



УКРАЇНА

(19) UA (11) 47427 (13) C2

(51) 6 C07D47 1/04, A61K31/505

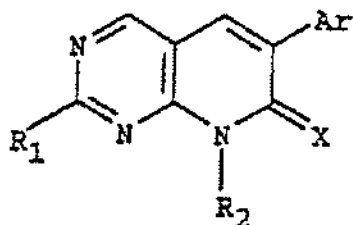
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРИДО[2,3-d] ПІРИМІДИНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, ОПОСЕРЕДКОВАНИХ КЛІТИННОЮ ПРОЛІФЕРАЦІЄЮ, ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАКУ, АТЕРОСКЛЕРОЗУ, ПСОРІАЗУ АБО РЕСТЕНОЗУ

1

2

(21) 97125798
 (22) 26 04 1996
 (24) 15 07 2002
 (86) PCT/US96/05819, 26 04 1996
 (31) 08/433,294
 (32) 03 05 1995
 (33) US
 (31) 08/611,279
 (32) 03 04 1996
 (33) US
 (46) 15 07 2002, Бюл. № 7, 2002 р.
 (72) Бленклі Кліфтон Джон, US, Босчеллі Дайяне Херріс, US, Доерті Еннет Меріен, US, Хембі Джеймс Маріно, US, Клячко Сільвестер, US, Пенек Роберт Лі, US
 (73) ВАРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ, US
 (56) US-A-3534039, 13 10 1970 JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol 26, no 3, 1983, WASHINGTON US, pages 403-411, XP002009726, C J BLANKLEY ET AL "Antihypertensive activity of 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-amine derivatives 2,7-acyl amide analogues" see compound 39 US-A-5364860, 15 11 1994 US-A-5409930, 25 04 1995 WO-A-9615128, 23 05 1996
 (57) 1 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I)



(I)

де

X означає іміногрупу, N-ацил, кисень або сірку,
 R₁ означає NR₃R₄, S(O)_mR₃, де m є 0, 1 або 2, або OR₃,
 R₂, R₃ та R₄ незалежно означають водень, (CH₂)_nPh, де Ph є фенілом, незаміщеним або заміщеним 1-3 залишками, що вибирають з групи, що містить галоген, гідроксил, карбоксил, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, незаміщений або заміщений гідроксилом, карбоксилом, алкоксикарбонілом з 1-

6 атомами вуглецю в алкоксильній частині, аміногрупою, алкіламіногрупою або діалкіламіногрупою з 1-6 атомами вуглецю в кожній алкілній частині і n є 0, 1, 2 або 3, гетероароматичний залишок з 4-9 кільцевими атомами, з яких 1-4 атоми вибрані з групи, що містить кисень, азот і сірку, циклоалкіл з 3-6 атомами вуглецю, алканол з 1-6 атомами вуглецю, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, алкеніл з 2-6 атомами вуглецю та алкініл з 2-6 атомами вуглецю, де алкіл, алкеніл та алкініл можуть бути заміщені NR₅R₆, де R₅ та R₆ незалежно означають водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, алкеніл з 2-6 атомами вуглецю, алкініл з 2-6 атомами вуглецю, (CH₂)_nPh, де Ph і n мають вищевказані значення, циклоалкіл з 3-6 атомами вуглецю, гетероароматичний залишок з 4-9 кільцевими атомами, з яких 1-4 атоми вибрані з групи, що містить кисень, азот і сірку, або R₅ та R₆ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати цикл, який містить від 3 до 7 атомів вуглецю, в який можуть також входити 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з групи, що вміщує азот, кисень та сірку, фенілом, незаміщеним або заміщеним 1-3 залишками з вищевказаної групи, тіоалкілом з 1-6 атомами вуглецю, алкілоксигрупою з 1-6 атомами вуглецю, гідроксилом, карбоксилом, галогеном або циклоалкілом з 3-6 атомами вуглецю,

R₄ може додатково означати групу -C(=O)R₃, -C(=O)OR₃, SO₂R₃, -SO₂NR₅R₆, -C(=O)NR₅R₆, -C(=S)NR₅R₆, -C(=NH)R₃, -C(=NH)NR₅R₆, і R₃, R₅ та R₆ мають вищевказані значення, або

R₃ та R₄ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати цикл, який містить від 3 до 7 атомів вуглецю, в який можуть також входити 1, 2 або 3 гетероатоми, що вибирають з групи, яка містить азот, кисень та сірку,

Ar означає феніл, незаміщений або заміщений 1-3 залишками, що вибрані з групи, яка містить галоген, гідроксил, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, тіоалкіл з 1-6 атомами вуглецю, алкокси з 1-6 атомами вуглецю, трифторметил, тіогрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, алканол з 1-6 атомами вуглецю, алканолілоксигрупу з 1-6 атомами вуглецю, групу -COOR₇, де R₇ означає алкіл з 1-6 атомами вуглецю або галоген, і групу -NR₅R₆, де R₅ та R₆ мають вищевказані значення, або гетероароматичний залишок

(13) C2

(11) 47427

(19) UA

з 4-9 кільцевими атомами, з яких 1-4 атоми вибрані з групи, що містить кисень, азот і сірку,

за умови, що якщо R_2 означає водень, то X не означає аміногрупу,

та їх фармацевтично прийнятні солі

2 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 1, в якій Ar означає феніл, двократно незалежно заміщений залишками вибраними з галогену і алкилу з 1-6 атомами вуглецю

3 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 2, де R_2 означає алкіл з 1-6 атомами вуглецю, незаміщений або заміщений залишками вказаними в п 1

4 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 3, де R_1 означає NR_3R_4

5 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 4, де R_3 означає водень

6 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 5, де R_4 означає водень

7 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 6, де X означає іміногрупу

8 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 1, де X означає кисень, R_1 означає NR_3R_4 , де R_3 є воднем або алкілом з 1-6 атомами вуглецю, а R_4 є алкілом з 1-6 атомами вуглецю або заміщеним алкілом з 1-6 атомами вуглецю, R_2 означає алкіл з 1-6 атомами вуглецю і Ar означає феніл, двократно незалежно заміщений залишками вибраними з галогену і алкилу з 1-6 атомами вуглецю

9 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 6, де X означає кисень

10 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 5, де R_4 означає алкіл з 1-6 атомами вуглецю, заміщений NR_5R_6

11 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 10, де R_5 та R_6 обидва є алкілами з 1-6 атомами вуглецю

12 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 10, де X означає іміногрупу

13 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 11, де X означає кисень

14 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 6, де X означає сірку

15 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 4, де X означає кисень

16 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 3, де R_1 означає OR_3

17 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 16, де X означає іміногрупу

18 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 16, де X означає кисень

19 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 3, де R_1 означає $S(O)_mR_3$

20 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 19, де X означає іміногрупу або кисень

21 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 19, де X означає N-ацил

22 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 1, в якому R_1 означає $NHPh'$, де Ph' має вказані для Ph значення або означає придин, незаміщений або заміщений вказаними для фені-

лу залишками, R_2 є алкілом з 1-6 атомами вуглецю, незаміщений або заміщений вказаними залишками, X означає кисень або іміногрупу, і Ar означає феніл, двократно незалежно заміщений залишками, вибраними з галогену і алкилу з 1-6 атомами вуглецю

23 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 1, в якій R_1 означає NHR_4 , де R_4 є фенілом, незаміщеним або заміщеним вказаними залишками, R_2 означає алкіл з 1-6 атомами вуглецю, незаміщений або заміщений вказаними залишками, і X означає іміногрупу або кисень

24 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 1, в якій R_3 означає водень і R_4 означає циклоалкіл

25 Похідні піридо[2,3-d]піримідину загальної формули (I) за п 1, які являють собою 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіно]-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метиламіно-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-диметиламіно-8-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-етиламіно-8-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(2-гідроксиетиламіно)-8-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-ізопропіламіно-8-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 2-бутиламіно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 2-бензиламіно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-(3-морфолін-4-ілпропіламіно)-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-[2-(3,4-диметоксифеніл)етиламіно]-8-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-[(пирин-2-ілметил)аміно]-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-[(пирин-3-ілметил)аміно]-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-(2-пирин-2-ілетиламіно)-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-[3-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)пропіламіно]-8-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)бутиламіно]-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, трет-бутиловий ефір 6-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]капронової кислоти, 6-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]капронову кислоту, 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіно]-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)пентиламіно]-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, етиловий ефір 4-[4-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]феніл]масляної кислоти, 4-[4-[8-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-

дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іапіно]феніл}масляну кислоту,
 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он,
 2-аміно-6-феніл-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он,
 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он,
 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-пропіл-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 2-аміно-8-бутил-6-(2,6-дихлорфеніл)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-ізобутил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-(3-диметиламінопропіл)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 метиловий ефір [2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-7-оксо-7H-піrido[2,3-d]піримідин-8-іл]оцтової кислоти,
 трет-бутиловий ефір [2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-7-оксо-7H-піrido[2,3-d]піримідин-8-іл]оцтової кислоти,
 [2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-7-оксо-7H-піrido[2,3-d]піримідин-8-іл]оцтову кислоту,
 2-аміно-8-бензил-6-(2,6-дихлорфеніл)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 2-аміно-8-(3-бромбензил)-6-(2,6-дихлорфеніл)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 метиловий ефір 4-[2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-7-оксо-7H-піrido[2,3-d]піримідин-8-ілметил]бензойної кислоти,
 2-аміно-8-(2,6-дихлорбензил)-6-(2,6-дихлорфеніл)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензил)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-піридин-4-ілметил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-(3-фенілпропіл)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 [6-(2,6-дихлорфеніл)-7-іміно-8-метил-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іл]-(3-діетиламінопропіл)амін,
 [6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іл]-(3-діетиламінопропіл)амін,
 N-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іл]ацетамід,
 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-тіон,
 N-[6-(2,6-дихлорфеніл)-7-оксо-8-метил-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іл]напівамід бурштинової кислоти,
 1-[6-(2,6-дихлорфеніл)-7-оксо-8-метил-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іл]піролідін-2,5-діон,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-гідрокси-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-ілден-амін,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(2-етоксietокси)-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-ілден-амін,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-гідрокси-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-[2-(діетиламіно)етокси]-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-ілден-амін,

6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-метилсульфаніл-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-ілден-амін,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфініл-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-метансульфоніл-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 N-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-ілден]ацетамід,
 N-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-метилсульфаніл-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-ілден]ацетамід,
 N-[6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(4-діетиламінобутиламіно)-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-ілден]ацетамід,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-феніламіно-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 2-(3-бромфеніламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 2-(4-хлорфеніламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 2-(бензо[1,3]діоксол-5-іапіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-(піридин-4-іапіно)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-п-топіламіно-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(4-метоксифеніламіно)-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-феніламіно-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(2-метоксифеніламіно)-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(3-метоксифеніламіно)-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(4-метокси-3-метилфеніламіно)-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-(4-метоксифеніламіно)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-(4-гідроксифеніламіно)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(4-етоксифеніламіно)-8-етил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(3,4-диметоксифеніламіно)-8-етил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-(3,4,5-триметоксифеніламіно)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-(піридин-3-іапіно)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-[4-(2-діетиламіноетокси)феніламіно]-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(3-гідроксиметилфеніламіно)-8-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,
 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(3,5-диметоксифеніламіно)-

8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, метиловий ефір {4-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]пиримидин-2-іламіно]феніл}оцтової кислоти, 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(6-метоксипіридин-3-іламіно)-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, {4-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]пиримидин-2-іламіно]феніл}оцтову кислоту, 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(3-гідроксифеніламіно)-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, етиловий ефір 4-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]пиримидин-2-іламіно]бензойної кислоти, етиловий ефір 3-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]пиримидин-2-іламіно]бензойної кислоти, 3-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]пиримидин-2-іламіно]бензойну кислоту, 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-(пиридин-4-іламіно)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, [6-(2-бром-6-хлорфеніл)-8-етил-7-іміно-7,8-дигідропіридо[2,3-d]пиримидин-8-іл]феніламін, 6-(2-бром-6-хлорфеніл)-8-етил-2-феніламіно-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, (8-етил-7-іміно-6-феніл-7,8-дигідропіридо[2,3-d]пиримидин-2-іл)-2-феніламін, 8-етил-6-феніл-2-феніламіно-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, (6-(3,5-диметилфеніл)-8-етил-7-іміно-7,8-дигідропіридо[2,3-d]пиримидин-2-іл)-2-феніламін, 6-(3,5-диметилфеніл)-8-етил-2-феніламіно-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, 8-етил-2-феніламіно-6-тіофен-3-іл-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, (8-етил-7-іміно-6-тіофен-2-іл-7,8-дигідропіридо[2,3-

d]пиримидин-2-іл)феніламін, 8-етил-2-феніламіно-6-тіофен-2-іл-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, (8-етил-7-іміно-6-пиридин-4-іл-7,8-дигідропіридо[2,3-d]пиримидин-2-іл)-2-феніламін, 8-етил-2-феніламіно-6-пиридин-4-іл-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, (8-етил-7-іміно-6-нафталін-2-іл-7,8-дигідропіридо[2,3-d]пиримидин-2-іл)феніламін, 8-етил-6-нафталін-2-іл-2-феніламіно-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, (6-біфеніл-4-іл-8-етил-7-іміно-7,8-дигідропіридо[2,3-d]пиримидин-2-іл)феніламін, 6-біфеніл-4-іл-8-етил-2-феніламіно-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он та 2-циклогексиламіно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он
26 Фармацевтична композиція, яка має інгібіторну активність по відношенню до протеїнтирозинкінази, яка містить активну речовину І, як мінімум, один фармацевтично прийнятний носій, яка **відрізняється** тим, що як активну речовину вона містить сполуку за п 1 або II фармацевтично прийнятну силу в терапевтично ефективній кількості
27 Спосіб лікування захворювань, опосередкованих клітинною проліферацією, який полягає у введенні активної речовини ссавцю, який **відрізняється** тим, що як активну речовину вводять сполуку за п 1 або II фармацевтично прийнятну силу в терапевтично ефективній кількості
28 Спосіб лікування раку, атеросклерозу, псоріазу або рестенозу, який полягає у введенні активної речовини ссавцю, який **відрізняється** тим, що як активну речовину використовують сполуку за п 1 або II фармацевтично прийнятну силу в ефективній кількості

Даний винахід стосується інгібування опосередкованої протеїнтиро-зінкіназою (ПТК) клітинної проліферації. Більш конкретно, цей винахід стосується [2,3-d]пиримідинів та їх використання для інгібування клітинної проліферації та ферментативної активності протеїнтирозинкінази.

Багато хворобливих станів характеризуються неконтрольованою проліферацією та диференціацією клітин. Ці хворобливі стани стосуються різних типів клітин і хвороб, таких як рак, атеросклероз та рестеноз. Важливими біологічними фактами в механізмі патології проліферативних хвороб є стимуляція фактора росту, аутофосфорильяція та фосфорильяція внутрішньоклітинних білкових субстратів.

В нормальних клітинах фосфорильяція радикалів тирозину на білкових субстратах служить вирішальною функцією у внутрішньоклітинних доріжках, які сигналізують про ріст, ініційованою позаклітинними рецепторами, стимульованими фактором росту. Наприклад, об'єднання факторів росту, таких як тромбоцитарний фактор росту (ТФР), фібробластний фактор росту (ФФР) та епідермальний фактор росту (ЕФР), з їх відповідними

позаклітинними рецепторами активізує внутрішньоклітинні білкові області тирозинкінази цих рецепторів, каталізуючи при цьому фосфорильяцію або внутрішньоклітинних субстратів, або самих рецепторів. Фосфорильяція рецепторів фактору росту у відповідь на зв'язування ліганда є відомою як аутофосфорильяція.

Наприклад, ЕФР рецептор має як свої два найважливіші ліганди ЕФР та трансформуючий фактор росту α (ТФР α). Рецептори, схоже, виконують лише другорядні функції у здорових дорослих людей, але вони залучені у хворобливі процеси значної частини всіх ракових захворювань, особливо раку товстого кишечника та раку молочної залози. Споріднені рецептори Erb-B2 та Erb-B3 мають як своїх головних лігандів родину Heregulins, і однозначно було продемонстровано, що надекспресія та мутація рецепторів є головним фактором ризику при поганому прогнозі раку молочної залози.

Розмноження та спрямована міграція клітин гладкої мускулатури судин (КГМС) є важливими компонентами у таких процесах як корекція судин, рестеноз та атеросклероз. Тромбоцитарний фак-

тор росту був ідентифікований як один з найсильніших ендогенних мпогенів КГМС і хемоатрактантів. Підвищена васкулярна експресія мРНК ланцюгів ТФР-А і -В та рецепторів ТФР спостерігалася в сонних артеріях пацієнтів при введенні балону (J Cell Biol, 111 2149-2158 (1990)). В цій моделі хірургічного втручання інфузія ТФР також сильно підвищує потовщення інтими та міграцію КГМС (J Clin Invest, 89 507-511 (1992)). Крім того, антитіла, які нейтралізують ТФР, значно знижують потовщення інтими в результаті введення балону ("Наука" (Science), 253 1129-1132 (1991)). Показано, що інгібітори тирозинкінази рецептора тирфостіну, які блокують доріжку перетворення сигналу ТФР, інгібують стимульовану ТФР фосфориліацію тирозинкінази рецепторів *in vivo* в моделі ураження у пацієнтів в результаті скопичення клітин навкруг кровоносної судини (Drug Develop Res, 29 158-166 (1993)).

Як кислотний фактор фібробластного росту (кФФР), так і основний фактор фібробластного росту (оФФР) мають широку біологічну активність, включаючи здатність підтримувати клітинну проліферацію та диференціацію. Прямий доказ у підтримку залучення ФФР в КГМС був описаний Lindner і Reidy (Proc Natl Acad Sci США, 88 3739-3743 (1991)), котрі продемонстрували, що систематичне вприскування нейтралізуючого антитіла проти оФФР перед балонною ангіопластиком сонних артерій пацієнтів сповільнювало викликану втручанням проліферацію клітин медіальних гладких м'язів більше ніж на 80%, коли виміри проводили через два дні після хірургічного втручання. Очевидно, що оФФР, вивільнений з уражених клітин, діє пов'язаним із зжиманням способом для індукції росту КГМС. Нещодавно Lindner і Reidy (Cir Res, 73 589-595 (1993)) продемонстрували підвищену експресію обох мРНК для оФФР та ФФР-R-1 у реплакуючих КГМС та ендотелії в препаратах зовнішньої поверхні сонних артерій пацієнтів в результаті втручання при введенні балона. Дані доводять з очевидністю, що в артеріях після втручання система лігандів/рецептор оФФР та ФФР-R-1 може бути залучена до тривалої відповіді КГМС, що веде до утворення неоінтими.

Buchdunger та ін, Proc Natl Acad Sci, т. 92, березень 1995 р., 2558-2562, описали інгібування доріжки перетворення сигналу ТФР як *in vitro*, так і *in vivo* тирозинпротеїнкіназним інгібітором рецептора ТФР. Сполука виявила проти-пухлинну активність в моделях пухлин з використанням ліній клітин астроцитом.

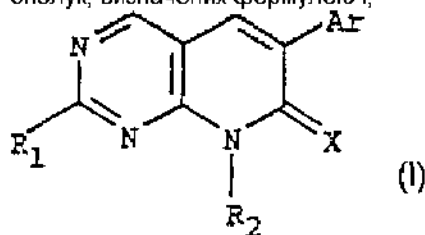
Таким чином, ЕФР, ТФР, ФФР та інші фактори росту відіграють вирішальну роль в механізмах патології захворювань, зумовлених клітинною проліферацією, таких як рак, атеросклероз та рестеноз. При поєднанні з їх відповідними рецепторами ці фактори росту стимулюють активність тирозинкінази як одне з вихідних біохімічних явищ, що призводять до синтезу ДНК та ділення клітин. При цьому слідує, що сполуки, які інгібують протеїнтирозинкінази, пов'язані з внутрішньоклітинним дорізками перетворення сигналу фактора росту, є корисними засобами для лікування хвороб, зумовлених клітинною проліферацією. Ми нещодавно виявили, що деякі тридо[2,3-с]піримідини інгі-

бують протеїнтирозинкінази і є придатними для лікування та запобігання атеросклерозу, рестенозу та раку.

Деякі тридо[2,3-с]піримідини є відомими. Наприклад, в Патенті США 3,639,401 описаний ряд сполук

6-арил-2,7-біс[(триалкілсилил)аміно]тридо[2,3-с]піримідин як діуретики, в Патенті США 4,271,164 описаний ряд 6-(заміщений арил)-тридо[2,3-с]піримідин-7-амінів та похідних як знижувачів тиску засобів, в опублікованій європейській заяві на патент 0 537 463 А2 описується ряд замінених в піридиновій частині тридо[2,3-с]піримідинів, придатних як гербіциди. В жодному з попередніх посилань не повідомляється про сполуки даного винаходу і не передбачається, що такі сполуки є придатними для лікування атеросклерозу, рестенозу, псоріазу та раку.

Даний винахід забезпечує одержання нових сполук, які характеризуються як тридо[2,3-с]піримідини, є придатними для інгібування протеїн-тирозинкінази, і внаслідок цього є ефективними при лікуванні хвороб, викликаних клітинною проліферацією, таких як атеросклероз, рестеноз, псоріаз та рак. Більш детально винахід стосується сполук, визначених формулою I,



в якій

X означає іміногрупу, N-ацил, кисень або сірку, R₁ означає NR₃R₄, S(O)_n-R₃, де n є 0, 1 або 2, або OR₃,

R₂, R₃, та R₄ незалежно означають водень, (CH₂)_nPh, де Ph є фенілом або заміненим фенілом і n є 1, 2, або 3, гетероароматичний залишок, циклоалкіл, алканоільний залишок з 1-6 атомами вуглецю, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, алкенильну групу з 2-6 атомами вуглецю та алкінільну групу з 2-6 атомами вуглецю, де алкіл, алкенильна та алкінільна групи можуть бути замінені NR₅R₆, фенілом, заміненим фенілом, тіоалкілом, алкілоксигрупою, гідроксигрупою, карбоксильною групою, галогеном, циклоалкілом, і де R₅ та R₆ незалежно означають водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, алкенильну групу з 2-6 атомами вуглецю та алкінільну групу з 2-6 атомами вуглецю, (CH₂)_nPh, де Ph є фенілом або заміненим фенілом і n є 1, 2, або 3, циклоалкіл, гетероароматичний залишок, і RS та Rg з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати цикл, який містить від 3 до 7 атомів вуглецю і в який можуть також входити 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з азоту, кисню та сірки.

R₄ може додатково бути -C(=O)R₃, -C(=O)OR₃, -SO₂R₃, -SO₂NR₅R₆, -C(=O)NR₅R₆, -C(=S)NR₅R₆, -C(=NH)R₃, -C(=NH)NR₅R₆, і R₃ та R₄ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати цикл, який містить від 3 до 7 атомів вуглецю і в який можуть також входити 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з азоту, кисню та сірки.

Ar означає феніл, замінений феніл або гетероароматичний залишок, та їх фармацевтичне

прийнятних солей

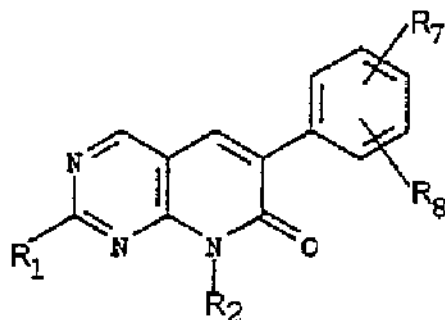
Бажані сполуки мають вищезазначену формулу, в якій Ar означає феніл або феніл, заміщений однією або двома групами, вибраними з алкилу з 1-6 атомами вуглецю та галогену, особливо галогену, такого як хлор або бром

Іншими переважачими сполуками є ті, в яких R_2 означає алкіл з 1-6 атомами вуглецю, алкєнільну групу з 2-6 атомами вуглецю, $(CH_2)_nPh$, таким як феніл або бензил, або циклоалкіл з 3-6 атомами вуглецю, таким як циклопропіл. Особливо переважача група сполук має вищезгадану формулу, в якій X означає кисень

Іншою переважачою групою сполук є ті, де X означає аміногрупу. Ці сполуки є імінами і є особливо корисними як проміжні сполуки, які приводять до сполук, в яких X означає кисень

Далі бажані сполуки мають вищезгадану формулу, в якій R_1 є NH_2 або NHR_3 , де R_3 є алкілом з 1-6 атомами вуглецю, який необов'язково може бути заміщеним NR_5R_6

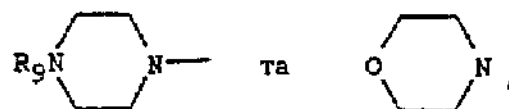
Особливо бажана група сполук винаходу має формулу,



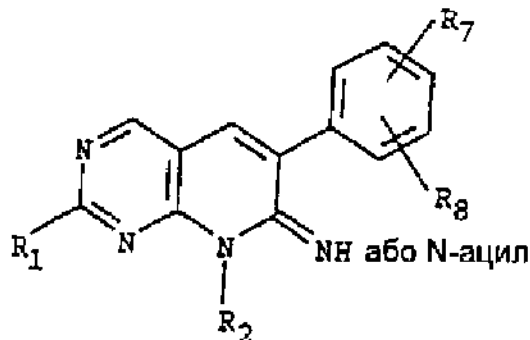
в якій R_1 означає NR_3R_4 , OR_3 або SR_3 , де R_3 є воднем або алкілом з 1-6 атомами вуглецю, а R_4 є воднем або алканільним залишком з 1-6 атомами вуглецю, R_2 є алкілом з 1-6 атомами вуглецю, R_7 і R_8 є незалежно алкілом з 1-6 атомами вуглецю або галогеном, особливо хлором, фтором або бромом. Переважачі алкільні групи заміщені NR_5R_6 , де R_5 та R_6 означають водень або

алкіл, або разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють цикл, який має два гетероатомі, наприклад,

Слід враховувати, що коли R_2 означає водень, сполуки можуть існувати в таутомерній формі, як показано нижче,

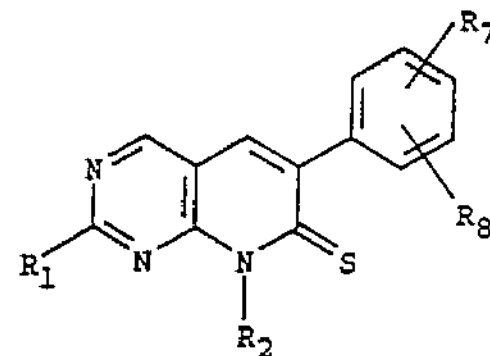


де R_9 означає водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю або $(CH_2)_nPh$. Інша бажана група сполук має формулу,

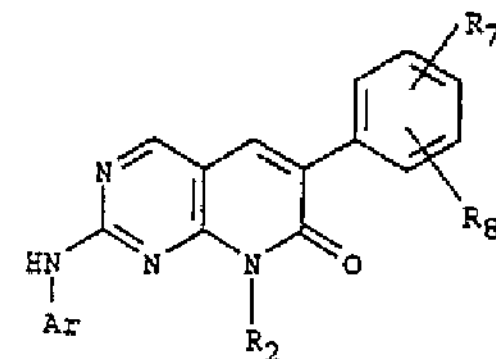


де R_1 , R_2 , R_7 та R_8 є такими, як визначено вище

Інша група сполук, який надостається перевага, має формулу



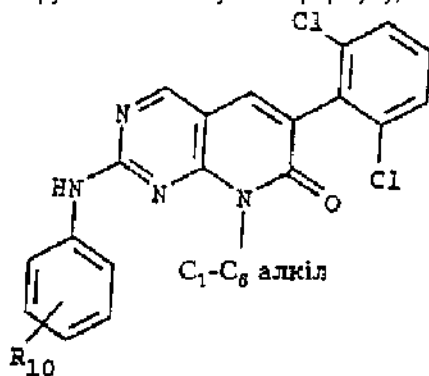
де R_1 , R_2 , R_7 та R_8 є такими, як визначено вище



де R_2 , R_7 , R_8 та Ar є такими, як визначено вище

В ідеальному випадку R_2 означає алкіл, такий як метил або етил, а R_7 та R_8 означають галоген, наприклад, хлор або бром. Найбільш бажаним арилом є феніл, в ідеалі феніл, заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену,

алкілу з 1-6 атомами вуглецю, гідроксигрупи, алкоксигрупи з 1-6 атомами вуглецю, карбоксильної групи, алкоксикарбонільної групи з 1-6 атомами вуглецю в алкільному залишку та алкілу з 1-6 атомами вуглецю, заміщеного гідроксигрупою, карбоксильною групою, алкоксикарбонілом, аміногрупою, алкіламіногрупою з 1-6 атомами вуглецю в алкільному залишку та діалкіламіногрупою з 1-6 атомами вуглецю в алкільному залишку. Особливо бажана група таких сполук має формулу,



де R_{10} означає феніл, хлор, бром, метил, метоксигрупу, гідроксигрупу, гідроксиметил, 2-дітиламіноетоксигрупу, метоксикарбонілметил, карбокси-групу, карбоксиметил, етоксикарбоніл, 2-карбоксиетил або 2-етокси-карбонілетил.

Даний винахід також представляє фармацевтичні форми, які включають сполуку формули I разом з фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або інертним наповнювачем.

Сполуки у рамках даного винаходу мають специфічну спорідненість по відношенню до однієї або більше субстратних ділянок тирозинкіназної області ЕФР та іншої родини рецепторів ЕФР, таких як *erb B2*, 3 та 4 ФФР, ТФР, вірусного *src* та клітинного *src*. Сполуки в рамках даного винаходу ефективно інгібували автофосфорилізацію рецептора ТФР та інгібували проліферацію і міграцію K562.

Як інгібітори протеїнкіназ сполуки цього винаходу є придатними для контролю проліферативних порушень, включаючи лейкемію, рак, псоріаз, проліферації гладкої мускулатури судин, пов'язаної з атеросклерозом, та післяопераційного судинного стенозу та рестенозу у свавців.

Подальшим втіленням цього винаходу є метод лікування суб'єктів, що страждають від захворювань, викликаних проліферацією гладкої мускулатури судин. Спосіб являє собою інгібування проліферації та/або міграції при введенні ефективної кількості сполуки формули I суб'єкту у випадку необхідності проведення лікування.

Сполуки даного винаходу можуть існувати як в нерозчинних, так і в розчинних формах, включаючи підатні форми. Звичайно розчинні форми, включаючи підатні форми, є еквівалентними до нерозчинних форм і призначені для включення в рамки даного винаходу.

У сполуках формули I, термін "алкіл з 1-6 атомами вуглецю" означає вуглеводний залишок з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має від 1 до 6 атомів вуглецю і включає, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил,

ізобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил та подібні. Термін "галоген" включає фтор, хлор, бром та йод.

Термін "алкенільна група з 2-6 атомами вуглецю" означає вуглеводневі залишки з прямим або розгалуженим ланцюгом, які мають від 2 до 6 атомів вуглецю та один подвійний зв'язок і включають етеніл, 3-бутен-1-іл, 2-етенілбутил, 3-гексен-1-іл та подібні. Типові алкільні групи з 2-6 атомами вуглецю включають пропініл, 2-бутин-1-іл, 3-пентин-1-іл та подібні.

Термін "циклоалкіл з 3-6 атомами вуглецю" означає циклічну вуглеводневу групу, таку як циклопропіл, циклобутил, циклогексил та циклопентил.

Термін "алкоксигрупа з 1-6 атомами вуглецю" відноситься до алкільних груп, згаданих вище, з'єднаних через кисень, приклади яких включають метоксигрупу, етоксигрупу, ізопропоксигрупу, трет-бутоксигрупу та подібні.

Термін "алканільні залишки з 1-6 атомами вуглецю" означають алкіли, об'єднані через карбоніл, тобто C_1-C_6 алкіл $C=O$. Такі групи включають форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил та ізобутирил.

Термін "ацил" означає алкіл або арильну (Ar) групу, об'єднану через карбонільну групу ($C=O$). Наприклад, ацил включає алканільний залишок з 1-6 атомами вуглецю, включаючи заміщений алканільний залишок, в якому алкільна ділянка може бути заміщена NR_5R_6 або карбоксильною, або гетероциклічною групою. Типові ацильні групи включають ацетил, бензоіл та подібні.

Алкільна, алкенільна, алкоксильна та алкільні групи, описані вище, можуть бути заміщеними. Замищувачі групи, які можуть бути частиною алкільної, алкенільної, алкоксильної та алкільної груп, є NR_5R_6 , фенілом, заміщеним фенілом, тіо-алкілом з 1-6 атомами вуглецю, алкоксигрупою з 1-6 атомами вуглецю, гідроксигрупою, карбоксильною групою, алкоксикарбонілом з 1-6 атомами вуглецю, галогеном, циклоалкілом, і 5- - 6-ланковим карбоциклічним кільцем або гетероциклічним кільцем з 1 або 2 гетероатомами, виділеними з азоту, заміщеного азоту, кисню та сірки. Термін "заміщений азот" означає азот з приєднанням до нього алкілом з 1-6 атомами вуглецю або $(CH_2)_nPh$.

Приклади заміщених алкільних груп включають, таким чином, 2-аміноетил, 2-дітиламіноетил, 2-диметиламінопропіл, етоксикарбонілметил, 3-фенілбутил, метилсульфанілметил, метоксиметил, 3-гідроксипентил, 2-карб-оксибутил, 4-хлорбутил, 3-циклопропілпропіл, 3-морфолінопропіл, піперазинілметил та 2-(4-метилпіперазиніл)етил.

Приклади заміщених алкенільних груп включають, таким чином, 2-ди-етиламіноетеніл, 3-аміно-2-бутеніл, 3-(1-піперазиніл)-1-пропеніл, 3-гідрокси-1-пропеніл, 2-(1-сим-триазиніл)етеніл, 3-феніл-3-пентеніл та подібні.

Приклади заміщених алкоксильних груп включають 2-метоксиетеніл, 2-етилсульфанілетеніл, 4-(1-піперазиніл)-3-(бутиніл), 3-феніл-5-гексиніл, 3-ди-етиламін-3-бутиніл, 4-хлор-3-бутиніл, 4-циклобутил-4-гексиніл та подібні.

Типові заміщені алкоксигрупи включають амінометоксигрупу, трифтор-метоксигрупу, 2-диетиламініметоксигрупу, 2-

етоксикарбонілетоксигрупу, 3-гідроксипропоксигрупу, 6-карбоксигексипроксигрупу та подібні

Далі, приклади заміщених алкільних, алкєнільних та алкїнільних груп включають диметиламінометил, карбоксиметил, 4-диетиламін-3-бутен-1-іл, 5-етилметиламін-3-пєнтин-1-іл, 4-морфолїнобутил, 4-тетрагїдропїрїдинїлбутил-3-їмїдазолїдин-1-їлпропїл, 4-тетрагїдротїазол-3-їлбутил, фєнілметил, 3-хлор-фєнілметил та подїбні

Тєрмін "Аг" вїдносїться до незамїщєних та замїщєних ароматичних та гєтероароматичних залишків Гєтероароматичні залишки мають вїд 4 до 9 кїльцевих атомів, з яких вїд одного до чотирьох вїдїленї з кїсню, сїрки та азоту Переважаючі групи мають вїд 1 до 2 гєтероатомів в 5- або 6-ланковому ароматичному кїльці Сюди включаютьсє моно- та бїкїпльчї кїльцевї системи Типовї ароматичні та гєтероароматичні залишки включають фєніл, 3-хлорфєніл, 2,6-дїбромфєніл, пїрїдїл, 3-метїлпїрїдїл, бензотїєніл, 2,4,6-трїбромфєніл, 4-етїлбензотїєніл, фуранїл, 3,4-дїетїлфуранїл, нафтіл, 4,7-дїхлорнафтіл та подїбні

Перевага надаєтьсє таким ароматичними залишками як фєніл та фєніл, замїщений 1, 2 або 3 групами, вїбраними незалежно з галогєну, алкїлу, алкоксигрупи, тїо групи, тїоалкїлу, пїроксигрупи, алканолїльного залишку, цїаногрупи, нїтрогрупи, -COOR₈ групи, -CF₃ групи, алканолілоксигрупи або аїногрупи формули -NR₅R₆ Алкїльні та алкоксигрупи можуть бутї замїщєними, як зазначєно вище Напїриклад, тїповими групами є карбоксїалкїл, тобто алкїл з 1-6 атомами вуглєцю з замїсником у вїгльадї карбоксїльної групи по будь-якому атому вуглєцю, алкоксикарбонїлалкїл з 1-6 атомами вуглєцю в алкїлі, де гїдроксїалкїл може знаходїтїсє при будь-якому атомї вуглєцю, і алкоксїалкїл, тобто алкїл з 1-6 атомами вуглєцю, замїщений по одному з вуглєців алкоксїгрупою

Дїзамїщений фєніл є найбільш бажаним, а особливо бажаним є 2,6-дїзамїщений фєніл

Типовї фєнільні групи із замїщєним ароматичним залишком, якї є бажаними, включають, таким чином, 2-амїнофєніл, 3-хлор-4-метоксї-фєніл, 2,6-дїметїлфєніл, 2,6-дїетїлфєніл, 2-н-гєксїл-3-фторфєніл, 3-гїдроксї-фєніл, 4-гїдроксїметїлфєніл, 3,4-дїметоксїфєніл, 2,6-дїхлорфєніл, 4-(3-амїно-пропоксї)фєніл, 2,6-дїфторфєніл, 2-хлор-6-метїлфєніл, 2,4,6-трїхлорфєніл, 2,6-дїметоксїфєніл, 4-(дїетїламіноетоксї)фєніл, 2,6-дїгїдроксїфєніл, 2,6-дїбром-фєніл, 2,6-дїнїтрофєніл, 2,6-дї(трїфторметїл)фєніл, 3-(дїметїламіноетїл)фєніл, 2,6-дїметїлфєніл, 2,3,6-трїметїлфєніл, 2,6-дїбром-4-метїлфєніл та подїбні

У бажаному варїантї втїлення винаходу R₁ у формулї I означає групу NR₃R₄ Де R₃ та R₄ є незалежно воднем, алкїлом з 1-6 атомами вуглєцю, алкїлом з 1-6 атомами вуглєцю, замїщеного групою NR₅R₆, і де R₃ є воднем, а R₄ є C₁-C₅ алканолїльним залишком з 1-6 атомами вуглєцю або алканолїльним залишком, замїщєним карбоксїльною групою

Пїриклади таких груп NR₃R₄ включають аїно-

групу, метїламіногрупу, дїзопропїламіногрупу, ацетїламіногрупу, пропїонїламіногрупу, 3-амїнопропїл-амїногрупу, 3-етїламінобутиламіногрупу, 3-дї-н-пропїламіногрупу, 4-дїетїл-амїнобутиламіногрупу та 3-карбоксїпропїонїламіногрупу R₃ та R₄ можуть разом з атомом азоту, з яким вони зв'язанї, утворювати кїльце, яке може мїстити два або бїльше гєтероатомів, переважно атоми азоту Пїриклади таких циклїчних NR₃R₄ груп включають пїролїдїнїл, пїперазїнїл, 4-метїлпїперазїнїл, 4-бензїлпїперазїнїл, пїрїдїнїл, пїперїдїнїл, пїразїнїл, морфолїнїл та подїбні R₃ та R₄ можуть додатково утворювати циклїчне кїльце, яке є замїщєним однєю або двома оксогрупами Напїриклад, колї R₃ означає водєнь, а R₄ означає алканолїл (тобто, алкїлкарбонїл з 1-5 атомами вуглєцю в алкїлі), в якому алкїл має замїсник, такий як карбоксїгрупа або галогєн, такі групи можуть пїдавати циклїзації з утворєнням циклїчних кєтонів Типовї групи включають 2-кєто-пїролїдїнїл та 1-пїролїдїнїл-2,5-дїон Як вїдмїчалосє вище, переважуючою групою сполук є тї сполуки, в яких R₃ означає водєнь, а R₄ означає арил, особливо фєніл та фєніл, замїщєний такими групами, як аїноалкїл та аїноалкоксїгрупа, напїриклад, дїметїламіноетїл та дїметїламіноетоксїгрупа

Сполуки формулї I здатні в подальшому утворювати як фармацевтїчне пїйнятні солї в рєзультатї приєднання кїслоти та/або основи Всї цї форми знаходьтєсє в рамках даного винаходу

Фармацевтїчне пїйнятні солї приєднання кїслоти сполук формулї I включають солї, одержанї з неорганїчних кїслот, таких як солєна кїслота, азотна кїслота, фосфорна кїслота, сїрчана кїслота, бромїстоводнева кїслота, йодїстоводнева кїслота, фосфорїста кїслота та подїбні, а також солї, одержанї з органїчних кїслот, таких як алїфатичні моно- та дїкарбонєві кїслоти, фєнілзамїщєні одноосновні кїслоти жирного ряду, одноосновні гїдрокїслоти жирного ряду, двоосновні кїслоти жирного ряду, ароматичні кїслоти, алїфатичні та ароматичні сульфокїслоти і тї Такї солї, отже, включають сульфат, пїросульфат, бїсульфат, сульфїт, бїсульфїт, нїтрат, фосфат, кїслїй фосфат, первїнний кїслїй фосфат, метафосфат, хлорїд, бромїд, йодїд, ацетат, пропїонат, капїлат, їзобутїрат, оксалат, малонат, сукцїнат, субєрат, себациат, фумарат, малєат, мандєлат, бензоат, хлорбензоат, метїлбензоат, дїнїтробензоат, фталат, бензенсульфонат, толуолсульфонат, фєнілацетат, цїтрат, лактат, малєат, тартрат, метансульфонат та подїбні Розгльдаютьсє також солї аїнокїслот, такі як аргїнат та подїбні і глїкокат, галактуронат, (дїв, напїриклад, Berge S.M. та їн., "Фармацевтїчні солї" ("Pharmaceutical Salts"), "Журнал фармацевтїчної науки" (J of Pharmaceutical Science), 66 1-19 (1977))

Солї приєднання кїслот до основних сполук одержують загальнопїйнятїм способом при взаємодїї рєчовини у вїгльадї вїльної основи із достатньою кїлькїстю бажаної кїслоти Рєчовину у вїгльадї вїльної основи можна рєгенєрувати при взаємодїї солї з основою та вїдїленнї вїльної основи звичайним способом Сполуки у вїгльадї вїльної основи в деякїй мїрї вїдрїзняютьсє вїд вїповід-

них солей певними фізичними властивостями, такими як розчинність в полярних розчинниках, але, з іншого боку, солі є еквівалентними до їх відповідних вільних основ для цілей даного винаходу

Фармацевтичне прийнятні солі приєднання основи отримують з використанням металів або амінів, таких як лужні та лужноземельні метали або органічні аміни. Прикладами металів, які використовуються як катіони, є натрій, калій, магній, кальцій та подібні. Приклади придатних амінів включають N,N'-дибензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, N-метилпіпрокаїн та прокаїн (див., наприклад, Berge S M та ін., "Фармацевтичні солі" ("Pharmaceutical Salts"), "Журнал фармацевтичної науки" (J of Pharmaceutical Science), 66 1-19 (1977)).

Солі приєднання основ до кислотних сполук (наприклад, коли R₃ означає карбоксиалкільну групу, таку як карбоксиметил або 3-карбоксибутил) одержують при взаємодії вільної кислотної форми з достатньою кількістю бажаної основи для одержання солі звичайним способом. Речовину у формі вільної кислоти можна регенерувати при взаємодії солі з кислотою та виділенні вільної кислоти загальноприйнятним способом. Речовини у вигляді вільної кислоти відрізняються від відповідних форм у вигляді солей за деякими фізичними властивостями, такими як розчинність в полярних розчинниках, але з іншого боку, солі є еквівалентними до їх відповідної вільної кислоти для цілей даного винаходу.

Тоді як форми згідно з даним винаходом є в даному випадку переважальними варіантами здійснення винаходу, є можливими також і багато інших. Тут не мають на меті згадувати всі можливі еквівалентні форми або розгалуження винаходу. Є зрозумілим, що терміни, використані тут, є скоріш описовими, аніж обмежувальними, і що можна робити різні зміни, не відходячи від суті або рамок винаходу.

Сполуки формули I можна одержати при синтезах, представлених в схемах I-VII. Хоча на цих схемах часто вказують точні структури, такі способи широко застосовуються до аналогічних сполук формули I, що дає придатні міркування щодо захисту та зняття захисту з реакційнодатних функціональних груп способами, які є стандартними в органічній хімії. Наприклад, для уникнення небажаних побічних реакцій гідроксильні групи загалом потребують перетворення на прості або складні ефіри під час хімічних реакцій на інших ділянках молекули. Захисна гідроксильна група легко видаляється, даючи при цьому вільну гідроксильну групу. Аміногрупи та карбоксильні кислотні групи також перетворюють у подібні похідні для їх захисту від небажаних побічних реакцій. Типові захисні групи та способи їх приєднання та відщеплення докладно описані Greene та Wuts в кн "Захисні групи в органічному синтезі" ("Protective Groups in Organic Synthesis"), вид John Wiley & Sons, Нью-Йорк, (2-е Видання, 1991), та McOmie, "Захисні групи в органічній хімії" (Protective Groups in Organic Chemistry), вид Plenum Press, Нью-Йорк, 1973.

На схемі I представлений типовий спосіб одержання

піридо[2,3-d]піримідинів-7(8H)-он та 7-(8H)-імідів винаходу, тобто сполук формули I, в яких X означає кисень або іміногрупу. Синтез починають, піддаючи реакції ціаноацетат, наприклад, етилтоксиметиленціаноацетат, з тіопсевдосечовиною, наприклад, сульфатом 2-метил-2-тіозосечовини, з метою одержання 5-ціано-4-гідрокси-2-(метилсульфаніл)піримідину. Більш докладно ця реакція описана *Helv Chim Acta*, 42 763-772 (1959). Потім 4-гідроксипіримідин піддають реакції з галогенуючим агентом, таким як хлоркис фосфору або тіонідхлорид, для одержання 4-галопіримідину, наприклад, 5-ціано-4-хлор-2-(метилсульфаніл)-піримідину. Потім галопіримідин піддають реакції з аміном R₂NH₂ і одержують 5-ціано-4-заміщений амін-2-(метилсульфаніл)піримідину. Використовуваний амін може мати як R₂ групу, яку бажано мати у кінцевому продукті формули I, наприклад, алкіл, такий як метил, або R₂ може бути групою, яка потім може бути видалена, наприклад, бензильною або подібною, щоб одержати сполуки формули I, в яких R₂ означає водень. Сполуки, в яких R₂ є воднем, можна алкілювати або ацилювати стандартними способами.

Реакцію між галогенпіримідином та аміном R₂NH₂ звичайно проводять

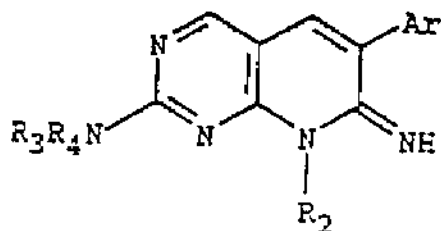
шляхом змішування еквімолярних об'ємів галогенпіримідину та аміну в інертному органічному розчиннику, такому як толуол, ксилол, хлористий метилен або подібні, при температурі від близько 50°C до близько 150°C. Надлишок аміну можна використати при необхідності. Одержаний 4-амінопіримідин потім піддають реакції з гідразинном або заміщеним гідразинном, щоб замістити 2-метилсульфанільну групу та одержати 2-гідразин-4-заміщений аміно-5-ціано-піримідину. Гідразинпіримідин піддають реакції з нітридом натрію у водній мінеральній кислоті, щоб викликати діазотизацію гідразинової групи і одержати 2-азидо-4-(заміщений аміно)-5-ціано-піримідину. Реакція цієї сполуки із відновлюючим агентом, таким як нікель Ренея, приводить до гідрування як ціаногрупи, так і азидогрупи з утворенням 2-аміно-4-(заміщений аміно)-5-піримідинкарбоксальдегду.

Альтернативно 4-(заміщений аміно)-5-піримідинкарбоксальдегду можна одержати, виходячи з комерційне доступного складного ефіру 4-галоген-5-піримідинкарбонової кислоти. Наприклад, етиловий ефір 2-метилсульфаніл-4-хлор-5-піримідинкарбонової кислоти (який можна придбати в Альдріч Ко.) можуть піддати реакції з аміном R₂NH₂, наприклад, метиламіном, бензиламіном

або їм подібними, для заміщення хлору в положенні 4 та одержання відповідного етилового ефіру 2-метилсульфаніл-4-(заміщений-аміно)-5-піримідинкарбонової кислоти. Складноєфірна група відновлюється у спирт, наприклад, при реакції з алюмогідридом літію в тетрагідрофурані, а спиртова група потім окислюється в альдегідну при реакції з окислювачем, таким як дихромат натрію, за кисом марганцю або їм подібними, для одержання відповідного 2-метилсульфаніл-4-(заміщений аміно)-5-піримідинкарбоксальдегду. Метилсульфанільну групу в положенні 2 заміщують гідразинном, а гідразиннову групу діазотують і потім відновлю-

ють, як описано вище, для одержання бажаного 2-аміно-4-(заміщений аміно)-5-піримідинкарбоксальдегду. Піримідинкарбоксальдегід потім піддають реакції з арилацетонтрипом у присутності основи в розчиннику, як, наприклад, ксилол, 2-етоксиетанол, діоксан або подібні, як показано в схемі I. Типовими основами, які можуть бути використані, є гідрид натрію, метилат натрію, металічний натрій, карбонат калію та подібні. Піримідинкарбоксальдегід та арилацетонтрил звичайно використовуються приблизно в еквімолярних об'ємах. Типові арилацетонтрили, які можуть застосовуватися, включають фенолацетонтрил, 2,6-дихлорфеніл-ацетонтрил, 2,6-диметилфенілацетонтрил, о-толилацетонтрил, піридил-ацетонтрил, фуранілацетонтрил, нафтілацетонтрил та подібні. Реакцію звичайно проводять в інертному розчиннику, такому як метилцелозоль або етилцелозоль, диглім, диметилформамід або подібні, та при підвищеній температурі від близько 50°C до близько 200°C. Звичайно реакція в основному закінчується за проміжок часу приблизно від 2 до 24 годин. Продукт реакції, 6-арил-7-іміно-8-заміщений-7,8-дигідро-пирідо[2,3-d]гаримідин-2-іамін формули I, де X означає іміногрупу, а R₁ означає NR₃R₄ легко видаляють шляхом додавання води до реакційної суміші, що звичайно викликає осадження продукту. Одержаний імін може бути потім при необхідності очищений шляхом перекристалізації з розчинників, таких як етилацетат, ацетон, ізопропанол та подібні, або шляхом хроматографії на твердих носіях, таких як силікагель.

Одержаний таким чином 6-арил-7-іміно-8-заміщений-7,8-дигідро-пирідо[2,3-d]піримідин-2-іамін має формулу,



в якій R₂, R₃, R₄ та Ar є такими, як визначено вище.

Типові іміни, одержані таким чином, включають

R ₂	R ₃	R ₄	Ar
метил	водень	метил	феніл
циклопропіл	метил	метил	3-метоксифеніл
3-бутиліл	етил	ацетил	1-нафтил
3-хлорфеніл	водень	водень	2-піридил
3-амінопропіл	водень	2-фурил	3-тиєніл

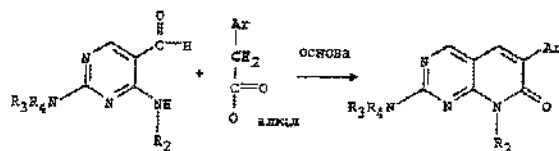
R ₂	R ₃	R ₄	Δr
бензил	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		2,3,5-трипропіл-феніл HCl
етил	етил	етил	феніл
етил	водень		феніл
етил	водень		2-Аодфеніл
метил	водень		2,6-дихлорфеніл

6-Арил-7-іміно-8-заміщений-7,8-дигідро-пирідо[2,3-d]піримідин-2-іаміни є придатними терапевтичними засобами, а також проміжними сполуками, оскільки вони легко перетворюються на 7-кетопохідну шляхом простого нагрівання у мінеральній кислоті, як, наприклад, соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота або подібні. Гідроліз звичайно в основному завершується приблизно через 5-24 годин, коли його проводять при температурі приблизно від 60°C до 200°C. Продукт, 2-аміно-6-арил-8-заміщений-пирідо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он легко видаляють шляхом видалення реакційного розчинника, наприклад, шляхом випарення під зниженим тиском, і кристалізації із звичайних розчинників, таких як етилацетат, ацетон, тетрагідрофуран та подібні.

7-Оксо-пирідо[2,3-d]піримідини винаходу можна одержати альтернативно шляхом простого гідролізу 7-аміно-пирідопіримідину в мінеральній кислоті, як проілюстровано у схемі II. 7-Амінопирідопіримідини легко одержати способами, описаними в Патенті США 3,534,039-7.

Амінопирідопіримідин легко розчиняється в мінеральній кислоті, такий як концентрована соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота та подібні. Реакція гідролізу звичайно завершується через приблизно 12-24 години, коли її проводять при температурі приблизно від 80°C до приблизно 200°C. Продукт легко видаляють шляхом видалення розчинника реакції і кристалізації з розчинника, такого як диметилсульфоксид, диметилформамід, діоксан або подібні.

7-Оксопирідо[2,3-d]піримідини альтернативно можна одержати при реакції 2,4-діаміно-5-піримідинкарбоксальдегду із складним ефіром арилоцтової кислоти, як показано нижче.



де R₂, R₃, R₄ та Ar є такими, як визначено вище, а алкіл є нижчою алкільною групою, як, наприклад, метилом, етилом, ізобутилом та їм подібними. Реагенти звичайно змішують в інертному розчиннику, такому як диметилформамід, тетрагідрофуран або етилцелозоль, а складний ефір оцтової кислоти звичайно використовують у надлишку, наприклад, в 0.5-1.0 молярному надлишку відносно піримідину. Реакцію проводять у присутності основи, такої як метилат натрію або гідрид натрію,

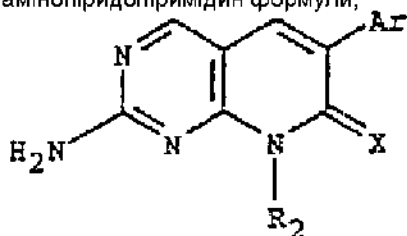
і звичайно завершується протягом приблизно 2-24 годин, коли її проводять при підвищеній температурі приблизно від 50°C до

120°C. Продукт, 7-оксо-пирідо[2,3-d]пиримідин, відновлюється шляхом видалення розчинників реакції та кристалізації продукту з органічного розчинника, такого як метанол, етилацетат та подібні. Процес можна проводити з 2-окси ($R_1 = -OR_3$) та 2-тіо ($R_1 = -SR_3$) 4-аміно-5-пиримідинкарбоксальдегідами з метою одержання відповідних 7-оксо-2-окси- та 2-тіопирідо[2,3-d]пиримідинів винаходу.

Сполуки винаходу, в яких R_2 в формулі I означає другі замісники, а не водень, легко можна одержати шляхом використання заміщеного аміну R_2NH_2 в реакції, описаній вище, або альтернативно шляхом алкілювання пирідо-пиримідину, в якому R_2 є воднем, як, наприклад, проілюстровано на схемі II.

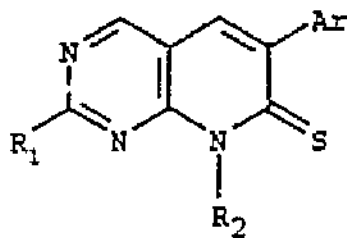
Реакція звичайно протікає при змішуванні пирідопиримідину з еквімолярним об'ємом або надлишком алкілюючого агента, наприклад, алкілгалогеніду, такого як йодистий метил, бромистий бензил, 3-гексен-1-їодид або подібні, у загальному розчиннику, такому як толуол, ксилол, диметилформамід або подібні. Для каталізу реакції і для дії як акцептора кислоти можна додати основу, таку як гідроксид натрію. Одержаний продукт, заміщений у позиції 8 пирідопиримідин, легко виділяють шляхом видалення розчинників реакції і потім очищують, якщо це необхідно, шляхом хроматографії або кристалізації з толуолу, ацетону або ім подібних.

Схема III ілюструє реакцію 2-амінопирідопиримідинів з ацилюючими агентами та діацильючими агентами для утворення амідів та циклічних аміносистем. Наприклад, 2-амінопирідопиримідин формули,



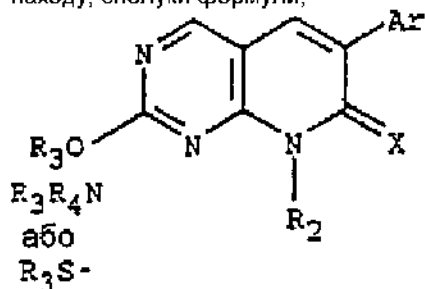
де R_2 означає інший замісник, а не водень, X означає кисень або сірку, а Ar є таким, як зазначено вище, можна піддати реакції з еквімолярним об'ємом або невеликим надлишком галоідангідриду кислоти або ангідриду кислоти, для того щоб провести ацилювання 2-аміногрупи. Типові галоідангідриди кислоти включають хлористий ацетил, бензоїлбромід, пропіонілїодид та подібні. Звичайно використовувани ангідриди включають оцтовий ангідрид, ангідрид пропіонової кислоти та змішані ангідриди, такі як ангідрид оцтової та масляної кислоти. Ацилюючі агенти, як, наприклад, бурштиновий ангідрид та подібні, можуть бути використані для утворення циклічних імідів, як показано на схемі III.

Сполуки винаходу, в яких X є сіркою, мають формулу,



де R_1, R_2 та Ar є такими, як зазначено вище. Ці пирідопиримідиніони одержують при реакції відповідних 7-оксосполук (тобто, де X означає кисень) з еквівалентною кількістю реагента Lawesson'a або фосфорного пентасульфідів в розчиннику, переважно пирідині або толуолі, при підвищеній температурі від близько 90°C до близько 125°C протягом приблизно від 1 до 24 годин. Продукт легко виділяють шляхом простого видалення всього реакційного розчинника, а подальшу очистку можна здійснити при бажанні звичайними способами, такими як кристалізація, хроматографія та подібні.

2-Окси-, 3-тіо та 2-амінопирідопиримідині винаходу, сполуки формули,



можна одержати альтернативно, як показано на схемах IV та V.

Схема IV ілюструє спосіб синтезу сполук, в яких основний боковий ланцюг знаходиться в положенні 2 пирідо[2,3-d]пиримідин циклічної системи, наприклад, де R_1 означає NR_3R_4 , а R_3 означає водень або алкіл з 1-6 атомами вуглецю, заміщений NR_5R_6 , і R_4 означає водень. На першій стадії альдегід, такий як 4-метиламіно-2-метилсульфанілпиримідин-5-карбальдегід, піддають конденсації з похідною арипацетонітрилу, такою як 2,6-дихлорфенілацетонітрил, у загальному розчиннику, такому як N,N -диметилформамід, і в присутності надлишку (від 1 до 5 молей) основи, переважно подрібненого в порошок карбонату калію або карбонату цезію, при температурі переважно в межах від 110°C до 153°C протягом часу від 0.5 до 25 годин. Одержувані 7-іміно-2-метилсульфанілпохідні придатні для одержання різних 2-амінопохідних. Наприклад, обробка 100-500%-ним молярним надлишком первинного аміну, такого як N,N -діетиламінопропіламін, при температурі в межах від 100°C до 150°C протягом часу приблизно від 1 до 24 годин, приводить до отримання 2-заміщених амінопохідних. В тому випадку, коли аміни киплять при температурі, нижчій ніж близько 100°C, наприклад, метиламін, етиламін, пропіламін та подібні, для досягнення бажаної температури реакції можна використати придатний посуд високого тиску. Отримувані 2-аміно-7-імінопохідні легко піддаються гідролізу, якщо це бажано, в 2-

аміно-7-оксопохідні при реакції із сильною мінеральною кислотою, такою як концентрована соляна кислота або сірчана кислота, при температурах нагрівання із зворотним холодильником протягом тривалого проміжку часу у межах від 6 годин до 7 днів

Альтернативно, 7-іміно-2-метилсульфанілопохідні можна ацетилувати при реакції з галогенангідридами та ангідридами карбонових кислот, наприклад, ацетилхлоридом або ангідридом пропіонової кислоти, для одержання відповідних

7-ациліміно-2-метилсульфанілопиримідинів. Ці сполуки можна піддати реакції з аміном, як описано вище, щоб здійснити заміщення 2-метилсульфанільної групи і одержати 2-амінопиримідин, який має ациліміногрупу в положенні 7 (тобто $X = N$ ацил). 7-Ацилімінопохідні можна піддати реакції із сильною кислотою, як описано вище, для гідролізу 7-ациліміногрупи в 7-оксогрупу.

Сульфанільні сполуки формули I, тобто де R_1 означає SR_3 , легко окиснюються у відповідні сульфокси та сульфони при реакції з такими засобами, як м-хлорпербензойна кислота, пероксид водню, перборат натрію, кислий персульфат калію та подібні. Як зазначалося вище, сульфанільні, сульфінільні та сульфонільні похідні формули I є особливо придатними для утворення відповідних амінопохідних, тому що вони легко реагують з амінами (HNR_3R_4), піддаючись нуклеофільному заміщенню. Це особливо переважаючий спосіб одержання 2-ариламіно- та 2-гетероариламіносполук винаходу (наприклад, де R_3 означає феніл або пиридил). Попередні реакції окиснення та нуклеофільного заміщення проілюстровані на схемі VI.

Окиснення сульфанільної сполуки формули I здійснюють при реакції останньої з еквімолярним об'ємом окиснювача, переважно м-хлорпербензойної кислоти, для одержання відповідного сульфоксиду, або з двома молярними еквівалентами для одержання відповідного сульфону. Окиснення звичайно проходить в органічному розчиннику, такому як хлороформ або дихлорметан, і, як правило, завершується за 1-24 години, коли його проводять при температурі від 25°C до 45°C . Більші кількості окиснювача та довший час реакції забезпечують повне утворення сульфону. Відповідний сульфоксид або сульфон легко виділяють при фільтрації або при видаленні розчинника, використовуюваного в реакції, шляхом випарювання під зниженим тиском.

Аміни легко заміщують сульфанільні, сульфінільні та сульфонільні групи, що приводить до одержання сполук формули I, де R_1 є NR_3R_4 . Це особливо переважаючий спосіб одержання ариламіносполук, тобто феніл-аміносполук, заміщених феніламіносполук, гетероариламіносполук (наприклад, пиридиламіносполук, тініламіносполук) та заміщених гетероариламіносполук (наприклад, етилпиридиламіносполук). Заміщення здійснюють при змішуванні сульфанільної, сульфінільної або сульфонільної сполуки з аміном, переважно первинним або вторинним аміном. Амін головним чином використовують у надлишку, наприклад, від приблизно 20 до 500-молярного надлишку по відношенню до сульфанільної, сульфін-

ільної або сульфонільної сполуки. Реагенти звичайно змішують чистими або у загальному органічному розчиннику, наприклад, диметилформаміді, етоксипропанолу, крижаній оцтовій кислоті, диметилсульфоксиді та їм подібних. Реакція звичайно завершується через приблизно від 5 хвилин до приблизно 6 годин, коли вона проводиться при підвищеній температурі від приблизно 100°C до приблизно 250°C . Продукт реакції, сполука формули I, де R_1 означає NR_3R_4 , легко виділяють при фільтрації або при видаленні розчинника, використовуюваного в реакції, шляхом випарювання. Продукт може бути очищений далі, якщо бажано, шляхом кристалізації, хроматографії або подібних способів.

2-Амінопиримідин винаходу (формула I, де R_1 означає NR_3R_4) можуть бути одержані альтернативно при реакції 2,4-діаміно-5-пиримідинкарбоксальдегіду з арилацетонтрипом ($ArCH_2CN$). 2,4-Діаміно-5-пиримідинкарбоксальдегід можуть бути одержані з легко доступних 2-сульфаніл- або сульфінілпиримідинів при нуклеофільному заміщенні аміном, як описано вище. Наприклад, 2-сульфаніл-4-заміщений аміно-5-алкоксикарбонілпиримідин можуть піддати реакції з окислювачем, таким як оксазирин, щоб одержати відповідний сульфоксид або сульфон. Сульфоксидний або сульфоновий замісник легко заміщується при реакції з аміном (HNR_3R_4), в результаті чого утворюється відповідний 2,4-діаміно-5-алкоксикарбонілпиримідин. Алкоксикарбонільна ділянка може бути перетворена на альдегідну стандартними способами (тобто відновленням у спирт та окисненням спирту в альдегід). 2,4-Діаміно-5-пиримідинкарбоксальдегід легко реагує з арилацетонтрипом з утворенням 2-аміно-8-арилпиримідину за винаходом. Попередні реакції представлені на схемі VII.

Як зазначено вище, деякі сполуки винаходу є основними за природою за рахунок заміщувачої групи, яка є основною, такою як, наприклад, аміногрупи. Сполуки формули I, в яких R_1 означає NR_3R_4 , є звичайно основними. Такі основні сполуки легко утворюють фармацевтичне придатні солі з будь-яким числом неорганічних та органічних кислот. Солі звичайно є кристалічними і водорозчинними і таким чином добре підходять для орального введення та їм подібного.

Схема V ілюструє синтез 2-оксипиримідинів. Проміжні сполуки з 2-метилсульфанільними замісниками, такими як описано вище, можуть бути піддані реакції з алкоголем, таким як натрієва сіль етоксипропанолу, який звичайно одержують з еквівалентних кількостей пириду та спирту.

Етоксипропанол звичайно застосовується як розчинник для реакції. Реакцію краще проводити при підвищеній температурі приблизно 100°C до приблизно 150°C і звичайно реакція завершується через проміжок часу приблизно від 15 хвилин до приблизно 6 годин. Одержуваний 2-(2-етокси)етоксифір легко перетворюють на 2-гідроксисполук при реакції із сильною мінеральною кислотою, переважно 6N соляною кислотою протягом часу приблизно від 5 хвилин до приблизно 1 години. 2-Гідрокси-7-імінопохідна може бути

гідролізо-вана в 7-оксосполуку шляхом тривалої реакції з сильною мінеральною кислотою, переважно з концентрованою соляною кислотою, при температурах нагрівання із зворотним холодильником протягом часу від 6 годин до 7 днів. Алкілювання та аранілювання 2-гідрокси- і 2-аміно-4-аміно-6-аміно-7-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідину (переважно, коли R_2 означає інший замісник, а не водень) можуть бути проведені за бажанням при реакції з алкілюючим агентом, таким як йодистий метил, бензилбромід, діетиламіно-етилхлорид та подібні, у загальному розчиннику, переважно диметилформаміді, звичайно у присутності основи, такої як порошкоподібного карбонату калію. Такі реакції звичайно завершуються протягом приблизно 2 годин, коли проводяться при температурах приблизно від 25°C до 100°C. Продукт легко виділяють шляхом видалення розчинників, використовуваних в реакції, а подальша очистка може бути здійснена шляхом кристалізації, хроматографії або подібними способами.

СХЕМА I

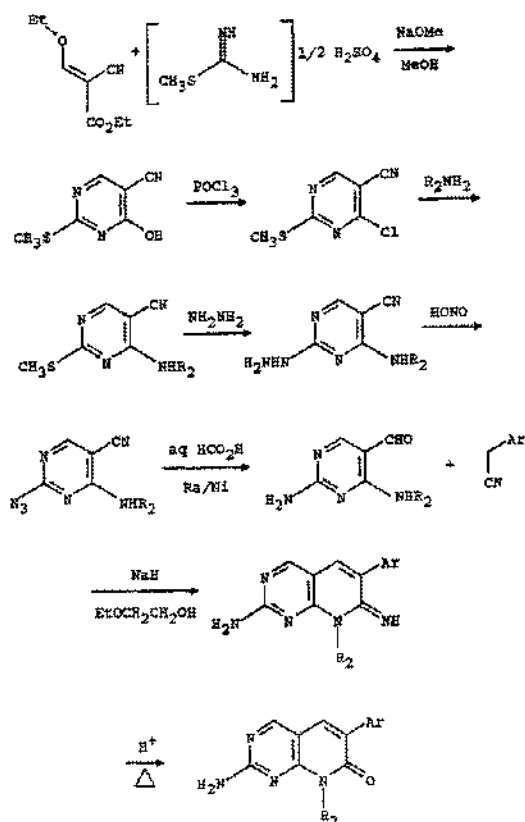


СХЕМА II

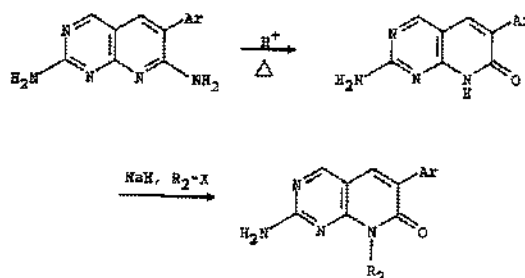
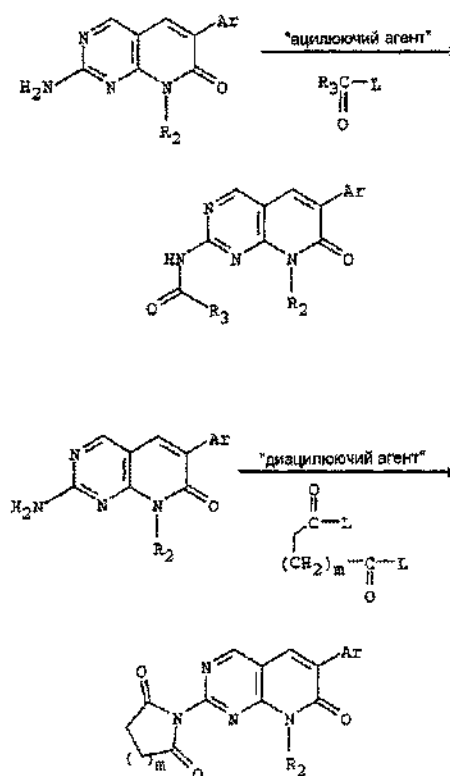


СХЕМА III



де L є відщеплюваною групою, такою як хлор або бром, а m є цілим числом 1, 2, 3 або 4

СХЕМА IV

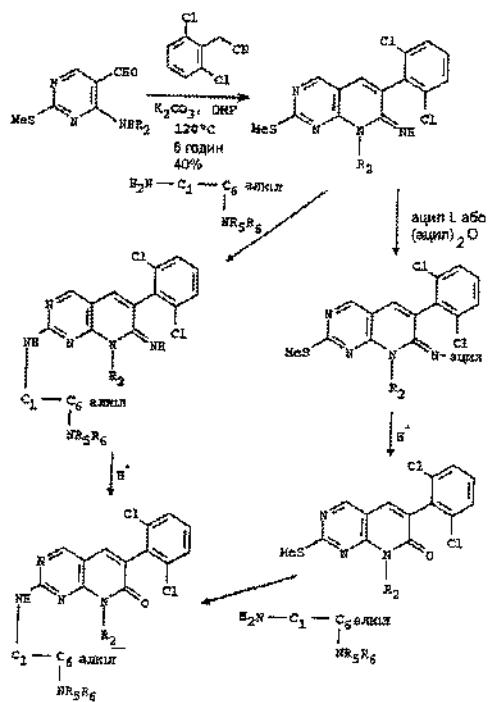


СХЕМА V

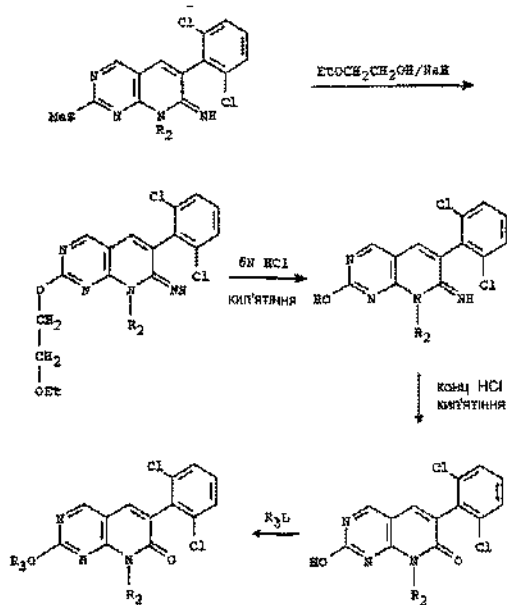


СХЕМА VI

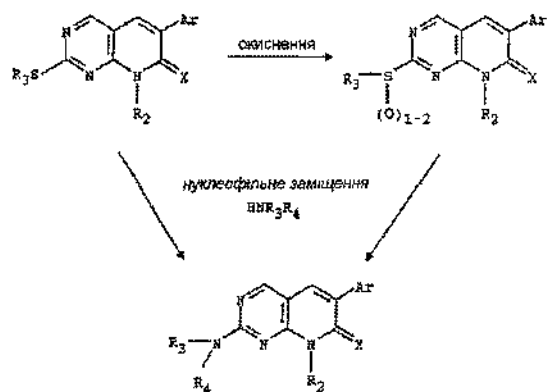


СХЕМА VII

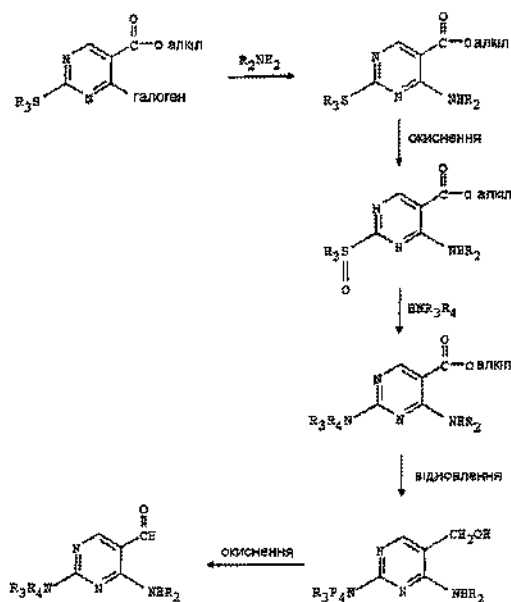
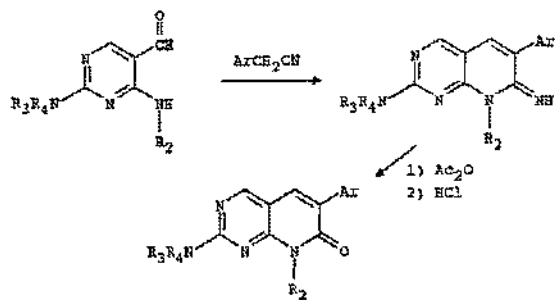


СХЕМА VII (продовження)



Наступні докладні приклади далі ілюструють синтез сполук даного винаходу. Приклади є тільки ілюстративними і не можуть тлумачитися як обме-

жуючі винахід у будь-якому відношенні

Приклад1 5-Ціан-4-гідрокси-2-(метилсульфаніл)-піримідин

До розчину свіжоперегнаного етилового ефіру етоксиметилєн-ціаносцтової кислоти (118,99 г) в метанолі (800 мл) при 5°C додавали 2-метил-2-

тіозосечовину (107,69г) До цієї суміші додавали розчин метилату натрію в метанолі, одержаного шляхом розчинення металічного натрію (35,59г) в метанолі (800мл) Реакційній суміші давали нагрітис до кімнатної температури і перемішували протягом 6 годин Після витримування протягом ночі розчинник видаляли під зниженим тиском, а залишок, перемішуючи, розчиняли у 1500мл води при 50°C, і розчин фільтрували гарячим Кислотність фільтрату доводили до pH 2 концентрованою соляною кислотою і лишали на ніч при кімнатній температурі Продукт відфільтровували і сушили, одержуючи 48,33г 5-ціано-4-гідрокси-2-метилсульфаніл-піримідину Цей продукт використовували безпосередньо на наступній стадії без подальшої очистки

Приклад2 4-Хлор-5-ціан-2-метилсульфанілпіримідин

Суміш 5-ціан-4-гідрокси-2-метилсульфанілпіримідину (48 33г) з прикладу 1 та хлорокис фосфору (150мл) нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 3 годин Реакційну суміш залишали для охолодження до кімнатної температури, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого стану у вакуумі Залишок розподіляли між хлористим метилом та крижаною водою Органічний шар відділяли, промивали водою, висушували над сульфатом магнезії, фільтрували та випарювали під зниженим тиском Залишок нагрівали із зворотним холодильником у гексані (750мл) при перемішуванні Гарячий гексановий розчин декантували від нерозчинного залишку та залишали охолонути до кімнатної температури, одержували 32 г зазначеної в заголовку сполуки

4-хлор-5-ціан-2-метилсульфанілпіримідину

Приклад3 5-Ціан-4-метиламшо-2-метилсульфанілпіримідин

Через холодний (5°C) розчин 4-хлор-5-ціан-2-метилсульфанілпіримідину з прикладу 2 в диетилловому ефірі (700мл) барботували газоподібний метиламін протягом 20 хвилин Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 5°C, потім давали нагрітис до кімнатної температури і перемішували протягом ночі Тонкошарова хроматографія на пластинках з силікагелем вказувала на те, що реакція не завершилася Реакційну суміш повторно охолоджували до 5°C і барботували газоподібний метиламін через суспензію при перемішуванні протягом ще 20 хвилин Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 6 годин, потім залишали на ніч Реакційний продукт збирали і суспендували у воді при перемішуванні Суспензію фільтрували і продукт висушували у вакуумі, одержуючи 25 87 г зазначеної в заголовку сполуки 5-ціан-4-метиламіно-2-метилсульфанілпіримідину, точка плавлення 185-187°C

Аналіз, обчислений для $C_7H_8N_4S$

C, 46 65, H, 4 47, N, 31 09,

Знайдено C, 46 62, H, 4 61, N, 31 43

ПРИКЛАД 4 5-Шан-2-гідразино-4-метиламшо-піримідин

Суміш 5-ціан-4-метиламіно-2-метилсульфанілпіримідину (25 86 г) з прикладу 3 та гідразингідрату (52 мл) в етанолі (250 мл) нагрівали із зворотним холодильником при перемішуванні протягом 3 годин Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, а нерозчинний продукт збирали при фільтруванні, промивали холодним водним етиловим спиртом (1 л) і одержували 23 г зазначеної у заголовку сполуки При кристалізації з етилового спирту одержували аналітичне чистий зразок 5-ціан-2-гідразин-4-метиламінопіримідину, точка плавлення 247-249°C

Аналіз, обчислений для $C_8H_8N_6$

C, 43 90, H, 4 91, N, 51 21, Знайдено C, 44 05, H, 4 92, N 51 39

Приклад5 2-Азидо-5-ціан-4-метиламінопіримідин

До холодного (5°C) розчину 5-ціан-2-гідразин-4-метиламінопіримідину (21 7г) з прикладу 4 до суміші води (260мл) та концентрованої соляної кислоти (26 5 мл) додавали по краплях розчин $NaNO_2$ (10 03г) у воді (25мл) при механічному перемішуванні зверху Утворювався білий осад, і після того, як припинили додавання, реакційну суміш перемішували ще додатково 20 хвилин при 5°C Нерозчинний продукт відфільтровували і промивали холодною водою, одержуючи 22 4г зазначеної в заголовку сполуки після висушування при 23°C у високому вакуумі протягом ночі При кристалізації з етилового спирту одержували аналітично чистий зразок 2-азидо-5-ціан-4-метиламінопіримідину, точка плавлення 225-230°C

Аналіз, обчислений для $C_8H_8N_7$

C, 41 14, H, 2 88, N, 55 99,

Знайдено C, 40 88, H, 2 81, N, 55 82

Приклад6 2-Аміно-4-метиламіно-5-піримідинкарбоксальдегід

До суспензії 2-азидо-5-ціан-4-метиламінопіримідину (22 24г) з прикладу 5 в 400мл 50%-ної водної мурашиної кислоти додавали нікелевий каталізатор Ренея (5г) Реакційну суміш струшували в атмосфері водню (40 кг/см^2) в апараті Парра для гідрування Спостерігалось інтенсивне утворення газу, коли суміш струшували при кімнатній температурі Через 30 хвилин апарат вентильовали, додавали додаткову кількість Нікелю Ренея (5г), в апарат знову додавали водень і суміш струшували протягом ночі Каталізатор видаляли при фільтрації, а фільтрат упарювали у високому вакуумі Залишок суспендували у воді і фільтрували Нерозчинний залишок збирали та розчиняли в 450мл киплячої води Водний розчин фільтрували, а pH фільтрату доводили до 7 за допомогою 1N ідкого натру Осаджений продукт відфільтровували та перекристалізовували з етилового спирту, одержуючи 5 0г 2-аміно-4-метиламіно-5-піримідинкарбоксальдегду

Приклад7 6-(2 6-Диметилфеніл)-7-імшо-8-метил-7 8-дигідропіrido[2 3-г]піримідин-2-іламін

До 2-етоксietанолу (7мл) при -10°C обережно додавали при перемішуванні гідрід натрію (60%-

на суспензія в мінеральному маслі, 83мг, 2 08 ммоль) Суміші давали нагрітисся до кімнатної температури і додавали 2,6-диметилфенілацетонітрил (1 5г, 10 33 ммоль), а потім 2-аміно-4-метиламіно-5-піримідинкарбоксальдегід (1,5г, 9,86 ммоль) з прикладу 6 Одержану в результаті реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 2 годин, давали їй охолотитися до кімнатної температури та виливали у воду Нерозчинний сирий продукт збирали і висушували на фільтрі Продукт очищували при розчиненні у киплячому етилацетаті, додаючи гарячий гексан до моменту, що передуює осадженню Гарячий розчин відфільтровували і при охолодженні продукт осаджувався, одержували 1 22г 6-(2,6-диметилфеніл)-7-іміно-8-метил-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіну, точка плавлення 197-198°C

Аналіз, обчислений для $C_{16}H_{17}N_5O$ 15 H_2O

C, 68 14, H, 6 18, N, 24 83,

Знайдено C, 68 19, H, 6 14, N, 24 60

Приклад 8 6-(2-Метилфеніл)-7-іміно-8-метил-7,8-дигідропіридо[2,3-d]шримідин-2-іламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним описаному вище у прикладі 7, виходячи з 2-метилфенілацетонітрилу (0 72г, 5 45 ммоль) та 2-аміно-4-метиламіно-5-піримідинкарбоксальдегіду (0 79г, 5 19 ммоль) Як було описано вище, пдрид натрію (60%-на суспензія в мінеральному маслі, 0 083г, 2 08 ммоль) та 2-етоксиетанол застосовували як відповідні основу і розчинник Продукт очищували при кристалізації з етилацетату-гексану і одержували 0 68г 6-(2-метилфеніл)-7-іміно-8-метил-7,8-дигідропіридо[2,3-d]тримідин-2-іламін, точка плавлення 189-190°C

Аналіз, обчислений для $C_{15}H_{15}N_5$

C, 67 91, H, 5 70, N, 26 40,

Знайдено C, 67 52, H, 5 71, N, 26 33

Приклад 9 6-Фешл-7-іміно-8-метил-7 8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним описаному вище у прикладі 7, виходячи з фенілацетонітрилу (6 5 мл) та 2-аміно-4-метиламіно-5-тримідинкарбоксальдегіду (8 10 г) Проте, в цій реакції замість пдриду натрію використовували метилат натрію (0 5 г) Продукт очищували перекристалізацією з ізопропилового спирту і одержували 0 2г 6-феніл-7-іміно-8-метил-7,8-дигідропіридо[2,3-a]піримідин-2-іламін, точка плавлення 201-203°C

Аналіз, обчислений для $C^{14}H^{13}N^5$

C, 66 91, H, 5 21, N, 27 87, Знайдено C, 66 74, H, 5 22, N, 27 90

ПРИКЛАД 10 2,7-Діаміно-6-(2,6-дихлорфешл)-шридо[2,3-a]піримідин

(Одержаний за способом, описаним в Патенті США 3,534,039) До розчину 2-етоксиетилату натрію, одержаного з 0 14г натрію та 60мл 2-етоксиетилового спирту, додавали 2 07г 2,4-діаміно-5-піримідинкарбоксальдепду та 2 79г 2,6-дихлорфенілацетонітрилу Суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 4 годин, давали охолотитися до кімнатної температури, а осаджений продукт фільтрували і промивали діетиловим ефіром, одержуючи 2,7-діаміно-6-(2,6-

дихлорфеніл)-піридо[2,3-d]піримідин, точка плавлення 325-332°C

Приклад 11

2-Аміно-6-(2,6-

дихлорфеніл)піридо[2,3-d]шримшін-7-оп

Розчин

2,7-діаміно-6-(2,6-

дихлорфеніл)піридо[2,3-d]тримідину (30 6г) з прикладу 10 в концентрованій соляній кислоті (200мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 24 годин Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, фільтрували, промивали водою та висушували у вакуумі, одержуючи 16 5г неочищеного продукту Фільтрат нагрівали із зворотним холодильником іще 24 години і після охолодження одержували додатково 8 8г продукту Обидва продукти об'єднували і перекристалізовували з диметилформаміду, двічі промивали діетиловим ефіром і висушували у вакуумі, одержуючи 5 9г

2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-олу, точка плавлення (розпаду) 410°C

Аналіз, обчислений для $C_{13}H_8Cl_2N_4O$

C, 50 84, H, 2 62, N, 18 24,

Знайдено C, 50 45, H, 2 87, N 18 09

Приклад 12 2-Аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метилпіридо[2,3-d]шримідин-7(8H)-он

До суміші 2-аміно-6-(2,6-

дихлорфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7-олу (3 7г) з прикладу 11 в диметилформаміді додавали пдрид натрію (50%-на суспензія в мінеральному маслі, 0 64г) Одержану в результаті суспензію нагрівали при 65°C протягом 0 5 годин до розчинення Потім охолоджували до 50°C, і до реакційної суміші додавали по краплях розчин метилйодиду (2 0г) в диметилформаміді (10мл) Реакційну суміш нагрівали і утримували при 60°C-80°C протягом 3 годин Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали у крижану воду Нерозчинний білий продукт відфільтровували, промивали водою і перекристалізовували з етилового спирту, використовуючи активоване вугілля, одержували 1 9г 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метилпіридо[2,3-d]тримідин-7(8H)-ону, точка плавлення 235-237°C

Аналіз, обчислений для $C_{14}H_{10}Cl_2N_4O$

C, 52 36, H, 3 14, N, 17 44,

Знайдено C, 52 03, H, 3 24, N 17 46

Приклад 13 2-Аміно-6-(2,6-диметилфеніл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

Суміш 6-(2,6-диметилфеніл)-7-іміно-8-метил-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіну (0 96г) з прикладу 7 та водну 6 н соляну кислоту (25мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 днів Суміші давали охолонути до кімнатної температури та залишали на ніч при температурі навколишнього середовища Нерозчинну білу тверду речовину відфільтровували, промивали водою і висушували на повітрі Неочищений продукт розчинювали у гарячому етиловому спирті, додаючи гарячий етилацетат до моменту безпосередньо перед випадінням осаду, та фільтрували гарячий розчин Після охолодження чистий продукт піддавали кристалізації і одержували 25мг 2-аміно-6-(2,6-диметилфеніл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону, точка плавлення з поступовим розпадом вище 235°C

Аналіз, обчислений для $C_{16}H_{16}N_4O$ 1 HCl 0 15

H₂O

C, 59 38, H, 5 53, N, 17 31,

Знайдено C, 59 42, H, 5 37, N, 17 53

Приклад 14 2-Амшо-6-(2-метилфеніл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

До суміші 6-(2-метилфеніл)-7-іміно-8-метил-7,8-дигідропіридо[2,3-d]три-мідин-2-іамшу (0 30г) з прикладу 8 та концентрованої соляної кислоти (0 6мл) додавали воду (11мл) Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 20 годин, потім давали охолонути до кімнатної температури Білий осад з реакційної суміші відфільтровували і промивали водою Продукт висушували у вакуумі, одержуючи 0 21г 2-аміно-6-(2-метилфеніл)-8-метил-піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону, точка плавлення 239-241°C

Аналіз, обчислений для C₁₅H₁₄N₄O 1 46 HCl

C, 56 45, H, 4 88, N, 17 55,

Знайдено C, 56 47, H, 4 88, N, 17 58

Приклад 15 N-[6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іл]ацетамід

Суміш 64 2мг (0 20 ммоль) 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (з прикладу 12) та 1мл оцтового ангідриду нагрівали до кипіння Одержаний в результаті розчин утримували при кипінні протягом 20 хвилин і упарювали при атмосферному тиску до об'єму близько 0 25мл Розчин охолоджували до 25°C і розводили діетиловим ефіром (1мл) Виділені кристали фільтрували і промивали діетиловим ефіром, одержуючи N-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іл]-ацетамід, вага 44 0мг, точка плавлення 258-260°C Мас-спектр (хімічна іонізація /х і /) 363 (M⁺ + 1)

Аналіз, обчислений для C₁₅H₁₂Cl₂N₄O₂

C, 52 91, H, 3 33, N, 15 43,

Знайдено C, 52 73, H, 3 47, N, 15 09

Приклад 16 M-[[6-(2,6-Дихлорфеніл)-7-оксо-8-метил-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іл]] бурштинової кислоти

Суміш 0 40г (1 25 ммоль) 2-амшо-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метилпіридо[2,3-d]тримідин-7(8H)-ону (з прикладу 12) та 2 00г (10 0 ммоль) бурштинового ангідриду піддавали реакції при 145°C Через 10 хвилин гомогенний розплав охолоджували та розтирали з 25мл води Суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 5 хвилин для гідролізу надлишку ангідриду Суміш фільтрували гарячою, а осад на фільтрі промивали 10мл киплячої води Висушений осад (вага 0 50г) розтирали з 8мл метилового спирту хлороформу (1 20) Нерозчинний твердий залишок відфільтровували і промивали 1 мл того ж розчинника і одержували 0 037г чистої сполуки, зазначеної в заголовку, точка плавлення 214-218°C

Аналіз, обчислений для C₁₈H₁₄Cl₂N₄O₄ 0 8 H₂O

C, 49 62, H, 3 61, N, 12 86,

Знайдено C, 49 26, H, 3 16, N, 12 83

Приклад 17 1-[6-(2,6-Дихлорфеніл)-7-оксо-8-метил-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іл]-піролідин-2,5-діон

Фільтрат метанол-хлороформу з прикладу 16 хроматографували на силікагелі, вимиваючи метанолом хлороформом (об'ємне співвідношення 1 20), одержували 0 161г чистого кристалічного 1-

[[6-(2,6-дихлорфеніл)-7-оксо-8-метил-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іл]]-піролідин-2,5-діону, точка плавлення 303-305°C

Аналіз, обчислений для C₁₈H₁₂Cl₂N₄O₃

C, 53 62, H, 3 00, N, 13 89,

Знайдено C, 53 75, H, 2 90, N, 13 79

Приклад 18 4-Метиламіно-2-метилсульфанілпіримідин-5-карбоксальдегід

Розчин 4 00г (0 022 моль) 5-ціан-4-метиламіно-2-метилсульфаніл-піримідину (з прикладу 3) в 150мл 50%-ної водної мурашиної кислоти піддавали реакції з 6 0г нікелю Ренея у воді Суміш перемішували при 25°C протягом 12 годин Тверді продукти відфільтровували і промивали 40мл 50%-ної водної мурашиної кислоти При охолодженні у бані із льодом повільно додавали холодний насичений розчин карбонату калію до зеленого фільтрату до повного випадання в осад твердих речовин (рН є досі кислою, рН становить близько 5) Тверду речовину екстрагували 200мл етилацетату, а розчин висушували (карбонатом калію), фільтрували та упарювали, одержували 2 30г (57%), точка плавлення 98-100°C, при тонкошаровій хроматографії в гексані етилацетаті (1 1) спостерігають одну пляму з Rf 0 5 Мас-спектр (х і) 184 (M + 1)

Аналіз, обчислений для C₇H₉N₃O₂S

C, 45 89, H, 4 95, N, 22 93,

Знайдено C, 46 24, H, 4 88, N, 23 11

Приклад 18 А Альтернативний синтез 4-метиламіно-2-метилсульфанілпіримідин-5-карбокс-альдегду

До розчину етилового ефіру 4-хлор-2-метилсульфаніл-5-піримідинкарбонової кислоти (18 86г, 80 4 ммоль) в 260мл тетрагідрофурану додавали триетиламін (34мл, 244 ммоль), а потім 30мл 40%-ного водного розчину метиламіну Розчин перемішували протягом 30 хвилин при 25°C, потім концентрували у вакуумі і розподіляли між хлороформом та насиченим водним розчином бікарбонату натрію Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та упарювали, одержуючи білий твердий залишок Твердий залишок суспендували у гексані та фільтрували, одержували 14 70г (81%) етилового ефіру 4-метиламіно-2-метилсульфаніл-5-піримідинкарбонової кислоти, точка плавлення 91-93°C

Аналіз, обчислений для C₉H₁₃N₃O₂S

C, 47 56, H, 5 76, N, 18 49,

Знайдено C, 47 93, H, 5 67, N, 18 58

Розчин етилового ефіру 4-метиламіно-2-метилсульфаніл-5-піримідинкарбонової кислоти (4 36г, 19 3 ммоль) в 60мл тетрагідрофурану додавали по краплях до суспензії алюмогідриду літію кімнатної температури (1 10г, 29 0 ммоль) в 40мл тетрагідрофурану Через 10 хвилин реакційну суміш обережно охолоджували додаванням 2мл води, 2мл 15%-ного ідкого натру та 7мл води Суміш перемішували протягом 1 години, і білий осад, що утворювався, видаляли фільтрацією і промивали етилацетатом Фільтрат концентрували у вакуумі та додавали гексан етилацетат 3 1 Твердий продукт збирали і одержували 2 99г (84%) 4-метиламіно-2-метилсульфаніл-5-піримідинметанолу, точка плавлення 155-157°C

Аналіз, обчислений для $C_7H_{11}N_3OS$

C, 45.39, H, 5.99, N, 22.68,

Знайдено C, 45.42, H, 5.93, N, 22.42

4-Метиламіно-2-метилсульфаніл-5-

примідинметанол (2.40г, 13.0 ммоль) в 7мл оцтової кислоти додавали до розчину дигдрату дво-хромовокислого натрію (1.30г, 4.4 ммоль) в 6 мл оцтової кислоти. Через 2 години при кімнатній тем-пературі додавали ще дигдрат дво-хромовокис-лого натрію (0.3г, 1.0 ммоль) в 1мл оцтової кис-лоти. Після повного реакційного часу, що становив 3,5 години, видаляли шляхом фільтрації яскраво-жовту тверду речовину. До фільтрату додавали воду (30мл), а потім водний гідроксид амонію до лужної реакції (pH 9.0). Суміш охолоджували в холодильнику протягом 30 хвилин. Осад збирали і розчинювали в етилацетаті, а розчин висушували над сульфатом магнію. Після фільтрації та конче-нстрування у вакуумі одержували 0.72г (30%) 4-метиламіно-2-метилсульфаніл-5-примідинкарбоксальдегіду, точка плавлення 99-101°C.

Аналіз, обчислений для $C_7H_9N_3OS$

C, 45.89, H, 4.95, N, 22.93,

Знайдено C, 45.80, H, 4.96, N, 22.86

Приклад19 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-а]примідин-7-іліденамін

Порошкоподібний карбонат калію (0.8г, 5.8 ммоль) додавали до розчину 0.220г (1.2 ммоль) альдегіду з прикладу 18 та 0.235г (1.26 ммоль) (приблизно 5%-ний надлишок) 2,6-дихлорфенілацетонітрилу в 20мл диметилфор-мамиду. Суміш нагрівали при перемішуванні при 125°C протягом 6 годин. До охолодженої суміші додавали етилацетат (5мл), а твердий продукт відфільтровували і промивали етилацетатом. Фі-льтрат концентрували під зниженим тиском. Смо-лоподібний залишок розтирали з 10мл води і утво-рений твердий продукт відфільтровували, добре промивали водою і висушували. Цей неочищений продукт хроматографували, наносячи хлороформ-ний розчин на колонку з силікагелем, промиту хлороформом. Речовину з колонки вимивали гек-саном етилацетатом 1:1 (об'ємне співвідношення), збираючи фракції, в яких виявляли пляму з Rf 0.25 при тонкошаровій хроматографії (в гекса-ні етилацетаті 1:1). При випарюванні розчину одер-жували твердий продукт. Твердий продукт розчи-нювали приблизно в 0.5мл хлористого метилену. Утворювалися кристали. Додавали петролейний ефір (близько 2 мл) і відфільтровували кристали, одержуючи 0.168г (40%) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-д]примідин-7-іліденаміну, точка плавлення 198-200°C.

Мас-спектр (x i) 351 (M + 1)

Аналіз, обчислений для $C_{15}H_{12}Cl_2N_4S$

C, 51.29, H, 3.44, N, 15.95,

Знайдено C, 51.31, H, 3.41, N, 15.73

Приклад20 [6-(2,6-Дихлорфеніл)-7-іміно-8-метил-7,8-дигідропіридо[2,3-д]примідин-2-іл]-3-діетиламінопропіламін

Розчин 0.275г (0.78 ммоль) похідної метилсу-льфанілу з прикладу 19 в 3мл N,N-діетиламінопропіламіну нагрівали при перемішу-

ванні на масляній бані з температурою 135°C (те-мпература в реакційній посудині приблизно 125°C) протягом 16 годин. Надлишок аміну видаляли при зниженому тиску, а масло, що залишалося, розчи-нювали в 10мл діетилового ефіру. Мутний розчин освітлювали цілком, фільтрували і концентрува-ли. Залишок розтирали з петролейним ефіром і фільтрували, одержуючи 0.288г (вихід 85%). При перекристалізації з етилацетату-петролейного ефіру одержували чистий продукт, який ідентифі-кували як [6-(2,6-дихлорфеніл)-7-іміно-8-метил-7,8-дигідропіридо[2,3-д]примідин-2-іл]-3-діетиламінопропіл)-амін, точка плавлення 154-156°C.

Мас-спектр (x i) 433 (M⁺)

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{28}Cl_2N_6O \cdot 0.25 H_2O$

C, 57.60, H, 6.10, N, 19.19,

Знайдено C, 57.46, H, 5.85, N, 19.16

Приклад21 [6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]примідин-2-іл]-3-діетиламінопропіл)-амін

Розчин 0.111г (0.25 ммоль) імінопохідної з прикладу 20 в 5мл концентрованої соляної кисло-ти нагрівали із зворотним холодильником протя-гом 6 днів. Розведену кислоту випарювали при зниженому тиску, а залишок розчинювали в 10мл води. Додавали водний 10%-ний розчин карбонату калію для повного осадження смолистої речовини. Розчинник декантували, а смолисту речовину роз-чинювали в 15мл метипенхлориду. Розчин вису-шували над безводним карбонатом калію, фільт-рували, а фільтрат випарювали. Смолисту речовину, що залишалася, розчинювали в 0.5мл діетилового ефіру. Утворений кристалічний про-дукт фільтрували і висушували, одержуючи [6-(2,6-дихлорфе-ніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]примідин-2-іл]-3-діетиламінопропіл)-амін.

Мас-спектр (x i) 434 (M⁺)

Приклад22 6-(2,6-Дихлорфешл)-2-(2-етоксиетокси)-8-метил-8Н-піридо[2,3-д]примідин-7-іліденамін

Кількість в 40.0мг (1.0 ммоль) 60%-ної суспен-зії гідриду натрію в мінеральному маслі додавали при перемішуванні до 5.0мл етоксигетанолу. Після припинення виділення водню додавали 0.351г (1.0 ммоль) метилсульфанілової похідної з прикладу 19. Розчин нагрівали при 135°C протягом 15 хви-лин. Реакційну суміш охолоджували. Додавали воду з льодом (50мл) для осадження твердої смо-листої речовини. Цю речовину екстрагували діети-повим ефіром, розчин висушували (карбонатом калію) і концентрували до об'єму 15мл. Випали кристали відфільтровували і промивали діетило-вим ефіром, одержували продукт, який ідентифі-кували як 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-(2-етокси-етокси)-8-метил-8Н-піридо[2,3-д]примідин-7-іліденамін, точка плавлення 133-135°C.

Мас-спектр (x i) 393 (M + 1)

Аналіз, обчислений для $C_{18}H_{18}Cl_2N_4O_2$

C, 54.97, H, 4.61, N, 14.25,

Знайдено C, 55.05, H, 4.65, N, 14.15

Приклад23 6-(2,6-Дихлорфешл)-2-гідрокси-8-метил-8Н-піридо[2,3-д]примідин-7-іліденамін

Розчин 78.0мг (0.20 ммоль) етоксигетанолу з прикладу 22 в 10мл 6 н соляної кислоти

нагрівали із зворотним холодильником протягом 5 хвилин. Розчинник видаляли випарюванням під зниженим тиском. Тверду солянокислу сіль, що залишалася, перекристалізовували з етилового спирту етилацетату і одержували кристалічний гідрохлорид 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-гідрокси-8-метил-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7-іліденамін, точка плавлення 255-260°C.

Мас-спектр (x) 321 ($M + 1$)

Аналіз, обчислений для $C_{14}H_{10}Cl_2N_4O \cdot HCl \cdot 0,3 C_2H_5OH$

C, 47,21; H, 3,48; N, 15,08;

Знайдено C, 47,21; H, 3,40; N, 14,73

Приклад 24 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-гідрокси-8-метил-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7-он

Розчин 760 мг (0,19 ммоль) імінопохідної з прикладу 23 в 50 мл концентрованої соляної кислоти нагрівали із зворотним холодильником протягом 3 днів і розчинник потім видаляли випарюванням. Залишок розтирали з водою, фільтрували і висушували, одержуючи 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-гідрокси-8-метил-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7-он у вигляді пдрату.

Мас-спектр (x) 322 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{14}H_9Cl_2N_3O_2$ 1,25 H_2O

C, 48,78; H, 3,37; N, 12,19;

Знайдено C, 48,68; H, 3,25; N, 11,96

Приклад 25 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-[2-(діетиламіно)етокси]-8-метил-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7-он

Суміш 0,173 г (0,5 ммоль) 2-гідроксипохідної з прикладу 24, 0,086 г (0,5 ммоль) хлоридрату 2-діетиламіноетилхлориду, 3 мл диметилформаміду та 10 г порошкоподібного безводного карбонату калію перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Для осадження неочищеного продукту додавали воду (25 мл). Очистку здійснювали при хроматографії на силікагелі, одержуючи бажану сполуку, яку ідентифікували як 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-[2-(діетиламіно)етокси]-8-метил-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7-он.

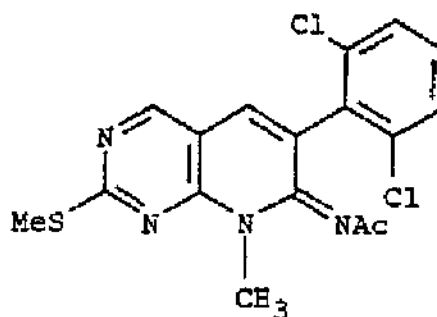
Приклад 26 2-Аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он

Дану сполуку одержували з 6-феніл-7-іміно-8-метил-7,8-дигідро-пирідо[2,3-*d*]піримідин-2-іламіну з прикладу 9 при кислотному гідролізі, аналогічно до описаного в прикладі 14, точка плавлення 250-255°C.

Приклад 27 2-Аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метилпирідо[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-іон

Суміш 0,321 г (1,0 ммоль) 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-ону з прикладу 12 та 0,404 г (1,0 ммоль) реагенту Lawesson'a в 10 мл піридину нагрівали із зворотним холодильником при перемішуванні протягом 24 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском, а залишок розтирали з 20 мл води, фільтрували і осад на фільтрі добре промивали водою. Очистку проводили хроматографією на силікагелі і одержували бажану сполуку, яку ідентифікували як 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метилпирідо[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-іон.

Приклад 28 М-[6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7-іліден]-ацетамід



Суміш 0,161 г (0,46 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7-іліденаміну з прикладу 19 та 10 мл оцтового ангідриду нагрівали до утворення розчину при температурі кипіння. Через 2 хвилини кипіння розчин концентрували до половини об'єму, після чого утворювалися кристали. Суміш охолоджували, додавали 2 мл діетилового ефіру і продукт фільтрували та промивали ефіром, точка плавлення 229-231°C.

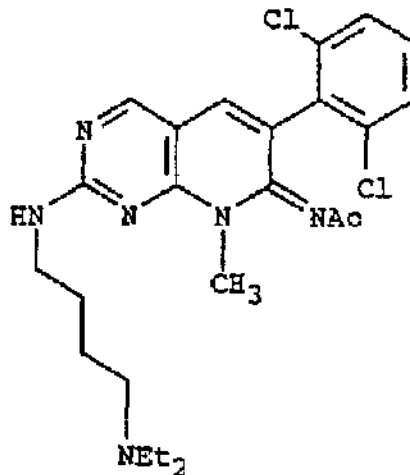
Мас-спектр (x) 393 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{17}H_{14}Cl_2N_4OS$

C, 51,92; H, 3,59; N, 14,25;

Знайдено C, 52,12; H, 3,62; N, 14,20

Приклад 29 М-[6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-(4-діетиламінобутиламіно)-8-метил-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7-іліден]-ацетамід



Суміш 0,112 г (0,29 ммоль) М-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7-іліден]-ацетаміду з прикладу 28 та 10 мл (великий надлишок) 4-(діетиламіно)бутиламіну нагрівали при перемішуванні на масляній бані при температурі 135°C. Через 1 годину розчин концентрували при зниженому тиску, а залишок розтирали з 1 мл етилацетату. Додавали петролейний ефір (1 мл) і продукт фільтрували. Мас-спектр (x) 489 (M^+)

Приклад 30 2-Аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етилпирідо[2,3-*a*]піримідин-7(8Н)-он

До суспензії гідриду натрію (60%-на в мінеральному маслі, 27 мг) в 5 мл диметилформаміду до-

давали 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (172мг, 0.56 ммоль) з прикладу 11. Суміш нагрівали при 50°C протягом 1 години і одержували прозорий розчин. Додавали йодистий етил (60мкл, 0.75 ммоль), а розчин перемішували при 50°C протягом 3.5 годин, охолоджували до кімнатної температури і виливали у 30 мл води з льодом. Утворений в результаті цього осад видаляли фільтрацією та розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар виділяли і висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Після флеш-хроматографії і вимивання етилацетатом одержували 10мг (55%) 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону, точка плавлення 207-209°C. Аналіз, обчислений для $C_{15}H_{12}Cl_2N_4O$

C, 53.75, H, 3.61, N, 16.71,

Знайдено C, 53.84, H, 3.87, N, 16.57

Приклад31 2-Аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-пропіл-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

До суспензії гідриду натрію (60%-на в мінеральному маслі, 31 мг) в 6 мл диметилформаміду додавали 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-піrido[2,3-c]піримідин-7(8H)-ону (205мг, 0.67 ммоль) з прикладу 11. Суміш нагрівали при 50°C протягом 1 години і одержували прозорий розчин. Додавали 1-йодопропан (100мкл, 1.03 ммоль), а розчин перемішували при 50°C протягом 10 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури і виливали у 40мл води з льодом. Утворений осад відфільтровували та промивали водою. Залишок висушували і очищували за допомогою флеш-хроматографії, вимивали гексаном етилацетатом 1:1, одержували 159мг (68%) 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-пропіл-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону, точка плавлення 196-197°C.

Аналіз, обчислений для $C_{16}H_{14}Cl_2N_4O$

C, 55.03, H, 4.04, N, 16.04,

Знайдено C, 55.28, H, 4.22, N, 15.81

Приклад32 2-Аміно-8-бутил-6-(2,6-дихлорфеніл)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

До суспензії гідриду натрію (60%-на в мінеральному маслі, 34мг) в 6мл диметилформаміду додавали 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (202мг, 0.66 ммоль). Суміш нагрівали до 50°C і в результаті отримували прозорий розчин. Додавали 1-йодобутан (105мкл, 0.92 ммоль), а розчин перемішували при 50°C протягом 30 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури і виливали у 40мл води з льодом. Утворений в результаті осад видаляли фільтрацією та промивали водою. Залишок висушували і очищували за допомогою флеш-хроматографії, вимиваючи з градієнтом гексаном етилацетатом 1:1 по відношенню до всього етилацетату, одержували 152мг (64%) 2-аміно-8-бутил-6-(2,6-дихлорфеніл)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону, точка плавлення 202-205°C.

Аналіз, обчислений для $C_{17}H_{16}Cl_2N_4O$ 0.08 EtOAc

C, 56.18, H, 4.52, N, 15.13,

Знайдено C, 56.39, H, 4.64, N, 14.99

Приклад33 2-Аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-ізобутил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

До суспензії гідриду натрію (60%-на в мінеральному маслі, 36мг) в 8мл диметилформаміду додавали 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (205мг, 0.67 ммоль). Суміш нагрівали при 60°C протягом 20 хвилин в результаті отримували прозорий розчин. Додавали 1-йод-2-метилпропан (110мкл, 0.94 ммоль), а розчин перемішували при 50°C протягом 30 хвилин. Додавали додаткову кількість 1-йод-2-метилпропану (40мкл, 0.34 ммоль) і розчин перемішували при 50°C протягом 40 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури і виливали у 40мл води з льодом. Утворений осад видаляли фільтрацією та промивали водою. Смолистий залишок розчинювали в етилацетаті та промивали водою. Органічний шар висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину очищували за допомогою флеш-хроматографії, вимиваючи гексаном етилацетатом 1:1, одержували 123мг (51%) 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-ізобутил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону, точка плавлення 193-195°C. Аналіз, обчислений для $C_{17}H_{16}Cl_2N_4O$

C, 56.21, H, 4.44, N, 15.42

Знайдено C, 56.60, H, 4.59, N, 15.11

Приклад34 2-Аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-(3-диметиламінопропіл)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

До суспензії гідриду натрію (60%-на в мінеральному маслі, 50мг) в 8мл диметилформаміду додавали 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (319мг, 1.04 ммоль). Суміш нагрівали при 70°C протягом 1.5 години і в результаті отримували прозорий розчин. У другу колбу, що містила гідрід натрію (60%-на суспензія в мінеральному маслі, 68мг) в 6мл диметилформаміду, додавали хлоргідрат 3-диметиламінопропілхлориду (248мг, 1.56 ммоль). Цю суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім нагрівали при 70°C протягом 10 хвилин і додавали до вищезначеного розчину натрієвої солі 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону. Одержану в результаті суспензію нагрівали при 70°C протягом 3 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і фільтрували, промиваючи етилацетатом. Фільтрат концентрували у вакуумі та додавали етилацетат і гексан. Утворену в результаті тверду речовину збирали фільтрацією і висушували у вакуумі, одержуючи 216 мг (53%) 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-(3-диметиламінопропіл)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону, точка плавлення 136-141°C. Аналіз, обчислений для $C_{18}H_{19}Cl_2N_5O$

C, 55.11, H, 4.88, N, 17.85

Знайдено C, 55.07, H, 5.00, N, 17.53

Приклад35 Метилловий ефір [2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-7-оксо-7H-піrido[2,3-d]піримідин-8-іл]оцтової кислоти

До суспензії гідриду натрію (60%-на в мінеральному маслі, 38мг) в 6мл диметилформаміду додавали 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-піrido[2,3-c]піримідин-7(8H)-ону (203мг, 0.66 ммоль). Суміш нагрівали при 50°C протягом 40 хвилин і в результаті отримували прозорий розчин. Додавали ме-

тиловий ефір хлороцтової кислоти (90мкл, 1 03 ммоль) і розчин нагрівали при 50°C протягом 20 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури і виливали в 30мл води з льодом. Отриманий в результаті осад видаляли фільтрацією і промивали водою. Водний фільтрат екстрагували етилацетатом, а органічний шар висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Тверді продукти збирали і очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи з градієнтом гексаном-етилацетатом 1:1 по відношенню до усього етилацетату, одержували 152мг (61%) метилового ефіру [2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-7-оксо-7Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-8-іл]оцтової кислоти, точка плавлення 188-190°C.

Аналіз, обчислений для $C_{18}H_{12}Cl_2N_4O_3$

C, 50 68, H, 3 19, N, 14 77

Знайдено C, 50 74, H, 3 31, N, 14 39

Приклад36 Трет-бутиловий ефір [2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-7-оксо-7Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-8-іл]оцтової кислоти

До суспензії гідриду натрію (60%-на в мінеральному маслі, 67мг) в 10мл диметил-формаміду додавали 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)тридо[2,3-*a*]піримідин-7(8Н)-он (388мг, 1 30 ммоль). Суміш нагрівали при температурі 45°C-55°C протягом 40 хвилин і в результаті отримували прозорий розчин. Додавали трет-бутиловий ефір бромцтової кислоти (250мкл, 1 69 ммоль) і розчин перемішували при 50°C протягом декількох хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури і виливали в 60мл води з льодом. Отриманий в результаті осад видаляли фільтрацією і промивали водою. Тверду речовину очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи з градієнтом гексаном-етилацетатом 1:2 по відношенню до усього етилацетату, одержували 165мг (30%) трет-бутилового ефіру [2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-7-оксо-7Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-8-іл]оцтової кислоти, точка плавлення 171-173°C.

Аналіз, обчислений для $C_{19}H_{18}Cl_2O_3$

C, 54 17, H, 4 31, N, 13 30

Знайдено C, 54 17, H, 4 34, N, 13 08

Приклад37 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7-он. Розчин 0 20г (0 51 ммоль) М-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7-ілден]-ацетаміду з прикладу 28 в 2 0мл 6 н соляної кислоти нагрівали при перемішуванні до температури кипіння. Відразу ж відділялись кристали. Густу суміш нагрівали ще 2 хвилини при температурі кипіння, охолоджували і фільтрували. Осад на фільтрі добре промивали водою і висушували, одержували 0 175г (92%), точка плавлення 249-251°C.

Мас-спектр (x_1) 352 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{15}H_{11}Cl_2N_3OS$

C, 47 58, H, 3 57, N, 11 16

Знайдено C, 47 60, H, 3 12, N, 11 14

Приклад38 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)-прошламшо]-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7-он

Суміш 0 152г (0 43 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-тридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону з прикладу 37 та 1 0г (6 40 ммоль) 1-(3-амінопропіл)-4-метилпіперазину

нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 170°C (температура в реакційній посудині приблизно 160°C) протягом 3 годин. Надлишок аміну видаляли при зниженому тиску. Додавали воду (5мл) і виділену смолисту речовину екстрагували 50мл 10% хлористого метилену в діетиловому ефірі. Органічну фазу тричі промивали 10мл води, висушували (карбонат калію), адсорбували активованим вугіллям, фільтрували та концентрували. Смолисту речовину, що залишалася, розчинювали в 3мл діетилового ефіру. Кристали, які були виділені при додаванні затравки, відфільтровували та промивали діетиловим ефіром, одержували 0 033г, точка плавлення 170-172°C. Мас-спектр (x_1) 461 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{22}H_{28}Cl_2N_6O$

C, 57 27, H, 5 68, N, 18 21

Знайдено C, 57 39, H, 5 70, N, 18 10

Приклад39 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7-он

Кількість 50%-60% м-хлорнадбензойної кислоти, яка становила 0 346г (1 00 ммоль) (з припущенням, що була присутня 50%-на надкислота) додавали при 25°C до перемішаного розчину 0 165г (0 47 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-пирідо[2,3-*c*]піримідин-7-ону з прикладу 37 в 15мл хлороформу, і розчин перемішували протягом ночі. Додавали 0 25г (3 20 ммоль) диметилсульфоксиду для зменшення надлишку надкислоти. Через 15 хвилин хлороформний розчин промивали 30мл насиченого бікарбонату натрію, а потім водою. Виділений органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до об'єму приблизно 5мл. Випадали кристали. Додавали приблизно 5мл петролейного ефіру і фільтрували, одержували 0 165г (92%), точка плавлення вище 290°C.

Мас-спектр (x_1) 384 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{15}H_{11}Cl_2N_2)_3S$

C, 46 89, H, 2 89, N, 10 94

Знайдено C, 47 14, H, 2 96, N, 10 87

Приклад40 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-метиламіно-8Н-пирідо[2,3-*d*]піримідин-7-он

6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-пирідо[2,3-*c*]піримідин-7-он з прикладу 37 у кількості 0 165г (0 47 ммоль) вливали в трубку під тиском, обладнану магнітною мішалкою. Трубку охолоджували в бані з сухим льодом в ацетоні, і в трубці конденсувалося приблизно 3мл газу монометил-аміну. Додавали диметилформамід (1 0мл), а трубку щільно закривали і залишали її для нагрівання до кімнатної температури. При перемішуванні реакційну суміш нагрівали на масляній бані з температурою 110°C, використовуючи при цьому захисний екран. Через 10 хвилин вся тверда речовина розчинилася. Розчин нагрівали на масляній бані протягом 20 годин. Трубку охолоджували в бані з сухим льодом в ацетоні, відкривали і нагрівали до кімнатної температури для видалення надлишку аміну. Більшу частину диметилформаміду випарювали при зниженому тиску до утворення кристалів. Тверду речовину розтирали з 5мл води, фільтрували, промивали водою і висушували, одержували 0 128г. Очистку здійснювали при перекристалізації з ети-

лацетату-петролейного ефіру і одержували 0 081г чистого продукту, точка плавлення 243-244°C

Мас-спектр (x_1) 335 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{15}H_{12}Cl_2N_4O$

C, 53 75, H, 3 61, N, 16 71

Знайдено C, 53 91, H, 3 64, N, 16 80

Приклад41 6-(2 6-Дихлорфеніл)-2-диметиламіно-8-метил-8Н-тридо[2 3-d]піримідин-7-он

Дану сполуку одержували способом, подібним до того, що описаний у прикладі 40, виходячи з 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]тримідин-7-ону з прикладу 37 та газоподібного диметиламіну, точка плавлення 256-258°C

Мас-спектр (x_1) 349 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{16}H_{14}Cl_2N_4O$

C, 55 03, H, 4 04, N, 16 04

Знайдено C, 55 13, H, 4 06, N, 16 03

Приклад42 6-(2 6-Дихлорфеніл)-2-етиламіно-8-метил-8Н-піридо[2 3-d]піримідин-7-он

Дану сполуку одержували способом, подібним до того, що описаний у прикладі 40, виходячи з 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]тримідин-7-ону з прикладу 37 та газу етиламіну, точка плавлення 180-182°C

Мас-спектр (x_1) 349 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{16}H_{14}Cl_2N_4O$

C, 55 03, H, 4 04, N, 16 04

Знайдено C, 55 17, H, 4 08, N, 16 07

Приклад43 6-(2 6-Дихлорфешл1-2-(2-гідроксиетиламіно)-8-метил-8Н-піридо[2 3-d]піримідин-7-он

Суміш 0 165 г (0 47 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-c1]тримідин-7-ону з прикладу 37, 1 0г (16 4 ммоль) етанол-аміну та 0 5мл диметилформаміду нагрівали на масляній бані з температурою 125°C при перемішуванні протягом 15 години. Отриманий в результаті розчин концентрували у вакуумі, і смолисті залишок розтирали з 5мл води. Липку тверду речовину відфільтровували, добре промивали водою та перекристалізовували з ацетону/петролейного ефіру, одержуючи 0 071г чистого продукту, точка плавлення 128-131°C

Мас-спектр (x_1) 365 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{16}H_{14}Cl_2N_4O_2$ 0 7 C_3H_6O

C, 53 56, H, 4 52, N, 13 81

Знайдено C, 53 88, H, 4 46, N, 14 17

Приклад44 6-(2 6-Дихлорфеніл)-2-ізопропіламіно-8-метил-8Н-піридо[2 3-d]шримідин-7-он

Дану сполуку одержували способом, подібним до того, що описаний у прикладі 40, виходячи з 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2, 3-d]піримідин-7-ону з прикладу 37 та ізопропіламіну, точка плавлення 194-196°C

Мас-спектр (x_1) 363 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{17}H_{16}Cl_2N_4O$

C, 56 21, H, 4 44, N, 15 42

Знайдено C, 56 17, H, 4 48, N, 15 43

Приклад45 2-Бутиламіно-6-(2 6-дихлорфешл)-8-метил-8Н-піридо[2 3-d]піримідин-7-он

Суміш 0 177г (0 50 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-

тридо[2,3-d]піримідин-7-ону з прикладу 37, 10мл н-бутиламіну та 1 0мл диметилформаміду нагрівали при перемішуванні до кипіння (масляна баня з температурою 110°C). Через 1 годину розчинення закінчувалося. Через 20 годин кип'ятіння надлишок аміну та диметилформаміду випарювали, а залишок розтирали з водою і висушували, одержували 0 180г. Перекристалізація, з ацетону/петролейного ефіру приводила до чистого продукту, одержували 0 116г, точка плавлення 184-186°C

Мас-спектр (x_1) 377 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{18}H_{18}Cl_2N_4O$

C, 57 31, H, 4 81, N, 14 85

Знайдено C, 57 41, H, 4 81, N, 14 83

Приклад46 2-Бензиламіно-6-(2 6-дихлорфеніл)-8-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

Суміш 0 165г (0 47 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]гаримідин-7-ону з прикладу 37, 0 50г (4 70 ммоль) бензиламіну та 0 5мл диметилформаміду нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 120°C. Через 5 хвилин розчинення закінчувалося. Через 5 годин надлишок аміну та диметилформамід випарювали при зниженому тиску, а залишок розтирали з розчином 1мл ацетону та 2мл петролейного ефіру. Липку тверду речовину відфільтровували і перекристалізовували з ацетону/петролейного ефіру, одержуючи 0 092г чистого продукту, точка плавлення 217-219°C

Мас-спектр (x_1) 411 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{17}H_{14}Cl_2N_4O_5$

C, 61 33, H, 3 92, N, 13 62

Знайдено C, 61 30, H, 4 02, N, 13 59

Приклад47 6-(2 6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-(3-морфолін-4-іл-протламіно)-8Н-піридо[2 3-d]шримідин-7-он

Суміш 0 165г (0 47 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону з прикладу 37, 1 00г (6 90 ммоль) N-(3-амінопропіл)морфоліну та 0 5мл диметилформаміду нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 125°C. Через 2 хвилини розчин був готовий. Через 15 години надлишок аміну та диметилформамід випарювали при зниженому тиску, а залишок розтирали з 5мл води. Смолисту речовину розчиняли в 25 л етилацетату і розчин промивали водою (2х5мл), висушували (карбонатом капію) і концентрували. Після розчинення в 5мл діетилового ефіру віділялися кристали чистого продукту, одержували 0 101г, точка плавлення 140-142°C

Мас-спектр (x_1) 448 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{23}Cl_2N_4O_2$

C, 56 26, H, 5 17, N, 15 62

Знайдено C, 56 48, H, 5 24, N, 15 53

Приклад48 6-(2 6-Дихлорфешл)-2-[2-(3 4-диметоксифешл)-етиламіно]-8-метил-8Н-шридо[2,3-d]піримідин-7-он

Суміш 0 165г (0 47 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону з прикладу 37, 0 80г (4 40 ммоль) 2-(3,4-диметоксифеніл)етиламіну та 0 5мл диметилформаміду нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 125°C

Через 2 хвилини розчин був готовий. Через 5 годин надлишок аміну та диметилформамід випарювали при зниженому тиску, а залишок розтирали з 10 мл води. Смолисту речовину розчинювали в 75 мл діетилового ефіру, а розчин промивали водою (2x10 мл) і висушували (карбонатом калію). Солянокислу сіль одержували шляхом проходження газу хлористого водню у даний ефірний розчин для осадження смолистої речовини. Діетиловий ефір декантували, а смолистий продукт розчинювали в 20 мл 2-пропанолу. Кристали випадали при додаванні затравки. Додавали діетиловий ефір (10 мл), а чисті кристали відфільтровували і промивали ефіром, одержували 0,034 г, точка плавлення 152-155°C.

Мас-спектр (m/z) 485 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_3 \cdot HCl$
0,75 C_3H_8O

C, 55,61, H, 5,16, N, 9,88

Знайдено C, 55,32, H, 5,28, N, 9,50

Приклад 49 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-[(пиридин-2-ілметил)-аміно]-8Н-пиридо[2,3- d]пиримідин-7-он

Суміш 0,165 г (0,47 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-пиридо[2,3- d]пиримідин-7-ону з прикладу 37, 1,08 г (10,0 ммоль) 2-(амінометил)пиридину та 0,5 мл диметилформаміду нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 130°C. Через 2 хвилини розчин був готовий. Через 2 години надлишок аміну та диметилформамід випарювали при зниженому тиску. До залишку додавали діетиловий ефір (5 мл). Відразу ж утворювалися кристали. Додавали воду (5 мл) і всю суміш фільтрували. Осад на фільтрі промивали 5 мл діетилового ефіру, 5 мл води і потім висушували, одержували 0,164 г. Перекристалізація з етилацетату приводила до 0,075 г чистого продукту, точка плавлення 198-201°C.

Мас-спектр (m/z) 412 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{20}H_{15}Cl_2N_5O$

C, 58,27, H, 3,67, N, 16,99

Знайдено C, 58,36, H, 3,82, N, 16,82

Приклад 50 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-[(тридин-3-ілметил)-аміно]-8Н-пиридо[2,3- d]пиримидин-7-он

Дану сполуку одержували способом, подібним до того, що описаний у прикладі 49, виходячи з 0,165 г (0,47 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-пиридо[2,3- d]пиримидин-7-ону з прикладу 37 та 1,08 г (10,0 ммоль) 3-(амінометил)пиридину, одержуючи 0,053 г чистого продукту, точка плавлення 224-226°C.

Мас-спектр (m/z) 412 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{20}H_{15}Cl_2N_5O$

C, 58,27, H, 3,67, N, 16,99

Знайдено C, 58,36, H, 3,78, N, 16,79

Приклад 51 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-(2-шридин-2-ілетиламіно)-8Н-пиридо[2,3- d]пиримидин-7-он

Дану сполуку одержували способом, подібним до того, що описаний у прикладі 49, виходячи з 0,165 г (0,47 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-пиридо[2,3- d]пиримидин-7-ону з прикладу 37 та 1,00 г (8,20 ммоль) 2-(2-аміноетил)пиридину, отримуючи 0,082 г чистого

продукту, точка плавлення 173-174°C.

Мас-спектр (m/z) 426 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{17}Cl_2N_5O$

C, 59,17, H, 4,02, N, 16,43

Знайдено C, 59,28, H, 4,11, N, 16,29

Приклад 52 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-{3-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]пропіламіно}-8-метил-8Н-пиридо[2,3- d]пиримидин-7-он

Дану сполуку одержували способом, подібним до того, що описаний у прикладі 49, виходячи з 0,165 г (0,47 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-пиридо[2,3- d]пиримидин-7-ону з прикладу 37 та 1,00 г (4,00 ммоль) 1-(3-амінопропіл)-4-(2-метоксифеніл)піперазину, отримуючи 0,103 г чистого продукту, точка плавлення 187-188°C.

Мас-спектр (m/z) 553 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{28}H_{30}Cl_2N_6O_2$

C, 60,76, H, 5,46, N, 15,18

Знайдено C, 61,04, H, 5,41, N, 15,20

Приклад 53 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-метансульфаніл-8-метил-8Н-пиридо[2,3- d]пиримидин-7-он

Дану сполуку виділяли як побічний продукт при окисненні м-хлорпербензойною кислотою 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфаніл-8Н-пиридо[2,3- d]пиримидин-7-ону з прикладу 37 в одному досліді, аналогічному до того, як у прикладі 39, але за більш короткий час реакції, точка плавлення 244-247°C.

Мас-спектр (m/z) 368 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{15}H_{11}Cl_2N_3O_2S$

C, 48,93, H, 3,01, N, 11,41

Знайдено C, 48,42, H, 3,20, N, 11,05

Приклад 54 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-феніламіно-8Н-пиридо[2,3- d]пиримидин-7-он

Розчин 0,113 г (0,29 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-пиридо[2,3- d]пиримидин-7-ону з прикладу 39 в 1,00 г (10,70 ммоль) аніліну утримували при кипінні (184°C) протягом 3 хвилин. Більшу частину надлишку аніліну випарювали при зниженому тиску. Смолисту речовину, що залишалася, розчинювали в 10 мл етилацетату. При додаванні затравки випадали кристали, одержували 0,088 г. Подальшу очистку з метою видалення темних домішок проводили шляхом хроматографії на силікагелі, вимиваючи хлороформом, а потім гексаном-етилацетатом 1:1, одержували чистий кристалічний продукт, вихід 0,046 г, точка плавлення 247-249°C.

Мас-спектр (m/z) 397 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{20}H_{14}Cl_2N_4O$

C, 60,47, H, 3,55, N, 14,10

Знайдено C, 60,25, H, 3,64, N, 14,00

Приклад 55 2-(3-Бромфешламшо)-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-8Н-пиридо[2,3- d]пиримидин-7-он

Розчин 0,155 г (0,40 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-пиридо[2,3- d]пиримидин-7-ону з прикладу 39 в 0,50 г (2,90 ммоль) 3-броманіліну утримували при кипінні (251°C) протягом 5 хвилин. Більшу частину надлишку 3-броманіліну випарювали при зниженому тиску. Охолоджену смолисту речовину, що залишалася, розтирали з 10 мл діетилового ефіру. Фі-

олетові кристали, які утворювалися, відфільтровували і промивали 2мл діетилового ефіру, одержували 0 188г Подальшу очистку з метою видалення темних забарвлених домішок проводили шляхом хроматографії на силікагелі, вимиваючи хлороформом, а потім гексаном-етилацетатом 1 1 для одержання чистого кристалічного продукту, вихід 0 104г, точка плавлення 246-248°C

Мас-спектр (x_1) 447 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{20}H_{13}BrCl_2N_4O$

C, 50 45, H, 2 75, N, 11 77

Знайдено C, 50 53, H, 2 76, N, 11 52

Приклад56 2-(4-Хлорфеніламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

Суміш 0 113г (0 29 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону з прикладу 39 в 0 50г (3 90 ммоль) 4-хлораніліну нагрівали при перемішуванні при температурі кипіння (238°C) протягом 5 хвилин До охолодженого темно-синього реакційного розчину додавали 3мл етилацетату Для повного осадження темної твердої речовини додавали 3мл петролейного ефіру Твердий продукт відфільтровували і промивали гексаном-етилацетатом 1 1, вага 0 078г Неочищену тверду речовину очищували, щоб видалити темні домішки, шляхом хроматографії на силікагелі, вимиваючи хлороформом, а потім гексаном-етилацетатом 1 1 для одержання чистого кристалічного продукту, вихід 0 056г, точка плавлення 255-256°C

Мас-спектр (x_1) 431 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{20}H_{13}Cl_2N_4O$

C, 55 64, H, 3 04, N, 12 98

Знайдено C, 55 75, H, 3 04, N, 12 97

Приклад57 2-(Бензо[1,3]диоксол-5-іламіно)-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-8Н-піrido[2,3-d] піримідин-7-он

Суміш 0 113г (0 29 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-піrido[2,3-d]гаримідин-7-ону з прикладу 39 в 0 50г (3 70 ммоль) 3,4-метилendioксианіліну нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 200°C Отриманий розчин нагрівали протягом 5 хвилин і охолоджували до кімнатної температури Додавали етилацетат (2мл) і відфільтровували незначну кількість твердої речовини Кристали, що повільно випадали у фільтраті, відфільтровували та промивали 2мл етилацетату, одержували 0 080г Твердий продукт для видалення темних забарвлених домішок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, вимиваючи хлороформом, а потім гексаном-етилацетатом 1 1 для одержання чистого кристалічного продукту, одержували 0 054г, точка плавлення 240-241°C

Мас-спектр (x_1) 441 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{14}Cl_2N_4O_3$

C, 57 16, H, 3 20, N, 12 70

Знайдено C, 56 95, H, 3 11, N, 12 47

Приклад58 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-(піридин-4-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

Суміш 0 550г (1 25 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-піrido[2,3-d]тримідин-7-ону з прикладу 39 та 1 50г (16 0 ммоль) 4-амінопіридину нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 150°C

Отриманий розчин нагрівали протягом 10 хвилин і охолоджували до кімнатної температури Затверділий розплав розтирали з 3мл метанолу Після витримання протягом 24 годин утворену тверду речовину у вигляді гранул відфільтровували і промивали 2мл метанолу та 2мл діетилового ефіру, одержували 0 471г Гідрохлорид одержували таким чином одержану вище неочищену основу суспендували в 5мл метанолу При перемішуванні додавали 1мл 2 н соляної кислоти, щоб одержати готовий розчин Додатково додавали соляну кислоту, поки розчин не ставав трохи мутним Кристали, які виділялися при внесенні затравки, відфільтровували та промивали 10мл діетилового ефіру з 10% метилового спирту, а потім діетиловим ефіром, одержували 0 485г очищеного кристалічного продукту Перекристалізація з метилового спирту/ефіру приводила до чистого кристалічного продукту, одержували 0 405г, точка плавлення 338-340°C

Мас-спектр (x_1) 398 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{19}H_{13}Cl_2N_5O \cdot HCl \cdot H_2O$

C, 50 40, H, 3 56, N, 15 47

Знайдено C, 50 78, H, 3 18, N, 15 50

Приклад59 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)бутиламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

Суміш 0 152г (0 43 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метансульфоніл-8Н-піrido[2,3-d]гаримідин-7-ону з прикладу 37 та 0 50г (2 90 ммоль) 1-(4-амінобутил)-4-метилпіперазину нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 170°C Через 2 години розчинення було завершено Через 2 години розчин охолоджували до кімнатної температури і темний смолистий продукт розчинювали в 25мл діетилового ефіру Розчин промивали водою (4x5мл) Більша частина забарвлюючих речовин переходила в промивну воду Ефірний розчин сушили над карбонатом калію, фільтрували і концентрували до об'єму близько 2мл Кристали, які виділилися при внесенні затравки, відфільтровували і промивали діетиловим ефіром, одержували 0 063г, точка плавлення 130-132°C

Мас-спектр (x_1) 475 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{23}H_{28}Cl_2N_6O$

C, 58 11, H, 5 94, N, 17 68

Знайдено C, 58 39, H, 5 99, N, 17 53

Приклад60 2-Ииклогексиламіно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

Суміш 0 100г (0 26 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону з прикладу 39 та 0 300г (3 00 ммоль) циклогексиламіну нагрівали до температури кипіння (134°C) Одержаний розчин нагрівали при кипінні протягом 2 хвилин Більшу частину надлишку аміну випарювали у вакуумі Смолистий продукт, що залишився, розчинювали гарячим в 2мл етилацетату Додавали петролейний ефір (2мл) і кристали, які утворилися в охолодженому розчині, відфільтровували і промивали водою, одержували 0 090 г Перекристалізація з етилацетату приводила до кристалічного продукту в кількості 0 048г, точка плавлення 242-244°C

Мас-спектр (x_1) 403 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{20}H_{20}Cl_2N_4O$

C, 59 56, H, 5 00, N, 13 89

Знайдено C, 59 92, H, 5 03, N, 13 86

Приклад 61 трет-Бутиловий ефір 6-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]капронової кислоти

Суміш 0 152г (0 40 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону з прикладу 39 та 0 750г (4 00 ммоль) трет-бутилового ефіру 5-амінокапронової кислоти нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 120°C до повного розчинення. Через 10 хвилин розчин охолоджували до кімнатної температури і додавали 20мл 10%-ного розчину бісульфату калію із шматочками льоду. Смолистий залишок, що виділився, екстрагували 30мл діетилового ефіру. Органічну фазу промивали водою (3х5мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до об'єму 2мл. Кристали, які виділилися при внесенні затравки, відфільтровували і промивали 1 мл діетилового ефіру, одержували 0 150г, точка плавлення 70-75°C

Мас-спектр (x_1) 491 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{24}H_{28}Cl_2N_4O_3 \cdot 0.2 H_2O$

C, 58 22, H, 5 78, N, 11 32

Знайдено C, 57 84, H, 5 71, N, 11 04

Приклад 62 6-[6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідротридо[2,3-d]тримідин-2-іламіно]капронова кислота

Розчин 0 095г (0 19 ммоль) трет-бутилового ефіру 6-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]капронової кислоти з прикладу 61 в 0 75мл трифтороцтової кислоти при 25°C утримували протягом 1 години. Більшу частину трифтороцтової кислоти випарювали. Смолистий продукт, що залишився, розтирали з 2мл води і декантували. Додавали 1мл метилового спирту для розчинення більшої частини смолистої речовини, коли з'являлися добре оформлені кристали. Додавали воду (1мл) і твердий продукт відфільтровували та сушили, одержували 0 100г, точка плавлення 240-242°C

Мас-спектр (x_1) 435 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{20}H_{20}Cl_2N_4O_3 \cdot CF_3COOH \cdot 0.75 CH_3OH$

C, 47 65, H, 4 22, N, 9 77

Знайдено C, 47 38, H, 4 28, N, 9 72

Приклад 63 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-п-топіламіно-8Н-піридо[2,3-d]тримідин-7-он

Суміш 0 113г (0 29 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону з прикладу 39 та 0 50г (4 70 ммоль) метиланіліну нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 180°C. Одержаний розчин нагрівали протягом 10 хвилин. Більшу частину надлишку 4-метиланіліну випарювали у вакуумі. Залишок розчинювали в 1мл етилацетату. Кристали, які випадали з темного розчину, відфільтровували і промивали 2мл етилацетату, а потім діетиловим ефіром, одержували 0 111г. Перекристалізація з етилацетату приводила до чистого продукту, одержували 0 050 г, точка плавлення 243-245°C

Мас-спектр (x_1) 411 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{16}Cl_2N_4O$

C, 61 33, H, 3 92, N, 13 62

Знайдено C, 61 11, H, 4 00, N, 13 41

Приклад 64 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-(4-мететоксифеніламіно)-8-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

Суміш 0 113г (0 29 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону з прикладу 39 та 0 50г (4 10 ммоль) 4-метоксианіліну нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 180°C. Одержаний розчин нагрівали протягом 10 хвилин. Більшу частину надлишку аніліну випарювали у вакуумі. Залишок розчинювали в 2мл етилацетату. Кристали, які випадали з темного розчину, відфільтровували і промивали 2мл етилацетату, одержували 0 102г. Перекристалізація з етилацетату приводила до 0 047г чистого продукту, точка плавлення 221-223°C

Мас-спектр (x_1) 427 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{16}Cl_2N_4O_2$

C, 59 03, H, 3 77, N, 13 11

Знайдено C, 59 19, H, 3 84, N, 13 07

Приклад 65 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-етил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ілденамін

Порошкоподібний безводний карбонат калію у кількості 20г додавали до розчину 4 95г (0 025 моль) 4-етиламіно-2-метилсульфанілпіримідин-5-карбальдегіду та 5 25г (0 028 моль) 2,6-дихлорфенілацетонітрилу в 50мл диметилформаміду. Суміш нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 130°C (температура в реакційній посудині близько 120°C) протягом 16 годин. Суміш охолоджували і фільтрували. Осад на фільтрі промивали 30мл диметилформаміду. До фільтрату додавали воду до легкого помутніння. Кристали, які випадали при внесенні затравки, відфільтровували, промивали 20мл води-диметилформаміду 1:1, а потім - 20мл води і сушили, одержували 4 30г, точка плавлення 217-219°C

Мас-спектр (x_1) 365 (M^+)

Приклад 66 М-[6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-етил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ілден]-ацетамід

Суміш 2 70г (7 40 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ілденаміну з прикладу 65 та 15мл оцтового ангідриду нагрівали при перемішуванні до температури кипіння. Одержаний розчин нагрівали при кипінні протягом 5 хвилин і концентрували у вакуумі до об'єму близько 8 мл. Розчин охолоджували і додавали ефір (8мл). Випали, добре оформлені, кристали відфільтровували і промивали 5мл діетилового ефіру та 10мл петролейного ефіру, одержували 2 68г, точка плавлення 175-177°C

Мас-спектр (x_1) 407 (M^+)

Приклад 67 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-етил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

N-[6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-етил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]тримідин-7-ілден]ацетамід з прикладу 66 в кількості 2 40г (5 90 ммоль) розчинювали в 35мл 6 н соляної кислоти при 25°C. Розчин нагрівали при перемішуванні до температури кипіння. Через 1 хвилину

відділялися кристали продукту. Іще через 5 хвилин нагрівання при температурі кипіння суміш охолоджували, фільтрували і осад на фільтрі промивали поспідовно 5мл 6 н соляної кислоти, 15мл води, 5мл 2-пропанолу та 5мл діетилового ефіру, одержували 2.11г (98%). Очищений продукт виділяли при використанні хроматографії на силікагелі, вимивали етилацетатом-хлороформом 1:1, точка плавлення 233-236°C.

Мас-спектр (x_1) 366 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{16}H_{13}Cl_2N_3OS$ 0.1 $C_4H_3O_2$ 0.25 H_2O

C, 51.89, H, 3.80, N, 11.07

Знайдено C, 51.89, H, 3.58, N, 10.99

Приклад 68 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-етил-2-метансульфоніл-8Н-пїридо[2,3-*d*]пїримїдин-7-он

Розчин 0.66г (1.80 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-метилсульфаніл-8Н-пїридо[2,3-*a*]пїримїдин-7-ону з прикладу 67 в 50мл хлороформу обробляли при перемішуванні 1.50г (4.32 ммоль) 50%-60%-ною м-хлорнадбензойною кислотою (припускаючи, що була 50%-на надкислота).

Розчин витримували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали диметилсульфоксид в кількості 0.50г (6.80 ммоль) для зменшення надлишку надкислоти. Через 15 хвилин розчин промивали (2x30мл) насиченим розчином бікарбонату натрію, а потім 30мл води. Хлороформний розчин сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до об'єму 10мл. Додавали петролейний ефір до легкого помутніння. Виділені кристали відфільтровували і промивали діетиловим ефіром, одержували 0.401г, точка плавлення 214-216°C.

Мас-спектр (x_1) 398 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{16}H_{13}Cl_2N_3O_3S$ 0.25 H_2O

C, 47.70, H, 3.38, N, 10.43

Знайдено C, 47.41, H, 3.17, N, 10.23

Приклад 69 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-етил-2-феніламіно-8Н-пїридо[2,3-*d*]пїримїдин-7-он

Суміш 0.134г (0.33 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-метансульфоніл-8Н-пїридо[2,3-*d*]пїримїдин-7-ону з прикладу 68 та 0.500г (5.40 ммоль) аніліну нагрівали при перемішуванні до кипіння на масляній бані з температурою 195°C. Одержаний розчин кип'ятили протягом 5 хвилин. Більшу частину надлишку аніліну випарювали у вакуумі. Смолисту речовину, яка залишилася, розчинювали в 15мл етилацетату. Після фільтрації відносно невеликої кількості нерозчинної речовини розчин фільтрували через шар силікагелю для видалення фіолетового забарвлення. Фільтрат концентрували до об'єму 2мл. Додавали петролейний ефір до легкого помутніння. Кристали, які виділялися на індукції, відфільтровували і промивали петролейним ефіром-діетиловим ефіром 1:1, одержували 0.068г, точка плавлення 223-225°C.

Мас-спектр (x_1) 411 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{16}Cl_2N_4O$ 0.25 $C_4H_8O_2$

C, 60.98, H, 4.19, N, 12.93

Знайдено C, 61.19, H, 4.29, N, 12.57

ПРИКЛАД 70 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-етил-2-[3-

(4-метилтперазин-1-іл)пропіламіно]-8Н-пїридо[2,3-*d*]пїримїдин-7-он

Суміш 0.150г (0.41 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-метилсульфаніл-8Н-пїридо[2,3-*d*]пїримїдин-7-ону з прикладу 67 та 0.500г (3.20 ммоль) 1-(3-амінопропіл)-4-метилпшеразину нагрівали на масляній бані з температурою 180°C. Одержаний розчин нагрівали протягом 0.5 години. Більшу частину надлишку аніліну випарювали у вакуумі. Смолисту речовину, яка залишилася, розтирали в 2мл води і декантували. Смолисту речовину розчинювали в 15мл діетилового ефіру. Розчин промивали водою (3x5мл), сушили (сульфатом натрію), фільтрували і концентрували до об'єму 2мл. Додавали петролейний ефір до легкого помутніння. Кристали, які виділялися при внесенні затравки, відфільтровували і промивали 2мл суміші (3:1) діетилового ефіру та петролейного ефіру, одержували 0.90г, точка плавлення 126-128°C.

Мас-спектр (x_1) 475 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{23}H_{28}Cl_2N_6O$ 0.4 H_2O

C, 57.24, H, 6.01, N, 17.42

Знайдено C, 57.33, H, 6.04, N, 17.07

Приклад 71 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-(2-метоксифеніламіно)-8-метил-8Н-пїридо[2,3-*d*]пїримїдин-7-он

Суміш 0.113г (0.29 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-пїридо[2,3-*d*]пїримїдин-7-ону з прикладу 39 та 0.50г (4.10 ммоль) 2-метоксифеніліну нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 175°C. Одержаний розчин нагрівали 5 хвилин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали 2мл діетилового ефіру. Випали кристали відфільтровували і промивали 1мл діетилового ефіру, одержували 0.070г. Для видалення забарвлених домішок тверду речовину піддавали хроматографії на силікагелі, вимиваючи хлороформом. Перекристалізація з діетилового ефіру приводила до 0.029г чистої речовини, точка плавлення 200-201°C.

Мас-спектр (x_1) 427 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{16}Cl_2N_4O_2$

C, 59.03, H, 3.77, N, 13.11

Знайдено C, 59.09, H, 3.87, N, 13.02

Приклад 72 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-(3-метоксифеніламіно)-8-метил-8Н-пїридо[2,3-*d*]пїримїдин-7-он

Суміш 0.113г (0.29 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-пїридо[2,3-*d*]пїримїдин-7-ону з прикладу 39 та 0.50г (4.10 ммоль) 3-метоксифеніліну нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 175°C. Одержаний розчин нагрівали протягом 5 хвилин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали діетиловий ефір (2мл). Випали кристали відфільтровували і промивали 2мл діетилового ефіру, одержували 0.083г. Тверду речовину для видалення темних забарвлених домішок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, вимиваючи хлороформом. Перекристалізація з діетилового ефіру приводила до 0.037г чистої речовини, точка плавлення 203-204°C.

Мас-спектр (x_1) 427 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{16}Cl_2N_4O_2$ 0.5 H_2O

C, 57.81, H, 3.93, N, 12.84

Знайдено С, 57 98, Н, 3 82, N, 12 71

Приклад 73 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-(4-метокси-3-метилфеніламіно)-8-метил-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримідин-7-он

Суміш 0 113г (0 29 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримідин-7-ону з прикладу 39 та 0 40г (2 9 ммоль) 3-метил-4-метоксианіліну нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 165°C. Одержаний розчин нагрівали протягом 5 хвилин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали діетиловий ефір (1мл). Випали кристали відфільтровували і промивали 2мл діетилового ефіру, одержували 0 109г. Тверду речовину очищували від темних забарвлених домішок за допомогою хроматографії на силікагелі, вимиваючи хлороформом, а потім етилацетатом. Етилацетатний елюат концентрували до об'єму 3мл. При охолодженні випадали кристали чистого продукту, одержували 0 060г, точка плавлення 218-220°C.

Мас-спектр (x_1) 441 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{22}H_{18}Cl_2N_4O_2$

С, 59 88, Н, 4 11, N, 12 70

Знайдено С, 59 88, Н, 4 14, N, 12 57

Приклад 74 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-етил-2-(4-метоксифеніламіно)-8Н-пиридо[2,3-*d*]тримідин-7-он

Розчин 0 100г (0 25 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-метансульфоніл-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримідин-7-ону з прикладу 68 та 0 061г (0 50 ммоль) 4-метоксианіліну в 0 5мл диметилформаміду нагрівали при кипінні протягом 10 хвилин. Додавали три краплі води. Кристали випадали при внесенні затравки. Додатково додавали ще три краплі води для осадження додаткової кількості липкої твердої речовини. Після декантування твердий залишок розтирали з 0 5мл етилацетату та 0 5мл петролейного ефіру. Тверду речовину відфільтровували та промивали петролейним ефіром-етилацетатом 1:1, висушували, одержували 0 080г. Очистку здійснювали шляхом фільтрації розчину в етилацетаті через шар силікагелю. Концентрування фільтрату до об'єму 1 мл приводило до чистого кристалічного продукту, одержували 0 033г, точка плавлення 213-215°C.

Мас-спектр (x_1) 441 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{22}H_{18}Cl_2N_4O_2$

С, 59 88, Н, 4 11, N, 12 70

Знайдено С, 59 52, Н, 4 17, N, 12 56

Приклад 75 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-етил-2-(4-гідроксифеніламіно)-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримідин-7-он

Суміш 0 048г (0 11 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-(4-метоксифеніламіно)-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримідин-7-ону з прикладу 74 та 15мл концентрованої (48%) бромистоводневої кислоти нагрівали при перемішуванні при кипінні протягом 3 годин. З одержаного розчину при охолодженні випадали кристали, одержували 0 033г, точка плавлення 255-258°C.

Мас-спектр (x_1) 427 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{18}Cl_2N_4O_2 \cdot H_2O$

С, 47 93, Н, 3 64, N, 10 65

Знайдено С, 47 78, Н, 3 29, N, 10 46

Приклад 76 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-(4-етоксифеніламіно)-8-етил-8Н-пиридо[2,3-*d*]

д]шримідин-7-он

Суміш 0 150г (0 38 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-метансульфоніл-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримідин-7-ону з прикладу 68 та 0 500г (3 60 ммоль) 4-етоксианіліну сплавляли при нагріванні на масляній бані з температурою 160°C протягом 10 хвилин. Темно-фіолетовий розплав охолоджували і розчинювали в 1мл теплої крижаної оцтової кислоти. Цей розчин розводили водою до 10мл для осадження твердої речовини. Тверду речовину відфільтровували, добре промивали водою і висушували, одержували 0 140г. Очистку здійснювали при фільтрації розчину в етилацетаті крізь шар силікагелю та промиванні силікагелю етилацетатом. Фільтрат концентрували до об'єму 2мл і додавали 2мл петролейного ефіру. Кристали, що випадали при внесенні затравки, відфільтровували і промивали діетиловим ефіром, одержували 0 094г, точка плавлення 192-194°C.

Мас-спектр (x_1) 455 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_2$

С, 60 67, Н, 4 43, N, 12 30

Знайдено С, 60 62, Н, 4 53, N, 12 11

Приклад 77 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-(3,4-диметоксифеніламіно)-8-етил-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримідин-7-он

Суміш 0 150г (0 38 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-метансульфоніл-8Н-пиридо[2,3-*d*]тримідин-7-ону з прикладу 68 та 0 500г (3 30 ммоль) 3,4-диметоксианіліну нагрівали на масляній бані з температурою 160°C протягом 5 хвилин. Темно-синій розчин охолоджували і розчинювали в 2мл теплої крижаної оцтової кислоти. Цей розчин розводили до об'єму 10мл водою для осадження твердої речовини. Тверду речовину відфільтровували, добре промивали водою і висушували, одержували 0 200г. Очистку здійснювали при фільтрації розчину в етилацетаті (25мл) крізь шар силікагелю та промиванні силікагелю етилацетатом. Фільтрат концентрували до об'єму 3 мл. Кристали, що випадали при внесенні затравки, відфільтровували і промивали 1мл етилацетату, а потім 1 мл діетилового ефіру, одержували 0 116г, точка плавлення 221-223°C.

Мас-спектр (x_1) 471 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_3$

С, 58 61, Н, 4 28, N, 11 89

Знайдено С, 58 31, Н, 4 31, N, 11 71

Приклад 78 6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-етил-2-(3,4,5-триметоксифеніламіно)-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримідин-7-он

Суміш 0 150г (0 38 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-етил-2-метансульфоніл-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримідин-7-ону з прикладу 68 та 0 500г (2 70 ммоль) 3,4,5-триметоксианіліну нагрівали на масляній бані з температурою 160°C протягом 5 хвилин. Темний розчин охолоджували і розчинювали в 2мл теплої крижаної оцтової кислоти. Цей розчин розводили до об'єму 15мл водою для осадження фіолетової твердої речовини. Тверду речовину відфільтровували, добре промивали водою і висушували, одержували 0 140г. Очистку здійснювали при фільтрації розчину в етилацетаті (30мл) крізь шар силікагелю та промиванні силікагелю етилацетатом. Фільтрат концентрували до об'єму 3мл. Кристали, що випадали при внесенні

затравки, відфільтровували і промивали 1мл етилацетату і 1мл діетилового ефіру, одержували 0 054г, точка плавлення 275-278°C

Мас-спектр (x_1) 501 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_4$

C, 57 50, H, 4 42, N, 11 17

Знайдено C, 57 41, H 4 51, N, 10 98

Приклад79 6-(2 6-Дихлорфеніл)-8-етил-2-(пиридин-3-іламіно)-8Н-пиридо[2 3-*d*]пиримидин-7-он

Суміш 0 165г (0 47 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфоніл-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ону з прикладу 37, 0 500г (5 30 ммоль) 3-амінопіридину у вигляді основи та 0 066г (0 50 ммоль) хлоридату 3-амінопіридину нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 210°C протягом 1 години Додавали воду (5мл) до охолодженої реакційної суміші для осадження твердої речовини Тверду речовину відфільтровували, добре промивали водою і висушували, одержували 0 147г Очистку здійснювали шляхом хроматографії на силікагелі при вимиванні хлороформом, а потім етилацетатом Етилацетатний елюат, що містив очищений продукт, концентрували до об'єму 2мл Кристали, що випадали при внесенні затравки, відфільтровували і промивали 0 5мл етилацетату і 1 мл діетилового ефіру, одержували 0 810г, точка плавлення 247-248°C

Мас-спектр (x_1) 398 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{19}H_{13}Cl_2N_5O$

C, 57 30, H, 3 29, N, 17 59

Знайдено C, 57 33, H 3 38, N, 17 43

Приклад80 6-(2 6-Дихлорфеніл)-2-[4-(2-діетиламіноетокси)феніламіно]-8-метил-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он

Суміш 0 155г (0 40 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфоніл-8Н-пиридо[2,3-*d*]тримидин-7-ону з прикладу 37, 0 167г (0 80 ммоль) 4-(2-діетиламіно-етокси)аніліну та 1мл простого 2-метоксиетилового ефіру (температура кипіння 162°C) нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 150°C Уся тверда речовина поступово розчинювалася за 10 хвилин Розчин нагрівали ще 10 хвилин і охолоджували до 100°C Додавали по краплях воду до легкого помутніння Кристали, що випадали при внесенні затравки, відфільтровували, промивали 0 5мл діетилового ефіру та 2мл води, висушували, одержували 0 105г Очистку проводили шляхом хроматографії, вимиваючи хлороформом, потім етилацетатом і наприкінці хлороформом з 10% метилового спирту для одержання фракції, що містить чистий продукт Елюат випарювали до сухого стану Аморфну тверду речовину, що залишилася, розчинювали в 1мл теплового етилацетату Кристали, що випадали при внесенні затравки, відфільтровували і обережно промивали етилацетатом та діетиловим ефіром, одержували 0 042г, точка плавлення 141-143°C

Мас-спектр (x_1) 512 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{28}H_{27}Cl_2N_5O_2$

C, 60 94, H, 5 31, N, 13 67

Знайдено C, 60 96, H 5 36, N, 13 52

Приклад81 6-(2 6-Дихлорфеніл)-8-метил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)пентиламіно]-8Н-пиридо[2 3-*d*]пиримидин-7-он

Суміш 0 165г (0 47 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-2-метилсульфоніл-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ону з прикладу 37, 0 50г (2 70 ммоль) 1-(5-амінопентил)-4-метилпіперазину нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 180°C-185°C Через 2 хвилини все розчинилося Через 0 5 години розчин охолоджували до кімнатної температури і додавали 5мл води для осадження смолистого осаду, що нагадує цукерки "іриски" Декантували і смолисту речовину розтирали знову з 5мл води Декантували і смолистий залишок обробляли 35мл діетилового ефіру Ефірний розчин промивали водою (2x50мл), висушували (карбонатом калію) і концентрували до об'єму 5мл Додавали петролейний ефір до легкого помутніння Кристали, що випадали при внесенні затравки, відфільтровували і промивали сумішшю 80% діетилового ефіру та 20% петролейного ефіру, одержували 0 060г, точка плавлення 110-112°C

Мас-спектр (x_1) 489 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{24}H_{30}Cl_2N_6O$

C, 58 90, H, 6 18, N, 17 17

Знайдено C, 58 75, H 6 14, N, 16 96

Приклад82 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-(3-гідроксиметилфеніламіно)-8-метил-8Н-пиридо[2 3-*d*]пиримидин-7-он

Суміш 0 155г (0 40 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ону з прикладу 39 та 0 500г (4 10 ммоль) 3-(гідроксиметил)-аніліну нагрівали на масляній бані з температурою 180°C протягом 10 хвилин При приблизно 120°C додавали 2 мл крижаної оцтової кислоти для розчинення смолистого залишку Додавали воду (20мл) для осадження твердої речовини Суміш фільтрували Осад на фільтрі добре промивали водою і висушували, одержували 0 130г Очистку здійснювали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи хлороформом, а потім етилацетатом для одержання фракції, що містить чистий продукт Етилацетатний елюат концентрували до об'єму 1мл Кристали, що випадали при внесенні затравки, відфільтровували і промивали 0 5мл етилацетату, а потім 1мл діетилового ефіру, одержували 0 059г, точка плавлення 215-217°C

Мас-спектр (x_1) 427 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{16}Cl_2N_4O_2$

C, 59 03, H, 3 77, N, 13 11 Знайдено C, 59 14, H 3 91, N, 12 78

Приклад83 6-(2 6-Дихлорфеніл)-2-(3 5-диметоксифеніламіно)-8-метил-8Н-пиридо[2 3-*d*]тримидин-7-он

Суміш 0 155г (0 40 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ону з прикладу 39 та 0 400г (2 60 ммоль) 3,5-диметоксианіліну нагрівали на масляній бані з температурою 160°C протягом 5 хвилин При температурі близько 100°C додавали 1мл крижаної оцтової кислоти для розчинення розплаву Додавали воду (10 мл) для осадження смолистого осаду Декантували і розчиняли смолистий осад в 35мл хлористого метилену Розчин промивали водою (2x20мл), висушували над сульфатом магнію, обробляли активованим вугіллям, фільтрували і концентрували Смолистий

залишок, що залишився, очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи хлороформом, а потім гексаном-етилацетатом 2:1 для одержання фракції, яка містила чистий продукт. Елюат випарювали майже до сухого стану, при цьому випадали кристали. Кристали відфільтровували і промивали 0,5 мл діетилового ефіру, одержували 0,059 г, точка плавлення 228-230°C.

Мас-спектр (x_1) 457 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{22}H_{18}Cl_2N_4O_3$

C, 57,78, H, 3,97, N, 12,25

Знайдено C, 57,93, H 4,07, N, 12,16

Приклад 84 Метилловий ефір {4-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідро-пиридо[2,3-d]пиримідин-2-іламіно]феніл}оцтової кислоти

Суміш 0,226 г (0,58 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримідин-7-ону з прикладу 39 та 0,40 г (2,80 ммоль) метилового ефіру 4-амінофенілоцтової кислоти основи нагрівали на масляній бані з температурою 160°C-165°C. Одержаний розчин нагрівали протягом 10 хвилин і охолоджували до кімнатної температури. Розчин обробляли 1 мл крижаної оцтової кислоти для розчинення. Додавали воду (10 мл) для осадження смолистого осаду. Суміш піддавали декантуванню, а смолисту речовину, що залишалася, розчиняли в 20 мл хлороформу. Хлороформний розчин промивали 25 мл води, висушували (сульфатом магнію), фільтрували і концентрували. Очищення здійснювали за допомогою хроматографії на силікагелі, вимиваючи хлороформом, а потім етилацетатом-гексаном 1:1 для одержання фракції, яка містить чистий продукт. Елюат випарювали до сухого стану для одержання твердої речовини, одержували 0,141 г. Після перекристалізації з етилацетату одержували кристали, вихід 0,054 г, точка плавлення 224-226°C.

Мас-спектр (x_1) 469 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{23}H_{18}Cl_2N_4O_3$

C, 58,86, H, 3,87, N, 11,94

Знайдено C, 59,10, H 3,94, N, 11,85

Приклад 85 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-(6-метоксипіридин-3-іламіно)-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримідин-7-он

Суміш 0,155 г (0,40 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримідин-7-ону з прикладу 39 та 0,50 г (4,00 ммоль) 5-аміно-2-метоксипіридину нагрівали при перемішуванні на масляній бані з температурою 160°C. Одержаний розчин нагрівали протягом 10 хвилин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду (10 мл) для осадження смолистого осаду. Суміш піддавали декантуванню, а смолисту речовину, що залишалася, розтирали з 5 мл води. Відфільтровували утворену тверду коричневу речовину, добре промивали водою і сушили, одержували 0,135 г. Очищення проводили шляхом хроматографії на силікагелі, вимиваючи хлороформом, а потім етилацетатом для одержання фракції, яка містить чистий продукт. Елюат концентрували до об'єму 2 мл. Кристали, які випали при внесенні затравки, відфільтровували і промивали 0,2 мл етилацетату, а потім 0,5 мл діетилового ефіру, одержували 0,045 г, точка плавлення

233-235°C

Мас-спектр (x_1) 428 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{20}H_{15}Cl_2N_5O_2$

C, 56,09, H, 3,53, N, 16,35

Знайдено C, 56,07, H 3,53, N, 16,06

Приклад 86 {4-[6-(2,6-Дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідрошридо[2,3-d]пиримідин-2-іламіно]феніл}оцтова кислота

Метилловий ефір {4-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідро-пиридо[2,3-d]пиримідин-2-іламіно]феніл}оцтової кислоти з прикладу 84 в кількості 0,065 г (0,14 ммоль) розчинювали в 25 мл гарячого метилового спирту при перемішуванні. При температурі кипіння додавали 1 мл 2 н ідкого натру. Після кип'ятіння протягом 1 години розчин концентрували до об'єму 5 мл (з розчину виділялася тверда речовина). Додавали воду (10 мл) до повного розчинення. Додавали крижану оцтову кислоту (0,25 мл) для осадження твердої продукту у вигляді вільної кислоти. Тверду речовину відфільтровували, добре промивали водою і висушували, одержували 0,060 г. Очищення проводили при розчиненні в 60 мл хлористого метилену-метилового спирту 1:1. Відфільтровані сліди твердої речовини та фільтрат концентрували при перемішуванні до об'єму 2 мл. Тверду речовину, що виділилася, відфільтровували і промивали 0,5 мл метилового спирту та діетиловим ефіром, одержували 0,050 г, точка плавлення 286-290°C.

Мас-спектр (x_1) 455 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{22}H_{18}Cl_2N_4O_3$

C, 58,04, H, 3,54, N, 12,31

Знайдено C, 58,28, H 3,59, N, 12,19

Приклад 87 6-(2,6-Дихлорфеніл)-2-(3-гідроксифеніламіно)-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримідин-7-он

Суміш 0,155 г (0,40 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримідин-7-ону з прикладу 39 та 0,50 г (4,60 ммоль) 3-амінофенолу плавляли на масляній бані з температурою 160°C протягом 10 хвилин. Розплав охолоджували приблизно до 100°C і додавали для розчинення 5 мл крижаної оцтової кислоти. Додавали воду до виникнення легкого помутіння. Кристали, які випадали при внесенні затравки, відфільтровували, добре промивали водою і висушували, одержували 0,104 г. Після перекристалізації з етилацетату/петролейного ефіру одержували 0,035 г кристалічного продукту, точка плавлення 290-292°C.

Мас-спектр (x_1) 413 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{20}H_{14}Cl_2N_4O_2$ 0,25 H₂O

C, 57,50, H, 3,50, N, 13,41

Знайдено C, 57,68, H 3,50, N, 13,36

Приклад 88 Етиловий ефір 4-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропиридо[2,3-d]шримідин-2-іламіно]бензойної кислоти

Суміш 0,226 г (0,58 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримідин-7-ону з прикладу 39 та 0,40 г (2,42 ммоль) етилового ефіру 4-амінобензойної кислоти плавляли на масляній бані з температурою 170°C для одержання прозорого розплаву. Через 15 хвилин в гарячому розплаві починали відділя-

тися кристали. Реакційну суміш охолоджували і розтирали з 2мл етилацетату. Додавали петролейний ефір (1мл). Суміш фільтрували і осад на фільтрі промивали 2мл діетилового ефіру, одержували 0 200г. Перекристалізація з етилацетату приводила до 0 078г чистого продукту, точка плавлення 278-280°C.

Мас-спектр (x_1) 469 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{23}H_{18}Cl_2N_4O_3$ 0 1 Б^О

C, 58 63, H, 3 89, N, 11 89. Знайдено C, 58 43, H 4 01, N, 11 61.

Приклад89 Етиловий ефір 3-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7 8-дигідропіrido[2 3-d]піримідин-2-іламіно]бензойної кислоти

Суміш 0 226г (0 58 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону з прикладу 39 та 0 40г (2 42 ммоль) етилового ефіру 3-амінобензойної кислоти плавляти на масляній бані з температурою 170°C для одержання прозорого розплаву. Через 6 хвилин розплав охолоджували приблизно до 100°C. Додавали крижану оцтову кислоту (1мл) для розчинення розплаву. Для осадження твердої речовини додавали воду (5мл). Тверду речовину відфільтровували, добре промивали водою і розтирали з 2мл метилового спирту. Суміш фільтрували, осад на фільтрі промивали 1мл метилового спирту, а потім діетиловим ефіром, одержували 0 194г. Після перекристалізації з етилацетату одержували чистий продукт, вихід 0 075г, точка плавлення 238-240°C.

Мас-спектр (x_1) 469 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{23}H_{18}Cl_2N_4O_3$

C, 58 86, H, 3 87, N, 11 94

Знайдено C, 58 91, H 3 96, N, 11 87

Приклад90 3-[6-(2 6-Дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7 8-дигідропіrido[2 3-d]піримідин-2-іламіно]бензойна кислота

Етиловий ефір 3-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно]бензойної кислоти з прикладу 89 в кількості 0 065г (0 139 ммоль) розчинювали в 75мл киплячого метилового спирту. Додавали 2 н ідкий натр (2мл) і прозорий розчин витримували при кипінні протягом 2 годин. Розчин концентрували при перемішуванні до об'єму приблизно 15мл. Мутний розчин фільтрували гарячим для видалення слідів твердої речовини. Фільтрат концентрували до об'єму приблизно 4мл. Додавали воду (5мл) до помутніння суміші. Додавали крижану оцтову кислоту (1мл) для осадження твердої речовини у вигляді пластиків. Тверду речовину відфільтровували, добре промивали водою і висушували, одержували 0 048г. Очищення проводили при розчиненні в 4мл теплового диметилформаміду і додаванні 20мл діетилового ефіру. Кристали, які повільно виділялися з прозорого розчину, відфільтровували і промивали діетиловим ефіром, а потім водою (для видалення слідів ацетату натрію), одержували 0 025г, точка плавлення вища 300°C.

Мас-спектр (x_1) 441 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{14}Cl_2N_4O_3$

C, 57 16, H, 3 20, N, 12 70

Знайдено C, 56 88, H 3 42, N, 12 52

Приклад91 Етиловий ефір 4-{4-[6-(2 6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7 8-дигідропіrido[2 3-d]піримідин-2-іламіно]феніл}масляної кислоти

Суміш 0 452г (1 16 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону з прикладу 39 та 1 00г (4 83 ммоль) етилового ефіру 4-амінофенілмасляної кислоти основи нагрівали на масляній бані з температурою 160°C-165°C. Через 1 хвилину все розчинювалось. Через 10 хвилин реакційну суміш охолоджували приблизно до 100°C і додавали 2мл крижаної оцтової кислоти для розчинення в'язкої речовини. Додавали воду (20мл) для осадження смолистого осаду. Суміш піддавали декантуванню, а смолистий осад, що залишався, розтирали з водою (3x10мл). Смолистий осад розчинювали в 25мл хлористого метилену, а розчин промивали 25мл води, висушували (сульфатом магнію), фільтрували і концентрували. Речовину, яка залишилася, розчинювали в 2мл гарячого етилацетату. Кристали, які випадали при внесенні затравки, відфільтровували і промивали 2мл діетилового ефіру, одержували 0 358г. Подальша очистка шляхом хроматографії на силікагелі була необхідна для видалення слідів домішок. Розчин речовини в хлороформі наносили на колонку і речовину вимивали етилацетатом-гексаном 1:1. Елюат концентрували, а смолистий залишок розчинювали в мл теплового діетилового ефіру. Кристали чистої речовини виділялися на індукції, одержували 0 256г, точка плавлення 169°C-170°C.

Мас-спектр (x_1) 511 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{26}H_{24}Cl_2N_4O_3$

C, 61 06, H, 4 73, N, 10 96

Знайдено C, 61 19, H 4 76, N, 10 86

Приклад92 4-{4-[6-(2 6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7 8-дигідротридо[2 3-d]піримідин-2-іламіно]феніл}масляна кислота

Додавали з перемішуванням 5мл 2 н ідкого натру до гарячого розчину 0 170г (0 33 ммоль) етилового спирту 4-{4-[6-(2,6-дихлорфеніл)-8-метил-7-оксо-7,8-дигідротридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]феніл}масляної кислоти з прикладу 91. Розчин витримували при кипінні протягом 1 години. Додавали 1мл крижаної оцтової кислоти і реакційний розчин концентрували до об'єму близько 25мл. Додавали воду (50мл) для осадження твердої речовини. Суміш фільтрували і осад на фільтрі старанно промивали водою і висушували, одержували 0 130г. У таких умовах ідроліз не проходив до кінця. Продукт очищували для видалення вихідного складного ефіру за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали метиловим спиртом-хлороформом 1:20, одержували 55мг чистої кислоти, точка плавлення 169°C-171°C.

Мас-спектр (x_1) 483 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{24}H_{20}Cl_2N_4O_3$

C, 59 64, H, 4 17, N, 11 59

Знайдено C, 59 77, H 4 24, N, 11 44

Приклад93 (2 6-Дихлорфеніл)-8-етил-2-(піридин-4-іламіно)-8Н-піrido[2 3-d]піримідин-7-он

Суміш 0 126г (0 31 ммоль) 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-метансульфоніл-8-етил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону у вигляді гідрату з 0 25 моль води з прикладу 68 та 0 300г (3 20

ммоль) 4-амінопіридину нагрівали при перемішванні на масляній бані з температурою 150°C протягом 10 хвилин. Через 3 хвилини випадали кристали. Суміш охолоджували і додавали 1мл метилового спирту. Тверду речовину відфільтровували, промивали 1мл метилового спирту, а потім діетиловим ефіром, одержували 0.100г. Солянокислу сіль одержували таким чином. Описану вище неочищену основу суспендували в 2мл метилового спирту. Додавали 1мл 2 н соляної кислоти і суміш нагрівали до повного розчинення. Додавали ще 2мл 2 н соляної кислоти. Кристали, які випадали при внесенні затравки, відфільтровували і послідовно промивали 1мл 2 н соляної кислоти, 2мл етилацетату, а потім діетиловим ефіром, одержували 0.110г. Перекристалізація з метилового спирту/діетилового ефіру приводила до 0.063г кристалічного продукту, точка плавлення 325-330°C.

Мас-спектр (x_1) 412 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{20}H_{15}Cl_2N_5O \cdot HCl$

C, 53.53, H, 3.59, N, 15.61

Знайдено C, 53.48, H, 3.74, N, 15.38

Приклад94 Етиловий ефір 4-етиламіно-2-метилтіо-5-шримідинкарбонової кислоти

До розчину етилового ефіру 4-хлор-2-метилтіо-5-піримідинкарбонової кислоти (10.0г, 43.10 ммоль) в 150мл тетрагідрофурану при кімнатній температурі додавали триетиламін (18.5мл, 133 ммоль), а потім 9мл 70%-ного водного розчину етиламіну. Розчин перемішували 30 хвилин, потім концентрували у вакуумі та розподіляли між хлороформом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержували 9.32г (90%) етилового ефіру 4-етиламіно-2-метилтіо-5-піримідинкарбонової кислоти у вигляді масла.

Аналіз, обчислений для $C_{10}H_{15}N_3O_2S$

C, 49.77, H, 6.27, N, 17.41

Знайдено C, 49.77, H, 6.24, N, 17.30

Приклад95 4-Етиламіно-2-метилтіо-5-шримідинметанол

Розчин етилового ефіру 4-етиламіно-2-метилтіо-5-піримідинкарбонової кислоти (8.93г, 37.1 ммоль) в 100мл тетрагідрофурану додавали по краплях до суспензії кімнатної температури алюмогідриду літію (2.30г, 60.5 ммоль) в 100мл тетрагідрофурану. Через 10 хвилин реакцію обережно припиняли за допомогою 4.5мл води, 4.5мл 15%-ного ідкого натру та 16мл води, суміш перемішували протягом 1.5 години. Білий осад відділяли фільтрацією і промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували у вакуумі і додавали гексан етилацетат 1:1. Тверду речовину відділяли і одержували 6.77г (92%) 4-етиламіно-2-метилтіо-5-гаримідинметанолу, точка плавлення 152-156°C.

Аналіз, обчислений для $C_8H_{13}N_3OS$

C, 48.22, H, 6.58, N, 21.09

Знайдено C, 48.14, H, 6.61, N, 20.85

Приклад96 4-Етиламіно-2-метилтіо-5-формілпіримідин

До 4-етиламіно-2-метилтіо-5-піримідинметанолу (6.44г, 32.4 ммоль) в 600мл хлороформу додавали двоокис марганцю (21.0г, 241 ммоль) протягом 3 хвилин. Суспензію перемі-

шували при кімнатній температурі протягом 2 годин і додавали додатково 5.5г двоокису марганцю. Перемішування продовжували протягом 4.5 годин. Суміш потім фільтрували крізь целг, промиваючи хлороформом. Фільтрат упарювали у вакуумі і одержували 6.25г (97%) 4-етиламіно-2-метилтіо-5-формілпіримідину, точка плавлення 58-61°C.

Аналіз, обчислений для $C_8H_{11}N_3OS$

C, 48.71, H, 5.62, N, 21.30

Знайдено C, 48.62, H, 5.60, N, 21.28

Приклад97 Етиловий ефір 4-етиламіно-2-метансульфінілпіримідин-5-карбонової кислоти

До розчину етилового ефіру 4-етиламіно-2-метилтіо-5-піримідинкарбонової кислоти (2.011г, 8.34 ммоль) в 70мл хлороформу при кімнатній температурі додавали (\pm)-транс-2-(фенілсульфоніл)-3-фенілоксазиридін (2.70г, 10.34 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 7 годин, потім концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії, вимиваючи з градієнтом етилацетатом до етилацетату з 3% метанолу, одержували 2.07г (97%) етилового ефіру 4-етиламіно-2-метансульфінілпіримідин-5-карбонової кислоти, точка плавлення 54-56°C.

Аналіз, обчислений для $C_{10}H_{15}N_3O_3S$

C, 46.68, H, 5.88, N, 16.33

Знайдено C, 46.58, H, 5.68, N, 16.23

Приклад98 Етиловий ефір 4-етиламіно-2-феніламінопіримідин-5-карбонової кислоти

Розчин етилового ефіру 4-етиламіно-2-метансульфінілпіримідин-5-карбонової кислоти (166мг, 0.65 ммоль) в 4мл аніліну нагрівали до 110°C протягом 30 хвилин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. При флеш-хроматографії з вимиванням гексаном етилацетатом 2:1 одержували 158мг (87%) білої твердої речовини, яка за даними ЯМР-спектру була в основному бажаним продуктом.

Приклад99 (4-Етиламіно-2-феніламінопіримідин-5-іл)метанол

Розчин етилового ефіру 4-етиламіно-2-феніламінопіримідин-5-карбонової кислоти (109мг, 0.38 ммоль) в 6мл тетрагідрофурану додавали по краплях до суспензії кімнатної температури алюмогідриду літію (35мг, 0.92 ммоль) в 5мл тетрагідрофурану. Через 25 хвилин додавали ще 30мг алюмогідриду літію і продовжували перемішування протягом 30 хвилин. Реакцію обережно припиняли за допомогою 120мкл води, 200мкл 15%-ного ідкого натру та 300мкл води. Після перемішування протягом 1 години білий осад видаляли шляхом фільтрації, промиваючи етилацетатом. Фільтрат концентрували у вакуумі, а неочищену речовину очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи етилацетатом, одержували 36мг (39%) (4-етиламіно-2-феніламінопіримідин-5-іл)метанолу, точка плавлення 174-176°C.

Аналіз, обчислений для $C_{13}H_{18}N_4O$

C, 63.92, H, 6.60, N, 22.93

Знайдено C, 63.97, H, 6.58, N, 22.79

Приклад100 4-Етиламіно-2-феніламінопіримідин-5-карбальдегід

До розчину (4-етиламіно-2-феніламінопіримідин-5-іл)метанолу (173мг, 0.71

d]піримідин-8-іл]оцтової кислоти (157мг, 0 37 ммоль) з прикладу 36 в 4мл хлористого метилену додавали 2 мл трифтороцтової кислоти. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім концентрували у вакуумі. Одержане в результаті масло розподіляли між хлористим метиленом і соляним розчином. Водний шар промивали етилацетатом, органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержували смолисту тверду речовину. Додавали діетиловий ефір і відфільтровували утворений в результаті осад. До фільтрату додавали гексан і ще раз фільтрували утворений осад. Тверді речовини об'єднували і сушили у вакуумі при 80°C і одержували 71мг (52%) [2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-7-оксо-7Н-піrido[2,3-с']піримідин-8-іл]оцтової кислоти з чистотою вище 97% за даними високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), точка плавлення 297-300°C.

Аналіз, обчислений для $C_{15}H_{10}Cl_2N_4O_3$

C, 49 34, H, 2 76, N, 15 34

Знайдено C, 46 01, H 2 77, N, 13 28

Приклад 108 2-Аміно-8-бензил-6-(2,6-дихлорфеніл)-8Н-піrido[2,3-д]піримідин-7-он

До суспензії гідриду натрію (60%-на суспензія в мінеральному маслі, 34мг) в 6мл диметилформаміду додавали 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-піrido[2,3-д]тримі-дин-7(8Н)-он (200мг, 0 65 ммоль). Суміш нагрівали до 50°C, одержуючи в результаті прозорий розчин. Додавали бромистий бензил (110мкл, 0 92 ммоль) і розчин нагрівали при 50°C протягом 5 хвилин, перемішували при кімнатній температурі 2 години, потім виливали в 40 мл води з льодом. Утворений в результаті осад відфільтровували і промивали водою. Тверду речовину очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи етилацетатом, одержували 181мг продукту. Після повторної хроматографії та елювання етилацетатом з наступним висушуванням у вакуумі одержували 110мг (43%) 2-аміно-8-бензил-6-(2,6-дихлорфеніл)-8Н-піrido[2,3-д]піримідин-7-ону, точка плавлення 220-222°C.

Аналіз, обчислений для $C_{20}H_{14}Cl_2N_4O$

C, 60 47, H, 3 55, N, 14 10

Знайдено C, 60 55, H 3 69, N, 13 93

Приклад 109 2-Аміно-8-(3-бромбензил)-6-(2,6-дихлорфеніл)-8Н-піrido[2,3-д]піримідин-7-он

До суспензії гідриду натрію (60%-на в мінеральному маслі, 38мг) в 8мл диметилформаміду додавали 2-аміно-8-(2,6-дихлорфеніл)піrido[2,3-д]піримі-дин-7(8Н)-он (200мг, 0 65 ммоль). Суміш нагрівали при 50°C протягом 20 хвилин, в результаті чого одержували прозорий розчин. Пристрій для нагрівання забирали і додавали 3-бромбензилбромід (240мкл, 0 96 ммоль). Через 10 хвилин реакційну суміш виливали в 30мл води з льодом. Утворений осад відфільтровували і промивали водою. Тверду речовину очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи гексаном етилацетатом 1:1, потім сушили у вакуумі і одержували 178мг (58%) 2-аміно-8-(3-бромбензил)-6-(2,6-дихлорфеніл)-8Н-піrido[2,3-д]піримідин-7-ону, речовина розм'якшується при 195°C, плавиться при 215°C.

Аналіз, обчислений для $C_{20}H_{13}BrCl_2N_4O$

C, 50 45, H, 2 75, N, 11 77

Знайдено C, 50 82, H 2 91, N, 11 63

Приклад 110 Метилловий ефір 4-[2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-7-оксо-7Н-трідо[2,3-д]піримі-дин-8-ілметил]бензойної кислоти

До суспензії гідриду натрію (60%-на суспензія в мінеральному маслі, 36мг) в 7мл диметилформаміду додавали 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)піrido[2,3-д]гаримідин-7(8Н)-он (195мг, 0 64 ммоль). Суміш нагрівали протягом 20 хвилин при температурі від 40°C до 50°C, в результаті одержували прозорий розчин. Додавали метилловий ефір 4-(бромметил)бензойної кислоти (206мг, 0 90 ммоль) і реакційну суміш нагрівали протягом 15 хвилин при 40°C-50°C, потім виливали в 30мл води з льодом. Осад, що випав, відфільтровували і промивали водою. Тверду речовину очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи з градієнтом гексаном етилацетатом 1:1 до гексану етилацетату 1:2, потім сушили у вакуумі і одержували 204мг метилового 4-[2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-7-оксо-7Н-гаридо[2,3-д]піримідин-8-ілметил]бензойної кислоти, який мистив 0 16 еквіваленту етилацетату, точка плавлення 235-237°C.

Аналіз, обчислений для $C_{22}H_{16}Cl_2N_4O_3$ 0 16 $C_4H_8O_2$

C, 57 95, H, 3 68, N, 11 93

Знайдено C, 57 87, H 3 74, N, 11 67

Приклад 111 2-Аміно-8-(2,6-дихлорбензил)-6-(2,6-дихлорфеніл)-8Н-шридо[2,3-д]шримідин-7-он

До суспензії гідриду натрію (60%-на суспензія в мінеральному маслі, 36мг) в 8мл диметилформаміду додавали 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)піrido[2,3-д]тримі-дин-7(8Н)-он (208мг, 0 68 ммоль). Суміш нагрівали при 70°C протягом 10 хвилин і потім при 50°C протягом 30 хвилин, одержуючи в результаті прозорий розчин. Додавали а-бром-2,6-дихлортолуол (215мг, 0 90 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 25 хвилин, потім виливали в воду з льодом. Випавий осад відфільтровували і промивали водою. Тверду речовину очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи гексаном етилацетатом 1:1, потім висушували у вакуумі, одержували 112 мг (35%) 2-аміно-8-(2,6-дихлорбензил)-6-(2,6-дихлорфеніл)-8Н-піrido[2,3-д]піримідин-7-ону, точка плавлення 274-276°C.

Аналіз, обчислений для $C_{20}H_{12}Cl_4N_4O$

C, 51 93, H, 2 59, N, 12 02

Знайдено C, 51 92, H 2 68, N, 11 84

Приклад 112 2-Аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензил)-8Н-піrido[2,3-д]піримідин-7-он

До суспензії гідриду натрію (60%-на суспензія в мінеральному маслі, 38мг) в 8мл диметилформаміду додавали 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)піrido[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он (208мг, 0 68 ммоль). Суміш нагрівали при 50°C протягом 1 години, в результаті чого одержували прозорий розчин. Додавали 4-метоксибензилхлорид (130мкл, 0 95 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 25 хвилин, потім виливали в воду з льодом. Випавий осад відфільтровували і промивали водою. Тверду речовину очищували за допомогою флеш-

хроматографії, елюючи гексаном етилацетатом 1:1, потім висушували у вакуумі і одержували 208мг (72%) 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-(4-метоксибензил)-8Н-пирідо[2,3-с]піримідин-7-ону, точка плавлення 208-209°C

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{16}Cl_4N_4O_2$

C, 59.03, H, 3.77, N, 13.11

Знайдено C, 59.39, H 3.92, N, 12.88

Приклад 113 2-Аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-пирідин-4-ілметил-8Н-пирідо[2,3-с]піримідин-7-он

До суспензії гідриду натрію (60%-на суспензія в мінеральному маслі, 32мг) в 6мл диметилформаміду додавали 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)пирідо[2,3-с]піримідин-7(8Н)-он (200мг, 0.65 ммоль) і суміш нагрівали до 70°C. У другу колбу, що містила триетиламін (220мкл, 1.59 ммоль) в 4мл диметилформаміду, додавали хлоридрат 4-пікопілхлориду (13мкл, 0.84 ммоль). Цю темно-червону суміш додавали до зазначеного вище розчину натрієвої солі 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)пирідо[2,3-с]піримідин-7(8Н)-ону. Суміш нагрівали до 70°C, потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш виливали в 20мл води з льодом і виділений осад відфільтровували і промивали водою. Цю тверду речовину промивали етилацетатом з 10% метилового спирту і одержували 96мг неочищеного продукту. Фільтрат концентрували і додатково одержували 77мг неочищеної речовини. Аналітичний зразок одержували при очищенні флеш-хроматографією, вимиваючи з градієнтом етилацетатом до етилацетату з 10% метилового спирту, одержували 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-пирідин-4-ілметил-8Н-пирідо[2,3-с]піримідин-7-он, точка плавлення 268-270°C (розп.)

Аналіз, обчислений для $C_{19}H_{13}Cl_2N_5O$

C, 57.30, H, 3.29, N, 17.59

Знайдено C, 57.62, H 3.57, N, 17.31

Приклад 114 2-Аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-(3-фенілпропіл)-8Н-пирідо[2,3-с]піримідин-7-он

До суспензії гідриду натрію (60%-на суспензія в мінеральному маслі, 58мг) в 1мл диметилформаміду додавали 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)пирідо[2,3-с]піримідин-7(8Н)-он (320мг, 1.04 ммоль). Суміш нагрівали до 60°C, в результаті чого одержували прозорий розчин. Додавали 1-хлор-3-фенілпропан (260мкл, 1.81 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 35 хвилин, потім виливали у воду з льодом. Одержану в результаті тверду смолисту речовину розчинювали в етилацетаті, промивали водою і висушували над сульфатом магнію. Після фільтрації, а потім концентрування у вакуумі одержували масло, яке очищували за допомогою флеш-хроматографією, елюючи гексаном етилацетатом 1:3 і одержували 345мг технічного продукту. Перекристалізація з етилацетату і гексану з наступною сушкою у вакуумі приводила до 235мг (57%) 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-8-(3-фенілпропіл)-8Н-пирідо[2,3-с]піримідин-7-ону, точка плавлення 161-163°C

Аналіз, обчислений для $C_{22}H_{18}Cl_2N_4O$

C, 62.13, H, 4.27, N, 13.17

Знайдено C, 62.08, H 4.37, N, 13.15

Приклад 115 (8-Етил-7-іміно-6-феніл-7,8-дигідротридо[2,3-с]піримідин-2-іл)-2-феніламін

До суспензії гідриду натрію (60%-на суспензія в мінеральному маслі, 8мг) в 5мл 2-етоксигетанолу додавали фенілацетонітрил (100мкл, 0.87 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин при кімнатній температурі додавали 4-етиламіно-2-феніламінопіримідин-5-карбальдегід (200мг, 0.83 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом 24 годин, в результаті одержували темно-коричневий розчин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і потім виливали в 20мл води. Випалий в результаті осад відфільтровували і промивали водою. Залишок висушували і очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи хлористим метилом з 3% метилового спирту, одержували 145мг (51%) (8-етил-7-іміно-6-феніл-7,8-дигідротридо[2,3-с]піримідин-2-іл)-2-феніламіну, точка плавлення 196-197°C

Мас-спектр (х і) 342 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{19}N_5$

C, 73.88, H, 5.61, N, 20.51

Знайдено C, 73.22, H 5.59, N, 20.29

Приклад 116 8-Етил-6-феніл-2-феніламіно-8Н-шридо[2,3-с]піримідин-7-он

(8-Етил-7-іміно-6-феніл-7,8-дигідротридо[2,3-с]піримідин-2-іл)-2-феніл-амін (150мг) додавали до 2мл оцтового ангідриду і нагрівали при кипінні протягом 2 хвилин. Реакційну суміш охолоджували і концентрували, одержуючи в результаті масло, яке нагрівали при кипінні з 10мл 6Н. Соляної кислоти протягом 10 хвилин. Реакційну суміш охолоджували і додавали 20мл води, що викликало випадіння осаду. Осад відфільтровували і промивали водою. Одержану тверду речовину висушували у вакуумному сушильному пристрої при 45°C протягом 2 годин і одержували 122мг (81%) 8-етил-6-феніл-2-феніламіно-8Н-пирідо[2,3-с]піримідин-7-ону, точка плавлення 197-200°C (розпаду)

Мас-спектр (х і) 343 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{21}H_{18}N_4O \cdot 0.5 HCl$

C, 69.94, H, 5.17, N, 15.53, Cl, 4.92

Знайдено C, 69.30, H 5.07, N, 15.44, Cl, 5.2L

Приклад 117 (6-(3,5-Диметилфеніл)-8-етил-7-іміно-7,8-дигідротридо[2,3-с]піримідин-2-іл)-2-феніламін

До суспензії гідриду натрію (60%-на в мінеральному маслі, 16мг) в мл 2-етоксигетанолу додавали 3,5-диметилфенілацетонітрил (126мг, 0.87 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин при кімнатній температурі додавали 4-етиламіно-2-феніламінопіримідин-5-карбоксальдегід (200мг, 0.83 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 115°C протягом 2 годин, одержуючи в результаті темно-коричневий розчин. Після охолодження розчин твердів і його розтирали з 30мл води. Випалий в результаті осад відфільтровували і промивали діетиловим ефіром. Залишок висушували і одержували 232мг (76%) (6-(3,5-диметилфеніл)-8-етил-7-іміно-7,8-дигідротридо[2,3-с]піримідин-2-іл)-2-феніл-аміну, точка плавлення 243-244°C

Аналіз, обчислений для $C_{23}H_{23}N_5$

C, 74.77, H, 6.27, N, 18.95

Знайдено C, 73.84, H 6.30, N, 18.72

Приклад 118 6-(3,5-Диметилфеніл)-8-етил-2-феніламіно-8Н-пирідо[2,3-с]піримідин-7-он (6-(3,5-Диметилфеніл)-8-етил-7-іміно-7,8-

дигідропіrido[2,3-d]пиримідин-2-іл)-2-феніламін (150мг) додавали до 1мл оцтового ангідриду і нагрівали при кипінні протягом 2 хвилин. Реакційну суміш охолоджували і концентрували, одержуючи в результаті масло, яке кип'ятили з 10мл 6 н соляної кислоти протягом 10 хвилин. Реакційну суміш охолоджували і додавали 20мл води, що викликало утворення осаду. Осад відфільтровували і промивали водою. Одержану в результаті тверду речовину сушили у вакуумному сушильному пристрої при 45°C протягом 2 годин, одержували 140мг (93%) 6-(3,5-диметил-феніл)-8-етил-2-феніламіно-8Н-піrido[2,3-d]пиримідин-7-ону, точка плавлення 220-223°C.

Мас-спектр (x_1) 371 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{23}H_{22}N_4O \cdot HCl$

C, 67.89, H, 5.70, N, 13.77

Знайдено C, 67.58, H 5.68, N, 13.59

Приклад 119 8-Етил-7-іміно-6-пиридин-4-іл-7,8-дигідропіrido[2,3-d]пиримідин-2-іл)-2-феніламін

Одержували з виходом 80% з 4-пиридилацетонітрилу та 4-етиламіно-2-феніламінопиримідин-5-карбальдегіду за методикою з прикладу 115.

Приклад 120 8-Етил-2-феніламіно-6-пиридин-4-іл-8Н-піrido[2,3-d]пиримідин-7-он

Одержували з виходом 60% з (8-етил-7-іміно-6-пиридин-4-іл-7,8-дигідропіrido[2,3-d]пиримідин-2-іл)-2-феніламіну згідно з методикою з прикладу 116, речовина розм'якшується при 230°C. Мас-спектр (x_1) 344 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{20}H_{17}N_5O \cdot HCl$

C, 63.24, H, 4.78, N, 18.44

Знайдено C, 63.92, H 4.70, N, 18.66

Приклад 121 8-Етил-7-іміно-6-нафталін-2-іл-7,8-дигідропіrido[2,3-d]пиримідин-2-іл)феніл-амін

До суспензії гідриду натрію (60%-на в мінеральному маслі, 27мг) в 5мл 2-етоксиетанолу додавали 2-нафтаלאцетонітрил (227мг, 1.36 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин при кімнатній температурі додавали 4-етиламіно-2-феніламінопиримідин-5-карбальдегід (300мг, 1.24 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 110°C протягом 1 години, в результаті чого одержували темно-коричневий розчин. Після охолодження розчин виливали в 30мл води, що викликало утворення осаду. Випалий осад відфільтровували і промивали водою. Технічний продукт піддавали очищенню за допомогою флеш-хроматографії, елюючи хлористим метиленом з 5% метилового спирту, а потім хлористим метиленом з 10% метилового спирту. Після концентрування фракцій, які містять продукт, одержували 400мг (82%) твердої жовтої речовини, яка

Була 8-етил-7-іміно-6-нафталін-2-іл-7,8-дигідропіrido[2,3-a]пиримідин-2-іл)феніламіном, точка плавлення 236-242°C.

Мас-спектр (x_1) 392 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{25}H_{21}N_5$

C, 76.70, H, 5.41, N, 17.89

Знайдено C, 75.58, H 5.49, N, 17.58

Приклад 122 8-Етил-6-нафталін-2-іл-2-феніламіно-8Н-піrido[2,3-d]пиримідин-7-он

(8-Етил-7-іміно-6-нафталін-2-іл-7,8-дигідропіrido[2,3-d]пиримідин-2-іл)-феніламін (150мг) додавали до 1 мл оцтового ангідриду і ки-

п'ятили протягом 2 хвилин. Реакційну суміш охолоджували і концентрували, в результаті одержуючи масло, яке кип'ятили з 10мл 6 н соляної кислоти протягом 10 хвилин. Реакційну суміш охолоджували і додавали 40мл води, що викликало випадіння осаду. Осад відфільтровували і промивали водою. Одержану тверду речовину висушували у вакуумному сушильному пристрої і одержували 8-етил-6-нафталін-2-іл-2-феніламіно-8Н-піrido[2,3-a]пиримідин-7-он, точка плавлення 254-256°C.

Мас-спектр (x_1) 393 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{25}H_{20}N_4O \cdot HCl$

C, 70.00, H, 4.94, N, 13.06

Знайдено C, 68.61, H 4.97, N, 12.83

Приклад 123 (6-Біфеніл-4-іл-8-етил-7-іміно-7,8-дигідропіrido[2,3-d]пиримідин-2-іл)феніламін

До суспензії гідриду натрію (60%-на в мінеральному маслі, 27мг) в 5мл 2-етоксиетанолу додавали 4-біфенілацетонітрил (263мг, 1.36 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин при кімнатній температурі додавали 4-етиламіно-2-феніламінопиримідин-5-карбосальдегід (300мг, 1.24 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 110°C протягом 1 години, в результаті одержували темно-коричневий розчин. Після охолодження розчин виливали у воду, що викликало випадіння осаду. Утворений осад відфільтровували і промивали водою. Технічний продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи хлористим метиленом з 5% метилового спирту, а потім хлористим метиленом з 10% метилового спирту. Концентрація фракцій, які містять продукт, приводила до 427мг (83%) (6-біфеніл-4-іл-8-етил-7-іміно-7,8-дигідротридо[2,3-d]пиримідин-2-іл)феніламіну, точка плавлення 245-249°C.

Мас-спектр (x_1) 418 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{27}H_{23}N_5$

C, 77.67, H, 5.55, N, 16.78

Знайдено C, 76.16, H 5.54, N, 16.36

Приклад 124 6-Біфеніл-4-іл-8-етил-2-феніламіно-8Н-піrido[2,3-d]пиримідин-7-он

Цю речовину одержували з (6-біфеніл-4-іл-8-етил-7-іміно-7,8-дигідропіrido[2,3-d]пиримідин-2-іл)феніламіну за методикою з прикладу 116, речовина розм'якшується при 235°C.

Мас-спектр (x_1) 419 (M^+)

Аналіз, обчислений для $C_{29}H_{22}N_4O \cdot HCl$

C, 71.28, H, 5.10, N, 13.32

Знайдено C, 69.22, H 5.10, N, 11.85

Сполуки формули I є цінними інгібіторами протеїн-тирозинкіназ і мають терапевтичну цінність як засоби протиклітинної проліферації для лікування проліферативних порушень. Ці сполуки є сильними інгібіторами однієї або більше протеїн-кіназ, ТФР, ФФР, ЕФР, вірусного src (vир-src) та клітинного src (кл-src). Сполуки згідно з винаходом придатні, таким чином, для лікування атеросклерозу, рестенозу та раку. Специфічні пухлини, які піддаються дії даних сполук, включають дрібноклітинний рак легень, як, наприклад, описаний в An. Rev. Respir. Dis., 142: 554-556 (1990), рак молочної залози людини, описаний в Cancer Research, 52: 4773-4778 (1992), низько диференційований рак сечового міхура людини типу, описаного в Cancer Research, 52: 1457-1462 (1992), колоректальний

рак людини, який обговорюється в J Clin Invest, 91 53-60 (1993) та в J Surg Res, 54 293-294 (1993)

Сполуки даного винаходу оцінювалися у стандартних дослідженнях, які використовуються для визначення інгібування тирозинкіназ. Досліди проводилися таким чином:

Очистка тирозинкінази рецептора епідермального фактора росту

Тирозинкіназу рецептора людського ЕФР виділяли з клітин епідермоїдного раку А431 такими способами. Клітини вирощували в бутілях, що обертаються, на 50% середовищі Голка в модифікації Дюльбекко та 50% живильному середовищі НАМ F-12 (Гібо), яке містить 10% сироватки з плодотелати. Приблизно 10^6 клітин були ліговані в двох об'ємах буфера, який містив 20мМ 2-(4N-[2-гідроксиметил]піперазин-1-іл)етансульфонову кислоту, рН 7.4, 5мМ 1,2-О-біс[(N,N-дикарбоксиметил)аміноетил]етипенгіколь, 1% тритону X-100, 10% гліцерину, 0.1мМ ортованадат натрію, 5мМ фторид натрію, 4мМ пірофосфат, 4мМ бензамід, 1мМ дитіотрепол, 80мкг/мл апротиніну, 40мкг/мл лейпептину та 1мМ фенілметилсульфонілфторид. Після центрифугування 25,000 x g протягом 10 хвилин супернатант врівноважували протягом 2 годин при 4°C з 10мл сефарози з аглютиніном з проростків пшениці, яку попередньо врівноважували з 50мМ N-2-гідроксиметилпіперазин-N-2-етансульфонову кислоту (ГЕПЕС), 10% гліцерином, 0.1% тритоном X-100 та 150мМ хлоридом натрію, рН 7.5 (буфер для врівноваження). Домішки білків вимивали із смоли за допомогою 1М хлористого натрію в буфері для врівноваження, фермент вимивали 0.5М N-ацетил-1-D-глюкозаміном в буфері для врівноваження.

Визначення значень IK_{50}

Досліди з ферментами для визначення значень IK_{50} проводили у загальному об'ємі 0.1мл, який містив 25мМ ГЕПЕС, рН 7.4, 5мМ хлористий магній, 2мМ хлористий марганець(2), 50мкМ ванадат натрію, 5-10нг тирозинкінази рецептора ЕФР, 200мкМ пептидний субстрат (Ac-Lys-His-Lys-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Ser-Ala-Tyr⁴⁷²-Glu-Glu-Val-NH₂, похідний від амінокислоти (показано, що Tyr⁴⁷² є одним з чотирьох залишків тирозину в PLC- γ , які фосфорилуються тирозинкіназою рецептора ЕФР (Wahl MI, та ін, J Biol Chem, 265 3944-3948 (1990)), та пептиди, похідні послідовності ферментів, які оточують цей сайт, є відмінними субстратами для ферменту), 10мкМ аденозин-5'-трифосфат, який містить [³²P]-аденозин-5'-трифосфат з радіоактивністю 1мкКі і проінкубований протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію припиняли при додаванні 2мл 75мМ фосфорної кислоти та пропусканні крізь круглий фільтр розміром 2.5см з фосфоцелюлози для зв'язування пептиду. Фільтр промивали 5 разів 75мМ фосфорною кислотою та розміщували у пробірці разом з 5мл сцинтиляційної рідини (фірми Редігель Бекман).

Випробування з тирозинкіназою рецепторів ТФР та ФФР

ДНК повної довжини для тирозинкіназ рецепторів мишачого ТФР- β та людського ФФР-1 (fig)

одержували від J Escobedo та готували, як описано в J Biol Chem, 262 1482-1487 (1991), були сконструйовані праймери полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації фрагменту ДНК, який кодує домен внутрішньоклітинної тирозинкінази. Фрагмент сполучали у вектор бакуловірусу, котрансформований з ДНК AcMNPV, і виділяли рекомбінантний вірус. Клітини комах SF9 інфікували цим вірусом для надекспресії білка і клітинний лізат був використаний для аналізу. Аналіз проводили в 96-коміркових планшетах

(100мкл/інкубація/комірка), умови були оптимізовані для виміру включення ³²P з ³²P-аденозин-5'-трифосфату в співполімерний з глутамат-тиозином субстрат. Якщо коротко, в кожному комірці додавали 82.5мкл буферу для інкубування, який містив 25мМ ГЕПЕС (рН 7.0), 150мМ хлористий натрій, 0.1% тритону X-100, 0.2мМ фенілметансульфонілфторид (ФМСФ), 0.2мМ ортованадат натрію, 10мМ хлористий марганець(2) та 750мкг/мл полі-(4.1)-глутамат-тиозину, а потім 2.5мкл інгібітора та 5мкл ферментного лізату (7.5мкг/мкл ТК ФФР або 6.0мкг/мкл ТК ТФР) для ініціювання реакції. Після інкубування протягом 10 хвилин при 25°C додавали в кожному комірці 10мкл ³²P-аденозин-5'-трифосфату (0.4мкКі та 50мкМ аденозин-5'-трифосфат) і проби інкубували ще 10 хвилин при 25°C. Реакцію припиняли шляхом додавання 100мкл 30%-ної трихлороцтової кислоти (ТХК), яка містила 20мМ пірофосфат натрію, та осадження речовини на фільтр із скловолокна (фірми Валлак). Фільтри промивали 3 рази 15%-ною ТХК, яка містила 100мМ пірофосфат натрію, а радіоактивність, яка залишалася на фільтрах, підраховували за допомогою пристрою (Валлак 1250) для зчитування бета-частинок з планшетів. Неспецифічну активність визначали як радіоактивність, яка утримувалася на фільтрах після інкубування проб тільки з буфером (без ферменту). Специфічна ферментативна активність визначалася як загальна активність (фермент і буфер) мінус неспецифічна активність. Концентрацію сполуки, яка викликала інгібування специфічної активності на 50% (IK_{50}), визначали на основі кривої інгібування.

Випробування кіназ BIP -SRC та КЛ -SRC

Кіназу вір -src та кл -src виділяли у чистому вигляді з клітинних лізатів комах, інфікованих бакуловірусом, використовуючи антипептидне моноклональне антитіло, направлене проти N-кінцевих амінокислот 2-17. Антитіло, ковалентне пов'язане з латексними кульками розміром 0.65мкм, додають до суспензії буферу для лізису клітин комах, яка складається з 150мМ хлориду натрію, 50мМ трипідроксиетиламінометану (трис), рН 7.5, 1мМ дитіотреполу, 1% НП-40, 2мМ (етилендіоксид)етилпентилтрил-тетраацтової кислоти, 1мМ ванадату натрію, 1мМ ФМСФ, 1мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину та апротиніну. Лізат клітин комах, який містить білок або кл -src, або вір -src, інкубують з цими кульками протягом 3-4 годин при 4°C при обертанні. У кінці інкубування лізату кульки тричі промивають у буфері для лізису, повторно суспендують у буфері для лізису, який містить 10% гліцерину, і заморожують.

Ці латексні кульки розморожують, тричі промивають у буфері для аналізу, який складається з

40 мМ тріс з рН 7.5, 5мМ хлористого магнію, і суспендують у цьому ж буфері. В 96-комірковий планшет фірми Мілліпор з основою у вигляді мембрани з полівінілідину (0.65мкм) додають компоненти реакції: 10мкл кульок з вір-*src* або кл-*src*, 10мкл субстрату у вигляді поліглутамат-тироzinу в концентрації 2.5мг/мл, 5мкМ аденозин-5'-трифосфат, який містить мічений ^{32}P аденозин-5'-трифосфат з радіоактивністю 0.2мкК, 5мкл диметилсульфоксиду, який містить інгібітори, або як розчинника для контролю і буфер для доведення кінцевого об'єму до 125мкл. Реакцію починають при кімнатній температурі при додаванні аденозин-5'-трифосфату і припиняють через 10 хвилин при додаванні 125мкл 30%-ної ТХК, 0.1М пірофосфату натрію протягом 5 хвилин при охолодженні льодом. Вміст планшету потім фільтрують, а комірки промивають двома аликвотами в 250мкл 15%-ної ТХК, 0.1М пірофосфатом. Фільтри піддають перфорації, проводять підрахунок у рідинному сцинтиляційному лічильнику і одержані дані досліджують на інгібіторну активність у порівнянні з відомим інгібітором, як, наприклад, ербстатин. Більш докладно цей спосіб описаний в J Med Chem, 37: 598-609 (1994).

Клітинна культура

Клітини гладкої мускулатури аорти паціюка (КГМАП) виділяли з торакальної аорти паціюків та експлантували за способом Россса, J Cell Biol, 30: 172-186 (1971). Клітини вирощували на середовищі Голка в модифікації Дюльбекко (DMC1, Гібко), яка містить 10% сироватки з плоду теляти (сироватка плоду корови, Хіклон, Логан, Юта), 1% глютаміну (Гібко) та 1% пеніциліну/стрептоміцину (Гібко). Клітини ідентифікували як клітини гладкої мускулатури за характером їх росту у вигляді "пагорбів і долин" і за флуоресцюючим забарвленням з моноклональним антитілом, специфічним до α -актину клітин гладкої мускулатури (Сігма). КГМАП були використані між пасажми 5 і 20 для всіх експериментів. Досліджувані сполуки готували в диметилсульфоксиді для досягнення консистенції у середовищі для ліків і для забезпечення розчинності сполуки. Одночасно з оцінкою досліджуваних сполук проводилися відповідні контрольні дослідні з диметилсульфоксидом.

Аналіз включення ^3H тимідину

КГМАП розміщували в 24-комірковий планшет (30,000 клітин/в комірку) в DMC1 з 10% сироватки плоду корови. Через 4 дні клітини зливалися і робилися нерухомими при інкубуванні у середовищі DMC1/G12 (Гібко), яка містила 0.2% сироватки плоду корови, ще протягом 2 днів. Синтез ДНК був індукований при інкубуванні клітин протягом 22 годин або з ТФР-BB, оФФР, або з сироваткою плоду корови разом з досліджуваною сполукою у середовищі (0.5 мл/в комірку) із заміною сироватки (DMC1/G12 + 1% CPSR-2 /контрольована в процесі сироватка для заміни-тип 2/ від фірми Сігма). Через 18 годин додавали ^3H тимідин, 0.25мкКі/в комірку. Через 4 години інкубування припиняли при видаленні радіоактивних середовищ, промиваючи клітини двічі 1 мл холодного забуференого фосфатом фізіологічного розчину, а потім промиваючи двічі холодною 5%-ною ТХК. Нерозчинну в кислоті фракцію лігували в 0.75мл 0.25 н. ідкого натру і

радіоактивність визначали за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника. Графічно визначали значення IK_{50} .

Аутофосфорильовання рецептора ТФР

КГМАП вирощували до злиття у чашках діаметром 100мм. Середовище для вирощування видаляли і замінювали безсироватковим середовищем і клітини інкубували при 37°C ще 24 години. Потім додавали досліджувані сполуки безпосередньо в середовище і клітини інкубували ще 2 години. Через 2 години додавали ТФР-BB до кінцевої концентрації 30нг/мл протягом 5 хвилин при 37°C для стимуляції аутофосфорильовання рецептора ТФР. Після обробки фактора росту середовище видаляли і клітини промивали холодним забуференим фосфатом фізіологічним розчином і відразу лізували з 1мл буферу для лізису (50мМ ГЕПЕС [рН 7.5], 150мМ хлористий натрій, 10% гліцерину, 1% тритону X-100, 1мМ етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТК), 1мМ етиленглікольтетраоцтова кислота, 50мМ фторид натрію, 1мМ ортованадат натрію, 30мМ п-нітрофенілфосфат, 10мМ пірофосфат натрію, 1мМ фенілметилсульфонілфторид, 10мкг/мл апротиніну та 10мкг/мл лейпептину). Лізати центрифугували при 10,000хg протягом 10 хвилин. Супернатанти інкубували з 10мкл кролячого антитіла проти рецептора людського ТФР типу АВ (1:1000) протягом 2 годин. Після інкубування додавали кульки з білка-А-сефарози протягом 2 годин з тривалим перемішуванням і імунні комплекси, зв'язані з кульками, промивали чотири рази 1мл промивного буфера для лізису. Імунні комплекси солюбілізували в 30мкл буфера Лімлі для проб і піддавали електрофорезу в поліакриламідних гелях з 4-20% додицилсульфату натрію. Після електрофорезу розділені білки переносили на нітроцелюлозу та імуноблотували з антисироваткою проти фосфотирозину. Після інкубування з ^{125}I -білком-А визначали рівні фосфорильованих за тирозином білків за допомогою аналізу зображення фосфору і смуги білка оцінювали кількісно шляхом денситометрії. Значення IK_{50} одержували, виходячи з денситометричних даних.

Аналіз трансплантованої пухлини

Деякі сполуки за винаходом (наприклад, сполуки з прикладів 54 та 80) підвищували тривалість життя тварин, інфікованих трансплантованими пухлинами. Для цього аналізу використовувалися гібридні миші F1. Миші одержують асцитну рідину або розведення тонко подрібненої пухлинної тканини в ізотонічному середовищі в день 0. Зразок інкуляту інкубують в середовищах з тьогліколятом для контролю мікроскопічного зараження пухлинного матеріалу. Після того, як усім піддослідним тваринам прищеплюють пухлини, тварин випадково знімають для випробування. Контрольні тварини одержують середовище для ліків, у той час як тварини, що піддаються лікуванню, одержують сполуку за винаходом, розчинену в середовищі, звичайно шляхом інфузії при зв'язуванні хвоста. Щоденно слідкують за розвитком гострої токсичності та іншими клінічними проявами у тварин. Щоденно перевіряють виживання для контрольної групи та групи, яка піддається лікуванню. Випробування звичайно триває 60 днів, після цього всіх тварин, які вижили, безболісно умертвляють.

У наведених далі таблицях I і II представлені біологічні дані для ряду сполук за винаходом, які аналізувалися при описаних вище випробуваннях

Таблиця I. Інгібування протеїн-тирозинкіназ

(IC₅₀ мкМ або % інгібування при 50 мкМ)

Приклад	TK рецептора ТФР	TK рецептора ФФР	TK ил-сгс	ЕФР-FL
1	2	3	4	5
7	42%	28%		
8	48,0	48,0		
9	35%	34%		
10	21,2	3,0	0,225	
12	4,87	1,32	0,262	5,6
13	2,56	6,20	0,29	88%
14	1,41	7,65	3,92	65%
15	5,18	6,79	4,22	
16	6,45	6,49	3,1	
17	16,5	56,7		
19	16%	20%		
20	27%	21,9		
21	8,85	1,97	0,963	93%
22	13%	17%		
23	16%	34%		
24	13%	16%		
26	11,3	19,8		
28	0%	0%		
29	32%	17,2		
30	0,98	0,54	0,155	77%
31	1,2	0,46	100%	100%
32	0,875	0,737	33%	100%
33	1,84	0,426	0,89	95%
34	2,73	1,2	0,037	2,9
35	3,57	1,91	0,34	1,2
36	7,53	1,45	0,56	
37	33%	29%	33%	42%
38	1,09	0,23	0,003	8,7
39	19%	5,5	26%	24%

Таблица I. (продолжения)

1	2	3	4	5
40	3,22	1,45		
41	16%	0%	12%	52%
42	4,49	0,8	0,588	82%
43	5,35	1,35	0,325	67%
44	2,09	0,88	1,57	64%
45	5,68	4,04	2,39	85%
46	17,6	18,1		
47	5,98	1,26	38%	70%
48	17,9	19,6	2,54	64%
49	4,65	4,01	0,813	61%
50	7,31	4,17	3,24	59%
51	7,16	8,03	1,57	55%
52	5,36	3,81	1,05	46%
53	20%	45%	15%	0,85
54	0,231	0,84	0,024	0,078
55	1,8	2,20	0,059	0,308
56	1,68	3,01	0,070	
57	0,44	0,646	0,050	0,089
58	0,071	0,159	0,023	0,119
59	0,853	0,201	0,12	0,21
60	9,38	6,52	1,64	
61	26,5	8,6	64%	
62	0,736	0,435	0,365	1,0
63	1,01	1,05	0,033	0,14
64	0,546	0,403	0,020	0,065
67	31%	27%		
68	29%	12,5		
69	0,593	0,214	0,079	0,12
70	0,475	0,109	0,070	
71	1,14	3,46	6,0	0,54
72	0,259	0,365	0,052	0,033
73	1,3	0,45	0,037	0,16
74	0,76	0,277	0,079	0,13

Таблица I. (продовження)

1	2	3	4	5
75	0,353	0,141	0%	0,021
76	2,38	0,466	33%	0,3
77	1,11	0,124	0,019	0,094
78	1,69	0,143	46%	0,097
79	0,102	0,172	0,044	0,11
80	0,105	0,045	0,006	0,033
81	0,743	0,279	94%	4,5
82	0,14	0,122	0,004	
83	1,18	0,333	0,019	0,059
84	0,39	0,25	0,023	0,63
85	0,37	0,56	0,013	1,32
86	0,07	0,061	0,009	0,13
87	0,35	0,17	0,020	0,14
88	38,0	69,0	0,095	
89	1,48	1,49	0,014	
90	0,14	0,11	0,006	0,15
93	0,076	0,087	0,009	0,25
102	0,355	28%		
103	0,15	1,06		
104	0,373	58,0		
106	1,23	0,415		
107	43%	9,24	52%	
108	5,05	1,19	0,138	87%
109	9,29	3,37	0,240	0,062
110	25%	20,3	17,19	64%
111	3,15	1,5	0,041	1,4
112	11,2	9,1	1,16	19%
113	1,76	0,97	87%	6,7
114	5,17	3,31	1,09	3,2
115	0,17	0,097		
116	0,152	1,96	1,38	0,18
117	38,0	0,8		
118	12%	29%	0%	

Таблица I. (продовження)

1	2	3	4	5
120	1,33	2%	29%	
121	44%	29,0		
122	33,0	20,0		
123	24%	26%		
124	38%	15%	11%	

Таблица II. Анализи клонин (IC₅₀ = мкМ)

Приклад	Інгибування аутофосфорилування стимульованого ТФР рецептора в клітинах гладкої мускулатури аорти пацюка
12	9,4
54	0,016
55	0,06
58	0,013
60	0,026

Сполуки за винаходом оцінювалися у випробуваннях, в яких використовувалися клітини різних аденокарцином ободової кишки людини. Три такі лінії клітин людини були ідентифіковані як HCT-8, SW-620 та HT-29. В типовому аналізі клітини суспендуються в 0.3% напіврідкому агарі, який містить сполуку за винаходом у різних концентраціях, і розміщують в шестикоміркові планшети, кожний планшет містить блок з 1% агару. Планшети з клітинами інкубують при 37°C в інкубаторі з вологим двоокисом вуглецю (5%) звичайно протягом 2 тижнів. В кінці періоду інкубування колонії клітин детектують при забарвленні комірок п-йоднотетразолієм фіолетовим в концентрації 1мг/мл. Клітини підраховують на оптичному лічильнику колоній. Концентрація випробуваної речовини, яка потребується для інкубування утворення клітинних колоній на 50% відносно контрольованих планшетів, які не містять випробуваної речовини, реєструється як IK_{50} . Величини IK_{50} для деяких сполук за винаходом, які діють проти клітин аденокарциноми ободової кишки людини, наведені в таблиці III.

Таблиця III. Інгибування колоніями аденокарциноми IK_{50} (мкМ)

Сполука прикладу	HCT-8	SW-620	HT-29
№			
38	3.15		
54	0.52	0.14	0.49
55	0.11	0.12	0.43
56		1.1	
57	0.25	0.52	0.74
58	0.17	0.13	0.36
63	1.0		
69			1.11
70			8.9

Як зазначалося вище, сполуки формули I є придатними для лікування раку та інших проліферативних хвороб, таких як псоріаз, рестеноз та атеросклероз.

Сполуки даного винаходу є особливо придатними для лікування рестенозу, викликаного балонною ангіопластикою закупорених артерій. Рестеноз зустрічається у 40% людей, які пройшли ангіопластику закальцізованих артерій, і він являє собою важливу проблему, пов'язану з формою лікування пацієнтів, які страждають від такої серцевої хвороби. Сполуки даного винаходу демонструють високу активність при проведенні стандартних тестів, таких як ті, що описані нижче.

Балонна ангіопластика сонних артерій пацієнтів

Самців пацієнтів (лінії Sprague-Dawley) з масою 350-450г розділяють на 2 групи обробки. 1 група пацієнтів (n=10) одержують ліки (100мг/кг) перорально, двічі на день, а друга група одержує середовище для ліків (2мл/кг перорально, двічі на день (n=10)). Всі тварини піддавалися обробці протягом двох днів до оперативного втручання і продовжували одержувати ліки після хірургічного втручання до їх смерті.

Хірургічне введення балону в сонні артерії пацієнтів здійснювали у відповідності із таким протоколом. Пацієнтів піддавали анестезії телазолом (0.1мл/100 г внутрішньом'язово) і сонну артерію оголювали, роблячи розріз спереду по середній

лінії ший. Сонну артерію ізолювали на розгалуженні внутрішньої та зовнішньої сонних артерій. Катетер 2F для емболектонії вставляли у зовнішню сонну артерію і пересували вниз по загальній сонній артерії до рівня дуги аорти. Балон роздували і катетер тягнули назад до місця входу, а потім випускали повітря. Ця процедура повторюється ще два рази. Катетер для емболектонії потім видаляли і зовнішню сонну артерію перев'язували, залишаючи інтактною течію через внутрішню сонну артерію. Хірургічні розрізи закривали і тварину залишали, щоб вона опритомніла після анестезії перед її поверненням у власну клітку.

Через різні проміжки часу тварин після хірургічного втручання безболісно умертвляли при вдиханні вуглекислого газу, а сонну артерію фіксували перфузією і готували для гістологічного дослідження. Морфологічне визначення розмірів ушкодження здійснювали шляхом виміру площі інтими сонної артерії, вираженої у вигляді відношення середніх значень для окремих тварин. Готували до 16 зрізів для кожної тварини, щоб одержати єдине уявлення про розміри ушкодження вниз по довжині сонної артерії. Кількісну оцінку площ поперечних зрізів кровоносних судин здійснювали з використанням програми аналізу зображення фірми Принстон Гамма Тек (Прінстон, штат Нью-Джерсі).

Із сполук за даним винаходом можна одержати велику різноманітність готових лікарських форм для орального та парентерального введення, включаючи черезшкірне і ректальне введення. Спеціалістам в даній області варто усвідомлювати, що наступні дозовані форми можуть включати як активний компонент або сполуку формули I, або відповідну фармацевтично прийнятну сіль або сольват сполуки формули I.

Наступним втіленням даного винаходу є фармацевтична форма, яка включає сполуку формули I разом з фармацевтично прийнятним для неї носієм, розріджувачем або ексципієнтом. Для приготування фармацевтичних композицій із сполуками даного винаходу фармацевтично прийнятні носії можуть бути або твердими, або рідкими. Тверді готові лікарські форми включають порошки, таблетки, пілюлі, желатинові капсули, крохмальні облатки, супозиториї та гранули, які легко диспергуються. Твердим носієм може бути одна або декілька речовин, які можуть також служити розріджувачами, смаковими речовинами, зв'язуючими речовинами, запобігачами засобами, засобами, дезінтегруючими таблетки, або інкапсулюючою речовиною.

В порошках носієм є тонкоподрібнена тверда речовина, як, наприклад, тальк або крохмаль, яка присутня у суміші з тонкоподрібненим активним компонентом.

В таблетках активний компонент змішаний з носієм, який має необхідні зв'язуючі властивості, в прийнятних пропорціях і спресований в бажану форму бажаного розміру.

Готові форми за даним винаходом переважно містять приблизно від 5% до приблизно 70% або більше активної сполуки. Прийнятні носії включають карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактозу, пектин, декстрин, крохмаль, желатин,

трагакант, метилцелюлозу, натрійкарбоксиметилцелюлозу, низькоплавкий віск, масло какао та ім подібні. Бажаною формою для орального використання є капсули, які включають поєднання активного компонента разом з інкапсулюючою речовиною в якості носія, що забезпечує одержання капсули, в якій активний компонент з або без інших носіїв оточений носієм, який таким чином знаходиться з ним у поєднанні. Подібним чином такі форми включають крохмальні облатки і таблетки у вигляді пастилок. Таблетки, порошки, капсули, пілюлі, крохмальні облатки та таблетки у вигляді пастилок можуть бути використані як тверді готові лікарські форми, придатні для орального введення.

Для приготування супозиторіїв спочатку плавлять низькоплавкий віск, як, наприклад, суміш гліцеридів жирних кислот або масло какао, і активний компонент диспергують там до гомогенності, наприклад, при перемішуванні. Розплавлену гомогенну суміш потім виливають у форми прийнятної розміру, залишають охолоджуватися, при цьому все твердіє.

Рідкі готові форми включають розчини, суспензії та емульсії, наприклад, водні розчини або розчини у воді та пропіленгліколі. Для парентеральних ін'єкцій готують рідкі лікарські форми у вигляді розчину у водному поліетиленгліколі, ізотонічному фізіологічному розчині, 5% розчині глюкози у воді та ім подібних розчинниках.

Водні розчини, придатні для орального використання, можуть бути одержані при розчиненні активного компонента у воді і додаванні, якщо це бажано, прийнятних забарвлюючих речовин, смакових речовин, стабілізуючих та згущуючих речовин.

Водні суспензії, придатні для орального використання, можуть бути одержані при диспергуванні тонкоподрібненого активного компонента у воді з в'язкою речовиною, як, наприклад, природні або синтетичні смолисті речовини, смоли, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза та інші добре відомі суспендуючі засоби.

Лікарські форми також включають тверді форми, які передбачається перетворити відразу перед використанням у рідкі форми для орального введення. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії та емульсії. Ці препарати можуть містити додатково до активного компонента забарвлюючі речовини, смакові речовини, стабілізатори, буфери, неприродні та природні підсопуджувачі, диспергуючі речовини, згущувачі, солюбілізуючі засоби та ім подібні речовини. Воски, полімери, мікрочастинки та ім подібні матеріали можуть бути використані для одержання дозованих форм з підтримуючим вивільненням. Також можуть бути використані осмотичні насоси для забезпечення однорідності активної сполуки протягом тривалого періоду.

Надається перевага фармацевтичним препаратам за винаходом є переважаними у формі з разовим дозуванням. В такій формі препарат представлений в разових дозах, які містять прийнятні кількості активного компонента. Форма у вигляді разового дозування може являти собою упакований препарат, упаковка містить дискретні

кількості препарату, як, наприклад, таблетки в упаковці та порошки в пляшечках та ампулах. Також форма з разовим дозуванням може бути представлена капсулами, таблеткою, крохмальною облаткою або таблеткою у вигляді пастилки або вона може являти собою прийнятне число будь-яких з них в упакованому вигляді.

Терапевтичне ефективна доза сполуки формули I звичайно становить від 1 мг до близько 100 мг/кг маси тіла на день. Типові дози для дорослих становлять приблизно від 50 до 800 мг на день. Кількість активного компонента в препараті, який являє собою разову дозу, може змінюватися або бути доведеною приблизно від 0,5 мг до 100 мг у відповідності з конкретним застосуванням та ефективністю активного компонента. Композиція може, якщо це бажано, також містити інші сумісні терапевтичні засоби. Суб'єкту при необхідності проведення лікування сполукою формули I буде введене дозування від приблизно 1 до приблизно 500 мг на день або за один прийом, або у вигляді декількох прийомів за період, який становить 24 години.

Приклад 125

Фармацевтичне готову форму у вигляді твердих желатинових капсул для орального введення одержують з використанням таких інгредієнтів

	Кількість (мг/в капсулі)
Активна сполука	250
Порошок крохмалю	200
Стеарат магнію	10
Усього	460 мг

Вищезгадані інгредієнти змішують і розміщують в тверді желатинові капсули в кількості 460 мг в капсулу. Типовим активним інгредієнтом є 6-(2-метил-1-нафтил)-7-іміно-8-ізопроптіл-7,8-дигідропіридо[2,3-d]тримідин-2-іамін. Цю суміш вводять від 2 до 4 разів на день для лікування рестенозу після хірургічного втручання.

Приклад 126 Технологія приготування суспензії для орального введення

Інгредієнт	Кількість
2-(Циклопропіламіно)-6-(2-бром-4-метокси-5-етилтіофеніл)-8-н-гексилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он	500 мг
Розчин сорбіту (70%, харчової якості)	40 мл
Бензоат натрію	150 мг
Сахарин	10 мг
Смакова речовина з ароматом вишні	50 мг
Дистильована вода, скільки потрібно до	100 мл

Розчин сорбіту додають до 40 мл дистильованої води і в цьому розчині суспендують піридопіримідин. Додають сахарин, бензоат натрію та смакову речовину і все розчиняють. Об'єм доводять до 100 мл дистильованою водою. Кожний мілілітр сиропу містить 5 мг активного інгредієнту.

Приклад 127 Таблетки з вмістом 60 мг активного інгредієнта в кожній

Активний інгредієнт	60 мг
---------------------	-------

Крохмаль	45 мг
Мікрокристалічна целюлоза	35мг
Полівінілпіролідон (у вигляді 10% розчину у воді)	4мг
Натрійкарбоксиметил-крохмаль	4 5мг
Стеарат магнію	0 5мг
Тальк	1 0мг
Усього	150мг

Активні інгредієнти, крохмаль і целюлозу просіюють крізь сито №45 меш (за стандартами США) і ретельно перемішують. Розчин полівінілпіролідону змішують з одержаними порошками і потім просіюють крізь сито №14 меш. Гранули висушують при 50°C-60°C і просіюють крізь сито №18 меш. Натрій-карбоксиметил-крохмаль, стеарат магнію і тальк, попередньо просіяні крізь сито №60 меш, потім додають до гранул, які після змішування пресують на таблетувальній машині для одержання таблеток, масою 150мг кожна.

Типовим активним інгредієнтом, який використовується для зазначеного вище препарату, є сполука з прикладу 12.

Приклад128

Парентеральну композицію, прийнятну для введення шляхом ін'єкції, готують при розчиненні 100мг 2-аміно-6-(2,6-дихлорфеніл)-7-тіоксопіrido[2,3-d]шримідину в 250мл 0.9% розчину хлористого натрію у воді і доведенні рН розчину до близько 7.0. Ця лікарська форма добре підходить для лікування раку молочної залози.

Приклад129 Приготування супозиторіїв

Суміш 500мг 2-метилсульфаніл-6-(2,6-дихлорфеніл)піrido[2,3-d]тримідин-7(8H)-ону та 1500мг масла-какао перемішують до однорідного стану при 60°C. Суміш охолоджують до 24°C в конічних формах. Кожний супозиторій важить близько 2г і може бути введений від одного до двох разів щоденно для лікування бактеріальних інфекцій.

Приклад130 Лікарський препарат для місцевого застосування

Інгредієнт	Кількість (мг)
2-Ацетамідо-6-(2-нафтил)-8-етилпіrido[2,3-d]тримідин-7(8H)-он	20
Пропіленгліколь	100
Білий вазелін	500
Цетарилловий спирт	50
Гліцерипстеарат	100
ПЕГ 100 стеарат	100
Цетеф-20	50
Первинний кислий фосфат натрію	80
Усього	1000

ПРИКЛАД 131

Препарат з повільним вивільненням

П'ятсот міліграмів хлоргідрату 6-(2,6-дихлорфеніл)-2-[4-(2-діетиламіно-етокси)-феніламіно]-8-метокси-8H-гаридо[2,3-d]піримідин-7-ону вводили в таблетку з осмотичним насосом і вводили орально для лікування та попередження рестенозу.