



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80578

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 3/04

A61P 3/10

A61P 9/10

A61P 9/12

A61P 19/02

A61P 35/00

C07D 471/04

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

(54) СПОЛУКИ ПІРИДОПІРИМІДИНОНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЇХ МІСТИТЬ

1

2

(21) а200505315

(22) 04.11.2003

(24) 10.10.2007

(86) PCT/FR03/03274, 04.11.2003

(31) 02/13804

(32) 05.11.2002

(33) FR

(72) РАУЛЬ СІЛЬВЕН, ЛАНЦЕЛОТ ЖАН-ШАРЛЬ,
КОПП МАРИНА, КЕНЬЯР ДАНІЕЛЬ-ЕНРІ,
ПФЕЙФЕР БРЮНО, РЕНАР ПЬЕР

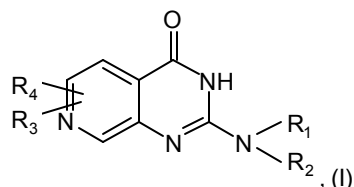
(73) LE LABORATOIRE SERVIER

(56) US 6060477 A
WO 98 05661 A

J.H. MAGURE: "The Synthesis of a Pyrido (3,4-d)pyrimidine Analog of Pteric Acid" J. HET. CHEM., vol. 16, 1979, pages 133-136, XP002233960 Composes 9 et 12, p. 134, col. de droite, fin du 2nd paragraphe

WO 9802438 A
US 6313292 B1

(57) 1. Сполуки формули (I)



де

R₁ і R₂, які можуть бути однаковими або відрізнятись, являють собою атом водню або алкільну групу або разом з атомом азоту, який несе їх, утворюють гетероцикл,R₃ являє собою атом галогену, алкоксигрупу, необов'язково заміщену арильну групу або групу NR'₁R'₂, де R'₁ і R'₂, які можуть бути однаковими або відрізнятись, являють собою атом водню або

алкільну групу або разом з атомом азоту, який несе їх, утворюють гетероцикл,

R₄ являє собою атом водню або групу NR''₁R''₂, де R''₁ і R''₂, які можуть бути однаковими або відрізнятись, являють собою атом водню або алкільну групу або разом з атомом азоту, який несе їх, утворюють гетероцикл, їх енантіомери, діастереоізомери, таутомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, повинно бути зрозумілим, що:

- термін "алкіль" означає лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг від 1 до 8 атомів вуглецю,

- термін "алкокси" означає алкілоксигрупу, де алкільний ланцюг є лінійним або розгалуженим і містить від 1 до 8 атомів вуглецю,

- термін "арил" означає фенільну або нафтильну групу,

- термін "гетероцикл" означає моно- або біциклічну систему, яка містить від 5 до 11 атомів вуглецю і може містити, в доповнення до атома азоту, з яким R₁R₂, R'₁R'₂ або R''₁R''₂ зв'язані, один або два додаткові гетероатоми, вибрані з кисню, сірки і азоту, є можливим для гетероциклічної системи бути заміщеною однією, двома або трьома алкільними групами,

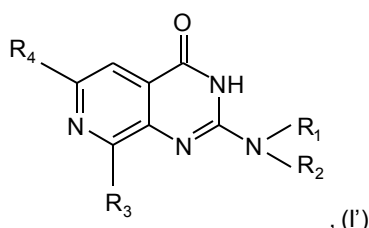
- термін "заміщений", пов'язаний з арильною групою, вказує, що фенільна або нафтильна група заміщується однією, двома або трьома однаковими або різними групами, вибраними з атомів галогену і алкільної, алкокси, полігалоалкільної і гідроксигруп, "полігалоалкіль", як повинно бути зрозумілим, є лінійним або розгалуженим вуглецевим ланцюгом, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю і від 1 до 7 атомів галогену.

2. Сполуки формули (I') за п. 1

(13) C2

(11) 80578

(19) UA



їх енантіомери, діастереоізомери, туатомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

3. Сполуки формули (I) за п. 1, де NR_1R_2 являє собою групу NH_2 , ди-п-пропіламіногрупу або також групу морфоліну, їх енантіомери, діастереоізомери, туатомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

4. Сполуки формули (I') за п. 2, де NR_1R_2 являє собою групу NH_2 , ди-п-пропіламіногрупу або також групу морфоліну, їх енантіомери, діастереоізомери, туатомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

5. Сполуки формули (I) за п. 1 або 3, де R_3 являє собою 3,4-диметоксифеніл, 3,5-диметилморфолін, тіоморфолін, азепін, пергідрохінолін або групу піролідину чи атом хлору, їх енантіомери, діастереоізомери, туатомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

6. Сполуки формули (I') за п. 2 або 4, де R_3 являє собою 3,4-диметоксифеніл, 3,5-диметилморфолін, тіоморфолін, азепін, пергідрохінолін або групу піролідину чи атом хлору, їх енантіомери, діастереоізомери, туатомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

7. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1, 3 і 5, де R_4 являє собою атом водню або групу морфоліну чи азепіну, їх енантіомери, діастереоізомери, туатомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

8. Сполуки формули (I') за будь-яким з пп. 2, 4 і 6, де R_4 являє собою атом водню або групу морфоліну чи азепіну, їх енантіомери, діастереоізомери, туатомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

9. Сполука за п 1, вибрана з:

2-(дипропіламіно)-8-(4-тіоморфолініл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону,
8-(1-азоканіл)-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону,

8-((4 α ,8 α))-оксагідро-1(2H)-хіноліл)-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону,

8-((4 α ,8 α))-оксагідро-1(2H)-хіноліл)-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону,
6,8-ді(1-азепаніл)-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону,
8-(1-азепаніл)-2-(дипропіламіно)-6-(4-морфолініл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону,
8-(1-азепаніл)-2,6-ди(4-морфолініл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону,
2-аміно-8-[(3 α ,5 β)]-3,5-диметилморфолініл]піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону,

2-аміно-8-[(3 α ,5 α)]-3,5-диметилморфолініл]піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону,

8-[(3 α ,5 β)]-3,5-диметилморфолініл]-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону,

8-[(3 α ,5 α)]-3,5-диметилморфолініл]-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону,

8-[(3 α ,5 α)]-3,5-диметилморфолініл]-2-(4-морфолініл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону,

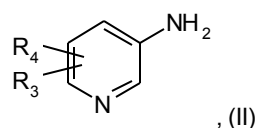
2-аміно-8-(1-азепаніл)-6-(4-морфолініл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону,

8-хлор-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону,

2-(дипропіламіно)-8-(1-піролідиніл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону і

8-(3,4-диметоксифеніл)-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону, їх таутомери і їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою.

10. Спосіб одержання сполук формули (I), який **відрізняється** тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II):

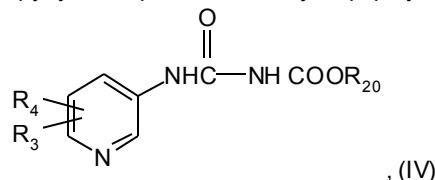


де

R_3 і R_4 є такими ж, як визначено для формули (I), яку конденсують зі сполукою формули (III):

$\text{S}=\text{C}=\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{20}$ (III),

де R_{20} являє собою алкільну або ариалкільну групу, з одержанням сполуки формули (IV):



де

R_3 , R_4 і R_{20} є такими ж, як визначено вище, сполуку формули (IV) конденсують у присутності металевої солі з аміном (V):

HNR_1R_2 (V),

де

R_1 і R_2 є такими ж, як визначено для формули (I), з одержанням сполуки формули (I),

- яка може бути, де придатно, очищена відповідно до звичайного способу очищення,
 - яку розділяють, де придатно, на її стереоізомери відповідно до звичайної техніки розділення,
 - яку перетворюють, якщо бажано, в її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

11. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку за будь-яким з пп. 1-9, одну або в поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятним, інертним, нетоксичним ексципієнтом або носієм.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка містить щонайменше один активний інгредієнт за будь-яким з пп. 1-9, для застосування при одержанні ліків для лікування або запобігання раку, неінсулінзалежних діабетів типу II, ожиріння, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії і серцево-судинних ускладнень внаслідок цього, артрозу, артеріального підвищеного кров'яного тиску.

13. Фармацевтична композиція за п. 11, яка містить щонайменше один активний інгредієнт за будь-яким з пп. 1-9, для застосування при одержанні ліків для лікування або запобігання діабетів типу II і серцево-судинних ускладнень внаслідок цього.

14. Фармацевтична композиція за п. 11, яка містить щонайменше один активний інгредієнт за будь-яким з пп. 1-9, для застосування при одержанні ліків для лікування або запобігання раку.

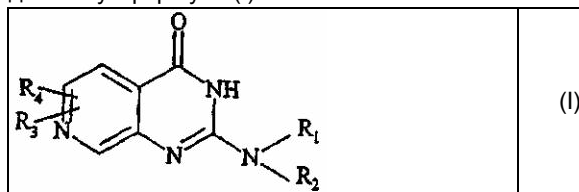
15. Фармацевтична композиція за п. 11, яка містить щонайменше один активний інгредієнт за будь-яким з пп. 1-9, для застосування при одержанні ліків для лікування артрозу.

16. Фармацевтична композиція за п. 11, яка містить щонайменше один активний інгредієнт за будь-яким з пп. 1-9, для застосування при одержанні ліків для лікування артеріального підвищеного кров'яного тиску.

Даний винахід відноситься до нових сполук придиопіримідинону, до способу їх одержання і до фармацевтичних композицій, які їх містять.

Сполуки даного винаходу є новими і володіють цінними модуляторними властивостями відносно панелі кіназ, що робить їх корисними у лікуванні численних типів розладів, серед яких можуть бути згадані, без будь-якого обмеження: рак, артроз, діабет, ожиріння, підвищений кров'яний тиск і т.д. На додаток, вони є цілком нетоксичними. Крім того, як ми знаємо, це сімейство сполук є цілком новим і активність, яку ми відкрили в них, не була згадана для структурно закритих сполук.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до сполук формули (I):



де:

- R_1 і R_2 , які можуть бути однаковими або відрізнятись, являють собою атом водню або алкільну групу або разом з атомом азоту, який несе їх, утворюють гетероцикл,

- R_3 являє собою атом галогену, алкокси групу, необов'язково заміщену арильну групу або групу $NR'_1R'_2$, де R'_1 і R'_2 , які можуть бути однаковими або відрізнятись, являють собою атом водню або алкільну групу або разом з атомом азоту, який несе їх, утворюють гетероцикл,

- R_4 являє собою атом водню або групу $NR''_1R''_2$, де R''_1 і R''_2 , які можуть бути однаковими або відрізнятись, являють собою атом водню або алкільну групу або разом з атомом азоту, який несе їх, утворюють гетероцикл,

до їх енантіомерів, діастереоізомерів, таутомерів, а також до їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, повинно бути зрозумілим, що:

- термін "алкіл" означає лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг від 1 до 8 атомів вуглецю,

- термін "алкокси" означає алкілокси групу, де алкільний ланцюг є лінійним або розгалуженим і містить від 1 до 8 атомів вуглецю,

- термін "арил" означає фенільну або нафтильну групу,

- термін "гетероцикл" означає моно- або біциклічну систему, яка містить від 5 до 11 атомів вуглецю і який може містити, в доповнення до атома азоту, з яким R_1R_2 , $R'_1R'_2$ або $R''_1R''_2$ зв'язані, один або два додаткові гетероатоми, вибрані з кисню, сірки і азоту, є можливим для гетероциклічної системи бути заміщеною однією, двома або трьома алкільними групами,

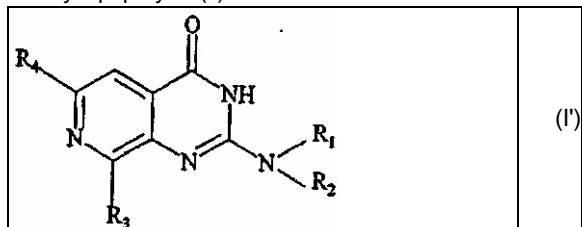
- термін "заміщений", пов'язаний з арильною групою, вказує, що фенільна або нафтильна група заміщується однією, двома або трьома однаковими або різними групами, вибраними з атомів галогену і алкільної, алкокси, полігалокільної і гідрокси груп, "полігалолкіл", який як повинно бути зрозумілим, є лінійним або розгалуженим вуглецевим ланцюгом від 1 до 3 атомів вуглецю і від 1 до 7 атомів галогену.

Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфонова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, малінова кислота, янтарна кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота,

метансульфонова кислота, камфорна кислота і т.д.

Серед фармацевтично прийнятних основ можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін і т.д.

Переважає втілення винаходу відноситься до сполук формули (I):



до їх енантіомерів, діастереоізомерів, туатомерів, а також до адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Інше переважне втілення винаходу відноситься до сполук, де NR₁R₂ являє собою групу NH₂, ди-п-пропіламін групу або також групу морфоліну, до їх енантіомерів, діастереоізомерів, туатомерів, а також до адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Переважними сполуками даного є ті, де R₃ являє собою 3,4-диметоксифеніл, 3,5-диметилморфолін, тіоморфолін, азепін, пергідрохінолін або групу піролідину або атом хлору, їх енантіомери, діастереоізомери, туатомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

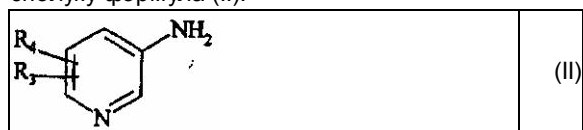
Інше переважне втілення даного винаходу відноситься до сполук, де R₄ являє собою атом водню або групу морфоліну або азепіну, до їх енантіомерів, діастереоізомерів, туатомерів, а також до адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Серед переважним сполук даного винаходу можуть бути згадані:

2-(дипропіламіно)-8-(4-тіоморфолініл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, 8-(1-азоканіл)-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, 8-((4α,8α)-оксагідро-1(2H)-хінолін)-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, 8-((4αβ,8α)-оксагідро-1(2H)-хінолін)-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, 6,8-ди(1-азепаніл)-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, 8-(1-азепаніл)-2-(дипропіламіно)-6-(4-морфолініл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, 8-(1-азепаніл)-2,6-ди(4-морфолініл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, 2-аміно-8-[(3α,5β)-3,5-диметилморфолініл]піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, 2-аміно-8-[(3α,5α)-3,5-диметилморфолініл]піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, 8-[(3α,5β)-3,5-диметилморфолініл]-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он,

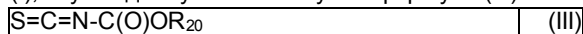
8-[(3α,5α)-3,5-диметилморфолініл]-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, 8-[(3α,5α)-3,5-диметилморфолініл]-2-(4-морфолініл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, 2-аміно-8-(1-азепаніл)-6-(4-морфолініл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, 8-хлор-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, 2-(дипропіламіно)-8-(1-піролідиніл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, і 8-(3,4-диметоксифеніл)-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, їх тауомери і їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою.

Винахід відноситься також до способу одержання сполук формули (I), який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II):

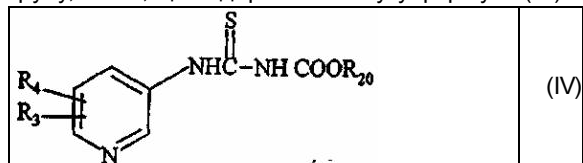


де:

R₃ і R₄ є такими ж, як визначено для формули (I), яку конденсують зі сполукою формули (III):

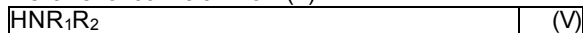


де R₂₀ являє собою алکیلну або арилалکیلну групу, з тим, щоб одержати сполуку формули (IV):



де:

R₃, R₄ і R₂₀ є такими ж, як визначено вище, сполуку формули (IV) конденсують у присутності металевої солі з аміном (V):



де:

R₁ і R₂ є такими ж, як визначено для формули (I), з тим, щоб одержати сполуку формули (I),

- яка може бути, де придатне, очищена відповідно до звичайного способу очищення,

- яку розділяють, де придатне, на її стереоізомери відповідно до звичайної техніки розділення,

- яку перетворюють, якщо бажано, в її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою,

повинно бути зрозумілим, що:

- в будь-який момент, який вважається придатним, в ході способу, описаного вище, аміно або алкіламіно група(и) вихідного реактиву (II) може бути захищена і потім, після конденсації, для неї може бути знятий захист для потреб синтезу,

- реактиви (II) розкриті в літературі, або їх одержують відповідно до відомих методик, які описуються в літературі.

Сполуки винаходу досліджували відносно групи кіназ, відносно яких вони виявляли відмінну активність. Ця активність зазвичай специфічна до конкретного типу кіназ, тип змінюється як функція структури сполуки формули (I).

Залежно від типу кінази, відносно якого сполука даного винаходу є активною, очікується, що вона має відмінну активність при різних типах раку, при метаболічних розладах і, більш конкретно, при лікуванні або профілактиці гіперглікемій, дисліпідемій, таких як гіперхолестеринемія і гіперліпідемія, а також при лікуванні інсуліннезалежних діабетів типу II, ожиріння і ускладнень діабетів, особливо у серцево-судинній ділянці, або також при запалювальних розладах, таких як артроз або, нарешті, при серцево-судинних розладах, непов'язаних з діабетом, таких як артеріальний підвищений кров'яний тиск. Крім того, той факт, що сполуки за даним винаходом є цілком нетоксичними, робить їх незаперечно цінними для терапевтичного застосування.

Даний винахід має відношення також до фармацевтичних композицій, які містять як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку формули (I), одну або в поєднанні з одним або більше інертним, нетоксичним, фармацевтично прийнятним ексципієнтом або носієм.

Серед фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу можуть бути згадані більш конкретно ті, які придатні для орального, парентерального і назального введення, таблетки або драже, під'язикові таблетки, желатинові капсули, коржіки, супозиторії, креми, мазі і шкірні гелі і т.д.

Корисне дозування змінюється відповідно до віку і ваги пацієнта, природи і тяжкості розладу і шляху введення, який може бути оральним, назальним, ректальним або парентеральним. Взагалі, одинична доза знаходиться в діапазоні від 0,01 до 500мг за 24 години, для лікування за 1-3 введення.

Наступні приклади ілюструють винахід без обмеження його жодним чином. Структури сполук, які описуються, були підтверджені звичайними спектроскопічною і спектрометричною техніками.

Вихідні матеріали, які використовуються, являють собою відомі продукти або їх одержують відповідно до відомих методик.

(4aα,8aα) сполука, як повинно бути зрозумілим, означає сполуку, де релевантне кільцеве з'єднання є цис конфігурації.

(3aα,5aα) сполука, як повинно бути зрозумілим, означає сполуку, де релевантне кільцеве з'єднання є цис конфігурації.

(4aα,8aα) сполука, як повинно бути зрозумілим, означає сполуку, де релевантне кільцеве з'єднання є транс конфігурації.

(3aα,5aα) сполука, як повинно бути зрозумілим, означає сполуку, де релевантне кільцеве з'єднання є транс конфігурації.

Приклад 1: 8-(1-Азоканіл)-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Суміш 0,02мол (4,10г) 3-аміно-2-азоканопіридину і 0,02мол етоксикарбоніл ізотіоціанату перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин в 100мл ДМФ, за допомогою чого одержують тіосечовину формули (IV), яку немає потреби виділяти. Розчин охолоджують до 0°C і насичують

2,5екв. ди-п-пропіламіну, і додають 0,02мол хлориду ртуті; в кінці 15 хвилин, льодяну ванну видаляють і суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин (дої буде з'являтися чорний осад, викликаний утворенням сульфиду ртуті). Після додавання 150мл етилацетату, розчин фільтрують над целітом і розчинники випаровують під зменшеним тиском. Сирий N-етоксикарбонілгуанідин, одержаний таким чином, знову розчиняють в 50мл ДМФ і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Після того, як гарячий розчин відфільтрували для того, щоб видалити останні залишки солі ртуті, ДМФ випаровують під зменшеним тиском. Тверду речовину, одержану таким чином, додають в мінімальну кількість ацетонітрилу, відфільтровують над фритомо відсмоктуванням і потім перекристалізують з ацетонітрилу.

Точка плавлення: 172°C

Приклад 2: 8-(4-Тіоморфолініл)-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

За допомогою методики, розкритої у Прикладі 1, але замінюючи 3-аміно-2-азоканопіридин на 3-аміно-2-(4-тіоморфолініл)піридин, одержують вказану у заголовку сполуку.

Точка плавлення: 226°C

Приклад 3: 8-((4aα,8aα)-Октагідро-1(2H)-хіноліл)-2-(дипропіламіно)піридо-[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

За допомогою методики, розкритої у Прикладі 1, але замінюючи 3-аміно-2-азоканопіридин на 2-((4aα,8aα)-октагідро-1(2H)-хіноліл)-3-піридинамін, одержують вказану у заголовку сполуку.

Точка плавлення: 215°C

Приклад 4: 8-((4aβ,8aα)-Октагідро-1(2H)-хіноліл)-2-(дипропіламіно)піридо-[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

За допомогою методики, розкритої у Прикладі 1, але замінюючи 3-аміно-2-азоканопіридин на 2-((4aβ,8aα)-октагідро-1(2H)-хіноліл)-3-піридинамін, одержують вказану у заголовку сполуку.

Точка плавлення: 225°C

Приклад 5: 6,8-Ди(1-азепаніл)-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

За допомогою методики, розкритої у Прикладі 1, але замінюючи 3-аміно-2-азоканопіридин на 3-аміно-2,6-діазепанопіридин, одержують вказану у заголовку сполуку.

Точка плавлення: 220°C

Приклад 6: 8-(1-Азепаніл)-2-(дипропіламіно)-6-(4-морфолініл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

За допомогою методики, розкритої у Прикладі 1, але замінюючи 3-аміно-2-азоканопіридин на 3-аміно-2-азепано-6-(4-морфолініл)піридин, одержують вказану у заголовку сполуку.

Точка плавлення: 250°C

Приклад 7: 8-(1-Азепаніл)-2,6-ди(4-морфолініл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

За допомогою методики, розкритої у Прикладі 6, але замінюючи ди-п-пропіламін на морфолін, одержують вказану у заголовку сполуку.

Точка плавлення: 240°C

Приклад 8: 2-Аміно-8-[(3 α ,5 β)-3,5-диметилморфолініл]піридо[3,4-d]-піримідин-4(3H)-он

Стадія А: N-етоксикарбоніл-N'-2-(3,5-диметилморфолін-4-іл)піридин

Суміш 0,02мол цис-/транс-3-аміно-2-[4-(3,5-диметилморфолініл)піридину (3,80г) і 2,62г (0,02мол) етоксикарбоніл ізотіоціанату перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин в 100мл ДМФ. Суміш, яку одержують, виливають в 200мл води. Осад, що утворюється, відфільтровують відсмоктуванням і промивають нафтовим ефіром. Цис і транс ізомери розділяють колонковою хроматографією (елюент: ефір/циклогексан 55/45).

Стадія В: 2-Аміно-8-[(3 α ,5 β)-3,5-диметилморфолініл]піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

0,002мол цис тіосечовини, одержаної на Стадії А, розчиняють в 100мл ДМФ і розчин, утворений таким чином, охолоджують до 0°C і потім насичують з газоподібним аміаком. Додають 0,002мол (0,50г) хлориду ртуті. В кінці п'ятнадцяти хвилин, льодяну ванну видаляють і суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Після додавання 150мл етилацетату, розчин фільтрують над целітом і розчинники випаровують під зменшеним тиском. Осад, одержаний таким чином, знову розчиняють в 50мл ДМФ і нагрівають зі зворотним холодильником протягом двох годин. Після фільтрування поки він гарячий, ДМФ випаровують під зменшеним тиском. Тверду речовину, одержану таким чином, додають в мінімальну кількість ацетонітрилу, відфільтровують над фритом відсмоктуванням і перекристалізують з ацетонітрилу.

Точка плавлення: вище 260°C

Приклад 9: 2-Аміно-8-[(3 α ,5 α)-3,5-диметилморфолініл]піридо[3,4-d]-піримідин-4(3H)-он

За допомогою використання транс-N-етоксикарбоніл-N'-2-[3-(3,5-диметилморфолін-4-іл)піридилтіосечовини, одержаної на Стадії А Прикладу 8 і за допомогою методики, розкритої на Стадії В Прикладу 8, одержують вказану у заголовку сполуку.

Приклад 10: 8-[(3 α ,5 α)-3,5-диметилморфолініл]-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]-4(3H)-он

За допомогою методики, розкритої на Стадії В Прикладу 8, але замінюючи газоподібний аміак на 0,002мол ди-п-пропіламіну, одержують вказану у заголовку сполуку.

Точка плавлення: 195°C

Приклад 11: 8-[(3 α ,5 β)-3,5-диметилморфолініл]-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

За допомогою методики, розкритої у Прикладі 9, і замінюючи газоподібний аміак на 0,002мол ди-п-пропіламіну, одержують вказану у заголовку сполуку.

Точка плавлення: 173°C

Приклад 12: 8-[(3 α ,5 α)-3,5-диметилморфолініл]-2-(4-морфолініл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

За допомогою методики, розкритої на Стадії В Прикладу 8, але замінюючи газоподібний аміак на 0,002мол морфоліну, одержують вказану у заголовку сполуку.

Точка плавлення: 275°C

Приклад 13: 2-Аміно-8-(1-азепаніл)-6-(4-морфолініл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

За допомогою методики, розкритої у Прикладі 6, але замінюючи ди-п-пропіламін на газоподібний аміак, одержують вказану у заголовку сполуку.

Сублімація при 260°C

Приклад 14: 8-Хлор-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

За допомогою методики, розкритої у Прикладі 1, і замінюючи 3-аміно-2-азоканопіридин на 3-аміно-2-хлорпіридин, одержують вказану у заголовку сполуку.

Точка плавлення: 180°C

Приклад 15: 2-(Дипропіламіно)-8-(1-піролідиніл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

За допомогою методики, розкритої у Прикладі 1, і замінюючи 3-аміно-2-азоканопіридин на 3-аміно-2-(1-піролідиніл)піридин, одержують вказану у заголовку сполуку.

Точка плавлення: 220°C

Приклад 16: 8-(3,4-Диметоксифеніл)-2-(дипропіламіно)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

За допомогою методики, розкритої у Прикладі 1, і замінюючи 3-аміно-2-азоканопіридин на 3-аміно-2-(3,4-диметоксифеніл)піридин, одержують вказану у заголовку сполуку.

Точка плавлення: 202°C

Фармакологічні дослідження

Приклад А: Скринінг панелі кіназ

Використовуючи звичайні методи скринінгу, які залучають комерційно доступні кінази, продукти даного винаходу виявили цінні властивості:

- активуючі властивості відносно конкретних кіназ, для ряду продуктів за даним винаходом;
- інгібуючі властивості відносно інших кіназ, для ряду продуктів за даним винаходом;
- потенціюючі властивості відносно активаторів або інгібіторів кіназ, для інших продуктів.

Приклад В: Гіполіпідемічна активність

Продукти за даним винаходом були досліджені *in vivo* на миші ob/ob, що страждає ожирінням, використані як модель резистентності до інсуліну, пов'язаної з ожирінням. З метою прикладу, сполука Прикладу 6 суттєво зменшує тригліцериди при 125мг/кг перорально, тоді як з метформіном таке ж зниження одержують при 250мг/кг перорально.

У цій моделі сполуки винаходу таким чином виявили себе як потужні гіполіпідемічні агенти.

Приклад С: Дослідження на гостру токсичність

Гостру токсичність оцінювали після орального введення доз, що збільшуються, сполуки, що вивчається, групам, кожна з яких включає 8 мишей (26 \pm 6 грамів). Тварин спостерігали з регулярними інтервалами протягом першого дня і щодня протягом двотижневого лікування.

Виявляється, що сполуки даного винаходу є цілком нетоксичними.

Приклад D: Фармацевтична композиція

Склад для одержання 1000 таблеток, кожна з яких містить 5мг активного інгредієнта

Сполука Прикладу 8	5г
Гідроксипропілцелюлоза	2г
Пшеничний крохмаль	10г
Лактоза	100г
Стеарат магнію	3г
Тальк	3г.