инъекции лекарственную форму получают путем растворения 100мг 1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-*c*]пиримидин-7-ил]-3-(3-морфолин-4-ил-пропил)тиомочевины в 250мл 0,9%-ного водного раствора хлорида натрия и доведения pH-значения раствора до величины, равной примерно 7,0. Эта лекарственная форма пригодна для лечения рака молочной железы

Пример 130

Приготовление суппозитория

Смесь 500мг 1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-*c*]пиримидин-7-ил]-имидазопидин-2-она и 1500мг теобромного масла перемешивают при 60°C до получения однородной массы. Смесь охлаждают до 24°C в формах для изготовления свечей. Каждый суппозиторий имеет массу около двух грамм и может вводиться от одного до двух раз каждый день для лечения бактериальных инфекций

Пример 131

Лекарственная форма для топического применения

Ингредиент	Количество (мг)
N7-(3-метиламинопропил)-6-(3,5-диметоксифенил)-пиридо[2,3- <i>c</i>]пиримидин-2,7-диамин	20
пропиленгликоль	100
белый вазелин	500
цетиловый спирт	50
глицерилстеарат	100
ПЭГ 100-стеарат	100
Цетет-20	50
дигидрофосфат натрия	80
всего	1000