



(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)*A61K 31/519* (2006.01)*A61P 35/04* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005117341/04, 27.10.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.10.2003(30) Конвенционный приоритет:
04.11.2002 (пп.1-17) US 60/423,670

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2006

(45) Опубликовано: 20.06.2008 Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 99/61444 A2, 02.12.1999. RU 2174980
C2, 20.10.2001. WO 00/24744 A1, 04.05.2000.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
06.06.2005(86) Заявка РСТ:
EP 03/011892 (27.10.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/041821 (21.05.2004)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

ЛУК Киньчунь (US),
РОССМАН Памела Лорин (US),
ШАЙБЛИХ Штефан (DE),
СО Сунсау (US)

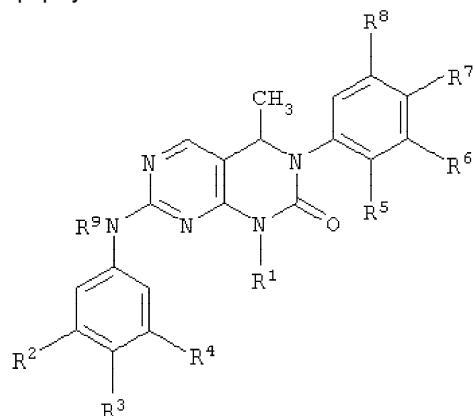
(73) Патентообладатель(и):

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(54) ПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ (II)

(57) Реферат:

Раскрыты новые пиримидиновые соединения формулы



I

в которой R¹-R⁹ являются такими, как определено в описании, которые являются селективными ингибиторами группы Src нерецепторных тирозинкиназ. Эти соединения и их фармацевтически приемлемые соли являются антипролиферативными препаратами, применимыми при лечении и борьбе с солидными опухолями, в частности, с опухолями молочной железы, прямой кишки, печени и поджелудочной железы. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и их применение для лечения рака. 3 н. и 14 з.п.ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)*A61K 31/519* (2006.01)*A61P 35/04* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005117341/04, 27.10.2003**(24) Effective date for property rights: **27.10.2003**(30) Priority:
04.11.2002 (cl.1-17) US 60/423,670(43) Application published: **10.03.2006**(45) Date of publication: **20.06.2008 Bull. 17**(85) Commencement of national phase: **06.06.2005**(86) PCT application:
EP 03/011892 (27.10.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/041821 (21.05.2004)Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11**

(72) Inventor(s):

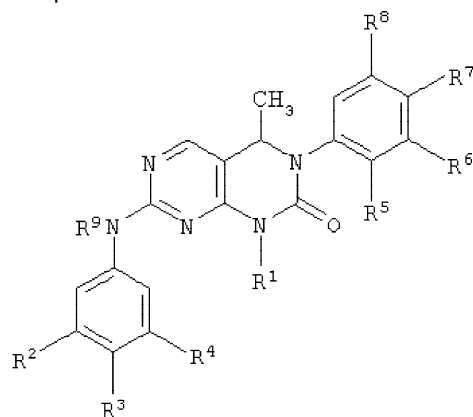
**LUK Kin'chun' (US),
ROSSMAN Pamela Lorin (US),
ShAJBLIKh Shtefan (DE),
SO Sunsau (US)**

(73) Proprietor(s):

F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)(54) **PYRIMIDINE COMPOUNDS OF ANTIPROLIFERATIVE ACTION (II)**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: new discovered pyrimidine
compounds of formula

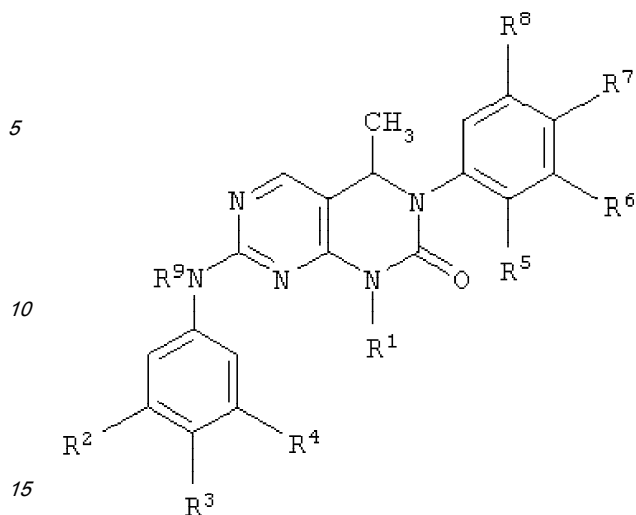
I

where R^1 - R^9 are those as specified are selective inhibitors of group Src of nonreceptor tyrosine kinases. These compounds and their pharmaceutically acceptable salts are antiproliferative agents applied for treatment and fight against solid tumours, specifically breast tumours, rectum tumours, liver and pancreatic tumours.

EFFECT: applicable for cancer treatment.

17 cl, 5 dwg, 16 ex, 1 tbl

Настоящее изобретение относится к новым пиримидиновым соединениям формулы



I

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой

R¹ выбран из группы, включающей

H,

C₁-C₁₀алкил,

C₁-C₁₀алкил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей арил, циклоалкил, гетероарил, гетероцикл, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген,

COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂, где арильная,

циклоалкильная, гетероарильная и гетероциклическая группы могут независимо содержать

в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей NR¹⁰R¹¹,

OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂,

арил,

арил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы,

включающей (низш.)алкил, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴,

SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂,

гетероарил,

гетероарил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы,

включающей (низш.)алкил, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴,

SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂,

гетероцикл,

гетероцикл, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы,

включающей (низш.)алкил, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴,

SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂,

C₃-C₁₀циклоалкил,

C₃-C₁₀циклоалкил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из

группы, включающей (низш.)алкил, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³,

CONR¹³R¹⁴, SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂,

C₂-C₁₀алкенил,

C₂-C₁₀алкенил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из

группы, включающей NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴,

SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂, и

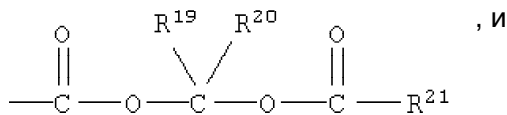
C₂-C₁₀алкинил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из

группы, включающей NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴,

SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂;

R², R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, включающей

- Н,
 NR¹⁰R¹¹.
 OR¹²,
 SR¹²,
 5 C₁-C₁₀алкил,
 C₁-C₁₀алкил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей циклоалкил, гетероарил, гетероцикл, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂; и где циклоалкильная, гетероарильная и гетероциклическая группы могут независимо содержать в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂, гетероарил, гетероарил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂, гетероцикл, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂,
 20 C₃-C₁₀циклоалкил,
 C₃-C₁₀циклоалкил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂,
 25 C₂-C₁₀алкенил,
 C₂-C₁₀алкенил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂,
 C₂-C₁₀алкинил, и
 30 C₂-C₁₀алкинил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂,
 при условии, что не менее чем один из R², R³ или R⁴ не обозначает Н;
 35 R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из группы, включающей
 Н,
 (низш.)алкил,
 (низш.)алкил, содержащий в качестве заместителей гидрокси- или алкоксигруппу,
 NR¹⁵R¹⁶,
 40 ОН,
 OR¹⁷,
 SR¹⁷,
 галоген,
 COR¹⁷,
 45 CO₂R¹⁷,
 CONR¹⁷R¹⁸,
 SO₂NR¹⁷R¹⁸,
 SOR¹⁷,
 SO₂R¹⁷ и
 50 CN;
 R⁹ выбран из группы, включающей Н,



- 5 COR¹⁷;
R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из группы, включающей
H,
COR¹³,
CO₂R¹³,
10 CONR¹³R¹⁴,
SO₂R¹³,
SO₂NR¹³R¹⁴,
(низш.)алкил,
15 (низш.)алкил, содержащий в качестве заместителей гидроксигруппы, алкоксигруппы или
NR¹⁵R¹⁶,
циклоалкил,
циклоалкил, содержащий в качестве заместителей гидроксигруппы, алкоксигруппы,
(низш.)алкил или NR¹⁵R¹⁶,
20 гетероцикл, и
гетероцикл, содержащий в качестве заместителей гидроксигруппы, алкоксигруппы,
(низш.)алкил или NR¹⁵R¹⁶,
или, альтернативно, NR¹⁰R¹¹ может образовать цикл, содержащий от 3 до 7 атомов,
указанный цикл может необязательно содержать один или большее количество
25 дополнительных гетероатомов и необязательно может содержать в качестве заместителей
группы, включающую одну или большее количество групп (низш.)алкил, OR¹², COR¹³,
CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SO₂R¹³, SO₂NR¹³R¹⁴;
R¹² выбран из группы, включающей
H,
30 (низш.)алкил,
COR¹³,
CONR¹³R¹⁴,
C₂-C₆алкил, содержащий в качестве заместителей гидроксигруппы, алкоксигруппы или
35 NR¹⁵R¹⁶, циклоалкил,
циклоалкил, содержащий в качестве заместителей гидроксигруппы, алкоксигруппы,
(низш.)алкил или NR¹⁵R¹⁶,
гетероцикл, и
гетероцикл, содержащий в качестве заместителей гидроксигруппы, алкоксигруппы,
40 (низш.)алкил или NR¹⁵R¹⁶,
R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из группы, включающей
H,
(низш.)алкил,
C₂-C₆алкил, содержащий в качестве заместителей гидроксигруппы, алкоксигруппы или NR¹⁵R¹⁶,
45 циклоалкил,
циклоалкил, содержащий в качестве заместителей гидроксигруппы, алкоксигруппы,
(низш.)алкил или NR¹⁵R¹⁶,
гетероцикл, и
гетероцикл, содержащий в качестве заместителей гидроксигруппы, алкоксигруппы,
50 (низш.)алкил или NR¹⁵R¹⁶,
или, альтернативно, NR¹³R¹⁴ может образовать цикл, содержащий от 3 до 7 атомов,
указанный цикл может необязательно содержать один или большее количество
дополнительных гетероатомов и необязательно может содержать в качестве заместителей

группу, включающую одну или большее количество групп (низш.)алкил, OR^{17} , COR^{17} , CO_2R^{17} , $CONR^{17}R^{18}$, SO_2R^{17} и $SO_2NR^{17}R^{18}$;

R^{15} выбран из группы, включающей

H,

(низш.)алкил,

COR^{17} , и

CO_2R^{17} ; и

R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо выбраны из группы, включающей

H, и

(низш.)алкил,

или, альтернативно, $NR^{15}R^{16}$ и $NR^{17}R^{18}$ могут независимо образовать цикл, содержащий от 3 до 7 атомов, указанный цикл может необязательно содержать один или большее количество дополнительных гетероатомов;

R^{19} и R^{20} независимо выбраны из группы, включающей

H, и

(низш.)алкил; и

R^{21} выбран из группы, включающей

(низш.)алкил, и

C_2-C_6 алкил, содержащий в качестве заместителей гидроксигруппы, алкоксигруппы или $NR^{15}R^{16}$.

Эти соединения ингибируют группу Src нерецепторных тирозинкиназ (SFK). Эти соединения и их фармацевтически приемлемые соли обладают антипролиферативной активностью и применимы при лечении и борьбе с раком, в частности, при лечении и борьбе с солидными опухолями. Кроме того, эти соединения обладают благоприятными профилями биодоступности. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к способам лечения и борьбы с раком, наиболее предпочтительно - к лечению и борьбе с опухолями молочной железы, прямой кишки, печени и поджелудочной железы.

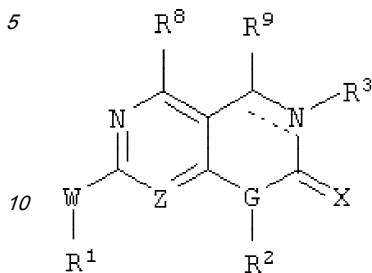
Протеинкиназы являются классом белков (ферментов), которые регулируют множество клеточных функций. Это осуществляется путем фосфорилирования специфических аминокислот на белковых субстратах, что приводит к изменению конформации белка субстрата. Изменение конформации модулирует активность субстрата или его способность к взаимодействию с другими связывающими партнерами. Ферментативная активность протеинкиназы относится к скорости, с которой киназа присоединяет фосфатные группы к субстрату. Ее можно измерить, например, путем определения зависимости количества субстрата, которое превращается в продукт, от времени. Фосфорилирование субстрата происходит на активном центре протеинкиназы.

Тирозинкиназы являются подгруппой протеинкиназ, которые катализируют перенос концевого фосфата аденозинтрифосфата (АТФ) к тирозиновым остаткам белка субстратов. Эти киназы играют важную роль в распространении передаваемого сигнала фактора роста, что приводит к пролиферации, дифференциации и миграции клеток.

Например, показано, что группа Src нерецепторных тирозинкиназ специфически участвует в модулировании и росте раковых клеток. См. работу D.H.Boschelli and F.Boschelli, "Small molecule inhibitors of Src family kinases," *Drugs of the Future* 2000, 25(7):717-736. Образование чрезмерного количества Src было обнаружено при опухолях прямой кишки, молочной железы, печени и поджелудочной железы, а также при некоторых В-клеточных лейкозах и лимфомах. См. там же на стр.719. Также было показано, что увеличенное образование и повышенная активность Src коррелирует с усилением злокачественности опухоли. См. там же на стр.719. Поэтому ингибиторы Src могут использоваться в качестве противоопухолевых препаратов.

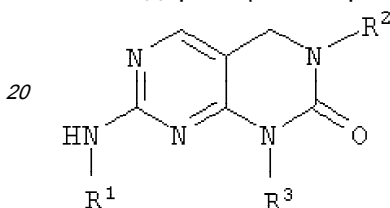
Имеется несколько примеров небольших молекул-ингибиторов каталитической активности протеинкиназы. В частности, небольшие молекулы-ингибиторы обычно блокируют фосфорилирование субстратов путем сильного взаимодействия со

связывающим протеинкиназу центром (или "активным центром") АТФ. См. WO 98/24432 и Hennequin L.F. et al., J. Med. Chem. 2002, 45(6), pp 1300. Некоторые из этих соединений ингибируют несколько мишеней. Например, в WO 99/61444 (Warner-Lambert) раскрыты бициклические пиримидины и бициклические 3,4-дигидропиримидины формулы



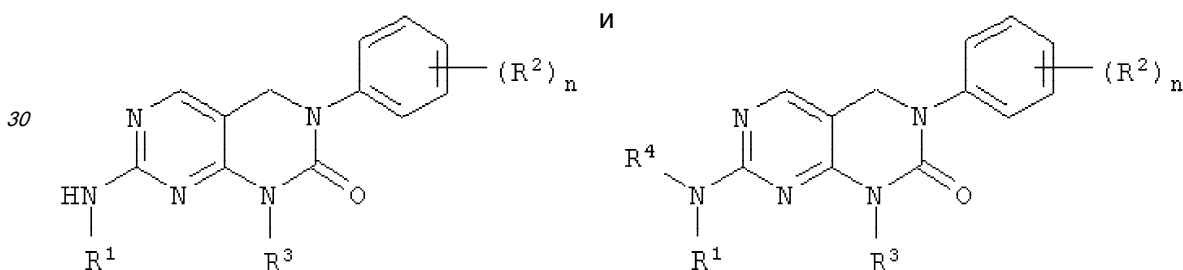
и утверждается, что они блокируют циклинзависимые киназы Cdk1, Cdk2 и Cdk4, а также тирозинкиназы рецептора фактора роста РФРПТ (рецептор фактора роста, полученный из тромбоцитов) и РФРФ. Утверждается, что некоторые соединения также ингибируют Cdk6.

В патенте US No. 6150373 (Hoffmann-La Roche Inc.) раскрыты бициклические азотсодержащие гетероциклы формулы



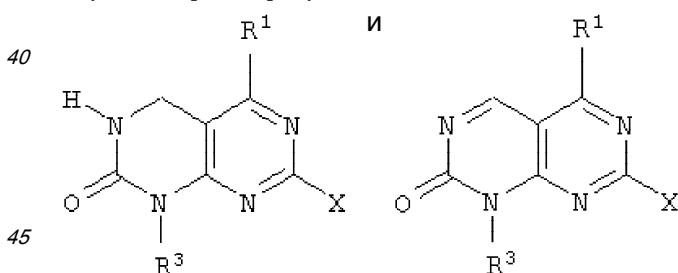
для которых установлено, что они ингибируют Т-клеточную тирозинкиназу р56^{lck}.

В WO 01/29041 A1 и WO 01/29042 (P.Hoffmann-La Roche AG) раскрыты содержащие алкиламинные заместители бициклические азотсодержащие гетероциклы формулы



для которых установлено, что они ингибируют опосредуемые р38 клеточные функции и поэтому являются ингибиторами пролиферации клеток.

В WO 01/64679 A1 (SmithKline Beecham) раскрыты 1,5-дизамещенные-3,4-дигидро-1Н-пиримидо[4,5-D]пиримидин-2-оновые соединения формул

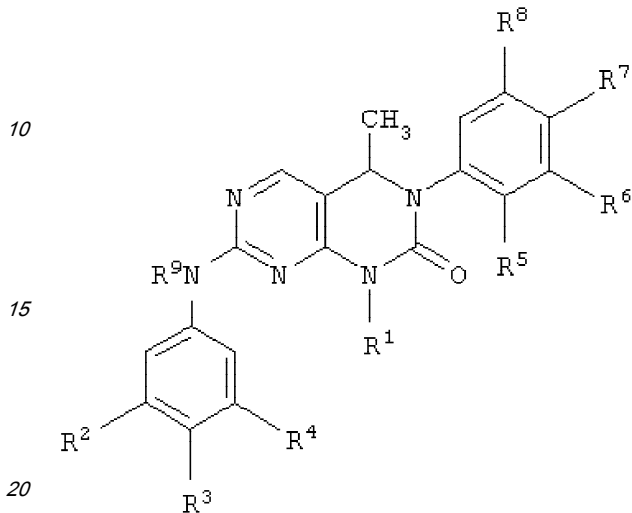


для которых установлено, что они применимы при лечении заболеваний, опосредуемых киназой CSBP/P38.

Сохраняется потребность в легко синтезируемых, обладающих небольшими молекулами соединениях, эффективных для ингибирования каталитической активности протеинкиназ, в частности, группы нерецепторных тирозинкиназ Src ("SFK"), для лечения одного или большего количества типов рака, предпочтительно - солидных опухолей. Предпочтительно, чтобы такие небольшие молекулы-ингибиторы также обладали благоприятными

профилями биодоступности. Поэтому объектом настоящего изобретения являются такие соединения и фармацевтические композиции, содержащие эти соединения.

Настоящее изобретение относится к новым пиримидиновым соединениям, способным селективно ингибировать активность SFK. Эти соединения применимы для лечения и борьбы с раком, в частности, для лечения и борьбы с солидными опухолями. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы



I,

или их фармацевтически приемлемым солям, в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 являются такими, как это определено ниже в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество одного или большего количества соединений формулы I и фармакологически приемлемый носитель или инертный наполнитель.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или борьбы с солидными опухолями, предпочтительно - к лечению и борьбе с опухолями молочной железы, легких, прямой кишки и предстательной железы, наиболее предпочтительно - с опухолями молочной железы и прямой кишки, путем введения пациенту-человеку, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы I и/или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к новым промежуточным соединениям, применимым для получения соединений формулы I.

При использовании в настоящем изобретении приведенные ниже термины обладают следующими значениями.

"Алкенил" означает линейный или разветвленный алифатический углеводород, содержащий не менее одной углерод-углеродной двойной связи, например, винил, 2-бутенил и 3-метил-2-бутенил.

"Алкинил" означает линейный или разветвленный алифатический углеводород, содержащий не менее одной углерод-углеродной тройной связи, например, этинил и 2-бутинил.

"Алкил" означает линейный или разветвленный насыщенный алифатический углеводород, содержащий от 1 до 10, предпочтительно - от 1 до 6 и более предпочтительно - от 1 до 4 атомов углерода. Алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, в настоящем изобретении также называются "(низш.)алкил." Типичные (низш.)алкилы включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, 2-бутил, пентил и гексил. При использовании в настоящем изобретении обозначение C_1 - C_4 алкил означает алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода.

"Алкоксигруппа" означает алкильный радикал, который присоединен к остальной части молекулы через атом кислорода (RO-), например, метоксигруппа, этоксигруппа.

"Арил" означает ароматический углеводородный радикал, например, 6-10-членную ароматическую или частично ароматическую циклическую систему. Предпочтительные арильные группы включают, но не ограничиваются только ими, фенил, нафтил, толил и ксиллил.

5 "Циклоалкил" означает неароматическую частично или полностью насыщенную циклическую алифатическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 8 атомов. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклопентил и циклогексил.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означает количество не менее одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое значительно подавляет пролиферацию опухолевых клеток, включая линии клеток опухоли человека.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно - хлор, фтор или бром.

"Гетероатом" означает атом, выбранный из группы, включающей N, O и S, предпочтительно - N. Если гетероатомом является N, он может находиться в виде -NH- или -N-(низш.)алкил-. Если гетероатомом является S, он может находиться в виде S, SO или SO₂.

"Гетероарил" означает ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую до двух циклов. Предпочтительные гетероарильные группы включают, но не ограничиваются только ими, тиенил, фурил, индолил, пирролил, пиридинил, пиразинил, оксазолил, тиазолил, хинолинил, пиримидинил, имидазол и тетразолил.

"Гетероцикл" или "гетероциклил" означает 3-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный одновалентный циклический радикал, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу и их комбинации. Примерами предпочтительных гетероциклов являются пиперидин, пиперазин, пирролидин и морфолин.

25 "Гидрокси" означает приставку, указывающую на наличие одновалентной группы OH.

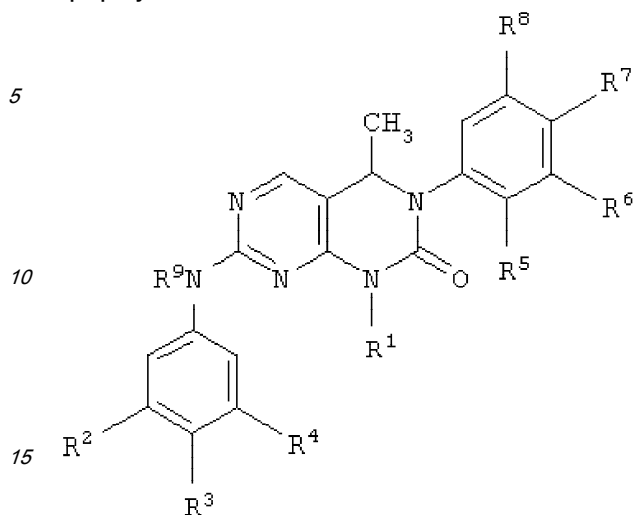
"IC₅₀" означает концентрацию конкретного соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, необходимую для подавления 50% конкретной измеренной активности. IC₅₀ можно измерить, в частности, так, как это описано ниже в примере 12.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает обычные соли, получаемые прибавлением кислоты, или соли, полученные прибавлением основания, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений формулы I и получаются из подходящих нетоксичных органических или неорганических кислот или органических или неорганических оснований. Примеры солей, получаемых прибавлением кислоты, включают такие, которые получены из неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота и азотная кислота, и такие, которые получены из органических кислот, таких как п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, фумаровая кислота и т.п. Примеры солей, получаемых прибавлением основания, включают такие, которые получены из гидроксидов аммония, калия, натрия и четвертичного аммония, такого как, например, тетраметиламмонийгидроксид. Химическое превращение фармацевтического соединения (т.е. лекарственного препарата) в соль является способом, хорошо известным химикам-фармацевтам для обеспечения улучшенной физической и химической стабильности, гигроскопичности, сыпучести и растворимости соединений. См., например, H. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6th Ed. 1995) at pp. 196 and 1456-1457.

"Фармакологически приемлемый", такой как фармакологически приемлемый носитель, инертный наполнитель и т.п., означает фармакологически приемлемый и в основном нетоксичный для субъекта, которому вводится конкретное соединение.

"Замещенный", как замещенный алкил, означает, что замещение может происходить в одном или большем количестве положений и, если не указано иное, что заместители в каждом положении замещения независимо выбраны из заданных групп.

В одном варианте выполнения настоящее изобретение относится к соединениям формулы



I,

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой

R¹ выбран из группы, включающей

H,

C₁-C₁₀алкил,

C₁-C₁₀алкил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей арил, циклоалкил, гетероарил, гетероцикл, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген,

COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂, где арильная, циклоалкильная, гетероарильная и гетероциклическая группы могут независимо содержать

в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂, арил,

арил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴,

SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂,

гетероарил,

гетероарил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴,

SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂,

гетероцикл,

гетероцикл, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴,

SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂,

C₃-C₁₀циклоалкил,

C₃-C₁₀циклоалкил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³,

CONR¹³R¹⁴, SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂,

C₂-C₁₀алкенил,

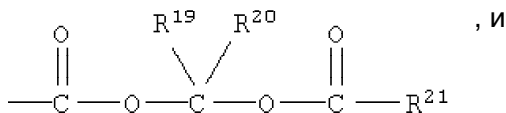
C₂-C₁₀алкенил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴,

SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂, и

C₂-C₁₀алкинил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей NR¹⁰R¹¹, OR¹², SR¹², галоген, COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴,

SO₂NR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³, CN и NO₂;

R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей
 Н,
 $NR^{10}R^{11}$,
 OR^{12} ,
 5 SR^{12} ,
 C_1 - C_{10} алкил,
 C_1 - C_{10} алкил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы,
 включающей циклоалкил, гетероарил, гетероцикл, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , галоген, COR^{13} ,
 10 CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN и NO_2 ; и где циклоалкильная,
 гетероарильная и гетероциклическая группы могут независимо содержать в качестве
 заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, $NR^{10}R^{11}$,
 OR^{12} , SR^{12} , галоген, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN и NO_2 ,
 гетероарил,
 15 гетероарил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы,
 включающей (низш.)алкил, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , галоген, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$,
 $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN и NO_2 ,
 гетероцикл, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы,
 включающей (низш.)алкил, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , галоген, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$,
 20 $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN и NO_2 ,
 C_3 - C_{10} циклоалкил,
 C_3 - C_{10} циклоалкил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из
 группы, включающей (низш.)алкил, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , галоген, COR^{13} , CO_2R^{13} ,
 25 $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN и NO_2 ,
 C_2 - C_{10} алкенил,
 C_2 - C_{10} алкенил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из
 группы, включающей $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , галоген, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$,
 $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN и NO_2 ,
 30 C_2 - C_{10} алкинил, и
 C_2 - C_{10} алкинил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из
 группы, включающей $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , галоген, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$,
 $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN и NO_2 ,
 35 при условии, что не менее чем один из R^2 , R^3 или R^4 не обозначает Н;
 R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, включающей
 Н,
 (низш.)алкил,
 (низш.)алкил, содержащий в качестве заместителей гидроксигруппы или алкоксигруппы,
 40 $NR^{15}R^{16}$,
 ОН,
 OR^{17} ,
 SR^{17} ,
 галоген,
 45 COR^{17} ,
 CO_2R^{17} ,
 $CONR^{17}R^{18}$,
 $SO_2NR^{17}R^{18}$,
 SOR^{17} ,
 50 SO_2R^{17} , и
 CN;
 R^9 выбран из группы, включающей
 Н,



- 5 COR¹⁷;
R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из группы, включающей
H,
COR¹³,
CO₂R¹³,
10 CONR¹³R¹⁴,
SO₂R¹³,
SO₂NR¹³R¹⁴,
(низш.)алкил,
15 (низш.)алкил, содержащий в качестве заместителей гидрокси-, алкоксигруппу или
NR¹⁵R¹⁶,
циклоалкил,
циклоалкил, содержащий в качестве заместителей гидрокси-, алкоксигруппу,
(низш.)алкил или NR¹⁵R¹⁶,
20 гетероцикл, и
гетероцикл, содержащий в качестве заместителей гидрокси-, алкоксигруппу,
(низш.)алкил или NR¹⁵R¹⁶,
или, альтернативно, NR¹⁰R¹¹ может образовать цикл, содержащий от 3 до 7 атомов,
указанный цикл может необязательно содержать один или большее количество
25 дополнительных гетероатомов и необязательно может содержать в качестве заместителей
группу, включающую одну или большее количество групп (низш.)алкил, OR¹², COR¹³,
CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³ и SO₂NR¹³R¹⁴;
R¹² выбран из группы, включающей
H,
30 (низш.)алкил,
COR¹³,
CONR¹³R¹⁴,
C₂-C₆алкил, содержащий в качестве заместителей гидрокси-, алкоксигруппу или
35 NR¹⁵R¹⁶, циклоалкил,
циклоалкил, содержащий в качестве заместителей гидрокси-, алкоксигруппу,
(низш.)алкил или NR¹⁵R¹⁶,
гетероцикл, и
гетероцикл, содержащий в качестве заместителей гидрокси-, алкоксигруппу,
40 (низш.)алкил или NR¹⁵R¹⁶,
R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из группы, включающей
H,
(низш.)алкил,
C₂-C₆алкил, содержащий в качестве заместителей гидрокси-, алкоксигруппу или NR¹⁵R¹⁶,
45 циклоалкил,
циклоалкил, содержащий в качестве заместителей гидрокси-, алкоксигруппу,
(низш.)алкил или NR¹⁵R¹⁶,
гетероцикл, и
гетероцикл, содержащий в качестве заместителей гидрокси-, алкоксигруппу,
50 (низш.)алкил или NR¹⁵R¹⁶,
или, альтернативно, NR¹³R¹⁴ может образовать цикл, содержащий от 3 до 7 атомов,
указанный цикл может необязательно содержать один или большее количество
дополнительных гетероатомов и необязательно может содержать в качестве заместителей

группу, включающую одну или большее количество групп (низш.)алкил, OR^{17} , COR^{17} , CO_2R^{17} , $CONR^{17}R^{18}$, SO_2R^{17} и $SO_2NR^{17}R^{18}$;

R^{15} выбран из группы, включающей

H,

(низш.)алкил,

COR^{17} , и

CO_2R^{17} ; и

R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо выбраны из группы, включающей

H, и

(низш.)алкил,

или, альтернативно, $NR^{15}R^{16}$ и $NR^{17}R^{18}$ могут независимо образовать цикл, содержащий от 3 до 7 атомов, указанный цикл может необязательно содержать один или большее количество дополнительных гетероатомов;

R^{19} и R^{20} независимо выбраны из группы, включающей

H, и

(низш.)алкил; и

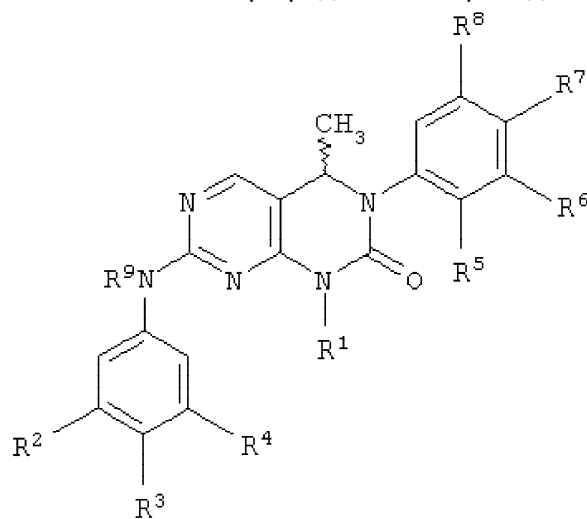
R^{21} выбран из группы, включающей

(низш.)алкил, и

C_2-C_6 алкил, содержащий в качестве заместителей гидроксигруппу или алкоксигруппу или $NR^{15}R^{16}$.

Соединения, раскрытые в настоящем изобретении и описываемые приведенной выше формулой I, могут обладать таутомерией или структурной изомерией. Подразумевается, что настоящее изобретение охватывает любые таутомерные и структурные изомерные формы этих соединений и смеси таких форм (например, рацемические смеси) и не ограничивается какой-либо таутомерной и структурной изомерной формой, изображенной выше формулой I.

Если соединения формулы I обладают структурной изомерией, то предпочтительный оптический изомер представлен приведенной ниже формулой Ia



Ia

В предпочтительном варианте выполнения настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой R^1 выбран из группы, включающей арил и арил, содержащий в качестве заместителей CN или $CONR^{13}R^{14}$. Особенно предпочтительными являются такие соединения, в которых арилом является фенил.

В другом предпочтительном варианте выполнения соединений формулы I R^1 выбран из группы, включающей (низш.)алкил и C_2-C_6 алкил, содержащий в качестве заместителей OR^{12} или $CONR^{13}R^{14}$. Особенно предпочтительными являются такие соединения, в которых R^1 обозначает (низш.)алкил.

В другом предпочтительном варианте выполнения соединений формулы I R^2 и R^3

независимо выбраны из группы, включающей C₁-C₁₀алкил и C₁-C₁₀алкил, содержащий в качестве заместителей OR¹² или NR¹⁰R¹¹.

В другом предпочтительном варианте выполнения соединений формулы I R² обозначает OR¹².

5 В другом предпочтительном варианте выполнения соединений формулы I R³ обозначает H.

В другом предпочтительном варианте выполнения соединений формулы I R³ и R⁴ обозначают H.

10 В другом предпочтительном варианте выполнения соединений формулы I R⁴ обозначает C₁-C₁₀алкил, содержащий в качестве заместителей NR¹⁰R¹¹.

В другом предпочтительном варианте выполнения соединений формулы I R⁵, R⁶ и R⁸ обозначают H и R⁷ обозначает O-(низш.)алкил, предпочтительно -O-CH₃.

15 В другом предпочтительном варианте выполнения соединений формулы I R⁵ обозначает галоген, предпочтительно - Br.

В другом предпочтительном варианте выполнения соединений формулы I R⁹ обозначает H.

Приведенные ниже соединения являются предпочтительными вариантами выполнения, предложенными в настоящем изобретении:

20 (±)-3-[7-[3-(2-гидроксиэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил (пример 4);

(±)-3-[7-[3-(2-диэтиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил (пример 5b);

25 (±)-3-[7-[3-(2-диметиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил (пример 6);

(±)-3-(3-(4-метоксифенил)-4-метил-7-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-этил]-фениламино}-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил)-бензонитрил (пример 7);

30 (±)-3-[7-[3-(2-диэтиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензамид (пример 8);

(±)-3-[7-[3-(2-диметиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензамид (пример 9);

35 (±)-3-(3-(4-метоксифенил)-4-метил-7-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-этил]-фениламино}-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил)-бензамид (пример 10);

3-(2-бромфенил)-7-[4-(2-диэтиламиноэтокси)-фениламино]-1,4-диметил-3,4-дигидро-1Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-2-он (энантиомер 1) (пример 11f);

3-(2-бромфенил)-7-[4-(2-диэтиламиноэтокси)-фениламино]-1,4-диметил-3,4-дигидро-1Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-2-он(энантиомер 2) (пример 11g) и

(±)-(3-(2-бромфенил)-7-[4-(2-диэтиламиноэтокси)-фениламино]-1,4-диметил-3,4-дигидро-1Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-2-он.

40 Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, ингибируют Src тирозинкиназы. Эти соединения применимы для лечения и борьбы с раком, в частности, для лечения и борьбы с солидными опухолями, предпочтительно - с опухолями молочной железы, прямой кишки, печени и поджелудочной железы. Эти соединения хорошо проникают через клеточные мембраны и поэтому обеспечивают хорошие профили биодоступности, такие как
45 улучшенная пероральная биодоступность.

В альтернативном варианте выполнения настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим не менее одного соединения формулы I, или к его фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру.

50 Эти фармацевтические композиции можно вводить перорально, например, в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, капсул из твердого или мягкого желатина, растворов, эмульсий или суспензий. Их также можно вводить ректально, например, в форме суппозитория, или парентерально, например, в форме растворов для инъекций.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, включающие

соединения формулы I и/или их соли, можно изготовить способом, известным в данной области техники, например, с помощью способов обычного смешивания, капсулирования, растворения, гранулирования, эмульгирования, включения, изготовления драже или лиофилизации. Эти фармацевтические препараты можно изготовить с использованием

5 терапевтически инертных неорганических или органических носителей. В качестве таких носителей для таблеток, таблеток с покрытием, драже и капсул из твердого желатина использовать лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли. Подходящие носители для капсул из мягкого желатина включают

10 растительные масла, воска и жиры. В зависимости от природы активного вещества в случае капсул из мягкого желатина носители обычно не требуются. Подходящими носителями для изготовления растворов и сиропов являются вода, полиолы, сахароза, инвертированный сахар и глюкоза. Подходящими носителями для инъекций являются вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла, фосфолипиды и поверхностно-активные вещества. Подходящими носителями для суппозиторий являются натуральные или

15 затвердевшие масла, воски, жиры и полужидкие полиолы.

Фармацевтические препараты также могут содержать консервирующие вещества, солюбилизующие вещества, смачивающие вещества, эмульгирующие вещества, подсластители, окрашивающие вещества, вкусовые вещества, соли для изменения осмотического давления, буферные вещества, вещества для изготовления покрытий и

20 антиоксиданты. Они также могут содержать терапевтически полезные вещества, включая дополнительные активные ингредиенты, не описываемые формулой I.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы I для лечения рака, в частности, рака молочной железы, прямой кишки, печени и поджелудочной железы путем введения пациенту-человеку, нуждающемуся в таком лечении,

25 эффективного количества соединения формулы I и/или его соли.

Как отмечено выше, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включая соединения формулы I, применимы при лечении и борьбе с клеточными пролиферативными нарушениями, в частности, с онкологическими нарушениями. Эти соединения и композиции, содержащие указанные соединения, особенно полезны при

30 лечении и борьбе с солидными опухолями, такими как, например, опухоли молочной железы, прямой кишки, печени и поджелудочной железы. Таким образом, настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения таких солидных опухолей путем введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы I и/или его соли.

Терапевтически эффективное количество соединения в настоящем изобретении означает количество соединения, которое эффективно для предупреждения, ослабления или смягчения симптомов заболевания или увеличения продолжительности жизни

35 субъекта, подвергающегося лечению. Определение терапевтически эффективного количества относится к компетенции специалиста в данной области техники.

Терапевтически эффективное количество или дозировка соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, может меняться в широких пределах и может определяться

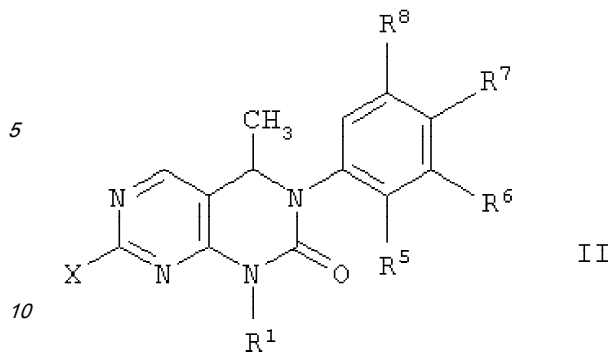
40 способом, известным в данной области техники. Такие дозировки будут подбираться в соответствии с индивидуальными требованиями в каждом конкретном случае, включая конкретное вводимое соединение (соединения), путь введения, подвергающееся лечению

45 патологическое состояние, а также подвергающегося лечению пациента. Обычно в случае перорального или парентерального введения взрослому человеку массой примерно 70 кг должна быть подходящей суточная доза, составляющая от примерно 10 мг до примерно 10000 мг, предпочтительно - от примерно 200 мг до примерно 1000 мг, хотя в случае, если это показано, верхнее предельное значение может быть превышено. Суточную дозу

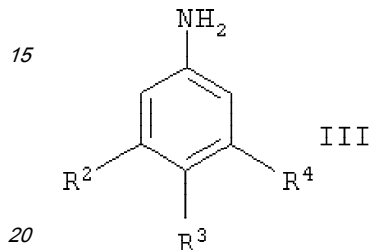
50 можно вводить в виде разовой дозы или разделенных доз, или, при парентеральном введении, ее можно вводить путем непрерывного вливания.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы I по п.1 формулы изобретения, и этот способ включает

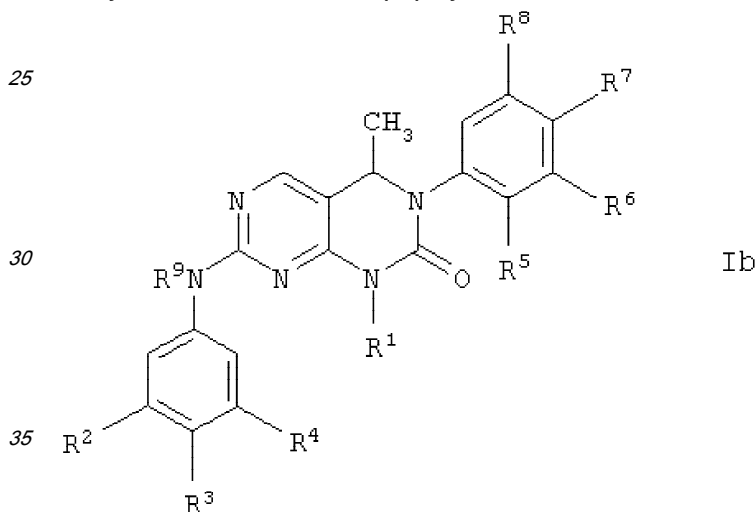
а) введение соединения формулы



в которой X обозначает Cl или SO₂CH₃ и R¹, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ являются такими, как определено в п.1 формулы изобретения, в реакцию с производным анилина формулы

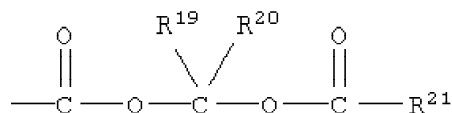


в которой R², R³ и R⁴ являются такими, как определено в п.1 формулы изобретения, для получения соединения формулы



в которой R⁹ обозначает H, и при необходимости,

б) введение соединения формулы Ib в реакцию с галогенангидридом или ангидридом кислоты для получения соединения формулы I, в которой R⁹ обозначает или COR¹⁷ и в которой R¹⁷, R¹⁹, R²⁰ и R²¹ являются



такими, как определено в п.1 формулы изобретения,

и/или в) при необходимости превращение соединения формулы I в фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также относится к приведенным ниже новым промежуточным продуктам, применимым при синтезе соединения формулы I:

50 (±)-2-{3-[8-(3-цианфенил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-этиловый эфир уксусной кислоты (пример 3с); и

(±)-(2-{3-[8-(3-цианфенил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-5,6,7,8-

тетрагидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2-иламино-фенил}-этиловый) эфир метансульфоновой кислоты (пример 5а).

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить любыми известными способами. Подходящие способы синтеза этих соединений приведены в примерах. Обычно соединения формулы I можно получить с помощью описанных ниже путей синтеза.

Схема 1

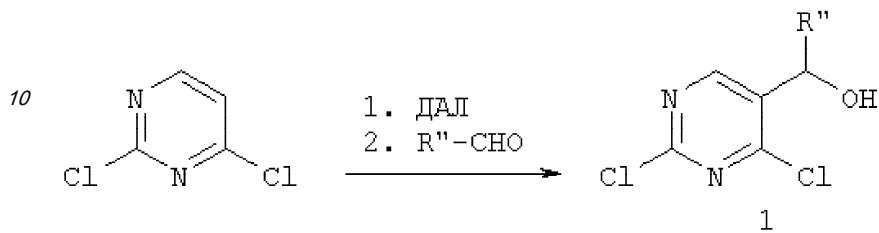


Схема 2

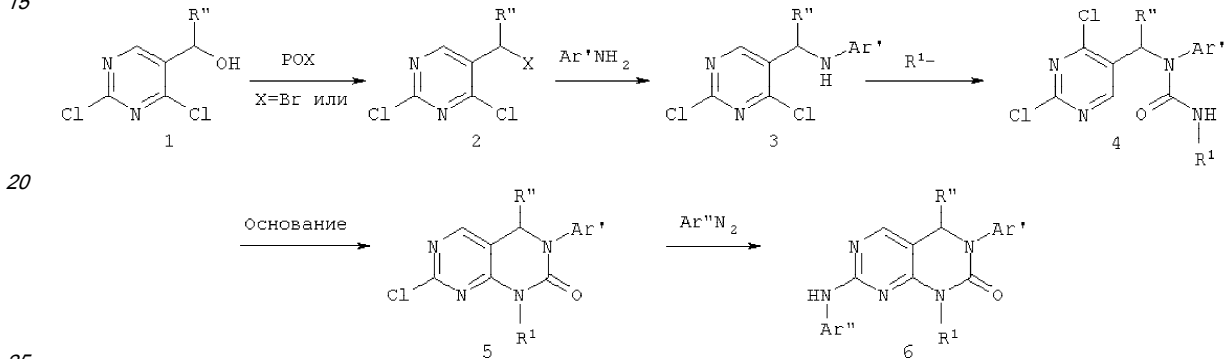


Схема 3

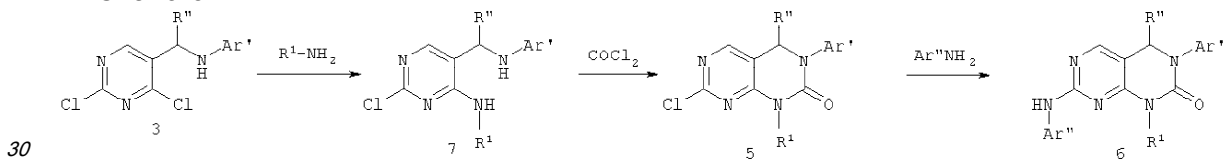


Схема 4

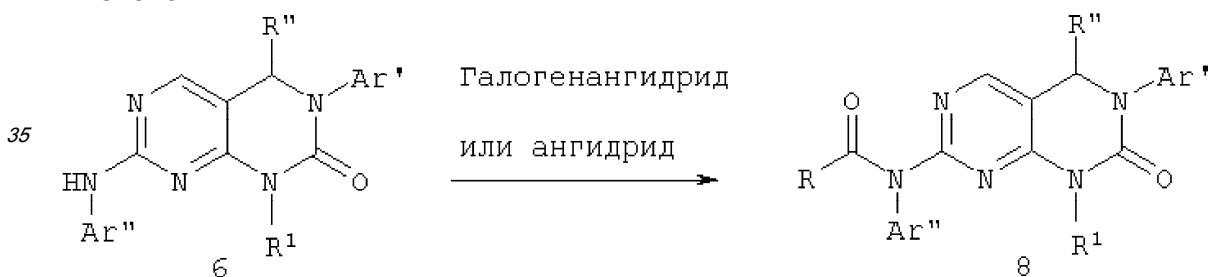
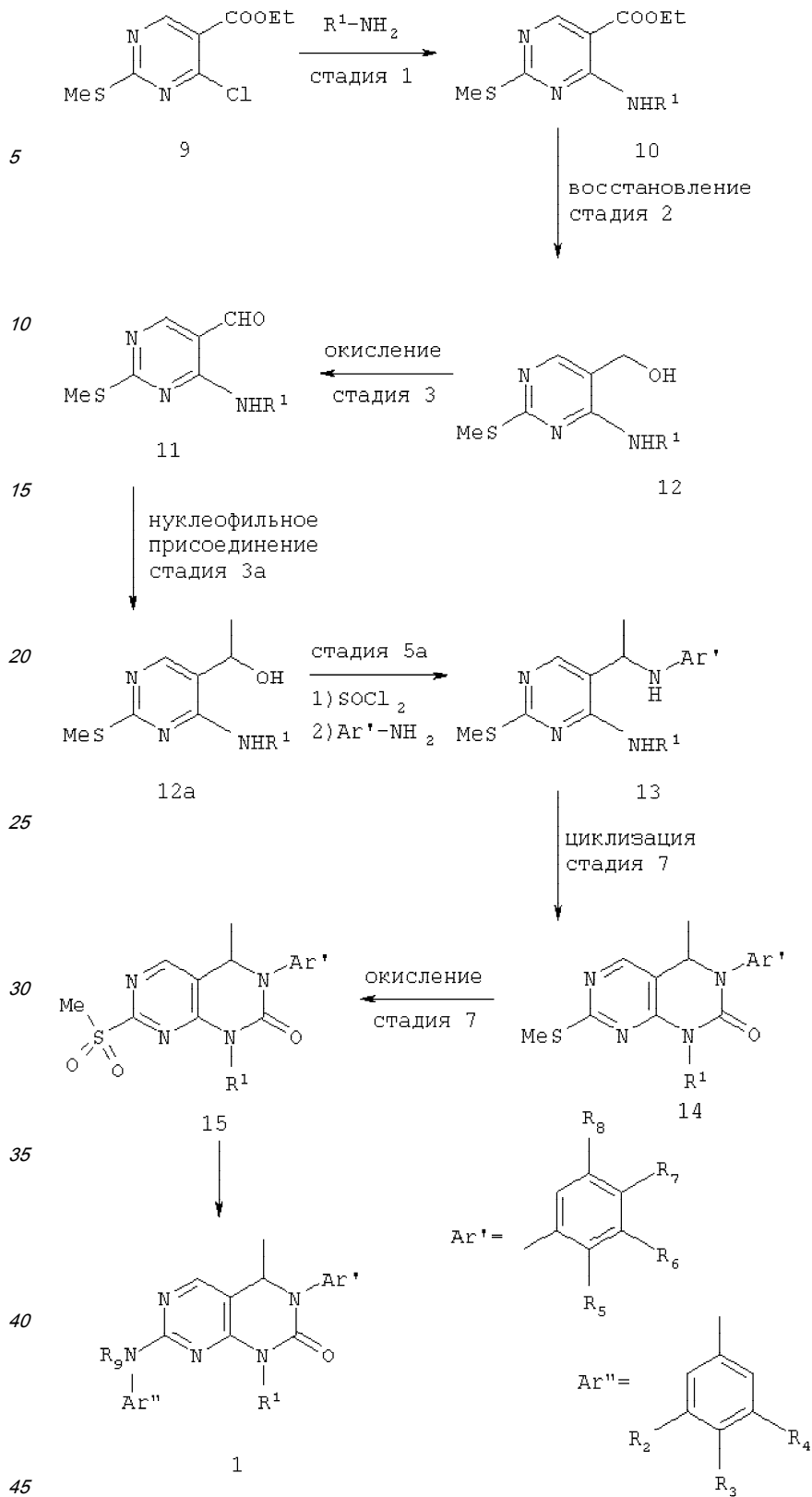


Схема 5

40

45

50



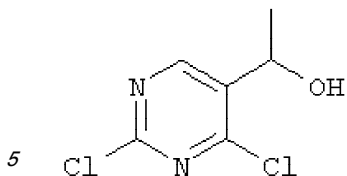
Примеры

Приведенные ниже примеры иллюстрируют предпочтительные методики синтеза соединений и композиций, предлагаемых в настоящем изобретении.

Пример 1

Пример 1a

(±)-1-(2,4-Дихлорпиримидин-5-ил)-этанол

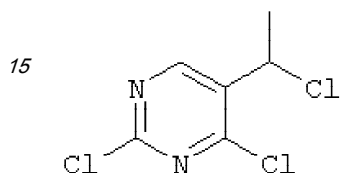


193.03

10 (±)-1-(2,4-Дихлорпиримидин-5-ил)-этанол синтезируют из 2,4-дихлорпиримидина (Aldrich) по описанной в литературе методике из работы Ple, N.; Turck, A.; Martin, P.; Barbey, S.; Queguiner, G. Tet. Lett, 1993 (34), 1605-1608.

Пример 1b

(±)-2,4-Дихлор-5-(1-хлорэтил)-пиримидин

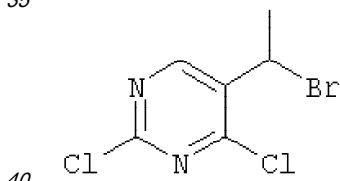


20 211.48

К раствору (±)-1-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-этанола (1,27 г, 6,60 ммоль) (из приведенного выше примера 1а) в оксихлориде фосфора (5,0 мл, 53,11 ммоль) (Aldrich), при 0°C, прибавляли диизопропилэтиламин (2,60 мл, 14,78 ммоль) (Aldrich). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, при температуре окружающей среды в течение 15 мин и затем при 115°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли толуолом (10 мл) и затем смесь выливали на лед (15 г). После перемешивания в течение 10 мин слои разделяли и водный экстракт повторно промывали толуолом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии (Biotage, 40M, от 10:90 до 15:85 этилацетат - гексаны в градиентном режиме) дала (±)-2,4-дихлор-5-(1-хлорэтил)-пиримидин в виде масла. (Выход 1,233 г; 88,3%).

Пример 1с

(±)-2,4-Дихлор-5-(1-бромэтил)-пиримидин



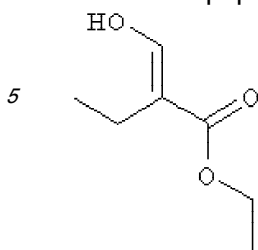
255.93

Раствор (±)-1-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-этанола (0,50 г; 2,60 ммоль) (из приведенного выше примера 1а) и диизопропилэтиламина (1,10 мл; 6,25 ммоль) (Aldrich) в дибромметане (0,35 мл) охлаждали до 15°C. Одной порцией прибавляли оксидобромид фосфора (0,73 г; 2,83 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали рассолом и затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали неочищенный (±)-2,4-дихлор-5-(1-бромэтил)-пиримидин (0,61 г; 91,4%). Очистка с помощью флэш-хроматографии (Biotage, 40M, 10:90 этилацетат - гексаны) дала чистый (±)-2,4-дихлор-5-(1-бромэтил)-пиримидин в виде масла, которое при хранении в холодильнике затвердевало.

50

Альтернативно, (±)-2,4-дихлор-5-(1-бромэтил)-пиримидин получали следующим образом.

Этил-2-формилбутират



10 Раствор диизопропиламина (120,6 мл, 0,86 моль) (Aldrich) в тетрагидрофуране (370 мл) охлаждали до -30°C . По каплям прибавляли н-бутиллитий (2,5М в гексанах, 344,2 мл, 0,86 моль) (Aldrich) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси поддерживалась равной от -30 до 0°C . Затем реакционную смесь охлаждали до -75°C в

15 бане из твердого диоксида углерода с ацетоном. В течение 28 мин по каплям прибавляли раствор этилбутирата (100 г, 0,86 моль) (Aldrich) в тетрагидрофуране (170 мл) и температуру реакционной смеси поддерживали равной от -75 до -70°C . Смесь перемешивали при такой же температуре в течение еще 30 мин. Затем к этой смеси в

20 течение 25 мин прибавляли этилформиат (125 мл, 1,55 моль) (Aldrich) и температуру поддерживали равной от -75 до -70°C . Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. При наружном

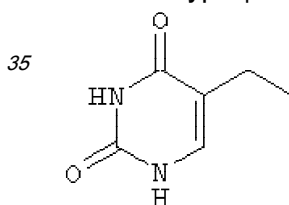
охлаждении в бане с холодной водой для поддержания температуры реакционной смеси ниже 30°C прибавляли уксусную кислоту (98,55 мл, 1,72 моль), а затем воду (430 мл) и

25 дихлорметан (200 мл). После разделения слоев органический слой промывали водой (300 мл). Объединенные водные слои экстрагировали дихлорметаном (200 мл).

Объединенные органические слои промывали водным раствором бикарбоната натрия (200 мл). Щелочной водный раствор экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Затем все органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия в течение ночи, фильтровали и перегоняли для удаления растворителя, оставляя примерно 180 мл. (Часть

30 продукта перегонялась с тетрагидрофураном.) Остаток перегоняли при $65-81^{\circ}\text{C}$ (23 мм рт.ст.). Фракция, перегонявшаяся при $70-81^{\circ}\text{C}$ (23 мм рт.ст.), дала этил-2-формилбутират. (Выход 68,35 г, 55,1%).

5-Этилурацил



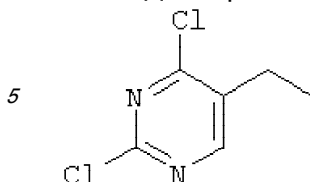
40 Мочевину (19,39 г, 0,32 моль) (J.T.Baker) прибавляли в течение 20 мин к дымящейся серной кислоте (26-29,5% свободного SO_3 , 135 мл, 2,65 моль) (Aldrich) при охлаждении в бане из воды со льдом, поддерживая температуру реакционной смеси равной от 8 до 15°C . После перемешивания в течение еще 30 мин прибавляли этил-2-формилбутират (46,55 г, 0,32 моль) (из приведенного выше примера 1с) в течение 18 мин, поддерживая

45 такую же температуру реакционной смеси. После перемешивания в течение еще 30 мин вторую порцию мочевины (15,07 г, 0,25 моль) прибавляли в течение 10 мин при такой же температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 65 ч и при $90-100^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч (наблюдали выделение газа и реакция являлась экзотермической и температура реакционной смеси повышалась до 110°C). Смесь

50 охлаждали до 30°C в бане из воды со льдом. Лед (270 г) прибавляли медленно, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 35°C . Затем смесь охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 20 мин. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали холодной водой, гексанами и диэтиловым эфиром и

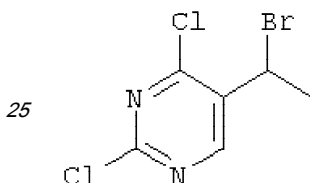
сушили отсасыванием и получали 5-этилурацил. (Выход 38,85 г, 85,9%).

2,4-Дихлор-5-этилпиримидин



10 N,N-Диизопропилэтиламин (195 мл, 0,86 моль) (Aldrich) медленно прибавляли к смеси 5-этилурацила (52,3 г, 0,37 моль) (из приведенного выше примера 1с) и оксихлорида фосфора (150 мл, 1,61 моль) (Aldrich) при наружном охлаждении в бане с холодной водой. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3,8 ч и охлаждали до комнатной температуры. Затем смесь выливали на лед (300 г). Прибавляли этилацетат (100 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин при охлаждении в бане из воды со льдом. Полученную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат экстрагировали смесью этилацетат - гексаны (1:1, 3×300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (250 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Этот остаток растворяли в смеси этилацетат - гексаны (1:1) и фильтровали через силикагель для ТСХ (тонкослойная хроматография) и элюировали тем же растворителем. Фильтрат концентрировали досуха и получали 2,4-дихлор-5-этилпиримидин. (Выход 56,3 г, 85,2%).

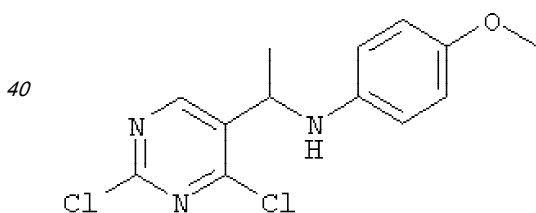
(±)-2,4-Дихлор-5-(1-бромэтил)-пиримидин



30 N-Бромсукцинимид (64,2 г, 0,35 моль) (Aldrich) и 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил (АИБН, 1,78 г) (Aldrich) прибавляли к раствору 2,4-дихлор-5-этилпиримидина (56,3 г, 0,32 моль) (из приведенного выше примера 1с) в тетрахлориде углерода (400 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через силикагель для ТСХ (тонкослойная хроматография) и элюировали смесью этилацетат - гексаны (1:8). Фильтрат концентрировали досуха и получали (±)-2,4-дихлор-5-(1-бромэтил)-пиримидин. (Выход 35 81,3 г, 100%).

Пример 1d

(±)-[1-(2,4-Дихлорпиримидин-5-ил)-этил]-(4-метоксифенил)-амин



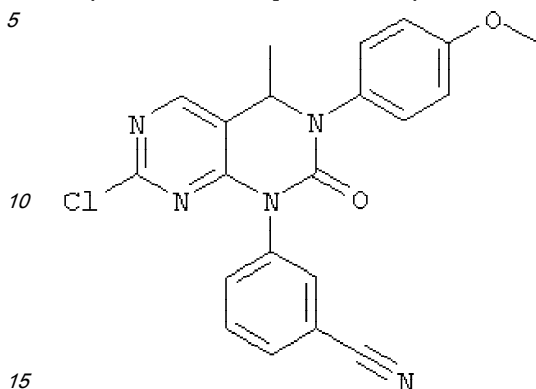
45 298.17

(±)-2,4-Дихлор-5-(1-бромэтил)-пиримидин (1,97 г; 7,70 ммоль) (из приведенного выше примера 1 с) растворяли в ацетонитриле (21 мл). Прибавляли п-анизидин (0,95 г; 7,70 ммоль) (Aldrich), карбонат калия (1,17 г; 8,48 ммоль) и йодид калия (0,32 г; 1,93 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч смесь подвергали 50 распределению между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии (Biotage 40M, от 20:80 до 25:75 этилацетат - гексаны в градиентном режиме) дала (±)-[1-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-этил]-(4-

метоксифенил)-амин. (Выход 1,82 г; 76,3%).

Пример 2

(±)-3-[7-Хлор-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил



405.85

К раствору (±)-[1-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-этил]-(4-метоксифенил)-амина (0,10 г; 0,34 ммоль) (из приведенного выше примера 1d) в толуоле (1 мл) прибавляли 3-цианофенилизоцианат (66,6 мг; 0,46 ммоль) (Aldrich). Смесь нагревали на масляной бане при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с гексанами и недолго сушили. Твердый остаток (промежуточная мочевина) растворяли в свежеперегнанном тетрагидрофуране (1,5 мл), охлаждали в бане из воды со льдом и солью и обрабатывали трет-бутоксидом калия (1,0М в тетрагидрофуране; 370 мкл; 0,37 ммоль) (Aldrich). Через 15 мин выдерживания на холоде по данным анализа с помощью ТСХ реакция завершалась и реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля (0,5 г) и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Biotage, 12М, 40:60 этилацетат - гексаны) и получали (±)-3-[7-хлор-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил в виде твердого вещества. (Выход 0,13 г; 85,6%).

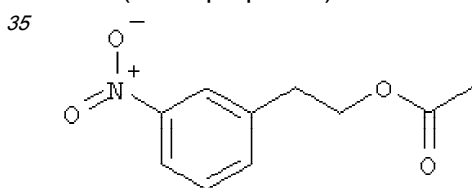
20

25

30

Пример 3а

2-(3-Нитрофенил)-этиловый эфир уксусной кислоты



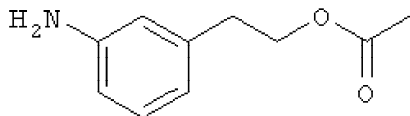
3-Нитрофенэтиловый спирт (55 г, 0,33 моль) (Aldrich) растворяли в пиридине (1,2 л) (Aldrich). Медленно прибавляли уксусный ангидрид (215 мл, 2,14 моль) (Aldrich) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре (ТСХ: 30% этилацетат в гексанах, указывала на полную конверсию). В реакционную смесь наливали лед и воду (200 мл). Смесь разбавляли этилацетатом, затем последовательно промывали водным раствором 1 н. хлористоводородной кислоты (pH~1), водой и рассолом. Затем органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали 2-(3-нитрофенил)-этиловый эфир уксусной кислоты в виде желтого масла. (Выход 58,86 г, 0,28 моль, 85%).

45

Пример 3b

2-(3-Аминофенил)-этиловый эфир уксусной кислоты

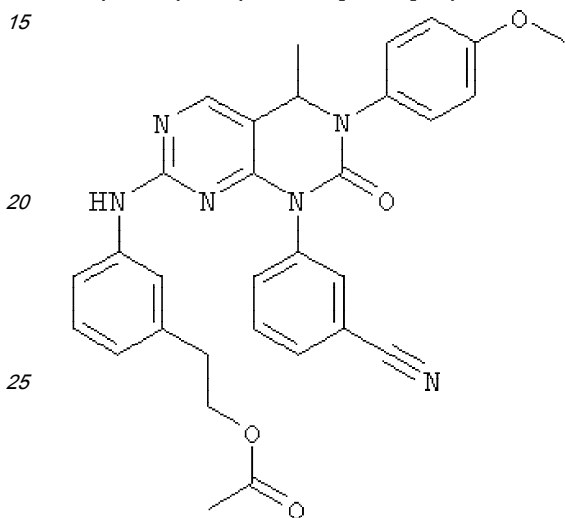
50



5 К раствору 2-(3-нитрофенил)-этилового эфира уксусной кислоты (15 г, 71,7 ммоль) (из приведенного выше примера 3а) в этилацетате (150 мл) прибавляли 10% палладий на угле (1,5 г) (Aldrich). Эту смесь гидрировали при комнатной температуре в аппарате Парра при давлении 50 фунт-сила/дюйм² в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite[®] и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 2-(3-аминофенил)-этиловый эфир уксусной кислоты. (Выход 12,81 г, 71,48 ммоль, 99%).

Пример 3с

(±)-2-{3-[8-(3-Цианфенил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-этиловый эфир уксусной кислоты



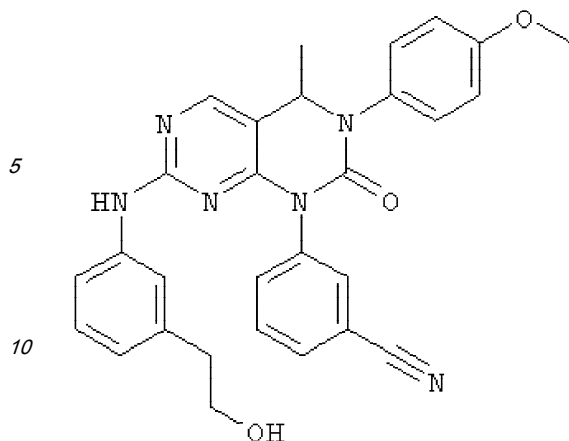
30 548,61

Смесь (±)-3-[7-хлор-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрила (1,00 г; 2,42 ммоль) (из приведенного выше примера 2) и 2-(3-аминофенил)-этилового эфира уксусной кислоты (2,03 г; 11,3 ммоль) (из приведенного выше примера 3b) нагревали на масляной бане при 110°C в течение 1,5 ч. После охлаждения смесь растирали с гексанами, содержащими небольшое количество этилацетата. Надосадочную жидкость сливали и остаток в два прогона очищали с помощью флэш-хроматографии (Biotage 40M; от 50:50 до 70:30 этилацетат - гексаны в градиентном режиме). Очищенное вещество кристаллизовали из смеси этилацетат - гексаны и получали (±)-2-{3-[8-(3-цианфенил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-этиловый эфир уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (1,03 г; 77,5%). Температура плавления: 170-172°C.

Пример 4

(±)-3-[7-[3-(2-Гидроксиэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил

50

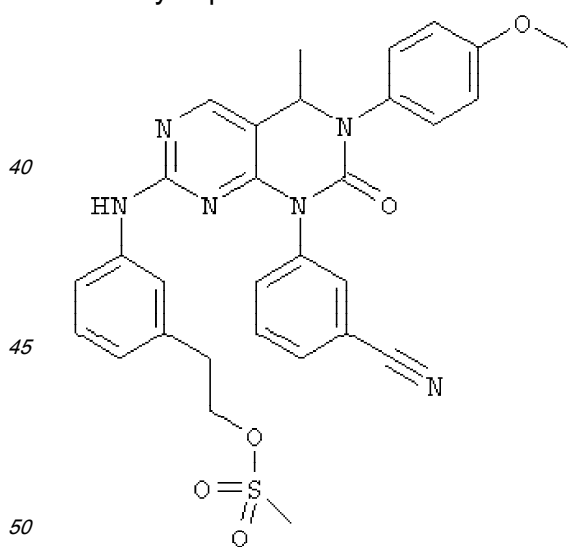


506.57

15 (±)-2-{3-[8-(3-цианфенил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-этиловый эфир уксусной кислоты (10 г; 1,81 ммоль) (из приведенного выше примера 3с) растворяли в смеси метанола (17 мл) с водой (7 мл) и при комнатной температуре в течение 19 ч обрабатывали карбонатом калия (1,00 г; 7,26 ммоль). Реакционную смесь подвергали распределению между этилацетатом и смесью вода - рассол. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (Biotage 40M; этилацетат) и получали (±)-3-[7-[3-(2-гидроксиэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил. (Выход 0,67 г; 72,9%). Во время концентрирования небольшое количество вещества накапливалось в ловушке для растворителя. Это вещество извлекали и кристаллизовали из этилацетата. (Выход 0,09 г; 9,9%). Температура плавления: 195-200°C. МСВР ((масс-спектрокопия высокого разрешения)) (ЭР+) (электрораспыление) m/z. Рассчитано для C₂₉H₂₆N₆O₃ ([M+H]⁺): 20 507,2139. Найдено: 507,2145. МСВР(ЭР⁺) m/z. Рассчитано для C₂₉H₂₆H₆O₃ ([M+Na]⁺): 25 529,9158. Найдено: 529,1963.

Пример 5а

35 (±)-2-{3-[8-(3-цианфенил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-этиловый эфир метансульфоновой кислоты



584.66

(±)-3-[7-[3-(2-Гидроксиэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-

дигидро-2H-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил (0,67 мг; 1,27 ммоль) (из приведенного выше примера 4) суспендировали в дихлорметане (13 мл). Смесь обрабатывали триэтиламинем (0,23 мл; 1,65 ммоль) и метансульфонилхлоридом (0,13 мл; 1,68 ммоль) (Aldrich). По мере прибавления метансульфонилхлорида твердое вещество

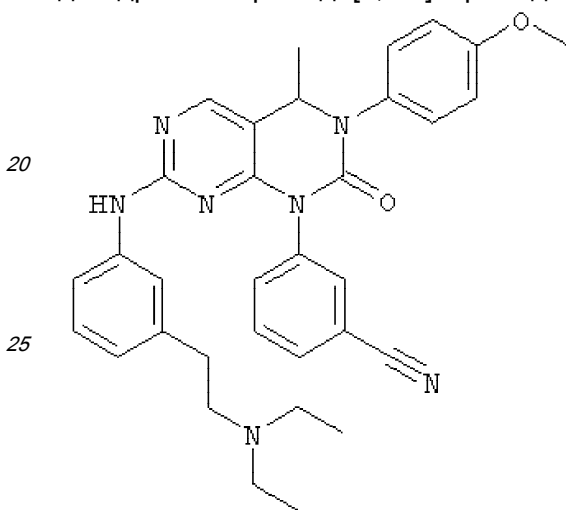
5 растворялось. Через 45 мин по данным тонкослойной хроматографии реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли дополнительным количеством дихлорметана и промывали водой, а затем рассолом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в высоком вакууме и получали

10 неочищенный (\pm)-(2-{3-[8-(3-цианфенил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-этиловый)эфир метансульфоновой кислоты в виде вспененного вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (Выход: 0,76 г, 95,4%).

Пример 5b

(\pm)-3-[7-[3-(2-Диэтиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-

15 дигидро-2H-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил



30

561.69

Смесь (\pm)-(2-{3-[8-(3-цианфенил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-этилового) эфира метансульфоновой кислоты (1,18 г; 2,02 ммоль) (из приведенного выше примера 5a) и диэтиламина (1,5 мл; 14,5 ммоль) (Aldrich) помещали в толстостенную склянку для проведения реакций под давлением и нагревали при 100°C в течение 100 мин. После охлаждения смесь концентрировали и остаток подвергали распределению между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии (Biotage 40S; от 100:0 до 50:50 этилацетат - метанол), а затем кристаллизация из смеси этилацетата с гексанами дала (\pm)-3-[7-[3-(2-диэтиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2H-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил. (Выход 0,66 г; 57,9%).

35

40

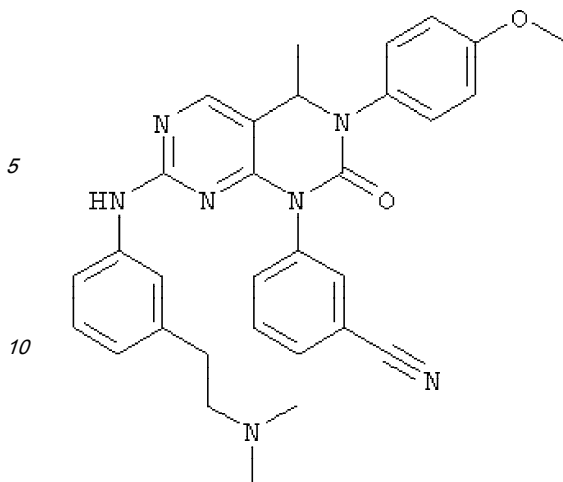
Температура плавления: 128-145°C. МСВР(ЭР⁺) m/z. Рассчитано для C₃₃H₃₅N₇O₂ ([M+H]⁺): 562,2925. Найдено: 562,2925.

45

Пример 6

(\pm)-3-[7-[3-(2-Диметиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2H-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил

50



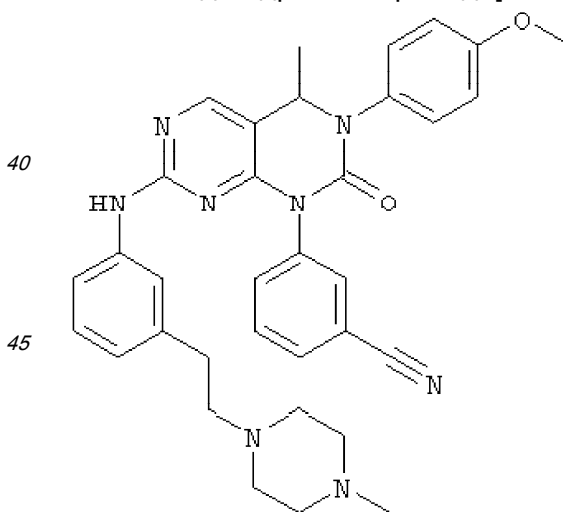
15 533.64

Смесь (\pm)-(2-{3-[8-(3-цианфенил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридино[4,5-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-этилового) эфира метансульфоновой кислоты (0,19 г; 0,32 ммоль) (из приведенного выше примера 5а) и диметиламина (2,0М в тетрагидрофуране; 2,00 мл; 4,00 ммоль) (Aldrich) помещали в толстостенную склянку для проведения реакций под давлением и нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения смесь концентрировали и остаток подвергали распределению между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Затем неочищенное вещество объединяли с веществом, полученным в предыдущем синтезе, и очищали с помощью флэш-хроматографии (Biotage, 12S; от 100:0 до 50:50 этилацетат - метанол). Это вещество затем кристаллизовали из смеси этилацетата с эфиром и получали (\pm)-3-[7-[3-(2-диметиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиридино[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил в виде твердого вещества. (Выход 0,12 г; 26,8%).

Температура плавления: 120-135°C. МСВР (ЭР) m/z. Рассчитано для C₃₁H₃₁N₇O₂ ([M+H]⁺): 534,2612. Найдено: 534,2619.

Пример 7

(\pm)-3-(3-(4-Метоксифенил)-4-метил-7-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-этил]-фениламино}-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиридино[4,5-d]пиримидин-1-ил)-бензонитрил



588.72

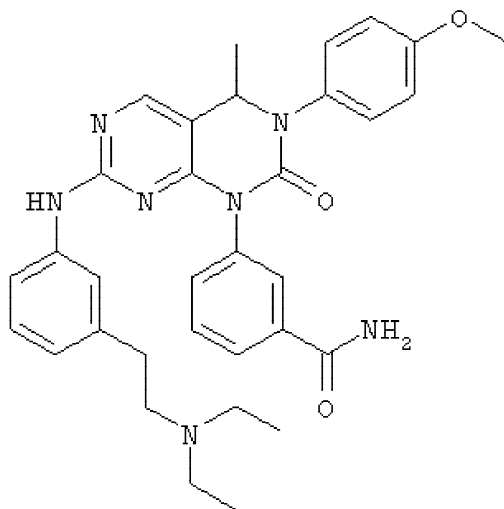
Смесь (\pm)-(2-{3-[8-(3-цианфенил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридино[4,5-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-этилового) эфира

метансульфоновой кислоты (0,10 г; 0,16 ммоль) (из приведенного выше примера 5а) и 1-метилпиперазина (0,25 мл; 2,23 ммоль) (Aldrich) нагревали при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и рассолом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (Biotage 12S; от 100:0 до 40:60 этилацетат - метанол в градиентном режиме) и затем кристаллизовали из смеси этилацетат - гексаны и получали (±)-3-(3-(4-метоксифенил)-4-метил-7-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-этил]-фениламино}-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил)-бензонитрил. (Выход 60,6 мг; 64,1%).

Температура плавления: 134-155°C. МСВР (ЭР) m/z. Рассчитано для C₃₄H₃₆N₈O₂ ([M+H]⁺): 589,3034. Найдено: 589,3041.

Пример 8

(±)-3-[7-[3-(2-Диэтиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензамид



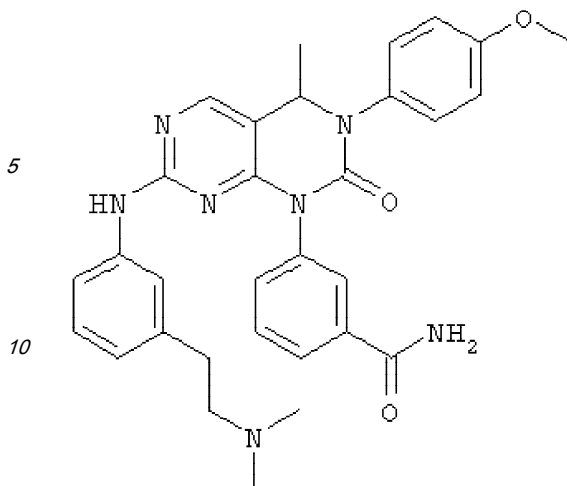
579.71

(±)-3-[7-[3-(2-Диэтиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил (0,35 г; 0,60 ммоль) (из приведенного выше примера 5b) растворяли в диметилсульфоксиде (3,5 мл) и полученный раствор охлаждали в бане из воды со льдом. Прибавляли водный раствор гидроксида натрия (1М; 1,15 мл; 1,15 ммоль), что приводило к осаждению бензонитрила. Затем прибавляли водный раствор пероксида водорода (30%; 195 мкл; 1,91 ммоль). Бензонитрил медленно повторно растворялся. Через 3 ч к реакционной смеси прибавляли воду. Продукт сначала отделялся в виде смолы, которая затем затвердевала. Твердое вещество собирали, промывали водой и сушили. Перекристаллизация из смеси дихлорметан - эфир дала (±)-3-[7-[3-(2-диэтиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензамид. (Выход 0,30 г; 84,8%).

Температура плавления: 170-175°C. МСВР (ЭР⁺) m/z. Рассчитано для C₃₃H₃₇N₇O₃ ([M+H]⁺): 580,3031. Найдено: 580,3032. IC₅₀ 0,0045 мкМ.

Пример 9

(±)-3-[7-[3-(2-Диметиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензамид

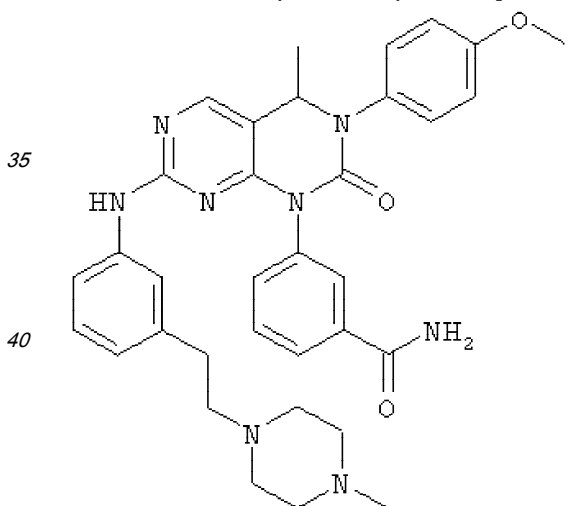


551.65

(±)-3-[7-[3-(2-Диметиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2H-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил (92,7 мг; 0,17 ммоль) (из приведенного выше примера 6) растворяли в диметилсульфоксиде (1,0 мл) и полученный раствор охлаждали в бане из воды со льдом. Прибавляли водный раствор гидроксида натрия (1M; 300 мкл; 0,30 ммоль), что приводило к осаждению бензонитрила. Затем прибавляли водный раствор пероксида водорода (30%; 53 мкл; 0,52 ммоль). Бензонитрил повторно растворялся и затем продукт осаждался из раствора. Через 4 ч реакционную смесь разбавляли водой. Твердое вещество собирали, промывали водой и сушили. Перекристаллизация из смеси дихлорметан - эфир дала (±)-3-[7-[3-(2-диметиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2H-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензамид. (Выход 72,9 мг; 76,1%). Температура плавления: 215-230°C. МСВР (ЭР⁺) m/z. Рассчитано для C₃₁H₃₃N₇O₃ ([M+H]⁺): 552,2718. Найдено: 552,2722.

Пример 10

(±)-3-(3-(4-Метоксифенил)-4-метил-7-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-этил]-фениламино}-2-оксо-3,4-дигидро-2H-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил)-бензамид



606.73

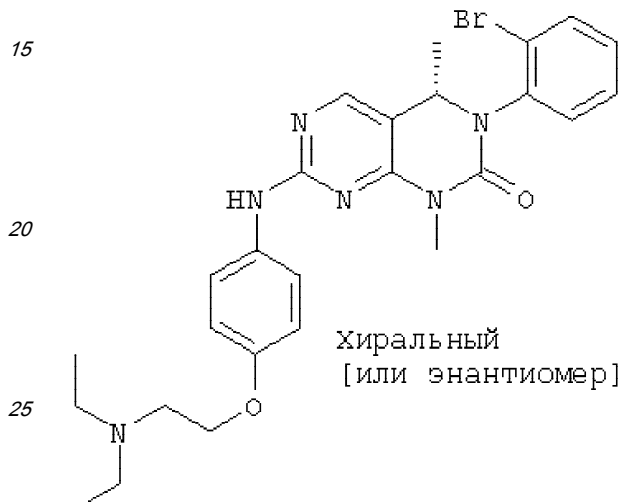
(±)-3-(3-(4-Метоксифенил)-4-метил-7-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-этил]-фениламино}-2-оксо-3,4-дигидро-2H-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил)-бензонитрил (0,25 г; 0,41 ммоль) (из приведенного выше примера 7) растворяли в диметилсульфоксиде (2,5 мл) и полученный раствор охлаждали в бане из воды со льдом. Прибавляли водный раствор гидроксида натрия (1M; 750 мкл; 0,75 ммоль), что приводило к осаждению бензонитрила. Затем прибавляли водный раствор пероксида водорода (30%; 130 мкл; 1,27 ммоль). Охлаждающую баню удаляли. Твердое вещество растворялось и затем осаждалось новое

твердое вещество. Через 3 ч реакционную смесь разбавляли водой. Твердое вещество собирали, промывали водой, сушили на воздухе с помощью лабораторной вакуумной линии. Очистка с помощью флэш-хроматографии (Biotage 12S; от 90:10 до 60:40 хлороформ - метанол в градиентном режиме) и последующая кристаллизация из смеси метанол - этилацетат дала (\pm)-3-(3-(4-метоксифенил)-4-метил-7-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-этил]-фениламино}-2-оксо-3,4-дигидро-2H-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил)-бензамид в виде белого твердого вещества. (Выход 35,7 мг; 14,3%). Вторую порцию собирали, прибавляя эфир к маточному раствору. (Выход 87,8 мг; 35,1%). Температура плавления: 243-251°C.

МСВР (ЭР^+) m/z. Рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 607,3140. Найдено: 607,3144.

Пример 11

3-(2-Бромфенил)-7-[4-(2-диэтиламиноэтокси)-фениламино]-1,4-диметил-3,4-дигидро-1H-пиримидо [4,5-d]пиримидин-2-он



Пример 11a

1-(4-Метиламино-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил)-этанол

1.5 г 4-Метиламино-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбальдегид (полученный в соответствии с WO 00/24744) растворяли в 30 мл ТГФ (тетрагидрофуран). При температуре ниже 5°C по каплям прибавляли 14 мл раствора метилмагнийбромида в эфире концентрации 1,4М. После перемешивания в течение 1 ч при 0°C в течение 30 мин прибавляли еще 14 мл раствора Гриньяра. Перемешивание продолжали в течение 30 мин при 0°C и в заключение при комнатной температуре в течение 25 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Выход: 1,57 г неочищенного искомого вещества.

Пример 11b

[5-(1-Хлорэтил)-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил]-метиламин

0,25 г продукта из приведенного выше примера 11a растворяли в 10 мл хлороформа и по каплям прибавляли 0,30 г тионилхлорида. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, выпаривали и получали 0,31 г искомого продукта в виде гидрохлорида.

Пример 11c

5-[1-(2-Бромфениламино)-этил]-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил-метиламин

0,25 г продукта из приведенного выше примера 11b и 34 мг йодида натрия в 10 мл ацетонитрила перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Полученную суспензию при комнатной температуре по каплям прибавляли к смеси 0,21 г 2-броманилина (Aldrich) и 0,33 г N-этилдиизопропиламина (Aldrich) в 5 мл ацетонитрила.

Перемешивание продолжали в течение 16 ч и смесь разбавляли с помощью 20 мл воды и экстрагировали дихлорметаном. Хроматография на диоксиде кремния (элюент - CHCl_3) дала 158 мг искомого продукта.

Пример 11d

3-(2-Бромфенил)-1,4-диметил-7-метилсульфанил-3,4-дигидро-1Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-2-он (энантиомеры 1+2)

К 1,1 г продукта из приведенного выше примера 11с в 10 мл сухого ДМФ (диметилформамид) при охлаждении прибавляли 0,236 г гидрида натрия (95%). После перемешивания в течение 20 мин при комнатной температуре смесь охлаждали до 5°C и обрабатывали небольшими порциями карбонилдиимидазола (Aldrich) - всего 1,01 г. Перемешивание продолжали при 5°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение ночи. Затем избыток гидрида натрия разлагали путем прибавления небольшого количества воды при охлаждении. Смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы выпаривали. Неочищенный хроматографировали на хиральной фазе Chiracel OD-CSP (имеющийся в продаже материал с размером частиц 20 мкм фирмы Daicel, элюент - гептан/изопропанол 1:1) и получали по 470 мг каждого разделенного энантиомера искомого продукта в виде бледно-желтых порошков. Первый элюировавшийся энантиомер назван "энантиомер 1", и аналогично соответствующие энантиомеры хиральных соединений, полученных из него в следующих примерах получения, названы "энантиомер 1". Второй элюировавшийся энантиомер назван "энантиомер 2", и аналогично соответствующие энантиомеры хиральных соединений, полученных из него в следующих примерах получения, названы "энантиомер 2".

Пример 11е

3-(2-Бромфенил)-7-метансульфонил-1,4-диметил-3,4-дигидро-1Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-2-он; энантиомер 1

0,628 г Мета-хлорпербензойной кислоты (МХПБК) (77%) (Aldrich) растворяли в 50 мл CH_2Cl_2 и этот раствор сушили путем фильтрования через сульфат натрия. Высушенный раствор МХПБК по каплям при комнатной температуре прибавляли к раствору 0,437 г энантиомера 1 из приведенного выше примера 11d в 20 мл CH_2Cl_2 и перемешивание продолжали в течение ночи. Избыток надкислоты разлагали путем промывания разбавленным раствором бисульфита натрия. Органическую фазу промывали водным раствором бикарбоната натрия, сушили и выпаривали. Хроматография на диоксиде кремния с использованием смеси этилацетат/гептан дала 430 мг искомого продукта.

Пример 11f

3-(2-Бромфенил)-7-[4-(2-диэтиламиноэтокси)-фениламино]-1,4-диметил-3,4-дигидро-1Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-2-он (энантиомер 1)

152 мг 4-(2-Диэтиламиноэтокси)анилина (полученного в соответствии с работой Rohmann, Friedrich, Chem. Ber. (1939) 72: p.1333) в 1 мл сухого НМП (N-метилпирролидон) обрабатывали с помощью 0,43 мл 2М раствора HCl в эфире и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Прибавляли 100 мг продукта из приведенного выше примера 11е и смесь нагревали до 120-130°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью 10 мл воды и подщелачивали путем прибавления NaOH. Экстракция с помощью CH_2Cl_2 и концентрирование органических фаз дали неочищенное масло, из которых НМП и избыток анилина отгоняли в высоком вакууме в печи Кугельрора. Остаток растворяли в 0,1 мл метанола и медленно разбавляли с помощью 0,5 мл воды. Образовывался мелкодисперсный осадок, который выделяли с помощью центрифугирования и затем дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография)-МС (масс-спектроскопия). Выход: 20 мг искомого продукта.

Пример 11g

3-(2-Бромфенил)-7-[4-(2-диэтиламиноэтокси)-фениламино]-1,4-диметил-3,4-дигидро-1Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-2-он (энантиомер 2)

Искомый продукт получали аналогично соединению из приведенного выше примера 11е и примера 11f, но исходя из энантиомера 2 продукта из приведенного выше примера 11d.

Антипролиферативная активность

Антипролиферативная активность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, продемонстрирована ниже в примере 12. Эта активность показывает, что

соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы при лечении рака, предпочтительно - солидных опухолей, таких как опухоли молочной железы, прямой кишки, печени и поджелудочной железы, более предпочтительно - опухоли молочной железы и прямой кишки.

5 Пример 12

Анализ киназы

Активность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, как ингибиторов группы тирозинкиназ src продемонстрирована с помощью следующего анализа.

Параметры анализа ингибитора SRC:

10	Реакционная смесь:	
	АТФ	5 мкМ
	Пептид (Ro + Ja133-Ro)	10 мкМ
	Ja133-Ro	196 нМ
	Ro	9,8 мкМ
	PT66	230 нг/мл
15	Буферный раствор для анализа:	4 мМ MgCl ₂
		2 мМ ТХЭФ (трихлорэтилфосфат)
		50 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота)
		0,1% Tween 20
20		pH 7,3
	Фермент:	2,5 Ед/мл
	Ингибитор:	максимально 25 мкМ минимально 0,42 нМ

Материалы:

25 Меченые Eu фосфотирозиновые антитела: - для Lck Cisbio Mab PT66-K, - для Src EG&G Wallac PT66 Eu-W1024 (все имеются в продаже).

Пептиды: NH₂-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH₂, и

Ja133-G-Aminocaprylic acid-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH₂, где Ja133 обозначает LightCycler-Red 640-N-гидроксисукцинимидный сложный эфирTM;

30 и оба пептида синтезированы по протоколу оптимизированного твердофазного синтеза пептидов (Merrifield (1962) Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 21, 412) с помощью синтезатора пептидов Zinsser SMP350. Вкратце, пептиды собирали на 160 мг (шкала 22,8 мкмоль) модифицированной полистирольной твердой фазы Rink-Linker путем последовательной конъюгации 20-кратного избытка аминокислот, каждая из которых

35 содержала временные пиперидиновые лабильные группы Fmoc- и постоянные кислотные лабильные группы трет-Bu-, Boc- и O-трет-Bu- в зависимости от функциональной группы боковой цепи. Последовательность субстрата AEEEEYGEFEAKKKK по N-концу дополнительно закреплялась спейсерными аминокислотами, аминокaproиловой кислотой и глицином. После отщепления N-концевой временной защитной группы в еще закрепленный

40 и защищенный пептид вводили метку с помощью 1,5-кратного количества LightCycler-Red 640-N-гидроксисукцинимидного сложного эфира (приобретен у фирмы Roche Diagnostics GmbH) и триэтиламина. Через 3 ч смолу промывали диметилформамидом и изопропанолом, пока элюат синей смолы не становился бесцветным. Полностью

45 защищенный и меченый пептид извлекали из твердой фазы и постоянные защитные группы удаляли путем обработки смесью 80% трифторуксусной кислоты, 10% этандитиола, 5% тиоанизола и 5% воды. В заключение субстрат выделяли путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Очистка дала 12,2 мг отвечающего единичному пику чистого синего вещества (лиофилизата) при ВЭЖХ с обращенной фазой. Идентичность подтверждена с помощью масс-спектрологии MALDI [2720.0].

50 Ферменты: Upstate Lck (p56^{lck}, активный), Upstate Src (p60^{c-src}, частично очищенный) приобретали у фирмы UBI.

Гомогенный флуоресцентный анализ с разрешением по времени:

Считывающее устройство: Perkin Elmer, Wallac Viktor 1420-040 счетчик для множества

меток; Система для жидкости: Beckman Coulter, Biomek 2000.

АТФ, Tween 20, HEPES приобретали у фирмы Roche Molecular Biochemicals, MgCl₂ и MnCl₂ приобретали у фирмы Merck Eurolab, ТХЭФМ приобретали у фирмы Pierce, 384-луночные планшеты малого объема для исследования флуоресценции приобретали у фирмы Falcon.

Описание анализа:

Сначала фермент предварительно инкубировали в течение 15 мин при 15°C в водном растворе с соответствующими количествами ингибиторов, предлагаемых в настоящем изобретении. Затем путем прибавления реакционной смеси, содержащей АТФ, пептид и РТ66, и последующего встряхивания начинали реакцию. За протеканием этой реакции сразу же начинали следить с помощью флуоресцентной спектроскопии с разрешением по времени с помощью подходящего устройства считывания лунок планшета.

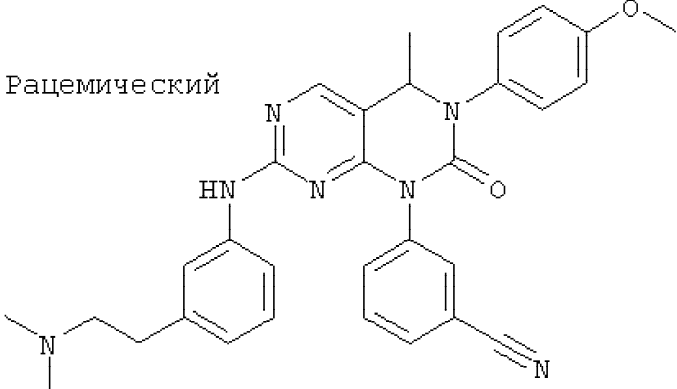
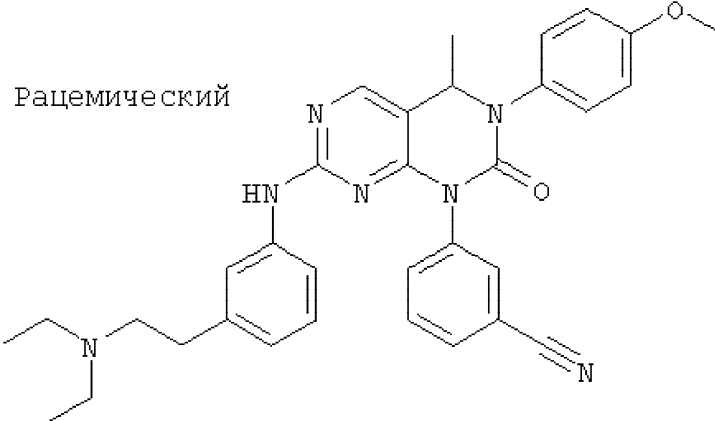
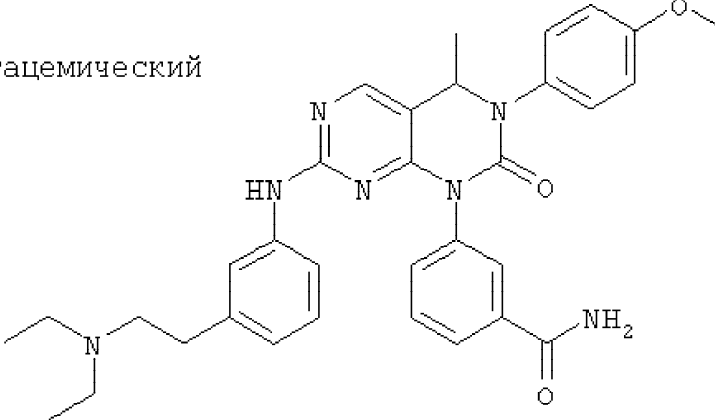
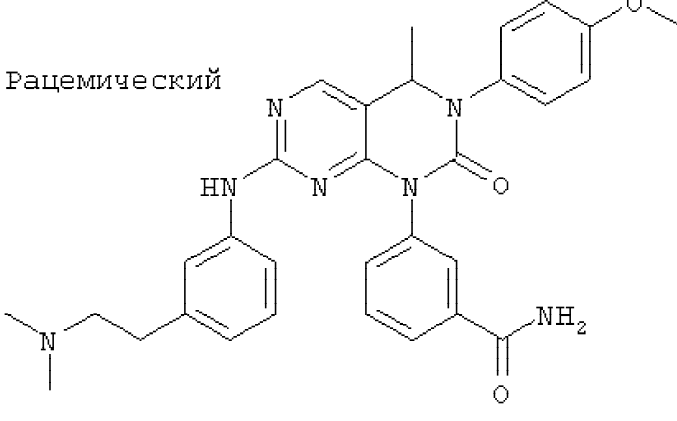
Значения IC₅₀ можно было получить по скоростям реакции с помощью нелинейной аппроксимации кривой (Excelfit).

Результаты проведенных выше экспериментов in vitro, включая значения IC₅₀, приведены в таблице. По данным описанного выше анализа соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают значениями IC₅₀, составляющими менее 1,0 мкМ.

IC ₅₀ (мкМ) - анализы ингибирования фермента		
Пример		Src
4	<p>Рацемический</p>	<1,0
7	<p>Рацемический</p>	<1,0

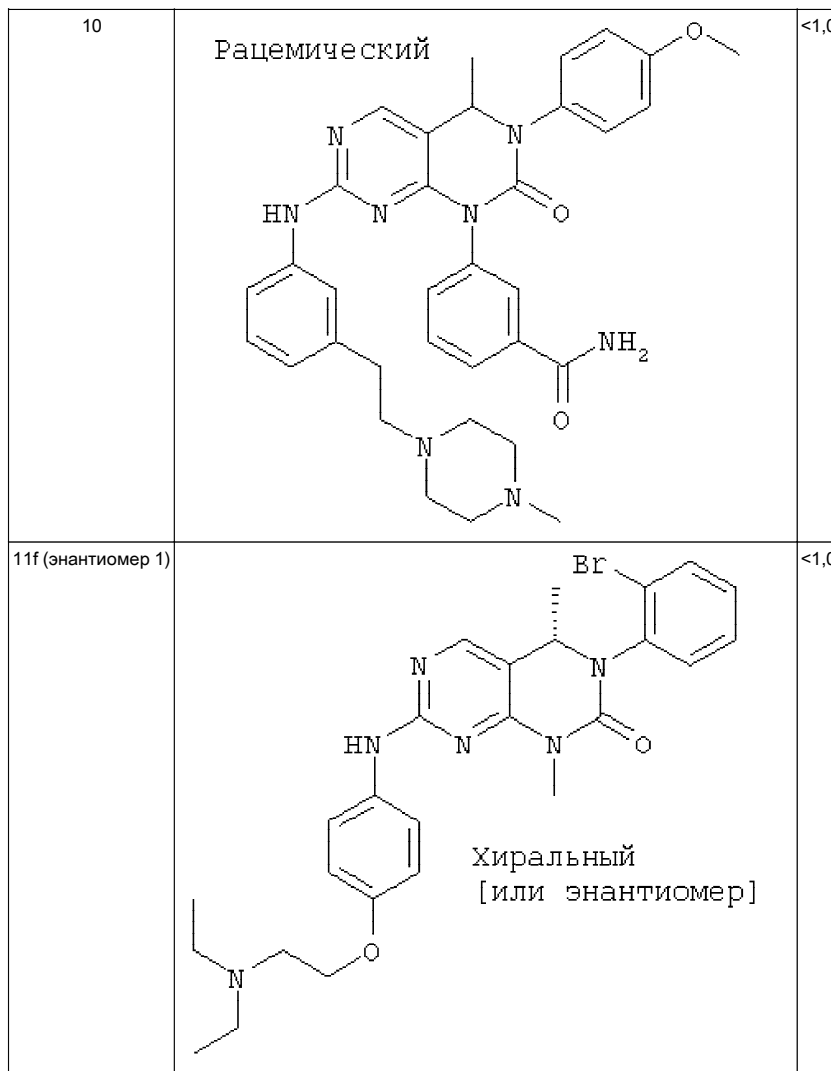
Пример

Src

<p>6</p> <p>5</p> <p>10</p>	<p>Рацемический</p> 	<p><1.0</p>
<p>5b</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p>	<p>Рацемический</p> 	<p><1.0</p>
<p>8</p> <p>30</p> <p>35</p>	<p>Рацемический</p> 	<p><1.0</p>
<p>9</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p>	<p>Рацемический</p> 	<p><1.0</p>

Пример

Src



Пример 13

Композиция для таблеток

№	Ингредиенты	мг/таблетка					
		5	25	100	250	500	750
1	Соединение А*	5	25	100	250	500	750
2	Безводная лактоза	103	83	35	19	38	57
3	Натриевая соль кроскармеллозы	6	6	8	16	32	48
4	Повидон К30	5	5	6	12	24	36
5	Стеарат магния	1	1	1	3	6	9
	Полная масса	120	120	150	300	600	900

* Соединение А означает соединение, предложенное в настоящем изобретении.

Методика изготовления:

1. Смешивать №№1, 2 и 3 в подходящем смесителе в течение 15 мин.
2. Гранулировать порошкообразную смесь, полученную на стадии 1, с 20% раствором повидона К30 (№4).
3. Высушить гранулят, полученный на стадии 2, при 50°C.
4. Пропустить гранулят, полученный на стадии 3, через подходящее оборудование для размола.
5. Прибавить №5 к размолотому грануляту, полученному на стадии 4, и перемешивать в течение 3 мин.
6. Спрессовать гранулят, полученный на стадии 5, с помощью подходящего пресса.

Пример 14

Композиция для капсулы

№	Ингредиенты	мг/капсула				
		5	25	100	250	500
1	Соединение А *	5	25	100	250	500

2	Безводная лактоза	159	123	148	--	--
3	Кукурузный крахмал	25	35	40	35	70
4	Тальк	10	15	10	12	24
5	Стеарат магния	1	2	2	3	6
	Полная масса содержимого капсулы	200	200	300	300	600

* Соединение А означает соединение, предложенное в настоящем изобретении.

Методика изготовления:

1. Смешивать №№1, 2 и 3 в подходящем смесителе в течение 15 мин.
2. Прибавить 4 и 5 и перемешивать течение 3 мин.
3. Поместить в подходящую капсулу.

Пример 15

Композиция раствора/эмульсии для инъекций

№	Ингредиент	мг/мл
1	Соединение А*	1 мг
2	ПЭГ** 400	10-50 мг
3	Лецитин	20-50 мг
4	Соевое масло	1-5 мг
5	Глицерин	8-12 мг
6	Воды до	1 мл

* Соединение А означает соединение, предложенное в настоящем изобретении.
** Полиэтиленгликоль

Методика изготовления:

2. Прибавить №№3, 4 и 5 к №6 и перемешивать до диспергирования, затем гомогенизировать.
3. Прибавить раствор, полученный на стадии 1, к смеси, полученной на стадии 2, и гомогенизировать, пока дисперсия не станет полупрозрачной.
4. Выполнить стерильное фильтрование через фильтр с размером отверстий 0,2 мкм и разлить во флаконы.

Пример 16

Композиция раствора/эмульсии для инъекций

№	Ингредиент	мг/мл
1	Соединение А*	1 мг
2	Гликофуrol	10-50 мг
3	Лецитин	20-50 мг
4	Соевое масло	1-5 мг
5	Глицерин	8-12 мг
6	Вода	до 1 мл

* Соединение А означает соединение, предложенное в настоящем изобретении.

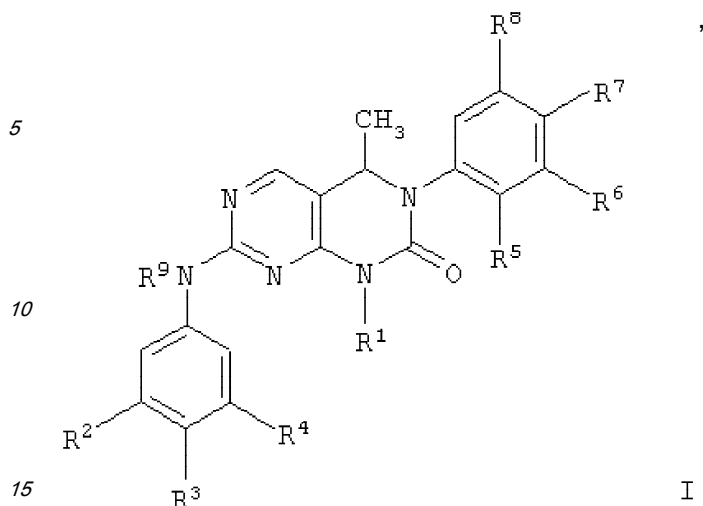
Методика изготовления:

1. Растворить №1 в №2.
2. Прибавить №№3, 4 и 5 к №6 и перемешивать до диспергирования, затем гомогенизировать.
3. Прибавить раствор, полученный на стадии 1, к смеси, полученной на стадии 2, и гомогенизировать, пока дисперсия не станет полупрозрачной.
4. Выполнить стерильное фильтрование через фильтр с размером отверстий 0,2 мкм и разлить во флаконы.

Хотя настоящее изобретение проиллюстрировано с помощью конкретных и предпочтительных вариантов выполнения, специалисты в данной области техники должны понимать, что при обычных исследованиях и практике выполнения настоящего изобретения в него могут быть внесены изменения и модификации. Поэтому подразумевается, что настоящее изобретение не ограничивается приведенным выше описанием, а определяется прилагаемой формулой изобретения и ее эквивалентами.

Формула изобретения

1. Соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой

R^1 выбран из группы, включающей

C_1 - C_{10} алкил,

фенил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей $CONR^{13}R^{14}$ и CN;

R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей

H,

C_1 - C_{10} алкил, содержащий в качестве заместителей до трех групп, выбранных из группы, включающей гетероцикл, представляющий собой 3-10-членный насыщенный одновалентный циклический радикал, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , галоген, SO_2R^{13} ; и где гетероциклическая группа может независимо содержать в качестве заместителей до трех групп, выбранных из (низш.)алкила,

при условии, что не менее чем один из R^2 , R^3 или R^4 не обозначает H;

R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, включающей

H,

OR^{17} ,

галоген;

R^9 обозначает H;

R^{10} и R^{11} независимо выбраны из группы, включающей

H,

(низш.)алкил;

R^{12} выбран из группы, включающей

H,

COR^{13} ,

C_2 - C_6 алкил, содержащий в качестве заместителей $NR^{15}R^{16}$;

R^{13} и R^{14} независимо выбраны из группы, включающей

H,

(низш.)алкил;

R^{15} обозначает (низш.)алкил; и

R^{16} и R^{17} независимо обозначают (низш.)алкил.

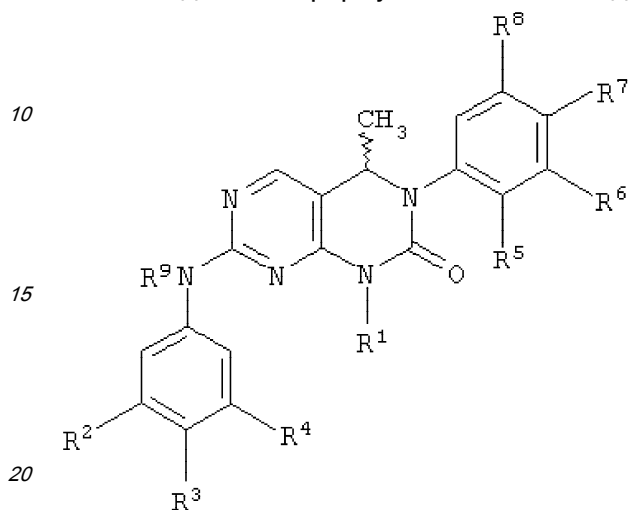
2. Соединение формулы I по п.1, в которой R^1 выбран из группы, включающей фенил,

содержащий в качестве заместителей CN и $CONR^{13}R^{14}$, где значения R^{13} и R^{14} определены в п.1.

3. Соединение формулы I по п.1, в которой R^1 обозначает (низш.)алкил.

4. Соединение формулы I по пп.1, 2 или 3, в которой R^2 обозначает C_1 - C_{10} алкил, содержащий в качестве заместителей OR^{12} или $NR^{10}R^{11}$.

5. Соединение формулы I по пп.1, 2 или 3, в которой R³ обозначает H.
 6. Соединение формулы I по пп.1, 2 или 3, в которой R³ и R⁴ обозначают H.
 7. Соединение формулы I по пп.1, 2 или 3, в которой R⁴ обозначает C₁-C₁₀алкил, содержащий в качестве заместителей NR¹⁰R¹¹.
 8. Соединение формулы I по пп.1, 2 или 3, в которой R⁵ обозначает галоген.
 9. Соединение формулы I по п.1, обладающее формулой



Ia

10. Соединение формулы I по п.1, выбранное из группы, включающей;
 (±)-3-[7-[3-(2-гидроксиэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил;
 (±)-3-[7-[3-(2-диэтиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил; и
 (±)-3-[7-[3-(2-диметиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензонитрил.
 11. Соединение формулы I по п.1, выбранное из группы, включающей:
 (±)-3-(3-(4-метоксифенил)-4-метил-7-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-этил]-фениламино}-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил)-бензонитрил;
 (±)-3-[7-[3-(2-диэтиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензамид;
 (±)-3-[7-[3-(2-диметиламиноэтил)-фениламино]-3-(4-метоксифенил)-4-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил]-бензамид;
 (±)-3-(3-(4-метоксифенил)-4-метил-7-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-этил]-фениламино}-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-1-ил)-бензамид; и
 (±)-3-(2-бромфенил)-7-[4-(2-диэтиламиноэтоксид)-фениламино]-1,4-диметил-3,4-дигидро-1Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-2-он.
 12. Соединение формулы I по п.1, которое представляет собой (+)-3-(2-бромфенил)-7-[4-(2-диэтиламиноэтоксид)-фениламино]-1,4-диметил-3,4-дигидро-1Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-2-он.
 13. Соединение формулы I по п.1, которое представляет собой(-)-3-(2-бромфенил)-7-[4-(2-диэтиламиноэтоксид)-фениламино]-1,4-диметил-3,4-дигидро-1Н-пиримидо[4,5-d]пиримидин-2-он.
 14. Фармацевтическая композиция, обладающая антипролиферативной активностью, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-13 и фармакологически приемлемый носитель или инертный наполнитель.
 15. Фармацевтическая композиция по п.14, в которой соединение пригодно для введения пациенту, страдающему раком.
 16. Соединения по пп.1-3, 9-13, обладающие антипролиферативной активностью.
 17. Соединение, выбранное из группы, включающей:
 (±)-2-{3-[8-(3-цианфенил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-5,6,7,8-

тетрагидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-этиловый эфир уксусной кислоты
и

(±)-(2-{3-[8-(3-цианфенил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-5,6,7,8-
тетрагидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2-иламино]-фенил}-этиловый эфир
5 метансульфоновой кислоты.

10

15

20

25

30

35

40

45

50