



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 239/30 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 401/08 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005122901/04, 11.12.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.12.2003(30) Конвенционный приоритет:
20.12.2002 US 60/434,969
23.10.2003 US 60/513,615

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2006

(45) Опубликовано: 27.01.2009 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2191188 C2, 20.10.2002. WO 96/34867
A1, 07.11.1996. WO 02/12238 A1, 14.02.2002.
WO 98/33798 A1, 06.08.1998.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
20.07.2005(86) Заявка РСТ:
EP 03/014067 (11.12.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/056822 (08.07.2004)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

ЛЮ Цзиньцзунь (US),

ЛЮК Киньчунь (US)

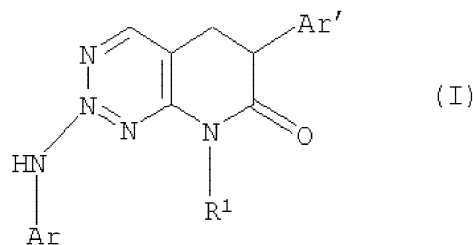
(73) Патентообладатель(и):

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНО[2,3-d]ПИРИМИДИНА В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ
ИНГИБИТОРОВ KDR И FGFR

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым производным пиридино[2,3-d]пириимидина общей формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, обладающим свойствами селективных ингибиторов KDR и FGFR. Соединения могут найти применение для получения лекарственных средств для лечения рака, например рака молочной железы, толстой кишки, легких и предстательной железы. В общей формуле (I)



Ar и Ar' независимо друг от друга выбирают из группы, включающей фенил; фенил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы C₁-C₄алкил, гидроксигруппы, галоген, галогензамещенный C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси; 6-членный азотсодержащий гетероарил и 6-членный азотсодержащий гетероарил, замещенный C₁-C₄алкоксигруппой, при условии,

что Ar в значении гетероарил не означает 2-пиридил, а в значении замещенный гетероарил не означает замещенный 2-пиридил, R¹ выбирают из группы, включающей фенил, C₁-C₁₀алкил, C₁-C₁₀алкил, независимо

содержащий заместители выбранные из группы, включающей фенил, C₃-C₆циклоалкил. Изобретение также относится к промежуточным соединениям для соединений общей формулы (I) и к фармацевтическим композициям. 3 н. и 18 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2 3 4 5 0 7 7 C 2

RU 2 3 4 5 0 7 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)**C07D 239/30** (2006.01)**C07D 239/48** (2006.01)**C07D 401/08** (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005122901/04**, **11.12.2003**(24) Effective date for property rights: **11.12.2003**

(30) Priority:

20.12.2002 US 60/434,969**23.10.2003 US 60/513,615**(43) Application published: **27.02.2006**(45) Date of publication: **27.01.2009 Bull. 3**(85) Commencement of national phase: **20.07.2005**

(86) PCT application:

EP 03/014067 (11.12.2003)

(87) PCT publication:

WO 2004/056822 (08.07.2004)

Mail address:

101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11

(72) Inventor(s):

LJu Tszin'tszun' (US),**LJuK Kin'chun' (US)**

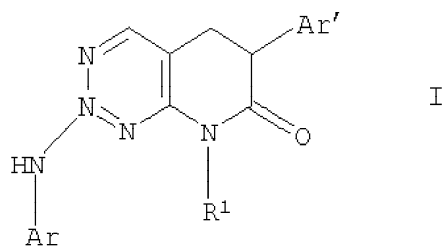
(73) Proprietor(s):

F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)**(54) PYRIDINE [2,3-d] PYRIMIDINE DERIVATIVES AS SELECTIVE KDR AND FGFR INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to novel derivatives of pyridine [2,3-d] pyrimidine of general formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, which possess properties of KDR and FGFR inhibitors. Compounds can be applied to produce medications for treatment of cancer, for instance, of mammary gland, large intestine, lungs and prostate gland. In general formula (I)



and Ar' independently on each other are selected from group that includes phenyl; phenyl

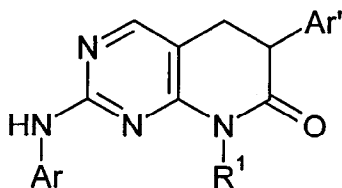
substituted with 1-3 substituents selected from group C₁-C₄alkyl, hydroxy, halogen, halogen-substituted C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy; 6-member nitrogen-containing heteroaryl and 6-member nitrogen-containing heteroaryl substituted with C₁-C₄alkoxygroup, on condition that Ar standing for heteroaryl does not represent 2-pyridyl, and standing for substituted heteroaryl does not represent substituted 2-pyridyl, R¹ is selected from group including phenyl, C₁-C₁₀alkyl, C₁-C₁₀alkyl independently containing substituents selected from group that includes phenyl, C₃-C₆cycloalkyl. Invention also relates to intermediate compounds for compounds of general formula (I) and to pharmaceutical compositions.

EFFECT: obtaining derivatives and their pharmaceutically acceptable salts which possess properties of selective KDR and FGFR inhibitors.

21 cl, 2 tbl, 20 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к новым производным дигидропиридинона формулы или к его фармацевтически приемлемым солям



где

Ar и Ar' независимо друг от друга выбирают из группы, включающей арил, замещенный арил, гетероарил и замещенный гетероарил, при условии, что Ar в значении гетероарил не означает 2-пиридил, а в значении замещенный гетероарил не означает замещенный 2-пиридил,

15

R¹ выбирают из группы, включающей H, C₁-C₁₀алкил,

20

C_1 - C_{10} алкил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей,
 выбранных из группы, включающей арил, гетероарил, гетероцикл,
 циклоалкил, NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} , CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$,
 $SO_2NR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 , причем арил, гетероарил, гетероцикл,
 циклоалкил каждый независимо содержит вплоть до трех заместителей,
 выбранных из группы, включающей NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} ,
 CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 ,
 арил,

арил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из
 группы, включающей (низш.)алкил, NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} ,
 CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 ,

гетероарил,

гетероарил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных
 из группы, включающей (низш.)алкил, NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} ,
 CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 ,

гетероцикл,

гетероцикл, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных
 из группы, включающей (низш.)алкил, NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} ,
 CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 ,

C_3 - C_{10} циклоалкил,

C_3 - C_{10} циклоалкил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей,
 выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, замещенный (низш.)алкил,
 NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} , CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, SOR^{11} ,
 SO_2R^{11} , CN и NO_2 ,

C_2 - C_{10} алкенил,

C_2 - C_{10} алкенил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей,
 выбранных из группы, включающей циклоалкил, замещенный циклоалкил,
 гетероциклил, замещенный гетероциклоалкил, NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген,
 COR^{11} , CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 ,

C_2 - C_{10} алкинил и

С₂-С₁₀алкинил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей,
 выбранных из группы, включающей NR⁸R⁹, OR¹⁰, SR¹⁰, галоген, COR¹¹,
 5 CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², SOR¹¹, SO₂R¹¹, CN и NO₂,

R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо означают H или (низш.)алкил,

R¹¹ и R¹² независимо выбирают из группы, включающей H,

10 незамещенный (низш.)алкил, (низш.)алкил, замещенный группой гидрокси,
 алкокси или NR²¹R²²,

незамещенный циклоалкил, циклоалкил, замещенный группой гидрокси,
 15 алкокси, (низш.)алкил или NR²¹R²²,

незамещенный гетероцикл, гетероцикл, замещенный группой гидрокси,
 алкокси, (низш.)алкил или NR²¹R²²,

20 или в альтернативном варианте группа NR¹¹R¹² образует цикл, содержащий от
 3 до 7 атомов, причем цикл не содержит или содержит по меньшей мере один
 дополнительный гетероатом, при условии, если гетероатом означает N, то
 такой гетероатом замещен одним или более заместителями, выбранными из
 25 группы, включающей (низш.)алкил, OR¹³, COR¹⁴, CO₂R¹⁴, CONR¹⁴R¹⁵, SO₂R¹⁴
 и SO₂NR¹⁴R¹⁵,

30 R¹³ выбирают из группы, включающей H, COR¹⁴, CONR¹⁴R¹⁵,

незамещенный (низш.)алкил, (низш.)алкил, замещенный группой гидрокси,
 алкокси или NR²¹R²²,

35 незамещенный циклоалкил, циклоалкил, замещенный группой гидрокси,
 алкокси, (низш.)алкил или NR²¹R²²,

незамещенный гетероцикл и гетероцикл, замещенный группой гидрокси,
 алкокси, (низш.)алкил или NR²¹R²²,

40 R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из группы, включающей H,

незамещенный (низш.)алкил, (низш.)алкил, замещенный группой гидрокси,
 алкокси или NR²¹R²²,

45 незамещенный циклоалкил, циклоалкил, замещенный группой гидрокси,
 алкокси, (низш.)алкил или NR²¹R²²,

незамещенный гетероцикл, гетероцикл, замещенный группой гидрокси,
 50 алкокси, (низш.)алкил или NR²¹R²²,

или в альтернативном варианте группа $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ образует цикл, содержащий от 3 до 7 атомов, причем цикл не содержит или содержит по меньшей мере один гетероатом, при условии, если гетероатом означает N, то такой гетероатом замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей (низш.)алкил, OR^{23} , COR^{23} , CO_2R^{23} , $\text{CONR}^{23}\text{R}^{24}$, SO_2R^{23} , $\text{SO}_2\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$;

R^{21} выбирают из группы, включающей H, (низш.)алкил, COR^{23} или CO_2R^{23} , R^{22} , R^{23} и R^{24} независимо выбирают из группы, включающей H или (низш.)алкил,

или в альтернативном варианте группы $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ или $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ независимо образуют цикл, содержащий от 3 до 7 атомов, причем цикл не содержит или содержит по меньшей мере один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O или S, при условии, если гетероатом означает N, то такой гетероатом может существовать в форме -NH или NR^{25} , а, если гетероатом означает S, то такой атом может существовать в форме $\text{S}(\text{O})_m$, где m равно 0, 1 или 2, а R^{25} означает (низш.)алкил.

Установлено, что соединения формулы I ингибируют киназу KDR (рецептор, содержащий домен с киназной активностью) и киназу FGFR (рецептор фактора роста фибробластов). Эти соединения и их фармацевтически приемлемые соли обладают антипролиферативной активностью и могут применяться при лечении или подавлении рака, прежде всего солидных опухолей. Кроме того, эти соединения обладают благоприятным профилем биодоступности. Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к способам лечения или подавления рака, наиболее предпочтительно лечения или подавления опухолей молочной железы, легких, ободочной кишки и предстательной железы.

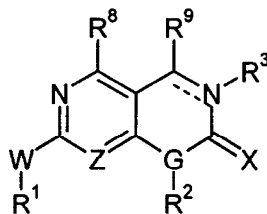
Протеинкиназы представляют собой класс белков (ферментов), которые принимают участие в регуляции множества клеточных функций. Регуляция осуществляется за счет фосфорилирования специфических аминокислотных остатков в белковых субстратах, что приводит к изменению конформации белка-субстрата. Изменение конформации модулирует активность такого белка-

субстрата и его способность взаимодействовать с другими связывающимися с ним партнерами. Ферментативная активность протеинкиназы означает скорость присоединения фосфатных групп к субстрату при участии киназы. Скорость фосфорилирования измеряют, например, определяя количество субстрата, превращенного в продукт в зависимости от времени. Фосфорилирование субстрата происходит в активном центре протеинкиназы.

Тирозинкиназы представляют собой субпопуляцию протеинкиназ, которые катализируют перенос концевой фосфатной группы аденозинтрифосфата (АТФ) на остатки тирозина в соответствующих белках-субстратах. Указанные киназы играют важную роль в распространении сигнала фактора роста, который вызывает клеточную пролиферацию, дифференциацию и миграцию.

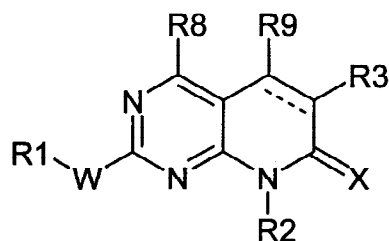
Например, установлено, что фактор роста фибробластов (FGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) являются важными медиаторами ангиогенеза, стимулированного опухолью. VEGF активирует эндотелиальные клетки посредством передачи сигнала на два высокоспецифичных рецептора, одним из которых является рецептор, содержащий домен с киназной активностью (KDR) (см. Hennequin L.F. и др., J. Med. Chem., 45(6), 1300 (2002)). FGF активирует эндотелиальные клетки посредством передачи сигнала на рецептор FGF (FGFR). Рост солидных опухолей находится в зависимости от процесса образования новых кровеносных сосудов (ангиогенеза). Поэтому ингибиторы рецепторов FGFR и KDR, которые препятствуют распространению сигнала роста и тем самым замедляют или подавляют ангиогенез, могут найти применение при профилактике и лечении солидных опухолей (см. Klohs W.E. и др., Current Opinion in Biotechnology, 10, 544 (1999)).

Известны несколько примеров низкомолекулярных ингибиторов каталитической активности протеинкиназы. Низкомолекулярные ингибиторы прежде всего блокируют фосфорилирование субстратов за счет прямого взаимодействия с центром связывания АТФ в молекуле протеинкиназы (с «активным центром» фермента) (см. WO 98/24432 и статью Hennequin L. F. и др., J. Med. Chem., 45(6), 1300 (2002)). Некоторые из таких соединений ингибируют различные мишени. См., например, WO 99/61444 (Warenr-Lambert), где описаны биклические пиримидины и бициклические 3,4-дигидропиримидины формулы

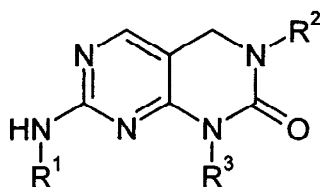


которые по утверждению авторов ингибируют циклин-зависимые киназы Cdk1, Cdk2 и Cdk4, а также рецепторы факторов роста PDGFR и FGFR, обладающие тирозинкиназной активностью. Кроме того, полагают, что некоторые соединения ингибируют Cdk6.

В WO 01/55148 A1 заявлен способ лечения нейродегенеративных заболеваний у млекопитающих, включающий введение эффективного количества ингибиторов циклин-зависимой киназы, предпочтительно ингибиторов Cdk формулы

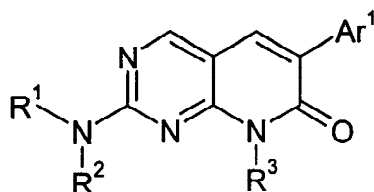


В US № 6150373 описаны бициклические азотсодержащие гетероциклы формулы



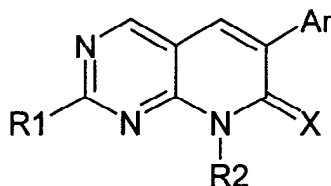
которые по утверждению авторов ингибируют Т-клеточную тирозинкиназу p56^{lck}.

В WO 02/18380 A1 заявлены 7-оксопиридопиримидины формулы



которые по утверждению авторов ингибируют клеточные функции, опосредованные р38, и таким образом являются ингибиторами клеточной пролиферации.

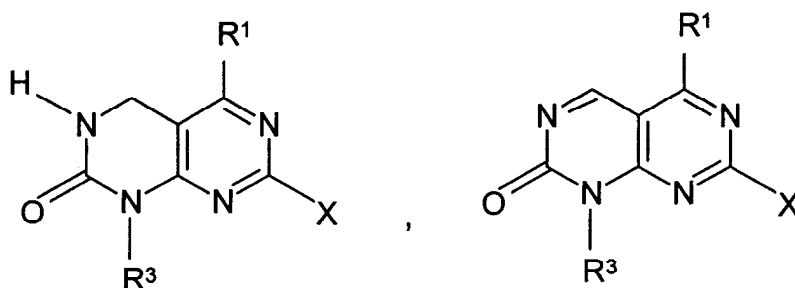
В WO 96/34867 заявлены 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-имины, 7-оны и 7-тионы формулы



которые ингибируют протеинкиназы и применяются при лечении заболеваний, опосредованных клеточной пролиферацией.

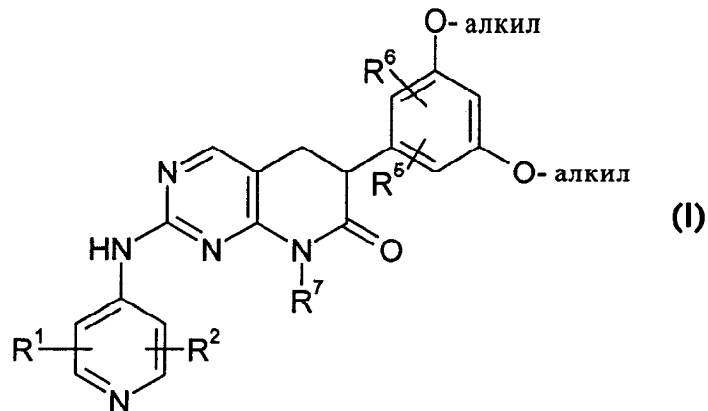
В WO 98/33798 заявлены пиридо[2,3-d]пиримидины и 4-аминопиримидины в качестве ингибиторов клеточной пролиферации. Более конкретно в этой публикации описана группа 7,8-дигидро-2-(амино и тио)пиридо[2,3-d]пиримидинов и 2,4-диаминопиримидинов, которые являются эффективными ингибиторами циклин-зависимых киназ (Cdk) и киназ, опосредующих рост клеток.

В WO 01/64679 A1 заявлены 1,5-дизамещенные 3,4-дигидро-1H-пиримидо[4,5-D]пиримидин-2-оны формулы



которые по утверждению авторов применяются для лечения заболеваний, опосредованных киназой CSBP/P38.

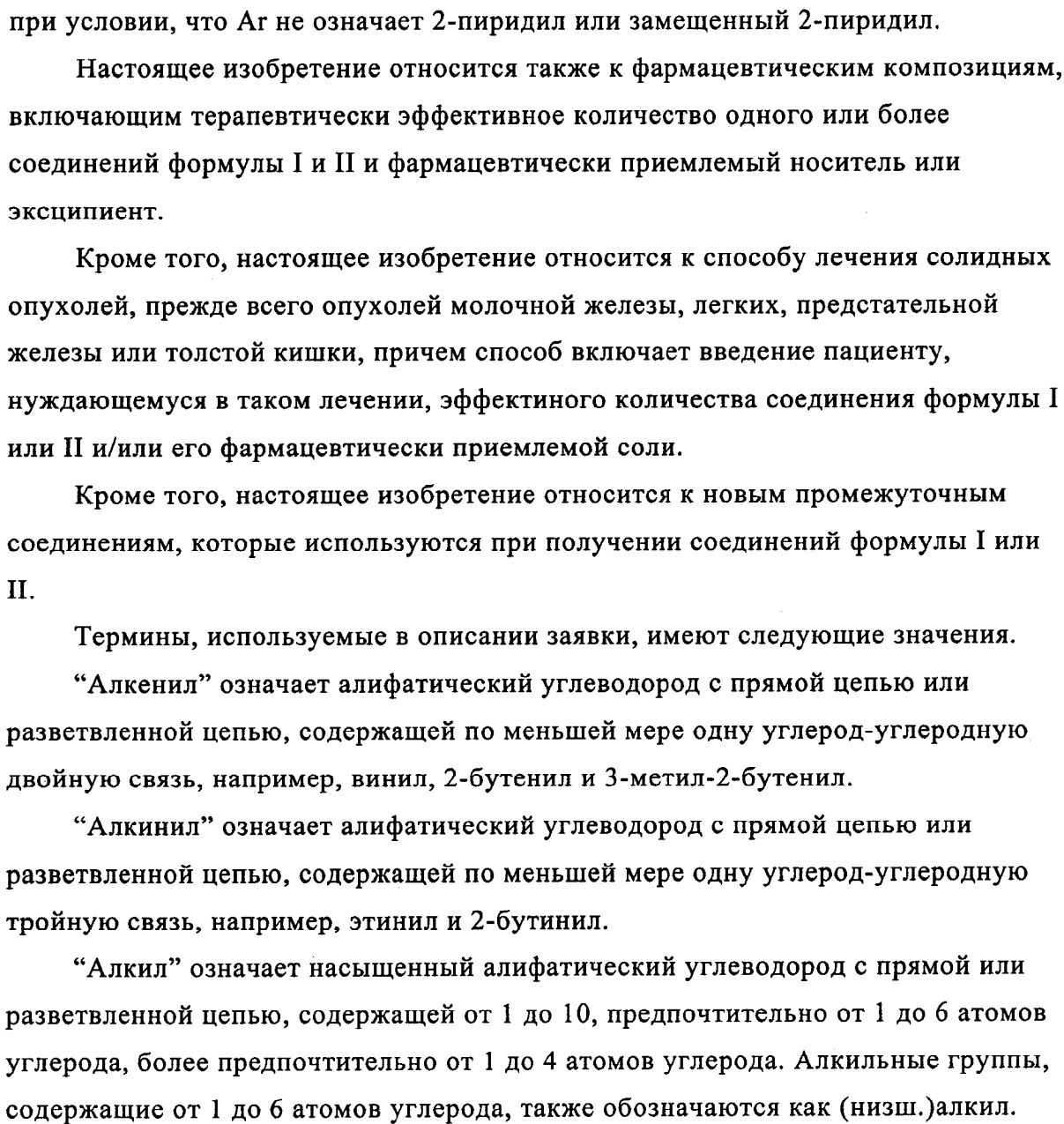
В WO 02/12237 A2 описан способ получения 2-(4-пиридил)амино-6-диалкоксифенилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-онов, а в WO 02/12238 A2 описаны 2-(4-пиридил)амино-6-диалкоксифенилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-оны формулы (I).



Полагают, что эти соединения могут применяться при лечении заболеваний, вызванных неконтролируемым клеточным ростом.

В настоящее время существует необходимость в разработке простых методов синтеза низкомолекулярных соединений, эффективно ингибирующих ферментативную активность протеинкиназ, прежде всего киназ FGFR и KDR, и предназначенных для лечения одного или более типов солидных опухолей. Необходимы прежде всего низкомолекулярные ингибиторы, которые селективны в отношении FGFR и KDR. Селективность прежде всего необходима для одновременного эффективного ингибирования мишеней, принимающих участие в ангиогенезе, что обеспечивает более высокую эффективность действия. С другой стороны, при ингибировании многих мишеней может наблюдаться токсичность и другие побочные действия. Кроме того, предпочтительно, чтобы такие низкомолекулярные ингибиторы характеризовались благоприятным профилем биодоступности. Следовательно, существует необходимость в таких соединениях и включающих их фармацевтических композициях.

Настоящее изобретение относится к новым соединениям дигидропиридинона, способным селективно ингибировать активность KDR и FGFR. Указанные соединения могут найти применение при лечении или подавлении рака, прежде всего при лечении или подавлении солидных опухолей. Настоящее изобретение прежде всего относится к соединениям формулы I и II



Типичные (низш.)алкильные группы включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, 2-бутил, пентил и гексил. В описании заявки C₁-C₄алкил означает алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода.

“Алкокси” означает алкильный радикал, присоединенный к остальной части молекулы через атом кислорода (-OR), например, метокси, этокси.

“Арил” означает ароматический карбоциклический радикал, например, 6-10-членную ароматическую или частично ароматическую циклическую систему. Частично ароматическая система означает систему с двумя конденсированными кольцами, причем одно из двух колец является ароматическим, например, тетрагидронафтил. Предпочтительные арильные группы включают, без ограничения перечисленным, фенил, нафтил, толил и ксиллил.

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

“Эффективное количество” или “терапевтически эффективное количество” означает количество по меньшей мере одного соединения формул I и II или их фармацевтически приемлемых солей, которое эффективно ингибирует пролиферацию опухолевых клеток, включая клеточные линии опухоли человека.

“Галоген” означает фтор, хлор, бром или иод, предпочтительно хлор или фтор.

“Гетероатом” означает атом, выбранный из N, O и S, предпочтительно N. Если гетероатом означает N, то он может присутствовать в виде -NH- или -N- (низш.)алкил. Если гетероатом означает S, то он может присутствовать в виде S, SO или SO₂.

“Гетероарил” означает ароматическую гетероциклическую циклическую систему, содержащую вплоть до 2 циклов. Предпочтительные гетероарильные группы включают, без ограничения перечисленным, тиенил, фурил, индолил, пирролил, пиридилил, пирозинил, оксазолил, тиазолил, хинолинил, пиримидинил, имидазол и тетразолил.

“Гетероцикл” или “гетероциклил” означает 3-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный неароматический одновалентный циклический радикал, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из атома азота, кислорода или

серы или их комбинацию. Примерами предпочтительных гетероциклов являются пиперидин, пиперазин, пирролидин и морфолин.

5 “Гидроксид” означает приставку, которая свидетельствует о присутствии одновалентной ОН группы.

10 “IC₅₀” означает концентрацию конкретного соединения по изобретению, необходимую для ингибирования специальным образом измеренной активности на 50%. IC₅₀ измеряют, например, как описано ниже в примере 15.

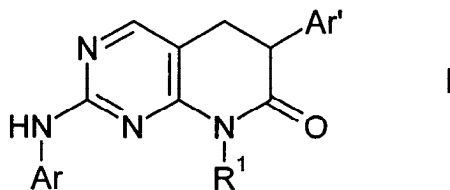
«Фармацевтически приемлемая соль» означает соответствующую кислотно-аддитивную соль или основно-аддитивную соль, которая сохраняет
15 биологическую активность и свойства соединений формулы I и которую получают из пригодных нетоксических органических или неорганических кислот или органических или неорганических оснований. Примеры кислотно-аддитивных солей включают соли неорганических кислот, таких, как
20 хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота и азотная кислота, и соли органических кислот, таких, как пара-толуолсульфоновая
25 кислота, салициловая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, фумаровая кислота и т.п. Примеры основно-аддитивных солей включают соли
30 аммония, калия, натрия и гидроксидов четвертичного аммония, таких например, как гидроксид тетраметиламмония. Химическую модификацию фармацевтического соединения (т.е. лекарственного средства) с образованием
35 соли проводят известными в фармацевтической химии способами с целью улучшения химической и физической стабильности, гигроскопичности, текучести и растворимости соединений. См., например, H. Ansel и др., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th Ed., стр.196 и 1456-
40 1457 (1995).

«Фармацевтически приемлемый», например, фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент и т.п., означает фармацевтически приемлемый и
45 нетоксичный материал для субъекта, которому вводится такое соединение.

“Замещенный”, например, замещенный алкил, (низш.)алкил, арил, циклоалкил, циклоарил и гетероарил, означает, что заместитель может
50 находиться в одном или более положениях и, если не указано иное, что

заместители в каждом положении независимо выбирают из конкретных значений.

В одном варианте настоящее изобретение относится к соединениям формулы



или к их фармацевтически приемлемым солям где

Ar и Ar' независимо друг от друга выбирают из группы, включающей арил, замещенный арил, гетероарил и замещенный гетероарил, при условии, что Ar в значении гетероарил не означает 2-пиридил, а в значении замещенный гетероарил не означает замещенный 2-пиридил,

R¹ выбирают из группы, включающей H, C₁-C₁₀алкил,

C₁-C₁₀алкил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей,

выбранных из группы, включающей арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил, NR⁸R⁹, OR¹⁰, SR¹⁰, галоген, COR¹¹, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹²,

SO₂NR¹¹R¹², SOR¹¹, SO₂R¹¹, CN и NO₂, причем арил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкильные группы каждая независимо замещена одной-тремя группами, выбранными из группы, включающей NR⁸R⁹, OR¹⁰, SR¹⁰, галоген, COR¹¹, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², SOR¹¹, SO₂R¹¹, CN и NO₂,

арил,

арил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, NR⁸R⁹, OR¹⁰, SR¹⁰, галоген, COR¹¹,

CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², SOR¹¹, SO₂R¹¹, CN и NO₂,

гетероарил,

гетероарил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, NR⁸R⁹, OR¹⁰, SR¹⁰, галоген, COR¹¹,

CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², SOR¹¹, SO₂R¹¹, CN и NO₂,

гетероцикл,

гетероцикл, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} , CO_2R^{11} , $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 ,
 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил,

$\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, замещенный (низш.)алкил, NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} , CO_2R^{11} , $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 ,

$\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкенил,

$\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкенил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероцикл, замещенный гетероциклоалкил, NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} , CO_2R^{11} , $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 ,

$\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкинил, и

$\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкинил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} , CO_2R^{11} , $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 ,

R^8 , R^9 и R^{10} независимо означают H или (низш.)алкил,

R^{11} и R^{12} независимо выбирают из группы, включающей H, незамещенный (низш.)алкил, (низш.)алкил, замещенный группой гидрокси, алкокси или $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$,

незамещенный циклоалкил, циклоалкил, замещенный группой гидрокси, алкокси, (низш.)алкил или $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$,

незамещенный гетероцикл, гетероцикл, замещенный группой гидрокси, алкокси, (низш.)алкил или $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$,

или в альтернативном варианте $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ образует цикл, содержащий от 3 до 7 атомов, причем цикл не содержит или содержит по меньшей мере один дополнительный гетероатом, при условии, если гетероатом означает N, то такой гетероатом замещен одним или более заместителями, выбранными из

группы, включающей (низш.)алкил, OR^{13} , COR^{14} , CO_2R^{14} , $CONR^{14}R^{15}$, SO_2R^{14} и $SO_2NR^{14}R^{15}$,

5 R^{13} выбирают из группы, включающей H, COR^{14} , $CONR^{14}R^{15}$,

незамещенный (низш.)алкил, (низш.)алкил, замещенный группой гидрокси, алкокси или $NR^{21}R^{22}$,

10 незамещенный циклоалкил, циклоалкил, замещенный группой гидрокси, алкокси, (низш.)алкил или $NR^{21}R^{22}$,

незамещенный гетероцикл и гетероцикл, замещенный группой гидрокси, алкокси, (низш.)алкил или $NR^{21}R^{22}$,

15 R^{14} и R^{15} независимо выбирают из группы, включающей H,

незамещенный (низш.)алкил, (низш.)алкил, замещенный группой гидрокси, алкокси или $NR^{21}R^{22}$,

20 незамещенный циклоалкил, циклоалкил, замещенный группой гидрокси, алкокси, (низш.)алкил или $NR^{21}R^{22}$,

25 незамещенный гетероцикл, гетероцикл, замещенный группой гидрокси, алкокси, (низш.)алкил или $NR^{21}R^{22}$,

или в альтернативном варианте $NR^{14}R^{15}$ образует цикл, содержащий от 3 до 7 атомов, причем цикл не содержит или содержит по меньшей мере один гетероатом, при условии, если гетероатом означает N, то такой гетероатом замещен одним или более заместителями, выбранными из группы,

30 включающей (низш.)алкил, OR^{23} , COR^{23} , CO_2R^{23} , $CONR^{23}R^{24}$, SO_2R^{23} , $SO_2NR^{23}R^{24}$;

R^{21} выбирают из группы, включающей H, (низш.)алкил, COR^{23} или CO_2R^{23} ,

40 R^{22} , R^{23} и R^{24} независимо выбирают из группы, включающей H или (низш.)алкил,

или в альтернативном варианте $NR^{21}R^{22}$ или $NR^{23}R^{24}$ независимо образуют цикл, содержащий от 3 до 7 атомов, причем цикл не содержит или содержит по меньшей мере один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O или S, при условии, если гетероатом означает N, то такой гетероатом может существовать в форме -NH или NR^{25} , а, если гетероатом

50

означает S, то такой атом може существовать в форме $S(O)_m$, где m равно 0, 1 или 2, а

R^{25} означает (низш.)алкил.

Ag выбирают из группы, включающей арил, замещенный арил, гетероарил и замещенный гетероарил, при условии, что Ag в значении гетероарил не означает 2-пиридил, а в значении замещенный гетероарил не означает замещенный 2-пиридил.

Предпочтительно Ag выбирают из группы, включающей арил, арил, содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей $NR^{11}R^{12}$, OR^{13} , SR^{16} , галоген, COR^{14} , CO_2R^{14} , $CONR^{14}R^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, SO_2R^{14} , CN, NO_2 , $(CH_2)_n$ гетероарил, $(CH_2)_n$ гетероцикл, C_1 - C_{10} алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_{10} алкинил, где n равно 0, 1, 2 или 3, а арил, гетероарил, гетероцикл, алкил, циклоалкил, алкенил и алкинил группы незамещены или содержат вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей $NR^{11}R^{12}$, OR^{13} , SR^{16} , галоген, COR^{14} , CO_2R^{14} , $CONR^{14}R^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, SO_2R^{14} , CN и NO_2 ;

гетероарил и гетероарил, содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей $NR^{11}R^{12}$, OR^{13} , SR^{16} , галоген, COR^{14} , CO_2R^{14} , $CONR^{14}R^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, SO_2R^{14} , CN, NO_2 , $(CH_2)_n$ гетероарил, $(CH_2)_n$ гетероцикл, C_1 - C_{10} алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_{10} алкинил, где n равно 0, 1, 2 или 3, а арил, гетероарил, гетероцикл, алкил, циклоалкил, алкенил и алкинил группы незамещены или содержат вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей $NR^{11}R^{12}$, OR^{13} , SR^{16} , галоген, COR^{14} , CO_2R^{14} , $CONR^{14}R^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, SO_2R^{14} , CN и NO_2 ;

при условии, что Ag в значении гетероарил не означает 2-пиридил, а в значении замещенный гетероарил не означает замещенный 2-пиридил.

В другом варианте изобретение относится к соединениям формулы I, где Ag означает замещенный гетероарил, при условии, что незамещенный гетероарил не означает 2-пиридил.

В предпочтительном варианте Ag означает замещенный 3-пиридил.

В еще одном варианте изобретение относится к соединениям формулы I, где Ar' означает арил или замещенный арил.

Предпочтительно, Ar' означает арил или арил, содержащий вплоть до четырех заместителей, выбранных из группы, включающей H, незамещенный (низш.)алкил, (низш.)алкил, замещенный группой гидроксид, алкокси или галоген; $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, OR^{23} , SR^{23} , галоген, NO_2 , COR^{23} , CO_2R^{23} , $\text{CONR}^{23}\text{R}^{24}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, SO_2R^{23} и CN, при условии, если Ar означает 4-пиридил или замещенный 4-пиридил, то Ar' не означает фенил, замещенный OR^{23} .

Предпочтительно Ar' означает фенил или замещенный фенил.

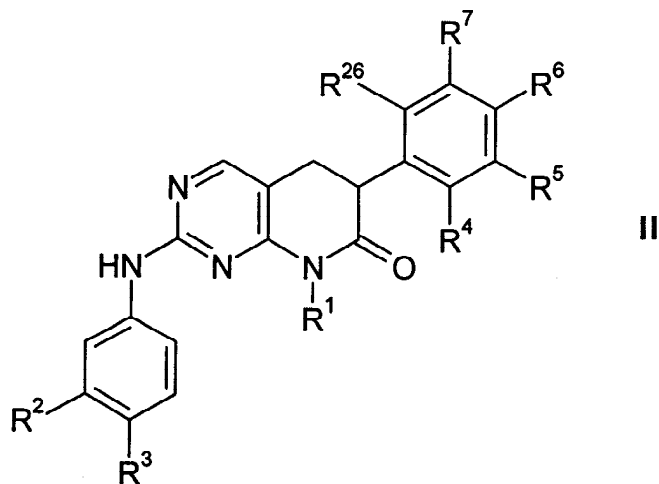
Более предпочтительно Ar' означает фенил или фенил, содержащий вплоть до четырех заместителей, выбранных из группы, включающей H, незамещенный (низш.)алкил, (низш.)алкил, замещенный группой гидроксид, алкокси или галоген; $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, OR^{23} , SR^{23} , галоген, NO_2 , COR^{23} , CO_2R^{23} , $\text{CONR}^{23}\text{R}^{24}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, SO_2R^{23} и CN, при условии, если Ar означает 4-пиридил или замещенный 4-пиридил, то Ar' не означает фенил, замещенный OR^{23} .

В еще одном варианте изобретение относится к соединениям формулы I, где R^1 означает арил, замещенный арил или гетероарил.

В предпочтительном варианте R^1 означает фенил.

В другом варианте изобретение относится к соединениям формулы I, где R^1 означает C_1 - C_{10} алкил или C_1 - C_{10} алкил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил, NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} , CO_2R^{11} , $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 , где арил, гетероарил, гетероцикл и циклоалкил, каждый независимо содержит вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} , CO_2R^{11} , $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 , где R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо означают H или (низш.)алкил.

В еще одном варианте изобретение относится к соединениям формулы



или к их фармацевтически приемлемым солям, где

R^1 выбирают из группы, включающей H, C_1 - C_{10} алкил,

C_1 - C_{10} алкил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей,

выбранных из группы, включающей арил, гетероарил, гетероцикл,

циклоалкил, NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} , CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$,

$SO_2NR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 , причем арил, гетероарил, гетероцикл

и циклоалкил каждый независимо содержит вплоть до трех заместителей,

выбранных из группы, включающей NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} ,

CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 ,

арил,

арил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из из

группы, включающей (низш.)алкил, NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} ,

CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 ,

гетероарил,

гетероарил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных

из группы, включающей (низш.)алкил, NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} ,

CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 ,

гетероцикл,

гетероцикл, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных

из группы, включающей (низш.)алкил, NR^8R^9 , OR^{10} , SR^{10} , галоген, COR^{11} ,

CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , SO_2R^{11} , CN и NO_2 ,

C_3 - C_{10} циклоалкил,

С₃-С₁₀циклоалкил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей (низш.)алкил, замещенный (низш.)алкил, NR⁸R⁹, OR¹⁰, SR¹⁰, галоген, COR¹¹, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², SOR¹¹, SO₂R¹¹, CN и NO₂,

С₂-С₁₀алкенил,

С₂-С₁₀алкенил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероциклил, замещенный гетероциклоалкил, NR⁸R⁹, OR¹⁰, SR¹⁰, галоген, COR¹¹, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², SOR¹¹, SO₂R¹¹, CN и NO₂,

С₂-С₁₀алкинил, и

С₂-С₁₀алкинил, независимо содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей NR⁸R⁹, OR¹⁰, SR¹⁰, галоген, COR¹¹, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², SOR¹¹, SO₂R¹¹, CN и NO₂, и где R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо означают Н или (низш.)алкил,

R² и R³ независимо выбирают из группы, включающей NR¹¹R¹², OR¹³, SR¹⁶, галоген, COR¹⁴, CO₂R¹⁴, CONR¹⁴R¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, SO₂R¹⁴, CN, NO₂, (CH₂)_nгетероарил, (CH₂)_nгетероцикл, С₁-С₁₀алкил, С₃-С₁₀циклоалкил,

С₂-С₁₀алкенил, С₂-С₁₀алкинил,

где n равно 0, 1, 2 или 3, а арил, гетероарил, гетероцикл, алкил, циклоалкил, алкенил и алкинил незамещены или содержат вплоть до трех заместителей, выбранных из группы, включающей NR¹¹R¹², OR¹³, SR¹⁶, галоген, COR¹⁴, CO₂R¹⁴, CONR¹⁴R¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, SO₂R¹⁴, CN и NO₂,

или в альтернативном варианте R² и R³ вместе образуют цикл, содержащий от 3 до 7 атомов и конденсированный с фенильным циклом, к которому они присоединены, причем цикл не содержит или содержит по меньшей мере один дополнительный гетероатом, при условии, если гетероатом означает N, то такой гетероатом замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей (низш.)алкил, (низш.)алкил, замещенный группой гидроксид, алкокси или NR¹¹R¹², OR¹³, SR¹⁶, COR¹⁴, CO₂R¹⁴, CONR¹⁴R¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, SO₂R¹⁴ и CN,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^{26} независимо выбирают из группы, причем по меньшей мере один из них означает Н, включающей Н, незамещенный (низш.)алкил, (низш.)алкил, замещенный группой гидроксид, алкокси или галоген; $NR^{21}R^{22}$, OR^{23} , SR^{23} , галоген, NO_2 , COR^{23} , CO_2R^{23} , $CONR^{23}R^{24}$, $SO_2NR^{23}R^{24}$, SO_2R^{23} и CN,

R^8 , R^9 и R^{10} независимо означают Н или (низш.)алкил,

R^{11} и R^{12} независимо выбирают из группы, включающей Н,

незамещенный (низш.)алкил, (низш.)алкил, замещенный группой гидроксид, алкокси или $NR^{21}R^{22}$,

незамещенный циклоалкил, циклоалкил, замещенный группой гидроксид, алкокси, (низш.)алкил или $NR^{21}R^{22}$,

незамещенный гетероцикл, гетероцикл, замещенный группой гидроксид, алкокси, (низш.)алкил или $NR^{21}R^{22}$,

или в альтернативном варианте $NR^{11}R^{12}$ образует цикл, содержащий от 3 до 7

атомов, причем цикл не содержит или содержит по меньшей мере один дополнительный гетероатом, при условии, если гетероатом означает N, то такой гетероатом замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей (низш.)алкил, COR^{14} , CO_2R^{14} , $CONR^{14}R^{15}$, SO_2R^{14} и $SO_2NR^{14}R^{15}$,

R^{13} выбирают из группы, включающей Н, COR^{14} , $CONR^{14}R^{15}$,

незамещенный (низш.)алкил, (низш.)алкил, замещенный группой гидроксид, алкокси или $NR^{21}R^{22}$,

незамещенный циклоалкил, циклоалкил, замещенный группой гидроксид, алкокси, (низш.)алкил или $NR^{21}R^{22}$,

незамещенный гетероцикл и гетероцикл, замещенный группой гидроксид, алкокси, (низш.)алкил или $NR^{21}R^{22}$,

R^{14} и R^{15} независимо выбирают из группы, включающей Н,

незамещенный (низш.)алкил, (низш.)алкил, замещенный группой гидроксид, алкокси или $NR^{21}R^{22}$,

незамещенный циклоалкил, циклоалкил, замещенный группой гидроксид, алкокси, (низш.)алкил или $NR^{21}R^{22}$,

незамещенный гетероцикл, гетероцикл, замещенный группой гидрокси, алкокси, (низш.)алкил или $NR^{21}R^{22}$,

или в альтернативном варианте $NR^{14}R^{15}$ образует цикл, содержащий от 3 до 7 атомов, причем цикл не содержит или содержит по меньшей мере один дополнительный гетероатом, при условии, если гетероатом означает N, то такой гетероатом замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей (низш.)алкил, COR^{23} , CO_2R^{23} , $CONR^{23}R^{24}$, SO_2R^{23} и $SO_2NR^{23}R^{24}$;

R^{16} выбирают из группы, включающей

незамещенный (низш.)алкил, (низш.)алкил, замещенный группой гидрокси, алкокси или $NR^{21}R^{22}$,

незамещенный циклоалкил, циклоалкил, замещенный группой гидрокси, алкокси, (низш.)алкил или $NR^{21}R^{22}$,

незамещенный гетероцикл и гетероцикл, замещенный группой гидрокси, алкокси, (низш.)алкил или $NR^{21}R^{22}$,

R^{21} выбирают из группы, включающей H, (низш.)алкил, COR^{23} или CO_2R^{23} ,

R^{22} , R^{23} и R^{24} независимо выбирают из группы, включающей H или

(низш.)алкил,

или в альтернативном варианте $NR^{21}R^{22}$ или $NR^{23}R^{24}$ независимо образуют цикл, содержащий от 3 до 7 атомов, причем цикл не содержит или содержит по меньшей мере один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, при условии, если гетероатом означает N, то такой гетероатом может существовать в форме -NH или NR^{25} , а, если гетероатом означает S, то такой атом может существовать в форме $S(O)_m$, где m равно 0, 1 или 2, а

R^{25} означает (низш.)алкил.

В предпочтительном варианте изобретение относится к соединениям формулы II, где R^6 означает OR^{23} .

Предпочтительны также соединения формулы II, в которых R^4 и R^{26} означают галоген.

В другом предпочтительном варианте изобретение относится к соединениям формулы II, в которых R^5 и R^7 означают OR^{23} .

Кроме того, предпочтительны соединения формулы II, в которых R^{26} означает незамещенный (низш.)алкил.

В другом предпочтительном варианте изобретение относится к соединениям формулы II, в которых R^4 , R^5 , R^6 и R^{26} означают H.

Кроме того, предпочтительны соединения формулы II, в которых R^5 и R^{26} означают OR^{23} .

В другом предпочтительном варианте изобретение относится к соединениям формулы II, в которых R^{26} означает OR^{23} .

Предпочтительны также соединения формулы II, в которых R^6 и R^7 означают OR^{23} .

Кроме того, предпочтительны соединения формулы II, в которых R^6 означает OR^{23} .

Предпочтительными вариантами настоящего изобретения являются следующие соединения:

6-(4-метоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (пример 1е),

6-(2,6-дихлорфенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (пример 2в),

6-(3,5-диметоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (пример 3г),

8-фенил-2-фениламино-6- α -толил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (пример 4в),

6,8-дифенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (пример 5в),

6-(2,5-диметоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (пример 6в),

6-(2-метоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (пример 7в),

6-(3,5-бис-трифторметилфенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (пример 8г),

8-фенил-2-фениламино-6-пиридин-4-ил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (пример 9в),

8-фенил-2-фениламино-6-пиридин-3-ил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (пример 10в),

6-(3,4-диметоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (пример 11в),

6-(4-метоксифенил)-2-(6-метоксипиридин-3-иламино)-8-фенил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (пример 12г),

8-изобутил-6-(4-метоксифенил)-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (пример 13б) и

8-циклопропилметил-6-(4-метоксифенил)-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (пример 14б).

В одном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединений формулы I и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

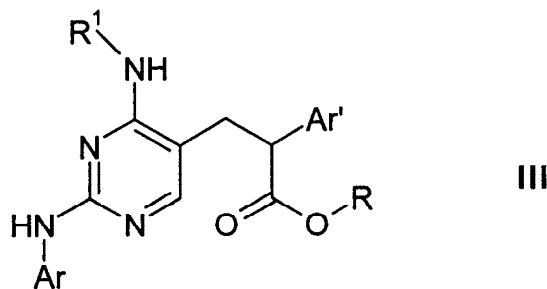
Предпочтительна фармацевтическая композиция, в которой соединение пригодно для введения пациенту, больным раком.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения рака, включающему введение пациенту, который нуждается в таком лечении, терапевтически эффективного количества вышеуказанных соединений. Рак означает рак молочной железы, легких, толстой кишки или предстательной железы.

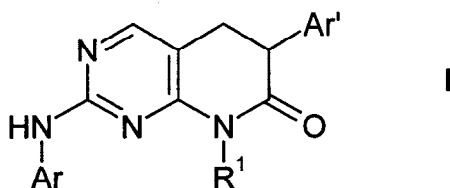
В еще одном варианте настоящее изобретение относится к способу подавления рака, включающему введение пациенту, который нуждается в таком лечении, терапевтически эффективного количества вышеуказанных соединений. Рак означает рак молочной железы, легких, толстой кишки или предстательной железы..

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению соединений формулы I для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения и подавления рака. Предпочтительно изобретение относится к применению соединений формулы I для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения или подавления рака молочной железы, легких, толстой кишки или предстательной железы. Наиболее предпочтительны рак молочной железы или толстой кишки.

В еще одном варианте изобретение относится к способу получения соединения формулы I, который включает взаимодействие соединения формулы



15 где R означает (низш.)алкил, а Ar, Ar' и R¹ имеют значения, указанные выше, с кислотой с образованием соединения формулы



25 где Ar, Ar' и R¹ имеют значения, указанные выше, и при необходимости превращение соединения формулы I в его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение относится также к следующим новым промежуточным соединениям, которые используются в синтезе соединений формул I и II:

метилловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (пример 1г),

35 метилловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (пример 1д),

метилловый эфир 2-(2,6-дихлорфенил)-3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)пропионовой кислоты (пример 2а),

40 метилловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)пропионовой кислоты (пример 2б),

метилловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(3,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты (пример 3б),

45 метилловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты (пример 3в),

метилловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-О-толилпропионовой
кислоты (пример 4а),

метилловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-О-
толилпропионовой кислоты (пример 4б),

метилловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-фенилпропионовой
кислоты (пример 5а),

метилловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-
фенилпропионовой кислоты (пример 5б),

этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2,5-
диметоксифенил)пропионовой кислоты (пример 6а),

этиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2,5-
диметоксифенил)пропионовой кислоты (пример 6б),

метилловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2-
метоксифенил)пропионовой кислоты (пример 7а),

этиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2-
метоксифенил)пропионовой кислоты (пример 7б),

метилловый эфир 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-3-(2,4-дихлорпиримидин-
5-ил)пропионовой кислоты (пример 8б),

метилловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,5-бис-
трифторметилфенил)пропионовой кислоты (пример 8в),

этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-пиридин-4-ил-
пропионовой кислоты (пример 9а),

этиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-пиридин-4-
илпропионовой кислоты (пример 9б),

этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-пиридин-3-илпропионовой
кислоты (пример 10а),

этиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-пиридин-3-
илпропионовой кислоты (пример 10б),

этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)
пропионовой кислоты (пример 11а),

этиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,4-
диметоксифенил)пропионовой кислоты (пример 11б),

метилловый эфир 3-(4-хлор-2-фениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-
метоксифенил)пропионовой кислоты (пример 12а),

метилловый эфир 3-(2-хлор-4-фениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовою кислоты (пример 12б),

метилловый эфир 3-[2-(6-метоксипиридин-3-иламино)-4-фениламинопиримидин-5-ил]-2-(4-метоксифенил)пропионовою кислоты (пример 12в),

метилловый эфир 3-(2-фениламино-4-изобутиламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовою кислоты (пример 13а) и

метилловый эфир 3-(2-фениламино-4-циклопропилметиламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовою кислоты (пример 14а).

Соединения по настоящему изобретению можно получить любыми известными методами. Пригодные способы синтеза указанных соединений приводятся в примерах. В общем случае соединения формулы I получают по указанным ниже последовательностям реакций.

Схема 1

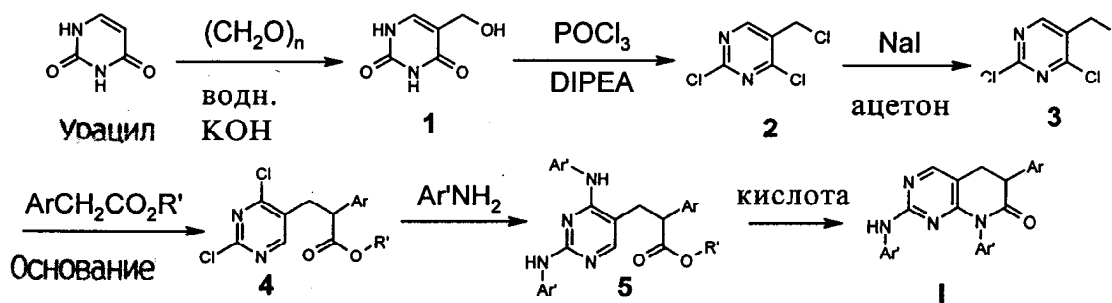


Схема 2

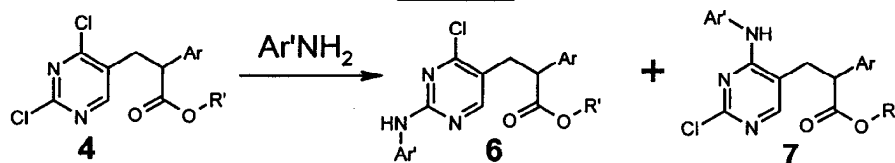


Схема 3

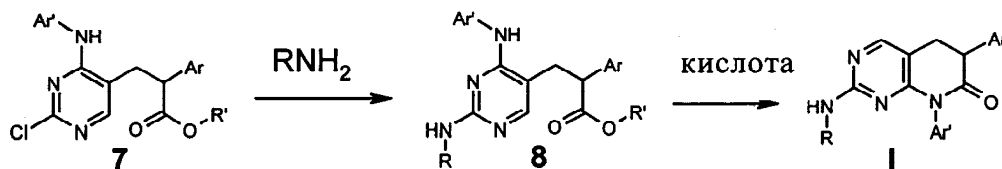
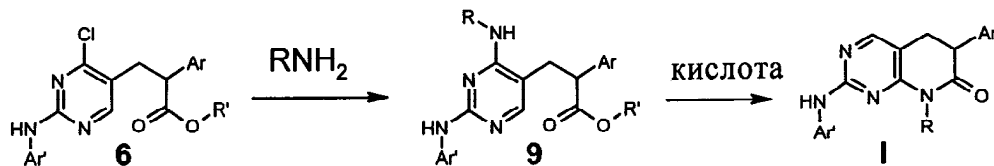


Схема 4

5



10

В альтернативном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим по меньшей мере одно соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир.

15

Указанные фармацевтические композиции вводят пероральным способом, например, в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых или мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий. Композиции можно также вводить ректальным способом, например, в форме суппозиториев, или парентеральным способом, например, в форме инъекционных растворов.

20

25

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, включающие соединения формулы I и II и/или их соли, получают известными способами, например, с использованием обычного смешивания, капсулирования, растворения, гранулирования, эмульгирования, включения, покрытия таблеток оболочкой или лиофилизации. Эти фармацевтические препараты смешивают с терапевтически инертными неорганическими или органическими носителями.

30

35

При получении таблеток, таблеток с покрытием, драже и твердых желатиновых капсул в качестве таких носителей используются лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли. Пригодными носителями для мягких желатиновых капсул являются растительные масла, воски и жиры. В зависимости от природы активного соединения в случае мягких желатиновых капсул обычно не требуется никаких носителей. Пригодными носителями для растворов и сиропов являются вода, полиолы, сахароза, инвертированный сахар и глюкоза. Пригодными носителями для инъекций являются вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла, фосфолипиды и ПАВы. Пригодными носителями для суппозиториев являются твердые или отвержденные масла, воски, жиры и полужидкие полиолы.

40

45

Фармацевтические препараты могут также включать консерванты, солюбилизующие агенты, стабилизирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для

50

регуляции осмотического давления, буферные вещества, обволакивающие агенты или антиоксиданты. Кроме того, они могут содержать другие терапевтически ценные соединения, включая дополнительные активные ингредиенты, иные, чем соединения формулы I и II.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы I и II для лечения рака, прежде всего рака молочной железы, толстой кишки, легких и предстательной железы, введением пациенту (человеку), нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы I и/или его соли.

Как указано выше, соединения по настоящему изобретению, включая соединения формулы I и II, применяются для лечения или подавления нарушений клеточной пролиферации, прежде всего онкологических нарушений. Указанные соединения и составы, содержащие указанные соединения прежде всего могут применяться для лечения или подавления солидных опухолей, таких например, как опухоли молочной железы, толстой кишки, легких и предстательной железы. Таким образом, настоящее изобретение относится к способу лечения таких солидных опухолей введением пациенту, который нуждается в таком лечении, эффективного количества соединения формул I и II и/или его соли.

Терапевтически эффективное количество соединения по изобретению означает количество соединения, которое при введении субъекту эффективно предотвращает развитие заболевания, подавляет симптомы заболевания или снижает их интенсивность или продлевает жизнь субъекта. Терапевтически эффективное количество определяется специалистом в данной области (лечащим врачом).

Терапевтически эффективное количество или доза соединения по настоящему изобретению изменяется в широких пределах и определяется известным для специалиста способом. Назначаемая доза зависит от индивидуальных требований в каждом конкретном случае, включая тип соединения (соединений), способ введения, излечиваемое патологическое состояние, а также состояние пациента. В общем случае при пероральном или парентеральном введении взрослому пациенту массой приблизительно 70 кг достаточной является суточная доза от приблизительно 10 мг до приблизительно 10000 мг, предпочтительно от приблизительно 200 мг до приблизительно 1000

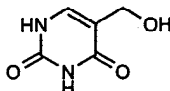
мг; хотя при необходимости верхний предел можно превысить. Суточная доза вводится в виде разовой дозы или отдельными дозами, а при парентеральном введении дозу можно вводить непрерывным вливанием.

Примеры

Изобретение иллюстрируется следующими примерами предпочтительных способов синтеза соединений и получения составов по настоящему изобретению.

Пример 1а

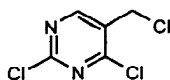
5-(Гидроксиметил)-1,3-дигидропиримидин-2,4-дион



В трехгорлую колбу объемом 2 л, снабженную механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и барботером для подачи потока азота, помещали урацил (185,0 г, 1650 ммоль, фирма Aldrich), параформальдегид (61,50 г, 2050 ммоль в расчете на формальдегид, фирма Aldrich) и раствор гидроксида калия (86,9%, 59,95 г, 928,5 ммоль, фирма Aldrich) в воде (1,445 л). Смесь перемешивали при 50-52°C в течение 68 ч, после чего данные ТСХ указывали на завершение реакции. Смесь концентрировали при 60°C/14 мм рт.столба до объема приблизительно 500 мл, остаток разбавляли ацетоном (500 мл), выпавший осадок отделяли фильтрованием, промывали ацетоном, высушивали в вакууме, а затем при 50°C/25 мм рт. столба, при этом получали неочищенный 5-(гидроксиметил)-1,3-дигидропиримидин-2,4-дион (250 г) в виде твердого вещества белого цвета. Объединенный маточный раствор и промывные растворы концентрировали до объема приблизительно 100 мл и добавляли раствор гидрохлорида гидроксиламина (27,52 г, 396,0 ммоль, фирма Aldrich) в воде (100 мл). Выпавший осадок отделяли фильтрованием, промывали ацетоном и высушивали в вакууме, при этом получали вторую порцию неочищенного 5-(гидроксиметил)-1,3-дигидропиримидин-2,4-диона (34 г) в виде твердого вещества белого цвета. Обе партии объединяли (244 г, дополнительный выход 4%) и непосредственно использовали на следующей стадии.

Пример 1б

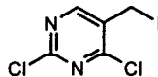
2,4-Дихлор-5-(хлорметил)пиримидин



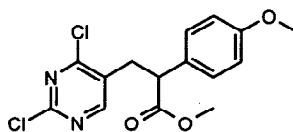
Внимание: указанное соединение чрезвычайно едкое.

В трехгорлую колбу объемом 1 л, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой, термометром и барботером для пропускания потока азота, помещали неочищенный 5-(гидроксиметил)-1,3-дигидропиримидин-2,4-дион (50,25 г, приблизительно 340 ммоль, (полученный, как описано в примере 1a), оксихлорид фосфора (164,8 мл, 1768 ммоль, фирма Aldrich) и толуол (100 мл). К указанной смеси в течение 10 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (184,7 мл, 1060 ммоль, фирма Aldrich), при этом температуру смеси поддерживали не выше 70°C с использованием водяной бани. После добавления реагента охлаждающую баню удаляли и смесь кипятили с обратным холодильником (113-116°C) в течение 1 ч. Некоторое количество толуола (приблизительно 35 мл) удаляли перегонкой для повышения температуры реакционной смеси до 120°C и смесь перемешивали при 120-123°C в течение 5 ч, после чего данные ТСХ указывали на завершение реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры в течение ночи и осторожно в течение 67 мин при перемешивании добавляли в двухфазную смесь воды (200 мл) и изопропилацетата (150 мл, поддерживая температуру от 17°C до 21°C с использованием ледяной бани. Смесь перемешивали при температуре 18-21°C (иногда охлаждая на ледяной бане) в течение 80 мин и экстрагировали толуолом (4x150 мл). Объединенные органические слои сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении, при этом получали неочищенный 2,4-дихлор-5-(хлорметил)пиримидин в виде твердого вещества белого цвета, содержащий полярные примеси, (выход 56,1 г, 83,6% в расчете на урацил).

Неочищенный 2,4-дихлор-5-(хлорметил)пиримидин (70,39 г) растворяли в дихлорметане (80 мл) и полученный раствор фильтровали через слой силикагеля для ТСХ (100 г). Затем силикагель промывали дихлорметаном/гексаном (1 л, 7:3) и объединенный фильтрат и промывные растворы концентрировали досуха при пониженном давлении, при этом получали 2,4-дихлор-5-(хлорметил)пиримидин в виде твердого вещества белого цвета (выход 58,77 г, 83,5%, общий выход в расчете на урацил 69,8%).

Пример 1в2,4-Дихлор-5-(иодметил)пиримидин

В круглодонную колбу объемом 500 мл, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником и барботером для пропускания потока азота, помещали иодид натрия (38,5 г, 256,9 ммоль, фирма Aldrich) и ацетон (300 мл). После образования прозрачного раствора к смеси одной порцией добавляли 2,4-дихлор-5-(хлорметил)пиримидин (50,0 г, 253,2 ммоль, полученный, как описано в примере 1б), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 мин, после чего данные ЯМР указывали на прохождение реакции на 98%. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок (хлорид натрия) отделяли фильтрованием на воронке с пористым фильтром (средней пористости) и промывали ацетоном. Объединенный фильтрат и промывной раствор концентрировали до общей массы приблизительно 75 г. Полученный концентрированный раствор 2,4-дихлор-5-(иодметил)пиримидина в ацетоне разбавляли толуолом (20 мл), концентрировали, удаляя ацетон, до общей массы приблизительно 85 г. Полученный концентрированный раствор 2,4-дихлор-5-(иодметил)пиримидина в толуоле непосредственно использовали на следующей стадии.

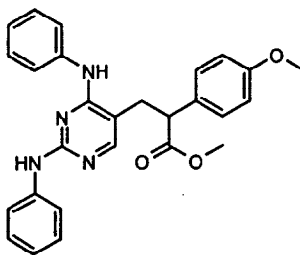
Пример 1гМетилловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты

К раствору N-изопропилциклогексиламина (720 мг, 5,0 ммоль, фирма Aldrich) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 2,0 мл, 5,0 ммоль, фирма Aldrich). Через 30 мин с использованием шприца добавляли раствор метилового эфира 4-метоксифенилуксусной кислоты (900 мг, 5,0 ммоль, фирма Aldrich) в тетрагидрофуране (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в

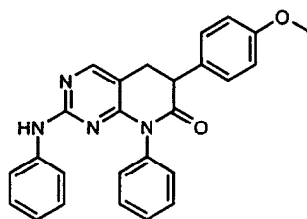
течение 30 мин. Затем к реакционной смеси при -78°C добавляли раствор 2,4-дихлор-5-иодметилпиримидина (722,5 мг, 2,5 ммоль, полученный, как описано в примере 1в) в тетрагидрофуране (3 мл), реакционную смесь перемешивали при 5
указанной температуре в течение 1 ч, а затем медленно нагревали до -30°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида 10
аммония (50 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали экспресс-хроматографией, при этом получали метиловый эфир 15
3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты в виде масла желтого цвета (выход 620 мг, 72,7%).

Пример 1д

Метиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты

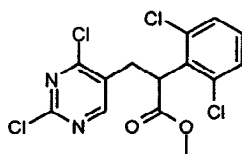


Смесь метилового эфира 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (0,54 г, 1,58 ммоль, полученного в примере 1г) и анилина (0,67 г, 7,11 ммоль, фирма Aldrich) нагревали при 110°C в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали гексаном (50 мл x 3), отделяя каждый раз 35
супернатант. Затем остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл), водой (30 мл) и 40
соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией на колонке с силикагелем, при этом получали метиловый эфир 45
3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты в виде аморфного твердого вещества белого цвета (выход 0,49 г, 68,1%).

Пример 1е6-(4-Метоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

К раствору метилового эфира 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (227,3 мг, 0,5 ммоль, полученного в примере 1д) в ледяной уксусной кислоте (15 мл) добавляли одной порцией конц. серную кислоту (0,2 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и реакцию останавливали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, неочищенный продукт кристаллизовали из этилацетата/гексана, при этом получали 6-(4-метоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде кристаллического вещества коричневого цвета (выход 174,2 мг, 82,4%).

МС-ВР m/z расч. для C₂₆H₂₂N₄O₂ : 423,1816 (M+H)⁺, найд. 423,1817.

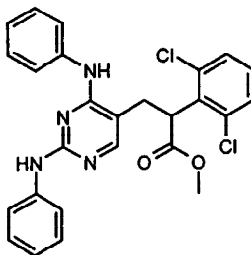
Пример 2аМетилловый эфир 2-(2,6-дихлорфенил)-3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)пропионовой кислоты

К раствору N-изопропилциклогексиламина (1,44 г, 10,0 ммоль, фирма Aldrich) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 4,0 мл, 10,0 ммоль, фирма Aldrich). Через 30 мин с использованием шприца добавляли раствор метилового эфира 2,6-дихлорфенилуксусной кислоты (2,19 г, 10,0 ммоль, фирма TCI-US) в тетрагидрофуране (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в

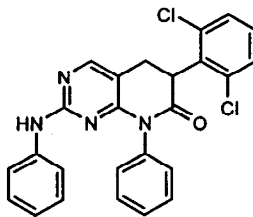
течение 30 мин. Затем к реакционной смеси при -78°C добавляли раствор 2,4-дихлор-5-иодметилпиримидина (1,45 г, 5,0 ммоль, полученный в примере 1в) в тетрагидрофуране (5 мл), реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч, а затем медленно нагревали до -30°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали экспресс-хроматографией на колонке, при этом получали метиловый эфир 2-(2,6-дихлорфенил)-3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)пропионовой кислоты в виде бесцветного масла (выход 1,57 г, 82,6%).

Пример 26

Метиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)пропионовой кислоты

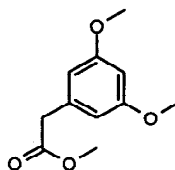


Смесь метилового эфира 2-(2,6-дихлорфенил)-3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)пропионовой кислоты (0,20 г, 0,53 ммоль, полученного в примере 2а) и анилина (2,0 мл, фирма Aldrich) нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали гексаном (50 мл x 3), отделяя каждый раз супернатант. Затем остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный метиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)пропионовой кислоты в виде карамели коричневого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 0,18 г, 69,3%).

Пример 2в6-(2,6-Дихлорфенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

К раствору метилового эфира 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)пропионовой кислоты (0,18 г, 0,36 ммоль, полученного в примере 2б) в ледяной уксусной кислоте (2 мл) добавляли одной порцией конц. серную кислоту (0,1 мл) и реакционную смесь нагревали при 135°C в течение ночи и при 145°C в течение еще 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (50 мл) и реакцию останавливали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который кристаллизовали из этилацетата/гексана, при этом получали 6-(2,6-дихлорфенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде твердого вещества серого цвета (выход 61,2 мг, 36,3%).

МС-ВР m/z рассч. для $C_{25}H_{18}Cl_2N_4O$: 461,0931 (M^+), найд. 461,0934.

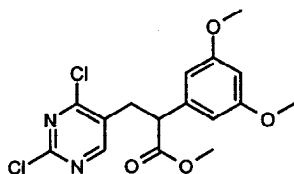
Пример 3аМетилловый эфир 3,5-диметоксифенилуксусной кислоты

К раствору 3,5-диметоксифенилуксусной кислоты (1,99 г, 10,0 ммоль, фирма Transworld) в метаноле (20 мл) добавляли конц. серную кислоту (1,0 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали водой (50 мл) и соевым

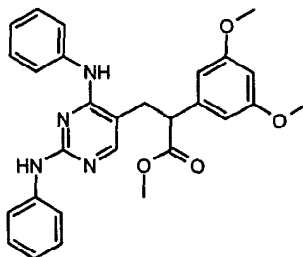
раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный метиловый эфир 3,5-диметоксифенилуксусной кислоты в виде масла черного цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 2,05 г, 97,6%).

Пример 3б

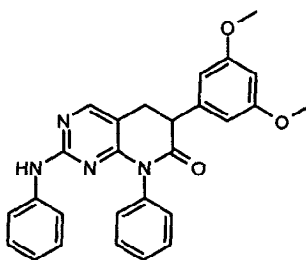
Метиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(3,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты



К раствору N-изопропилциклогексиламина (1,44 г, 10,0 ммоль, фирма Aldrich) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 4,0 мл, 10,0 ммоль, фирма Aldrich). Через 30 мин с использованием шприца добавляли раствор метилового эфира 3,5-диметоксифенилуксусной кислоты (2,05 г, 9,76 ммоль, полученного в примере 3а) в тетрагидрофуране (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси при -78°C добавляли раствор 2,4-дихлор-5-иодметилпиримидина (1,45 г, 5,0 ммоль, полученного в примере 1в) в тетрагидрофуране (5 мл), реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч, а затем медленно нагревали до -30°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали экспресс-хроматографией на колонке, при этом получали метиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(3,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты в виде бесцветного масла (выход 1,45 г, 78,0%).

Пример 3вМетилвый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты

Смесь метилового эфира 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(3,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты (186 мг, 0,50 ммоль, полученного в примере 3б) и анилина (2,0 мл, фирма Aldrich) нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали гексаном (50 мл х3), отделяя каждый раз супернатант. Затем остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный метилвый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты в виде твердого вещества грязно-белого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 241,5 мг, 99,7%).

Пример 3г6-(3,5-Диметоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

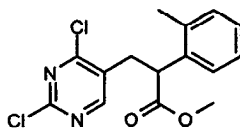
К раствору метилового эфира 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты (0,11 г, 0,23 ммоль, полученного в примере 3в) в ледяной уксусной кислоте (2 мл) добавляли одной порцией конц. серную кислоту (0,1 мл) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение

ночи. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и реакцию останаливали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10
 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который кристаллизовали из этилацетата/гексана, при этом получали 6-(3,5-диметоксифенил)-8-фенил-2-
 10 фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (выход 73,3 мг, 71,4%).

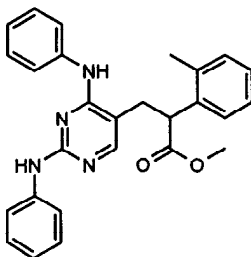
МС-ВР m/z расч. для $C_{27}H_{24}N_4O_3$: 453,1921 (M+H)⁺, найд. 453,1926.

Пример 4а

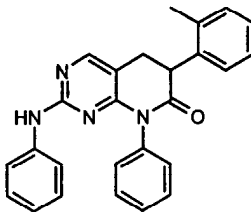
Метилловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-О-толилпропионовой
 15 кислоты



К раствору N-изопропилциклогексиламина (1,44 г, 10,0 ммоль, фирма
 25 Aldrich) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 4,0 мл, 10,0 ммоль, фирма Aldrich). Через 30 мин с использованием шприца добавляли раствор метилового эфира О-
 30 толилуксусной кислоты (1,64 г, 10,0 ммоль, фирма Lancaster) в тетрагидрофуране (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси при -78°C добавляли раствор 2,4-
 35 дихлор-5-иодметилпиримидина (1,45 г, 5,0 ммоль, полученного в примере 1в) в тетрагидрофуране (5 мл), реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч, а затем медленно нагревали до -30°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и
 40 последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали экспресс-
 45 хроматографией на колонке, при этом получали метилловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-О-толилпропионовой кислоты в виде бесцветного масла (выход 1,25 г, 77,2%).

Пример 4бМетилловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-О-толилпропионовой кислоты

Смесь метилового эфира 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-О-толилпропионовой кислоты (0,28 г, 0,86 ммоль, полученного в примере 4а) и анилина (2,0 мл, фирма Aldrich) нагревали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали гексаном (50 мл х3), отделяя каждый раз супернатант. Полученное твердое вещество отделяли фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром, при этом получали неочищенный метилловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-О-толилпропионовой кислоты в виде твердого вещества белого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 412 мг).

Пример 4в8-Фенил-2-фениламино-6-О-толил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

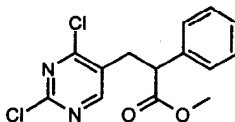
К раствору метилового эфира 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-О-толилпропионовой кислоты (170 мг, 0,39 ммоль, полученного в примере 4б) в ледяной уксусной кислоте (3 мл) добавляли одной порцией конц. серную кислоту (0,2 мл) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и реакцию останавливали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали

в вакууме, неочищенный продукт кристаллизовали из этилацетата/гексана, при этом получали 8-фенил-2-фениламино-6-О-толил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде твердого вещества белого цвета (выход 122,6 мг, 77,7%).

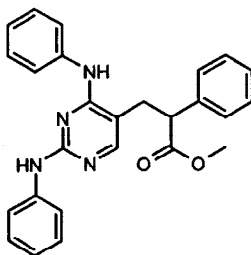
МС-ВР m/z расщ. для $C_{26}H_{22}N_4O$: 407,1867 (M+H)⁺, найд. 407,1866.

Пример 5а

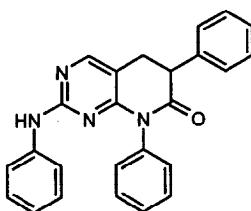
Метилловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-фенилпропионовой кислоты



К раствору N-изопропилциклогексиламина (1,44 г, 10,0 ммоль, фирма Aldrich) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 4,0 мл, 10,0 ммоль, фирма Aldrich). Через 30 мин с использованием шприца добавляли раствор метилового эфира фенилуксусной кислоты (1,50 г, 10,0 ммоль, фирма Aldrich) в тетрагидрофуране (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси при -78°C добавляли раствор 2,4-дихлор-5-иодметилпиримидина (1,45 г, 5,0 ммоль, полученного в примере 1в) в тетрагидрофуране (5 мл), реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч, а затем медленно нагревали до -30°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали экспресс-хроматографией, при этом получали метилловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-фенилпропионовой кислоты в виде бесцветного масла (выход 1,00 г, 64,5%).

Пример 5бМетилловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-фенилпропионовой кислоты

Смесь метилового эфира 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-фенилпропионовой кислоты (0,31 г, 1,0 ммоль, полученного в примере 5а) и анилина (3,0 мл, фирма Aldrich) нагревали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали гексаном (50 мл х3), отделяя каждый раз супернатант. Затем остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией на колонке с силикагелем, при этом получали метилловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-фенилпропионовой кислоты в виде аморфного твердого вещества белого цвета (выход 0,35 г, 82,3%).

Пример 5в6,8-Дифенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-д]пиримидин-7-он

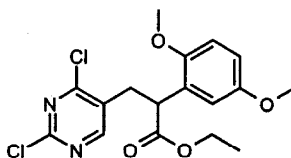
К раствору метилового эфира 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-фенилпропионовой кислоты (100 мг, 0,24 ммоль, полученного в примере 5б) добавляли одной порцией 5% раствор конц. серной кислоты в ледяной уксусной кислоте (3 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (50 мл) и реакцию останавливали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10

мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который кристаллизовали из этилацетата/гексана, при этом получали 6,8-дифенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (выход 61,2 мг, 66,2%).

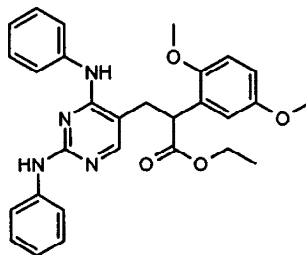
МС-ВР m/z расщ. для C₂₅H₂₀N₄O: 393,1710 (M+H)⁺, найд. 393,1714.

Пример 6а

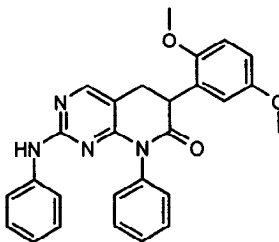
Этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты



К раствору N-изопропилциклогексиламина (1,44 г, 10,0 ммоль, фирма Aldrich) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 4,0 мл, 10,0 ммоль, фирма Aldrich). Через 30 мин с использованием шприца добавляли раствор этилового эфира 2,5-диметоксифенилуксусной кислоты (2,24 г, 10,0 ммоль, фирма Aldrich) в тетрагидрофуране (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси при -78°C добавляли раствор 2,4-дихлор-5-иодметилпиримидина (1,45 г, 5,0 ммоль) (полученного в примере 1в) в тетрагидрофуране (5 мл), реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч, а затем медленно нагревали до -30°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали экспресс-хроматографией на колонке, при этом получали этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты в виде бесцветного масла (выход 1,00 г, 51,9%).

Пример 6бЭтиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты

Смесь этилового эфира 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты (0,36 г, 0,94 ммоль, полученного в примере 6а) и анилина (2,0 мл, фирма Aldrich) нагревали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали гексаном (50 мл х3), отделяя каждый раз супернатант. Затем остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали в этилацетате/гексане. Полученное твердое вещество отделяли фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром, при этом получали этиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 437,6 мг, 93,9%).

Пример 6в6-(2,5-Диметоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

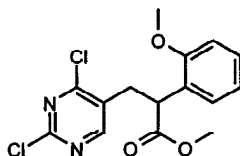
К раствору этилового эфира 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты (100 мг, 0,20 ммоль, полученного в примере 6б) добавляли одной порцией 5% раствор конц. серной кислоты в

ледяной уксусной кислоте (2 мл) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 2,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (50 мл) и реакцию останавливали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который кристаллизовали из этилацетата/гексана, при этом получали 6-(2,5-диметоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде твердого вещества грязно-белого цвета (выход 75,6 мг, 83,5%).

МС-ВР m/z расч. для C₂₇H₂₄N₄O₃: 453,1921 (M+H)⁺, найд. 453,1925.

Пример 7а

Метилловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2-метоксифенил)пропионовой кислоты

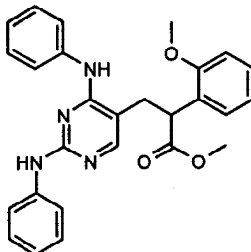


К раствору N-изопропилциклогексиламина (1,44 г, 10,0 ммоль, фирма Aldrich) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 4,0 мл, 10,0 ммоль, фирма Aldrich). Через 30 мин с использованием шприца добавляли раствор метилового эфира 2-метоксифенилуксусной кислоты (1,8 г, 10,0 ммоль, фирма TCI-US) в тетрагидрофуране (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси при -78°C добавляли раствор 2,4-дихлор-5-иодметилпиримидина (1,45 г, 5,0 ммоль, полученного в примере 1в) в тетрагидрофуране (5 мл), реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч, а затем медленно нагревали до -30°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали экспресс-хроматографией на колонке, при этом получали метилловый эфир 3-(2,4-

дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2-метоксифенил)пропионовой кислоты в виде масла желтого цвета (выход 1,40 г, 82,3%).

Пример 7б

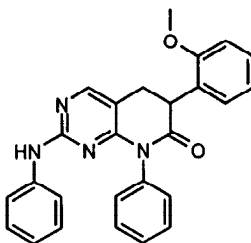
Метилловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2-метоксифенил)пропионовой кислоты



Смесь метилового эфира 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2-метоксифенил)пропионовой кислоты (0,34 г, 1,0 ммоль, полученного в примере 7а) и анилина (2,0 мл, фирма Aldrich) нагревали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали гексаном (50 мл х3), отделяя каждый раз супернатант. Затем остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали в этилацетате/гексане. Полученное твердое вещество отделяли фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром, при этом получали метилловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2-метоксифенил)пропионовой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 340,0 мг, 74,9%).

Пример 7в

6-(2-Метоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

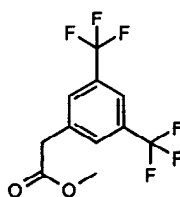


К раствору метилового эфира 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2-метоксифенил)пропионовой кислоты (181,8 мг, 0,40 ммоль, полученного в примере 7б) добавляли одной порцией 5% раствор конц. серной кислоты в ледяной уксусной кислоте (3 мл) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (100 мл) и реакцию останавливали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который кристаллизовали из этилацетата/гексана, при этом получали 6-(2-метоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде твердого вещества грязно-белого цвета (выход 119,4 мг, 67,2%).

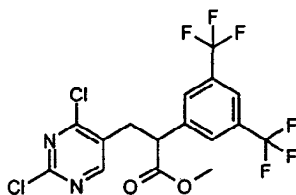
МС-ВР m/z расч. для $C_{26}H_{22}N_4O_2$: 422,1743 (M^+), найд. 422,1747.

Пример 8а

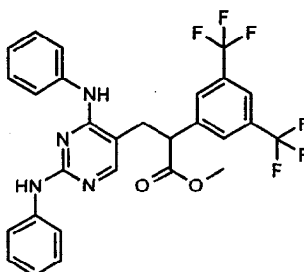
Метилловый эфир 3,5-бис-трифторметилфенилуксусной кислоты



К раствору 3,5-бис-трифторметилфенилуксусной кислоты (3,0 г, 11,03 ммоль, фирма Aldrich) в метаноле (20 мл) добавляли конц. серную кислоту (1,0 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией на колонке, при этом получали метилловый эфир 3,5-бис-трифторметилфенилуксусной кислоты в виде бесцветного масла (выход 2,27 г, 72,1%).

Пример 8бМетилловый эфир 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)пропионовой кислоты

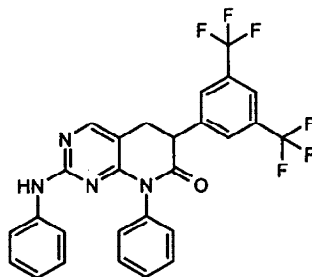
К раствору N-изопропилциклогексиламина (1,44 г, 10,0 ммоль, фирма Aldrich) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 4,0 мл, 10,0 ммоль, фирма Aldrich). Через 30 мин с использованием шприца добавляли раствор метилового эфира 3,5-бис-трифторметилфенилуксусной кислоты (2,20 г, 7,7 ммоль, полученного в примере 8а) в тетрагидрофуране (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси при -78°C добавляли раствор 2,4-дихлор-5-иодметилпиримидина (1,45 г, 5,0 ммоль, полученного в примере 1в) в тетрагидрофуране (5 мл), реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 2 ч, а затем медленно нагревали до -20°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали экспресс-хроматографией на колонке, при этом получали метилловый эфир 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)пропионовой кислоты в виде бесцветного масла (выход 1,71 г, 76,5%).

Пример 8вМетилловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)пропионовой кислоты

Смесь метилового эфира 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-3-(2,4-
 дихлорпиримидин-5-ил)пропионовой кислоты (0,35 г, 0,78 ммоль, полученного в
 примере 8б) и анилина (2,0 мл, фирма Aldrich) нагревали при 120°C в течение 1
 ч. Реакционную смесь промывали гексаном (50 мл х3), отделяя каждый раз
 супернатант. Затем остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и последовательно
 промывали насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл), водой (30 мл) и
 соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,
 фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали в
 этилацетате/гексане, полученное твердое вещество отделяли фильтрованием и
 промывали диэтиловым эфиром, при этом получали неочищенный метиловый
 эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,5-бис-
 трифторметилфенил)пропионовой кислоты в виде твердого вещества грязно-
 белого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной
 очистки (выход 0,47 г).

Пример 8г

6-(3,5-бис-Трифторметилфенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-
 пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



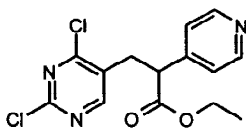
К раствору метилового эфира 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,5-
 бис-трифторметилфенил)пропионовой кислоты (0,20 г, 0,36 ммоль, полученного
 в примере 8в) добавляли одной порцией 5% раствор конц. серной кислоты в
 ледяной уксусной кислоте (3 мл) и реакционную смесь нагревали при 120°C в
 течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и
 реакцию останавливали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия.
 Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (30 мл) и
 соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,
 фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный
 продукт, который кристаллизовали из этилацетата/гексана, при этом получали 6-
 (3,5-бис-трифторметилфенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-

пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде твердого вещества грязно-белого цвета (выход 130,3 мг, 70,5%).

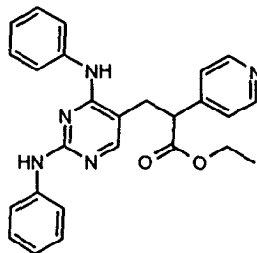
МС-ВР m/z расч. для C₂₇H₁₈F₆N₄O: 529,1458 (M+H)⁺, найд. 529,1464.

Пример 9а

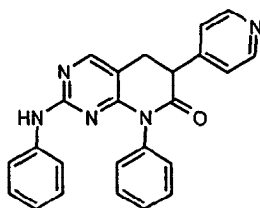
Этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-пиридин-4-илпропионовой кислоты



К раствору N-изопропилциклогексиламина (720 мг, 5,0 ммоль, фирма Aldrich) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 2,0 мл, 5,0 ммоль, фирма Aldrich). Через 30 мин с использованием шприца добавляли раствор этилового эфира 4-пиридилуксусной кислоты (826 мг, 5,0 ммоль, фирма Lancaster) в тетрагидрофуране (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси при -78°C добавляли раствор 2,4-дихлор-5-иодметилпиримидина (722,5 мг, 2,5 ммоль, полученного в примере 1в) в тетрагидрофуране (3 мл), реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч, а затем медленно нагревали до -30°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-пиридин-4-илпропионовой кислоты, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 1,43 г, 83,6%).

Пример 9бЭтиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-пиридин-4-илпропионовой кислоты

Смесь этилового эфира 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-пиридин-4-илпропионовой кислоты (0,68 г, 2,0 ммоль, полученного в примере 9а) и анилина (3,0 мл, фирма Aldrich) нагревали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали гексаном (50 мл x3), отделяя каждый раз супернатант. Затем остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали в этилацетате/гексане. Полученное твердое вещество отделяли фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром, при этом получали этиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-пиридин-4-илпропионовой кислоты в виде твердого вещества коричневого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 0,54 г, 83,1%).

Пример 9в8-Фенил-2-фениламино-6-пиридин-4-ил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

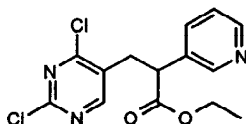
К раствору этилового эфира 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-пиридин-4-илпропионовой кислоты (200 мг, 0,46 ммоль, полученного в примере 9б) добавляли одной порцией 5% раствор конц. серной кислоты в ледяной уксусной кислоте (3 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение

ночи. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и реакцию
останавливали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия. Органический слой
отделяли и последовательно промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30
мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали
в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который кристаллизовали
из этилацетата/гексана, при этом получали 8-фенил-2-фениламино-6-пиридин-4-
ил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде твердого вещества
желтого цвета (выход 140 мг, 78,2%).

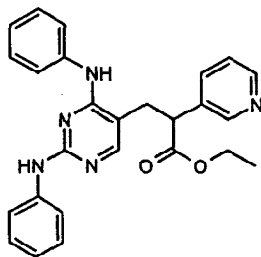
МС-ВР m/z расч. для C₂₄H₁₉N₅O: 394,1663 (M+H)⁺, найд. 394,1662.

Пример 10а

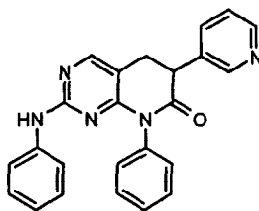
Этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-пиридин-3-илпропионовой
кислоты



К раствору N-изопропилциклогексиламина (1,44 г, 10,0 ммоль, фирма
Aldrich) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона
добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 4,0 мл, 10,0 ммоль, фирма Aldrich).
Через 30 мин с использованием шприца добавляли раствор этилового эфира 2-
пиридин-3-илуксусной кислоты (1,65 г, 10,0 ммоль, фирма Acros) в
тетрагидрофуране (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в
течение 10 мин. Затем к реакционной смеси при -78°C добавляли раствор 2,4-
дихлор-5-иодметилпиримидина (1,45 г, 5,0 ммоль, полученного в примере 1в) в
тетрагидрофуране (5 мл), реакционную смесь перемешивали при указанной
температуре в течение 2 ч, а затем медленно нагревали до -20°C и перемешивали
в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и
последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл),
водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом
натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали экспресс-
хроматографией на колонке, при этом получали этиловый эфир 3-(2,4-
дихлорпиримидин-5-ил)-2-пиридин-3-илпропионовой кислоты в виде масла
коричневого цвета (выход 1,10 г, 68,0%).

Пример 10бЭтиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-пиридин-3-илпропионовой кислоты

Смесь этилового эфира 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-пиридин-3-илпропионовой кислоты (326 мг, 1,0 ммоль, полученного в примере 10а) и анилина (2,0 мл, фирма Aldrich) нагревали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали гексаном (50 мл x3), отделяя каждый раз супернатант. Затем остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ, при этом получали этиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-пиридин-3-илпропионовой кислоты в виде твердого вещества коричневого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 60 мг, 13,7%).

Пример 10в8-Фенил-2-фениламино-6-пиридин-3-ил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

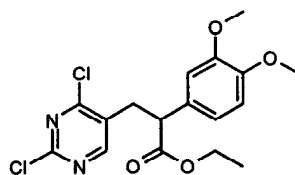
К раствору этилового эфира 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-пиридин-3-илпропионовой кислоты (60 мг, 0,36 ммоль, полученного в примере 10б) добавляли одной порцией 5% раствор конц. серной кислоты в ледяной уксусной кислоте (3 мл) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и реакцию

останавливали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который кристаллизовали из этилацетата/гексана, при этом получали 8-фенил-2-фениламино-6-пиридин-3-ил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде твердого вещества белого цвета (выход 37,3 мг, 69,3%).

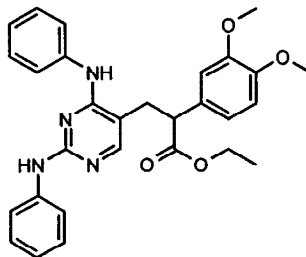
МС-ВР m/z рассч. для C₂₄H₁₉N₅O: 393,1590 (M⁺), найд. 393,1586.

Пример 11а

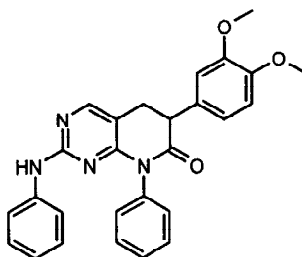
Этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)пропионовой кислоты



К раствору N-изопропилциклогексиламина (720 мг, 5,0 ммоль, фирма Aldrich) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 2,0 мл, 5,0 ммоль, фирма Aldrich). Через 30 мин с использованием шприца добавляли раствор этилового эфира 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты (1,12 г, 5,0 ммоль, фирма Lancaster) в тетрагидрофуране (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси при -78°C добавляли раствор 2,4-дихлор-5-иодметилпиримидина (722,5 мг, 2,5 ммоль, полученного в примере 1в) в тетрагидрофуране (3 мл), реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч, а затем медленно нагревали до -30°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали экспресс-хроматографией на колонке, при этом получали этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)пропионовой кислоты (выход 440 мг, 46,0%).

Пример 11бЭтиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)пропионовой кислоты

Смесь этилового эфира 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)пропионовой кислоты (440 мг, 1,1 ммоль, полученного в примере 11а) и анилина (2,0 мл, фирма Aldrich) нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали гексаном (50 мл х3), отделяя каждый раз супернатант. Затем остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали экспресс-хроматографией на колонке, при этом получали неочищенный этиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)пропионовой кислоты в виде твердого вещества грязно-белого цвета (выход 470 мг, 86%).

Пример 11в6-(3,4-Диметоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

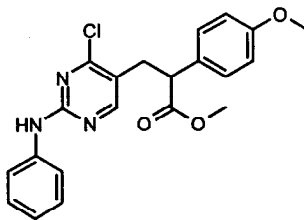
К раствору этилового эфира 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)пропионовой кислоты (470 мг, 0,94 ммоль, полученного в примере 11б) в ледяной уксусной кислоте (3 мл) добавляли одной порцией конц. серную кислоту (0,1 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (50 мл) и

реакцию останавливали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который кристаллизовали из этилацетата/гексана, при этом получали 6-(3,4-диметоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (выход 335 мг, 78,8%).

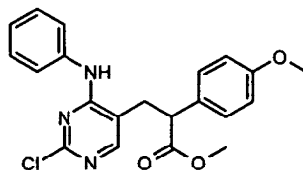
МС-ВР m/z рассч. для $C_{27}H_{24}N_4O_3$: 452,1848 (M^+), найд. 452,1844.

Пример 12а

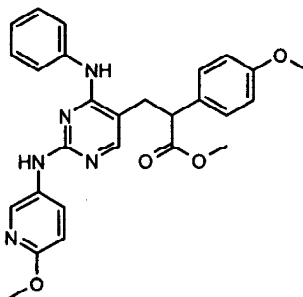
Метилловый эфир 3-(4-хлор-2-фениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты



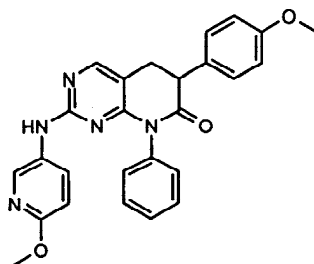
К раствору метилового эфира 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (341 мг, 1,0 ммоль, полученного в примере 1г) в н-бутаноле (10 мл) добавляли анилин (200 мг, 2,15 ммоль, фирма Aldrich), затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (258 мг, 2,0 ммоль, фирма Aldrich) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией на колонке с силикагелем, при этом получали метилловый эфир 3-(4-хлор-2-фениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (выход 45,1 мг, 11,3%).

Пример 12бМетилловый эфир 3-(2-хлор-4-фениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты

При экспресс-хроматографии реакционной смеси, полученной в примере 12а, в качестве второго продукта был выделен метилловый эфир 3-(2-хлор-4-фениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты в виде аморфного твердого вещества грязно-белого цвета (выход 310 мг, 77,9%).

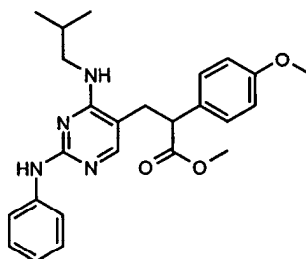
Пример 12вМетилловый эфир 3-[2-(6-метоксипиридин-3-иламино)-4-фениламинопиримидин-5-ил]-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты

Смесь метилового эфира 3-(2-хлор-4-фениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (40 мг, 0,1 ммоль, полученного в примере 12б) и 5-амино-2-метоксипиридина (37,2 мг, 0,3 ммоль, фирма Aldrich) нагревали при 110°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (50 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный метилловый эфир 3-[2-(6-метоксипиридин-3-иламино)-4-фениламинопиримидин-5-ил]-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты в виде твердого вещества темно-красного цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 47,1 мг, 96,8%).

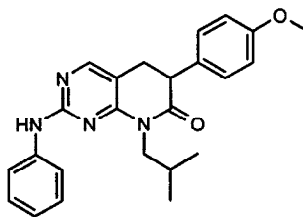
Пример 12г6-(4-Метоксифенил)-2-(6-метоксипиридин-3-иламино)-8-фенил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

К раствору метилового эфира 3-[2-(6-метоксипиридин-3-иламино)-4-фениламинопиримидин-5-ил]-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (45,0 мг, 0,09 ммоль, полученного в примере 12в) в ледяной уксусной кислоте (1 мл) добавляли одной порцией конц. серную кислоту (0,1 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и реакцию останавливали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ, при этом получали 6-(4-метоксифенил)-2-(6-метоксипиридин-3-иламино)-8-фенил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде порошкообразного вещества коричневого цвета (выход 5,2 мг, 12,4%).

МС-ВР m/z расч. для $C_{26}H_{23}N_5O_3$: 454,1874 ($M+H$)⁺, найд. 454,1878.

Пример 13аМетилловый эфир 3-(2-фениламино-4-изобутиламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты

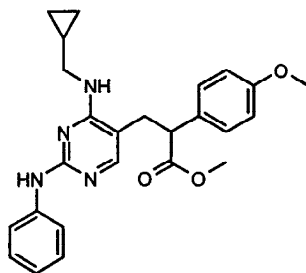
И

Пример 1368-Изобутил-6-(4-метоксифенил)-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

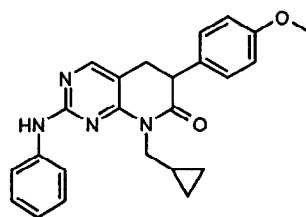
Смесь метилового эфира 3-(4-хлор-2-фениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (40 мг, 0,1 ммоль, полученного в примере 12а) и изобутиламина (2,0 мл, фирма Aldrich) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ТСХ, при этом получали 8-изобутил-6-(4-метоксифенил)-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (выход 4,6 мг, 11,4%) и метиловый эфир 3-(2-фениламино-4-изобутиламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (выход 18,2 мг, 41,9 %).

К раствору метилового эфира 3-(2-фениламино-4-изобутиламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (17,1 мг, 0,04 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (1 мл) добавляли одной порцией конц. серную кислоту (0,1 мл) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (50 мл) и реакцию останавливали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали 8-изобутил-6-(4-метоксифенил)-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде твердого вещества коричневого цвета (выход 14,3 мг, 90,5%)

МС-ВР m/z расщ. для $C_{24}H_{26}N_4O_2$: 403,2129 ($M+H$)⁺, найд. 403,2131.

Пример 14аМетилловый эфир 3-(2-фениламино-4-циклопропилметиламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты

Смесь метилового эфира 3-(4-хлор-2-фениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (45 мг, 0,11 ммоль, полученного в примере 12а) и циклопропилметиламина (1,0 мл, фирма Lancaster) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и последовательно промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный метилловый эфир 3-(2-фениламино-4-циклопропилметиламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 51,3 мг).

Пример 14б8-Циклопропилметил-6-(4-метоксифенил)-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-д]пиримидин-7-он

К раствору неочищенного метилового эфира 3-(2-фениламино-4-циклопропилметиламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (51,3 мг, полученного в примере 14а) в ледяной уксусной кислоте (1 мл) добавляли одной порцией конц. серную кислоту (0,1 мл) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (50 мл) и

реакцию останавливали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ, при этом получали 8-циклопропилметил-6-(4-метоксифенил)-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он в виде аморфного твердого вещества светло-желтого цвета (выход 6,7 мг, 14,8% в расчете на две стадии).

МС-ВР m/z расщ. для $C_{24}H_{24}N_4O_2$: 401,1972 ($M+H$)⁺, найд. 401,1973.

Антипролиферативная активность

Антипролиферативная активность соединений по изобретению иллюстрируется ниже в примерах 15 и 16. Наличие указанной активности свидетельствует о том, что соединения по настоящему изобретению могут найти применение при лечении рака, прежде всего солидных опухолей, таких, как опухоли молочной железы и ободочной кишки.

Пример 15

Определение киназной активности

При определении ингибирования активности KDR, FGFR, EGFR и PDGFR киназную активность определяли методом флуоресцентного анализа HTRF (Homogeneous Time Resolved Fluorescence), описанным А. J. Kolb и др., Drug Discovery Today, 3(7), 333 (1998).

Перед проведением киназной реакции рекомбинантный белок KDR, содержащий фрагмент ЕЕЕ, активировали инкубацией при 4°C в течение 1 ч в буферном растворе для активации следующего состава: 50 мМ HEPES, pH 7,4, 1 мМ DTT, 10% глицерин, 150 мМ NaCl, 0,1 мМ EDTA, 26 мМ MgCl₂ и 4 мМ АТФ.

Анализ киназной активности проводили в 96-луночных полипропиленовых планшетах (фирма Falcon) с общим объемом каждой лунки 90 мкл. Каждая лунка содержала 1 мкМ субстрата KDR (биотин-ЕЕЕЕYFELVAKKKK), 1 нМ активированного фермента KDR и анализируемое соединение при одной из восьми концентраций от 100 мкМ до 128 пМ (серийное разведение 1:5).

Киназную активность определяли в буферном растворе следующего состава: 100 мМ HEPES, pH 7,4, 1 мМ DTT, 0,1 мМ Na₂VO₄, 25 мМ MgCl₂, 25 мМ NaCl (из концентрированного раствора KDR), 1% ДМСО (из образца анализируемого

соединения), 0,3 мМ АТФ (при концентрации K_m) и 0,02% БСА. Реакционную смесь инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Для остановки реакции KDR 72 мкл реакционной смеси переносили в стоп-планшет, содержащий 18 мкл 5
буферного раствора для обнаружения следующего состава: 20 мМ EDTA, 50 мМ HEPES, pH 7,4, 0,02% БСА, 10 нМ меченых Eu антител анти-pY (конечная концентрация 2 нМ) и 100 нМ стрептавидина (конечная концентрация 20 нМ). 10
После перемешивания раствор переносили в лунки 384-луночного черного планшета (фирма Costar) по 35 мкл в две соседние лунки и измеряли поглощение при 615/665 нм на планшет-ридере Wallac Victor 5.

15 Определение активности FGFR, EGFR и PDGFR проводили аналогично тому, как описано выше при анализе активности KDR, однако с незначительными модификациями. Фермент FGFR, меченый GST, активировали при комнатной температуре в течение 1 ч в буферном растворе для активации 20
следующего состава: 100 мМ HEPES, pH 7,4, 50 мМ NaCl, 20 мМ MgCl₂ и 4 мМ АТФ. Киназную активность определяли в присутствии 1 мкМ субстрата (Biotin-EEEEYFELV), 1,5 нМ активированного FGFR и анализируемого соединения в суммарном объеме 90 мкл буферного раствора следующего состава: 100 мМ 25
HEPES, 1 мМ ДТТ, 0,4 мМ MgCl₂, 0,4 мМ MnCl₂, 50 мМ NaCl, 1% ДМСО, 10 мкМ АТФ (K_m = 8,5 мкМ для FGFR), 0,1 мМ Na₂VO₄ и 0,02% БСА.
30 Последующий анализ проводили аналогично тому, как описано при анализе KDR.

Киназную активность EGFR определяли в присутствии 1 мкМ субстрата 35 (биотин-EEEEYFELV), 1,5 нМ EGFR и анализируемых соединений в буферном растворе следующего состава: 100 мМ HEPES, pH 7,4, 1 мМ ДТТ, 5 мМ MgCl₂, 2 мМ MnCl₂, 1% ДМСО, 0,5 мкМ АТФ (K_m для EGFR), 0,1 мМ Na₂VO₄ и 0,02% 40
БСА. В остальном анализ проводили аналогично тому, как описано при анализе KDR.

Киназную активность PDGFR определяли в присутствии 1 мкМ субстрата 45 (биотин-EEEEYFELV), 1,0 нМ PDGFR и анализируемых соединений в буферном растворе следующего состава: 100 мМ HEPES, pH 7,4, 1 мМ ДТТ, 5 мМ MgCl₂, 2 мМ MnCl₂, 1% ДМСО, 2,3 мкМ АТФ (K_m для PDGFR), 0,1 мМ Na₂VO₄, и 0,02% 50

БСА. В остальном анализ проводили аналогично тому, как описано при анализе KDR.

Величины IC_{50} определяли на основании повторных данных и рассчитывали с использованием программы Excel по уравнению $Y = [(a-b) / \{1 + (X/c)^d\}] + b$, где а и b означают ферментативную активность в присутствии ингибитора киназ (не анализируемого соединения) и в присутствии различного количества анализируемого соединения, соответственно, с означает IC_{50} , а d означает коэффициент Хилла, соответствующий ответной реакции на соединение.

Величина IC_{50} означает концентрацию анализируемого соединения, при которой ферментативная активность снижается в описанных условиях на 50%.

Результаты экспериментов in vitro, включая величины IC_{50} , приводятся ниже в таблице 1.

Таблица 1

Пример №	KDR	FGFR	EGFR	PDGFR
	IC_{50} (мкМ)			
1е	< 10	< 10	< 10	< 10
2в	< 10	< 10	< 10	< 10
3г	< 10	< 10	< 10	< 10
4в	< 10	< 10	< 10	< 10
5в	< 10	< 10	< 10	< 10
6в	< 10	< 10	< 10	< 10
7в	< 10	< 10	< 10	< 10
8г	> 10	> 10	> 10	< 10
9в	< 10	> 10	< 10	> 10
10в	< 10	< 10	< 10	< 10
11в	< 10	< 10	> 10	< 10
12г	< 10	< 10	< 10	< 10
13г	< 10	< 10	< 10	< 10
14б	< 10	< 10	< 10	< 10

Пример 16

Анализ с использованием пролиферации клеток HUVEC, стимулированной VEGF и FGF

Антипролиферативную активность анализируемых соединений по настоящему изобретению по действию на клетки определяли методом ИФА с использованием анализа BrdU и набора BrdU (фирма Roche Biochemicals 1-647-229). Эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC) (фирма Clonetics CC-2519) культивировали в среде EGM-2 (фирма Clonetics CC-3162) и

высекали с плотностью 10000 клеток в лунку в 200 мкл среды EGM-2 (фирма Clonetics CC-3162) в 96-луночные плоскодонные планшеты (фирма Costar 3595) в течение ночи. Клетки инкубировали при 37°C (5% CO₂) в течение 24 ч, среду
медленно удаляли (отсасыванием) и содержимое каждой лунки промывали 300 мкл предварительно нагретой среды EBM-2 (фирма Clonetics CC-3156),
содержащей 50 мкг/мл гентамицина и 50 нг/мл амфотерицина В (фирма Clonetics CC-4083). Затем остаток среды снова удаляли и заменяли на 160 мкл (в лунку) среды, минимальной по сыворотке ((EBM-2, содержащая 1% инактивированной нагреванием ЭТС (фирма Clonetics CC-4102), 50 мкг/мл гентамицина и 50 нг/мл амфотерицина В (фирма Clonetics CC-4083), 10 ед./мл гепарина (фирма Wyeth-Ayerst, NDC0641-0391-25) и 2 мМ L-глутамин (фирма GIBCO 25030-081)).
После инкубирования клеток в минимальной по сыворотке среде в течение 24 ч в соответствующие лунки добавляли по 20 мкл раствора анализируемого соединения (10-кратное разведение) в минимальной по сыворотке среде, содержащей 2,5% ДМСО. Контрольные лунки содержали 20 мкл минимальной по сыворотке среды, содержащей 2,5% ДМСО. Планшеты инкубировали в термостате в течение 2 ч. После предварительной инкубации клеток с анализируемыми соединениями в течение 2 ч в лунки добавляли по 20 мкл раствора факторов роста (10-кратное разведение) в минимальной по сыворотке среде ((FGF 50 нг/мл или VEGF 200 нг/мл (фирма R&D systems 293-VE)).
Конечная концентрация FGF составляла 5 нг/мл, а конечная концентрация VEGF составляла 20 нг/мл. Контрольные лунки, не содержащие ростовых факторов, содержали по 20 мкл/лунку минимальной по сыворотке среды с добавлением БСА (аналогично среде в лунках с ростовыми факторами). Планшеты инкубировали в термостате в течение еще 22 ч.

ИФА с использованием метки BrdU

После инкубации в присутствии анализируемых соединений в течении 24 ч в клетки вводили метку BrdU (фирма Roche Biochemicals 1-647-229). В каждую лунку добавляли по 20 мкл реагента BrdU, разбавленного (1:100) в минимальной по сыворотке среде. Затем планшеты инкубировали в термостате в течение 4 ч. Среда удалялась с использованием бумажных салфеток. Клетки фиксировали и ДНК денатурировали добавлением в каждую лунку по 200 мкл раствора для фиксации/денатурации с последующим инкубированием при комнатной

температуре в течение 45 мин. Раствор для фиксации/денатурации удаляли с использованием бумажных салфеток, в каждую лунку добавляли по 100 мкл антител анти-BrdU-POD и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор антител удаляли и каждую лунку 3-4-кратно промывали 300 мкл ФСБ. В каждую лунку добавляли по 100 мкл раствора ТМВ субстрата и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 5-8 мин. Затем реакцию останавливали добавлением по 100 мкл в лунку 1 М фосфорной кислоты. Поглощение измеряли при 450 нм, базовую линию измеряли при 650 нм. Процент ингибирования для каждого анализируемого соединения рассчитывали, вычитая из поглощения во всех лунках поглощение в контрольных лунках (без клеток), а затем вычитая из единицы частное от деления среднего поглощения в каждом повторном анализе на среднее поглощение в контроле. Полученную величину умножали на 100 (% ингибирования = $(1 - \text{среднее поглощение в повторном анализе} / \text{среднее поглощение в контроле}) \times 100$). Величина IC_{50} означает концентрацию анализируемого соединения, при которой наблюдается ингибирование окрашивания реагентом BrdU на 50 %, и является мерой ингибирования клеточной пролиферации. Величину IC_{50} определяли методом линейной регрессии по графику зависимости процента ингибирования от логарифма концентрации. Величины IC_{50} приведены ниже в таблице 2.

Таблица 2

IC_{50} при анализе пролиферации клеток HUVEC, стимулированной кинзами VEGF и FGF

Пример №	HUVEC/VEFG	HUVEC/bFGFR
	IC_{50} (мкМ)	
2в	< 10	< 10
3г	< 10	< 10

Пример 17

Состав таблетки

№	Ингредиенты	мг/таблетка					
		5	25	100	250	500	750
1	Соединение А *						
2	Безводная лактоза	103	83	35	19	38	57
3	Кроскармеллоза	6	6	8	16	32	48
4	На-соль						
	Повидон К30	5	5	6	12	24	36

№	Ингредиенты	мг/таблетка					
		1	1	1	3	6	9
5	Стеарат магния	1	1	1	3	6	9
	Общая масса	120	120	150	300	600	900

* Соединение А означает соединение по изобретению

Методика получения:

Компоненты 1, 2 и 3 смешивают в соответствующем смесителе в течение 15 мин.

Смесь, полученную на стадии 1, гранулируют в присутствии 20% раствора повидона К30 (компонент 4).

Гранулят, полученный на стадии 2, высушивают при 50°C.

Гранулят, полученный на стадии 3 размалывают на соответствующей мельнице.

К размолотому грануляту, полученному на стадии 4 добавляют компонент 5 и перемешивают в течение 3 мин.

Смесь, полученную на стадии 5, прессуют на соответствующем прессе.

Пример 18

Состав 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
	Общая масса	200	200	300	300	600

* Соединение А означает соединение по изобретению

Методика получения:

Компоненты 1, 2 и 3 смешивают в соответствующем смесителе в течение 15 мин.

Добавляют компоненты 4 и 5 и перемешивают в течение 3 мин.

Смесью заполняют соответствующую капсулу.

Пример 19

Получение инъекционного раствора/эмульсии

№	Ингредиент	мг/мл
1	Соединение А*	1мг

№	Ингредиент	мг/мл
2	ПЭГ400	10-50 мг
3	Лецитин	20-50 мг
4	Соевое масло	1-5 мг
5	Глицерин	8-12 мг
6	Вода q. s.	1мл

* Соединение А означает соединение по изобретению

Методика получения:

Компонент 1 растворяют в компоненте 2.

К компоненту 6 добавляют компоненты 3, 4 и 5 и перемешивают до до образования однородной смеси и гомогенизируют.

К смеси, полученной на стадии 2, добавляют раствор, полученный на стадии 1, и гомогенизируют до образования полупрозрачной дисперсии. .

Дисперсию стерилизуют фильтрованием через фильтр с диаметром пор 0,2 мкм и фильтратом заполняют флаконы.

Пример 20

Получение инъекционного раствора/эмульсии

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

* Соединение А означает соединение по изобретению

Методика получения:

Компонент 1 растворяют в компоненте 2.

К компоненту 6 добавляют компоненты 3, 4 и 5, перемешивают до до образования однородной смеси и гомогенизируют.

К смеси, полученной на стадии 2, добавляют раствор, полученный на стадии 1, и гомогенизируют до образования полупрозрачной дисперсии. .

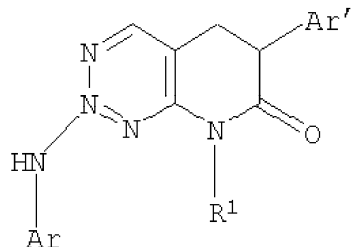
Дисперсию стерилизуют фильтрованием через фильтр с диаметром пор 0,2 мкм и фильтратом заполняют флаконы.

В то время как настоящее изобретение иллюстрируется конкретными и предпочтительными вариантами его осуществления, для специалиста в данной

области представляется очевидным, что благодаря экспериментам и
использованию настоящего изобретения на практике возможны его различные
изменения и модификации. Таким образом, подразумевается, что настоящее
изобретение не ограничивается описанием заявки, а определяется прилагаемыми
пунктами формулы изобретения и их эквивалентами.

Формула изобретения

1. Соединения формулы



I

или их фармацевтически приемлемые соли, где

Ar и Ar' независимо друг от друга выбирают из группы, включающей фенил; фенил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы C₁-C₄алкил, гидроксигруппы, галоген, галогензамещенный C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси; 6-членный азотсодержащий гетероарил и 6-членный азотсодержащий гетероарил, замещенный C₁-C₄алкоксигруппой, при условии, что Ar в значении гетероарил не означает 2-пиридил, а в значении замещенный гетероарил не означает замещенный 2-пиридил,

R¹ выбирают из группы, включающей фенил, C₁-C₁₀алкил, C₁-C₁₀алкил, независимо содержащий заместители, выбранные из группы, включающей фенил, C₃-C₆циклоалкил.

2. Соединения формулы I по п.1, где Ar означает 6-членный азотсодержащий гетероарил, замещенный C₁-C₄алкоксигруппой, отличный от замещенного 2-пиридила.

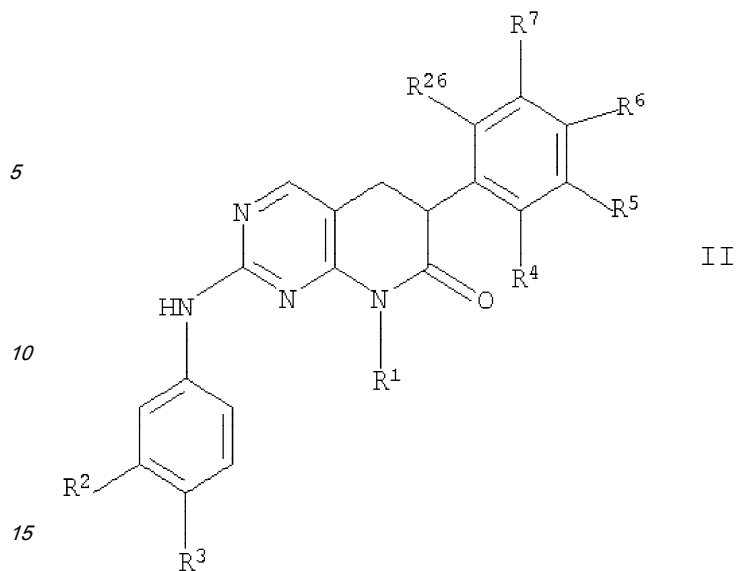
3. Соединения формулы I по п.2, где Ar означает замещенный 3-пиридил.

4. Соединения формулы I по п.3, где Ar' означает фенил или фенил, замещенный 1-3-заместителями, выбранными из группы, включающей C₁-C₄алкил, гидроксигруппы, галоген, галогензамещенный C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси.

5. Соединения формулы I по п.1, где R¹ означает фенил.

6. Соединения формулы I по п.1, где R¹ означает C₁-C₁₀алкил или C₁-C₁₀алкил, независимо содержащий заместители, выбранные из группы, включающей фенил, C₃-C₆циклоалкил.

7. Соединения формулы I по п.1, формулы



или их фармацевтически приемлемые соли, где

R¹ выбирают из группы, включающей фенил, C₁-C₁₀алкил,

C₁-C₁₀алкил, независимо содержащий заместители, выбранные из группы, включающей фенил, C₃-C₆циклоалкил,

R² и R³ независимо выбирают из группы, включающей галоген, C₁-C₄алкил, галогензамещенный C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси,

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R²⁶ независимо выбирают из группы, включающей H,

галоген, C₁-C₄алкил, галогензамещенный C₁-C₄алкил и OR²³, причем, по меньшей мере, два из них означают H,

R²³ означает H или C₁-C₄алкил.

8. Соединения формулы II по п.7, где R⁶ означает OR²³.

9. Соединения формулы II по п.7, где R⁴ и R²⁶ означают галоген.

10. Соединения формулы II по п.7, где R⁵ и R⁷ означают OR²³.

11. Соединения формулы II по п.7, где R²⁶ означает незамещенный C₁-C₄алкил.

12. Соединения формулы II по п.7, где R⁴, R⁵, R⁶ и R²⁶ означают H.

13. Соединения формулы II по п.7, где R⁵ и R²⁶ означают OR²³.

14. Соединения формулы II по п.7, где R²⁶ означает OR²³.

15. Соединения формулы II по п.7, где R⁶ и R⁷ означают OR²³.

16. Соединения формулы II по п.7, где R⁶ означает OR²³.

17. Соединения формулы I по п.1, выбранные из группы, включающей

6-(4-метоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-

он,

6-(2,6-дихлорфенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-

он,

6-(3,5-диметоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,

8-фенил-2-фениламино-6-о-толил-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,

6,8-дифенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,

6-(2,5-диметоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]

пиримидин-7-он,

6-(2-метоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-

он,

6-(3,5-бис-трифторметилфенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]

пиримидин-7-он,

8-фенил-2-фениламино-6-пиридин-4-ил-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,

8-фенил-2-фениламино-6-пиридин-3-ил-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,

6-(3,4-диметоксифенил)-8-фенил-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,

6-(4-метоксифенил)-2-(6-метоксипиримидин-3-иламино)-8-фенил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,

5 8-изобутил-6-(4-метоксифенил)-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он и

8-циклопропилметил-6-(4-метоксифенил)-2-фениламино-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он.

10 18. Соединения по любому из пп.1-17, обладающие свойствами селективного ингибитора активности киназы FGFR и KDR для получения лекарственных средств.

19. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-18 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

15 20. Фармацевтическая композиция по п.19, для получения лекарственного средства для лечения рака.

21. Соединение, выбранное из группы, включающей метиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты, метиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты, метиловый эфир 2-(2,6-дихлорфенил)-3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)пропионовой кислоты, метиловый эфир 20 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)пропионовой кислоты, метиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(3,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты, метиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты, метиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-о-толилпропионовой кислоты, метиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-о-толилпропионовой кислоты, метиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-фенилпропионовой кислоты, метиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-фенилпропионовой кислоты, этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты, этиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты, метиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2-метоксифенил)пропионовой кислоты, этиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(2-метоксифенил)пропионовой кислоты, метиловый эфир 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)пропионовой кислоты, метиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)пропионовой кислоты, этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-пиридин-4-илпропионовой кислоты, этиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-пиридин-4-илпропионовой кислоты, этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-пиридин-3-илпропионовой кислоты, этиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-пиридин-3-илпропионовой кислоты, этиловый эфир 3-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)пропионовой кислоты, этиловый эфир 3-(2,4-дифениламинопиримидин-5-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)пропионовой кислоты, метиловый эфир 3-(4-хлор-2-фениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты, метиловый эфир 3-(2-хлор-4-фениламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты, метиловый эфир 3-[2-(6-метоксипиримидин-3-иламино)-4-фениламинопиримидин-5-ил]-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты, метиловый эфир 3-(2-фениламино-4-изобутиламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты и метиловый эфир 3-(2-фениламино-4-циклопропилметиламинопиримидин-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты.