

Prezența invenție se referă la inhibarea proteintirozinkinazei (PTK) ce mediază proliferarea celulelor. În special prezența invenție se referă la utilizarea unor compuși de pirido[2,3-d] pirimidine și naftiridine pentru inhibarea proliferării celulelor și activității enzimice a proteintirozinkinazei.

Multiple stări patologice se caracterizează prin proliferare și diferențiere necontrolată a celulelor. Aceste stări patologice cuprind o varietate de tipuri de celule și afecțiuni, cum ar fi cancer, ateroscleroză și restenoză. Stimularea factorului de creștere, autofosforilarea și fosforilarea substraturilor proteice intracelulare reprezintă evenimentele biologice importante în patomecanismele afecțiunilor proloferative.

În celulele normale, fosforilarea reziduurilor de tirozină pe substraturile proteice are o funcție critică de semnalizare a căilor de declanșare a creșterii intracelulare inițiate prin stimularea receptorilor factorului de creștere extracelular. De exemplu, asocierea factorilor de creștere, cum ar fi factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF), factorul de creștere fibroblastic (FGF) și factorul de creștere epidermic (EGF), cu receptorii extracelulari respectivi ai acestora, care activează domeniile intracelulare ale enzimei tirozinkinază a acestor receptori, catalizează astfel fosforilarea oricărui din substraturile intracelulare sau a receptorilor înseși. Fosforilarea receptorilor factorului de creștere ca răspuns la cuplarea ligandului este cunoscută ca autofosforilare.

De exemplu, receptorul EGF are ca doi cei mai importanți liganzi ai săi EGF și factorul α de creștere transformator (TGF α). Receptorii aparent posedă numai funcții minore în organismele umane adulte normale, însă se implică în proporții mari în procesele de boală în toate formele de cancer, în special în cancerul de colon și al glandei mamare. Receptorii Erb-B2 și Erb-B3 cei mai apropiați au o familie a Heregulinelor ca liganzi majori ai acestora și supraexpresia și mutația receptorului a fost demonstrată univoc ca factor de risc major în pronosticul cancerului glandei mamare.

Proliferarea și migrarea directă a celulelor mușchiului neted vascular (VSMC) reprezintă componente importante în așa procese ca remodelarea vasculară, restenoza și ateroscleroza. Factorul de creștere derivat din trombocite a fost identificat drept unul din cele mai importante VSMC mitogene și chemoattractante endogene.

Expresia majoră a ARNm vascular al catenelor PDGF-A și B și receptorilor PDGF s-a observat în deteriorarea cu balon a arterelor carotide la șobolan (J. Cell. Biol., 111 : 2149-2158 (1990)). În acest model de deteriorare, infuzia de PDGF de asemenea sporește pronunțat îngroșarea intimei și migrarea VSMC (J. Clin. Invest., 89 : 507-511 (1992)). În plus, anticorpul ce neutralizează PDGF reduc semnificativ îngroșarea intimei cauzată de deteriorarea cu balon (Science, 253 : 1129-1132 (1991)).

Ambii factori de creștere fibroblastici : acid (aFGF) și bazic (bFGF) au multiple activități biologice, inclusiv capacitatea de a promova proliferarea și diferențierea celulară. Receptorul tirfostina a inhibitorilor tirozinkinazei, care blochează calea de transmitere a semnalului PDGF a fost relevat în inhibarea PDGF ce stimulează fosforilarea receptorului tirozinkinazei *in vivo* în modelul cu angioplastia cu balon la șobolan (Drug Develop. Res, 29 : 158-166 (1993)). Mărturia directă în susținerea implicării FGF în VSMC a fost relată de Linder și Reidy (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88 : 3739-3743 (1991)), care demonstrează că injectarea sistematică a anticorpului neutralizant contra bFGF până la angioplastia cu balon a arterelor carotide la șobolan inhibă proliferarea SMC medial, indusă de deteriorare, mai mult de 80%, măsurată peste 2 zile după deteriorare. Se pare că eliberarea bFGF de celulele deteriorate acționează în mod paracrin în inducerea creșterii VSMC. Recent, Linder și Reidy (Cir. Res., 73:589-595 (1993)) au demonstrat creșterea expresiei ambilor ARNm pentru bFGF și FGFR-1 în VSMCs replicate și endotelii în exemplul cu preparările deteriorărilor cu balon ale arterelor carotide la șobolan. Datele asigură argumentul că în arterele deteriorate sistemul ligand/receptor al bFGF și FGFR-1 poate fi implicat în extinderea răspunsului proliferativ al VSMCs în neointimă.

Astfel, EGF, PDGF, FGF și alți factori de creștere joacă roluri cardinale în patomecanismele afecțiunilor cu proliferare celulară, cum ar fi cancerul, ateroscleroza și restenoza. Asociindu-se cu receptorii lor respectivi, acești factori de creștere stimulează activitatea tirozinkinazei cu unul din evenimentele biochimice inițiale principale în sinteza ADN și divizării celulei. Astfel rezultă că compușii care inhibă proteintirozinkinazele și căile de transmitere a semnalului factorului intracelular de creștere sunt utili ca agenți pentru tratamentul afecțiunilor proliferative celulare.

Acum am descoperit că unele pirido[2,3-d]-pirimidine și naftiridine inhibă proteintirozinkinazele și sunt utile în tratamentul și prevenirea aterosclerozei, restenozei și cancerului.

Multe pirido[2,3-d]-pirimidine și naftiridine sunt cunoscute. De exemplu, se descrie o serie de compuși ai 2,7-diamino-6-aril-pirido[2,3-d]-pirimidinei ca agenți diuretici [1], compuși ai 6-aril-2,7-bis[(trialchilsilil)amino]pirido[2,3-d]-pirimidinei ca agenți diuretici [2], se descrie o serie de arilpirido[2,3-d]-pirimidin-7-amine 6-substituite și derivați ca agenți hipertensivi [3], pirido[2,3-d] pirimidine substituite utile ca erbicide [4], se descriu unele naftiridine ca antibiotice [5]. Nici una din referințele anterioare nu examinează compușii prezentei invenții și nu sugerează că așa compuși sunt utili pentru tratamentul aterosclerozei, restenozei și cancerului.

Prezența invenție examinează unii compuși noi caracterizați ca pirido[2,3-d] pirimidine și 1,6-naftiridine, care sunt capabili să inhibeze proteintirozinkinaza și astfel sunt eficienți în tratamentul aterosclerozei, restenozei și cancerului – afecțiuni ce evoluează cu proliferare celulară. În particular, invenția se referă la compușii definiți prin formula I

în care:

X reprezintă CH sau N;

B reprezintă halogen, hidroxi sau NR_3R_4 ;

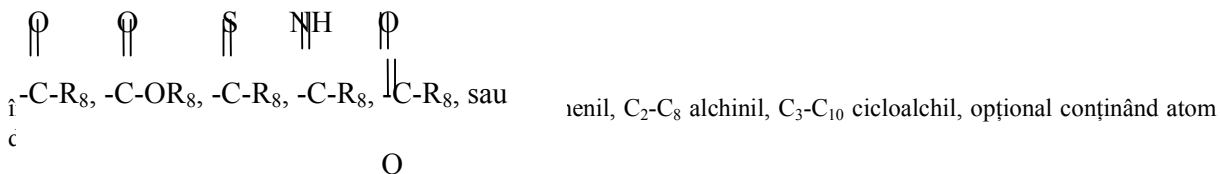
R_1, R_2, R_3 și R_4 independent reprezintă hidrogen, C_1-C_8 alchil, C_2-C_8 alchenil, C_2-C_8 alchinil, Ar, amino, C_1-C_8 alchilamino sau di- C_1-C_8 alchilamino și în care grupele alchil, alchenil și alchinil pot fi substituie prin NR_5R_6 , în care R_5 și R_6 independent reprezintă hidrogen, C_1-C_8 alchil, C_2-C_8 alchenil, C_2-C_8 alchinil, C_3-C_{10} cicloalchil sau

și în care oricare din grupele alchil, alchenil și alchinil, menționate anterior, poate fi substituită cu hidroxi sau cu un inel carbociclic sau heterociclic cu 5 sau 6 atomi conținând 1 sau 2 heteroatomi selectați din azot, oxigen și sulf, și R_9, R_{10}, R_{11} și R_{12} independent reprezintă hidrogen, nitro, trifluormetil, fenil, fenil substituit.

$-C\equiv N, -COOR_8, COR_8, -CR_8, \begin{array}{c} S \\ || \\ -R_8 \end{array}, \begin{array}{c} NH \\ | \\ -R_8 \end{array}$, halogen, C_1-C_8 alchil, C_1-C_8 alcoxi, tio, $-S-C_1-C_8$ alchil, hidroxi, C_1-C_8 alcanoil, C_1-C_8 alcanoiloxi sau $-NR_5R_6$ sau R_9 și R_{10} luați împreună, când sunt adiacenți, pot fi metilendioxi; n este egal cu 0, 1, 2 sau 3; și în care R_5 și R_6 împreună cu azotul cu care ei sunt cuplați pot forma un ciclu cu 3 la 6 atomi de carbon și opțional conținând un heteroatom selectat dintre azot, oxigen și sulf; R_1 și R_2 împreună cu un atom de azot cu care ei sunt cuplați și R_3 și R_4 împreună cu un atom de azot cu care ei sunt cuplați pot de asemenea reprezenta

(H, CH_3 sau NH_2)

$-N=C-R_8$ sau pot forma un ciclu cu 3 - 6 atomi de carbon, opțional conținând 1 sau 2 heteroatomi selectați dintre azot, oxigen și sulf și R_1 și R_3 adițional pot reprezenta acil selectat dintre



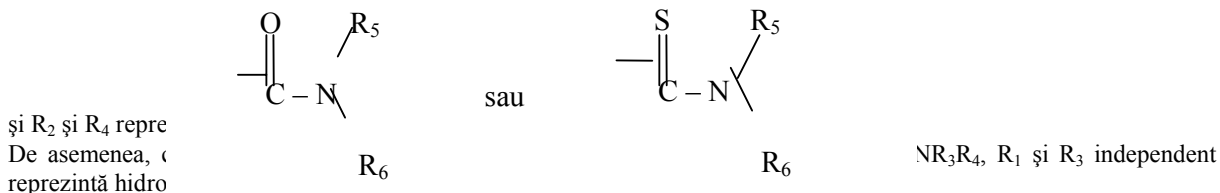
și $-NR_5R_6$, totodată grupele alchil, alchenil și alchinil pot fi substituie prin NR_5R_6 ;

Ar și Ar' reprezintă grupele aromatice și heteroaromatice, nesubstituie sau substituie, selectate dintre fenil, imidazolil, pirolil, piridil, pirimidil, benzimidazolil, benzotienil, benzofuranil, indolil, pirazinil, tiazolil, oxazolil, izoxazolil, furanil, tienil, naftil, în care substituenții reprezintă R_9, R_{10}, R_{11} și R_{12} cu semnificațiile definite anterior;

și sărurile lor acide și alcaline de adiție farmaceutic acceptabile, cu condiția că, atunci când X reprezintă N și B reprezintă NR_3R_4 unul din R_3 și R_4 este diferit de hidrogen. Compușii preferați au formula I, în care Ar reprezintă fenil sau fenil substituit cu formula

În plus sunt preferați compușii în care B reprezintă $-NR_3R_4$.

În continuare compuși preferați sunt acei în care unul sau ambii R_1 și R_3 reprezintă



$-CR_8 \begin{array}{c} S \\ || \\ -R_8 \end{array}$ sau $-C-R_8 \begin{array}{c} O \\ || \\ -R_8 \end{array}$ în care R_8 reprezintă C_1-C_8 alchil sau NR_5R_6 .
În particular, grupa preferată de compuși are formula

în care R_2 și R_4 reprezintă hidrogen, R_1 și R_3 independent reprezintă hidrogen,

S O
 C_1-C_8 alchil, $-C-R_8 \begin{array}{c} S \\ || \\ -R_8 \end{array}$ sau $-C-R_8 \begin{array}{c} O \\ || \\ -R_8 \end{array}$ în care R_8 reprezintă C_1-C_8 alchil sau $-NR_5R_6$, R_5 reprezintă hidrogen și R_6 reprezintă C_1-C_8 alchil, și R_9 și R_{10} independent reprezintă hidrogen, halogen, C_1-C_8 alchil sau C_1-C_8 alcoxi.

O altă grupă preferată de compuși este cea cu formulele:

în care R₁, R₂, R₉, și R₁₀ au semnificațiile definite anterior.
Sunt preferați de asemenea compușii cu formula

Sunt preferați de asemenea compușii cu formula

în special, în care R₅, și R₆ împreună cu azotul cu care ei sunt cuplați formează un inel ciclic, de exemplu, morfolino, piperazino, 4-alchilpiperazino și altele asemenea.
În plus, sunt preferați compușii cu formula

în care R₂ și R₄ reprezintă hidrogen, R₁ și R₃ independent reprezintă hidrogen,
S O
C₁-C₆ alchil, -C-R₈ sau C-R₈, în care R₈, R₉ și R₁₀ au semnificațiile definite anterior.
De asemenea sunt preferați compușii cu formula

în special, în care R₅ și R₆ împreună cu azotul la care sunt atașați formează un inel ciclic, cum ar fi morfolino, piperazino, 4-alchilpiperazino și altele asemenea.

Compușii mai preferați, conform invenției, includ următorii:

1-terț-butil-3-[7-(3-terț-butilureido)-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il] ureea;
1-[2-amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butilureea;
1-terț-butil-3-[7-(3-terț-butilureido)-6-0-tolil-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il] ureea;
1-[2-amino-6-0-tolil-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butilureea;
1-[2-amino-6-(2,6-dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butilureea;
N-[2-acetilamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-acetamida;
N⁷-butil-6-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamina;
3-0-tolil-[1,6]-naftiridin-2,7-diamina;
3-(2-clorfenil)-[1,6]-naftiridin-2,7-diamina;
N²,N⁷-dimetil-6-fenil-pirido-[2,3-d]pirimidin-2,7-diamina;
7-amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dietilamino-propilamino)-pirido-[2,3-d]pirimidina;
1-terț-butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dietilamino-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]ureea;
1-[2-amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido-[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-etilureea;
1-[2-amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido-[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-(3-morfolino-4-il-propil)-tioureea;
1-[2-amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido-[2,3-d]pirimidin-7-il]-imidazolin-2-ona;
N¹-[7-(3-terț-butil-ureido)-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-formamidina;
N¹-[6-(2,6-diclorfenil)-7-(dimetilamino-metilenamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-formamidina;
1-terț-butil-3-[2-(3-dietilamino-propilamino)-6-(2,6-dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-ureea;
1-terț-butil-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-(4-dietilamino-butilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-ureea;
1-[2-amino-6-(2,3-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-ureea;
1-[2-amino-6-(3-metoxi-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-ureea;
1-[2-amino-6-(2,3-dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-ureea;
1-terț-butil-3-(6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)propilamino]-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-ureea;
N¹-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dietilamino-propilamino)-pirido-[2,3-d]pirimidin-7-il]-N,N-dimetil-formamidina;
1-[2-amino-6-(2,3,6-triclor-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-ureea;
1-[2-amino-6-(2-metoxi-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-ureea;
1-terț-butil-3-{6-(2,6-diclor-fenil)-2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-ureea;
1-{2-amino-6-piridin-3-il-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-3-terț-butil-ureea;
1-{6-(2,6-diclor-fenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-3-fenil-ureea;
1-[2-amino-6-(2,3,5,6-tetra-metil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-ureea;
1-[2-amino-6-(2-brom-6-clorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-ureea;
1-(2-amino-6-piridin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-terț-butil-ureea;
1-[2-amino-6-(3,5-dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-ureea;
1-[2-amino-6-(2-brom-6-clor-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-ureea;
1-[6-(2,6-diclor-fenil)-2-(4-dietilamino-butilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-etil-ureea;
1-[2-amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-amida acidului propan-1 sulfonic;

1-[2-amino-6-(2,6-difluor-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-ureea;
 1-terț-butil-3-[6-(2,6-dibrom-fenil)-2-(3-dietil-amino-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-ureea;
 1-terț-butil-3-[6-(2,6-diclor-fenil)-2-(3-dimetil-amino-2,2-dimetil-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-ureea;
 1-terț-butil-3-{6-(2,6-diclor-fenil)-2-[3-(2-metil-piperidin-1-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]}-ureea;
 1-[2-amino-6-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-ureea;
 1-adamantan-il-3-{6-(2,6-diclor-fenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il}-ureea;
 1-ciclohexil-3-{6-(2,6-diclor-fenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il}-ureea;
 1-{6-(2,6-diclor-fenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-(metoxi-fenil)-ureea;
 1-terț-butil-3-{6-(2,6-diclor-fenil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butilamino]-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-ureea;
 1-terț-butil-3-{6-(2,6-diclor-fenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-tio-ureea;
 1-terț-butil-3-[2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-6-(2,3,5,6-tetrametil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-ureea;
 1-aril-3-{6-(2,6-diclor-fenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il}-ureea;
 6-(2,6-diclor-fenil)-N⁷-[5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamina;
 3-{6-(2,6-diclor-fenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il}-1,1-dietil-ureea.
 În plus, altă grupă preferată de compuși o constituie amidinele cu formula

în special, în care R₈ reprezintă -NR₅R₆.

Încă o grupă preferată de compuși este aceea cu formula generală I, în care Ar este diferit de fenil sau fenil substituit. Caracteristice pentru așa compuși sunt piridinele cu formula

Prezenta invenție de asemenea prevede o compoziție farmaceutică ce conține o substanță activă și cel puțin un purtător farmaceutic acceptabil caracterizat prin aceea că în calitate de substanță activă ea conține un compus cu formula (I) sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia într-o cantitate eficientă.

În caz preferat această compoziție farmaceutică conține un compus al formulei (I) în care B reprezintă NR₃R₄.

În alt caz preferat compoziția conține un compus al formulei (I) în care X reprezintă CH, Ar reprezintă opțional un ciclu fenil substituit cu formula

O

R₂ și R₄ reprezintă hidrogen și R₁ și R₃ independent reprezintă hidrogen, C₁-C₆ alchil, -C-R₈ ||

S

sau -C||R₈ în care R₈ reprezintă C₁-C₆ alchil sau -NR₅R₆.

Compoziția preferată conține un compus cu formula (I), în care B reprezintă NR₃R₄, X reprezintă azot, Ar reprezintă opțional un ciclu fenil substituit cu formula

R₂ și R₄ reprezintă hidrogen și R₁ și R₃ independent reprezintă hidrogen, C₁-C₆ alchil,

||
 ||
 C₆ alchil sau -NR₅R₆.

În -C-R₈ sau -C-R₈ oct al prezentei invenții, se propune o metodă de tratament al psoriazisului, restenozei, inclusiv al restenozei arterelor coronare ale inimii după angioplastia de balon, al afecțiunii proliferative a mușchiului neted vascular, inclusiv al aterosclerozei și restenozei postoperatorii, și infecțiilor de bacterii, caracterizată prin aceea că pacientului i se administrează o cantitate terapeutic eficientă de compus conform revendicării 1 sau de sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Se propune totodată metoda de inhibare a proliferării și migrației celulelor receptorului tirozinkinazei pentru factorul de creștere epidermic, tirozinkinazei Erb-B2, Erb-B3 sau Erb-B4, a tirozinkinazelor proteice, tirozinkinazei C-src sau V-src, receptorului tirozinkinazei pentru factorul de creștere principal și/sau acid al fibroblastelor, receptorului tirozinkinazei pentru factorul de creștere trombocitar, stenozei după transplantarea organului în stare normală, stenozei din cauza șuntării vasculare colaterale, stenozei după transplantarea venoasă sau restenozei vaselor periferice după angioplastie, caracterizată prin aceea că pacientului i se administrează o cantitate eficientă de compus cu formula (I) sau de sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Compușii în cadrul scopului prezentei invenții posedă o afinitate specifică pentru unul sau mai multe locuri ale substratului domeniilor tirozinkinazei ale EGF, FGF, PDGF, V-src și

C-src. Compușii, în cadrul scopului prezentei invenții, inhibă eficient autofosforilarea EGF și PDGF a receptorului și inhibă proliferarea și migrarea celulei mușchiului neted vascular.

Ca inhibitori ai proteinkinazei, compușii prezentei invenții sunt utili pentru controlul asupra dereglărilor proliferative, incluzând leucemia, cancerul, psoriazisul, proliferarea mușchiului neted vascular asociată cu ateroscleroza, stenoza și restenoza vasculară postchirurgicală la mamifere.

Compușii prezentei invenții pot exista atât în forme insolubile, cât și în forme solubile, inclusiv în forme hidratate. În general, formele solubile, inclusiv cele hidratate, sunt echivalente cu formele insolubile și se intenționează a fi incluse în cadrul scopului prezentei invenții.

În compușii cu formula I, termenul "C₁-C₈ alchil" definește un radical de hidrocarbură liniar sau ramificat ce conține 1 la 8 atomi de carbon și include, de exemplu, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butyl, sec-butyl, izobutyl, terț-butyl, n-pentil, 2,2-dimetilpropil, n-hexil, n-heptil, n-octil și alții asemenea. Sunt preferate grupele C₁-C₆ alchil.

"Halogen" include fluor, clor, brom și iod.

"C₂-C₈ alchenil" definește radicalii de hidrocarburi liniare sau ramificate ce conțin 2 la 8 atomi de carbon și 1 legătură dublă și include etenil, 3-buten-1-il, 2-etenilbutil, 3-octen-1-il și alții asemenea. Grupele C₂-C₈ alchil tipice includ propinil, 2-buten-1-il, 3-pentin-1-il și alții asemenea. Este preferat C₂-C₆-alchenil.

"C₃-C₁₀ cicloalchil" înseamnă o grupă hidrocarbil ciclică sau biciclică, cum ar fi ciclopropil, ciclobutil, ciclohexil, cicloheptil, adamantil, bicilo[3.2.1]octil, biciclo[2.2.1]heptil etc., precum și heterociclice, de exemplu, piperazinil, tetrahidropiraniil, piroolidinil și altele asemenea.

"C₁-C₈ alcoxi" se referă la grupele alchil, menționate anterior cuplate prin oxigen, exemplele de acestea includ metoxi, etoxi izopropoxi, terț-butoxi, n-octiloxi etc. Sunt preferate grupele C₁-C₆ alcoxi.

Grupele "C₁-C₈ alcanoil" caracteristice includ formil, acetil, propionil, butiril și izobutiril.

"C₁-C₈ alcanoiloxi" include acetoxi, terț-butanoiloxi, pentanoiloxi și alții asemenea.

Grupele alchil, alchenil și alchinil pot fi substituie cu NR₅R₆ și cu grupe carbociclice și heterociclice cu 5 sau 6 atomi, ce conțin 1 sau 2 heteroatomi selectați din azot, oxigen și sulf. Așa inele pot fi substituie, de exemplu, cu una sau două grupe C₁-C₆ alchil. Exemplele includ dimetilaminometil, 4-dietilamino-3-buten-1-il, 5-etilmetilamino-3-pentin-1-il-4-morfolinobutil, 4-(4-metil-piperazin-1-il)butil, 4-tetrahidropiridinilbutil-, 2-metil-tetrahidropiridin-metil-, 3-imidazolidin-1-il-propil, 4-tetrahidrotiazol-3-il-butyl, fenilmetil, 3-clorfenilmetil etc.

Termenii "Ar" și "Ar¹" se referă la grupele aromatice și heteroaromatice nesubstituie și substituie, cum ar fi fenil, 3-clorfenil, 2,6-dibromfenil, piridil, 3-metilpiridil, benzotienil, 2,4,6-tribromfenil, 4-etilbenzotienil, furanil, 3,4-dietilfurnil, naftil, 4,7-diclornaftil și altele asemenea.

Sunt preferate grupele Ar și Ar¹ care reprezintă fenil și fenil substituit prin 1, 2 sau 3 grupe independent selectate din halogen, alchil, alcoxi, tio, tioalchil, hidroxil, alcanoil, -CN, -NO₂, -COOR₈, -CF₃ alcanoiloxi sau amino cu formula -NR₅R₆. Este preferat fenil disubstituit și în special fenil 2,6-disubstituit. Alte grupe preferate Ar și Ar¹ includ piridil, de exemplu, 2-piridil și 4-piridil.

Ar și Ar¹ tipice care reprezintă grupele fenil substituie astfel includ 2-aminofenil, 3-clor-4-metoxifenil, 2,6-dietil-fenil, 2-n-hexil-3-fluorfenil, 3-hidroxifenil, 3,4-dimetoxifenil, 2,6-diclorfenil, 2-clor-6-metilfenil, 2,4,6-triclorfenil, 2,6-dimetoxifenil, 2,6-dihidroxifenil, 2,6-dibromfenil, 2,6-dinitrofenil, 2,6-di(trifluormetil)fenil, 2,6-dimetilfenil, 2,3,6-trimetilfenil, 2,6-dibrom-4-metilfenil și altele asemenea.

Compușii cu formula I sunt capabili, în continuare, să formeze ambele săruri de adiție acide și/sau alcaline (bazice) farmaceutic acceptabile. Toate aceste forme constituie scopul prezentei invenții.

Sărurile de adiție acide farmaceutic acceptabile ale compușilor cu formula I includ sărurile derivate de la acizi neorganici, cum ar fi clorhidric, azotic, fosforic, sulfuric, bromhidric, iodhidric, fosforos și alții asemenea, precum și sărurile derivate de la acizii organici, cum ar fi acizii alifatici mono- și dicarboxilici, acizii alcanici fenil substituie, acizii hidroxicanici, acizii alcandioici, acizii aromatici, acizii sulfonici alifatici și aromatici etc. Așa săruri includ sulfat, piro-sulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, nitrat, fosfat, monohidrogenfosfat, dihidrogenfosfat, metafosfat, pirofosfat, clorură, bromură, iodură, acetat, propionat, caprilat, izobutirat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, mandelat, benzoat, clorbenzoat metilbenzoat, dinitrobenzoat, ftalat, benzensulfonat, toluensulfonat, fenilacetat, citrat, lactat, maleat, tartrat, metansulfonat etc. De asemenea contemplete sunt sărurile aminoacizilor, de exemplu, arginat și altele asemenea, și gluconat, galacturonat (vezi, de exemplu, Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", J. of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1977)).

Sărurile de adiție acide ale compușilor bazici menționați se obțin prin interacțiunea unei forme de bază libere cu o cantitate suficientă de acid dorit cu formarea unei sări în mod obișnuit. Forma de bază liberă poate fi regenerată prin interacțiunea sării cu o bază și izolarea bazei libere în mod convențional. Formele de bază libere, într-un anumit mod, diferă de formele lor de săruri respective prin anumite proprietăți fizice, cum ar fi solubilitatea în solvenți polari, însă de altfel, în scopurile prezentei invenții, sărurile sunt echivalente cu baza liberă respectivă a lor.

Sărurile de adiție bazice farmaceutic acceptabile se formează cu metale sau amine, cum ar fi metalele alcaline și alcalino-pământoase sau aminele organice.

Exemplele de metale utilizate ca cationi includ sodiu, potasiu, magneziu, calciu etc. Exemplele de amine potrivite includ N,N¹-dibenziletildiamina, clor-procaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina și procaina (vezi, de exemplu, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", J. of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1977)). Sărurile de adiție bazice ale compușilor acizi menționați se obțin prin reacția unei forme de acid libere cu o cantitate suficientă de bază

dorită, formându-se o sare în mod convențional. Forma de acid liberă poate fi regenerată prin interacțiunea sării cu un acid și izolarea acidului liber în mod convențional.

Formele de acid libere, într-un anumit mod, diferă de formele lor de săruri respective prin anumite proprietăți fizice, cum ar fi solubilitatea în solvenți polari, însă de altfel, în scopurile prezentei invenții, sărurile sunt echivalente cu acidul liber respectiv al lor.

În timp ce formele prezentei invenții constituie aspectele preferate prezentate, sunt posibile și multe alte forme. Nu se intenționează de a prezenta aici toate formele echivalente sau ramificațiile posibile ale invenției.

Se subînțelege că termenii utilizați aici sunt mai degrabă descriptivi decât restrictivi și că în spiritul sau scopul invenției pot fi făcute diverse modificări.

Compușii cu formula I se pot obține conform schiței sintezei prezentate în schemele I-VII. Deși aceste scheme deseori indică structurile exacte, în procedee se pot aplica compuși - analogi cu formula I, producându-i, din considerente de protecție a grupelor funcționale reactive, prin metode standard în domeniul chimiei organice. De exemplu, grupele hidroxi, pentru a preveni partea indezirabilă a reacțiilor, în general, e necesar de a schimba eterii sau esterii în timpul reacțiilor chimice în alte locuri în moleculă. Grupa hidroxi protejată imediat se îndepărtează, furnizând grupa hidroxil liberă. Aminogrupule și grupele acidului carboxilic sunt derivate similar, protejându-le de laturile indezirabile ale reacțiilor.

Grupele tipice de protecție și metodele de atașare și separare a lor, sunt descrise detaliat de Greene și Wuts în *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley și Sons, New York, (2 nd Ed, 1991) și McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, New York, 1973.

Schema I prezintă procedeul caracteristic de obținere a 1-terț-butil-3-[7-(3-terț-butil-ureido)-6-(aril)-pirido-[2,3-d]pirimidin-2-il]ureelor și 1-[2-amino-6-(aril)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-ureelor prin intermediarul esențial al 2,7-diamino-6-(aril)-pirido[2,3-d]pirimidinei, care poate fi preparată prin procedeul descris în brevetul US nr. 3534039. În general, reacția poate fi realizată prin interacțiunea compușilor de 2,7-diamino-6-(aril)-pirido-[2,3-d]pirimidină cu un echivalent de agent de acilare, cum ar fi alchil izocianat, izotiocianat, clorură de carbamoil, bromură de carbamoil, clorură de sulfamoil, clorformat sau alți derivați de acid activați, cum ar fi anhidride simetrice, amestec de anhidride etc. Reacția se conduce în izocianat pur sau în prezența unei baze, de preferință hidrură de sodiu, într-un solvent adecvat care nu reacționează, cum ar fi dimetilformamidă, dioxan etc. Materialul inițial, 2,7-diamino-6-(aril)-pirido[2,3-d]pirimidina, poate fi condus în reacție în mod similar descrierii anterioare, utilizând un exces dublu sau mai mare de un agent de acilare, obținând în primul rând compuși diacilați, de exemplu, 1-terț-butil-3-[7-(3-terț-butilureido)-6-(aril)-pirido-[2,3-d]piridin-2-il]uree.

În general, acilarea este semnificativ completă, când se conduce timp de cca 1 la 3 h la o temperatură de la cca 20 la cca 80°C. Produsul se izolează imediat prin procedee obișnuite, de exemplu, prin filtrarea oricăror substanțe solide și eliminarea solventului reacției prin evaporare. Produsul poate fi purificat, dacă este dorit, prin metode de rutină, de exemplu, cristalizându-l din solvenții organici, cum ar fi acetat de etil, diclorometan, hexan, precum și prin cromatografia pe suporturi solide, cum ar fi silicagel.

Compușii conform invenției, de regulă, sunt substanțe solide, care imediat sunt cristalizate.

Schema II ilustrează acilarea caracteristică a 2,7-diamino-6-(aril)-pirido-[2,3-d]pirimidinei, utilizând un exces dublu sau mai mult de anhidridă acetică cu încălzire, obținându-se produsul diacilat, de exemplu, N-[2-acetilamino-6-(aril)-pirido-[2,3-d]pirimidin-7-il]acetamida. Mai general, compușii diacilați de acest tip se pot prepara prin această metodă inițială din compuși potriviți de 2,7-diamino-6-(aril)-pirido-[2,3-d]pirimidină și tratarea acestora cu un exces de agenți de acilare, cum ar fi anhidride acide, amestec de anhidride acide sau derivați activați de acil, de exemplu, cloruri de acizi și cloruri de sulfonil. Reacția, în general, se conduce la o temperatură între cca 20 și 200°C. Adiția bazelor organice sau anorganice, de exemplu, trietilamina și hidroxidul de sodiu poate fi dorită la eliminarea produselor secundare acide, care se formează în timpul reacției. Produsul diacilat imediat se izolează și se purifică prin cromatografie sau cristalizare așa cum e descris anterior.

Schema III ilustrează obținerea 6-(aril)-N⁷-alchil-pirido-[2,3-d]pirimidin-2,7-diaminei în câteva etape, inițial cu 2,7-diamino-6-(aril)-pirido-[2,3-d]pirimidina, care poate fi preparată prin procedeul descris în brevetul USA nr. 3534039. Tratarea materialului inițial cu acid mineral apos în condiții de reflux furnizează produsul hidrolizat 2-amino-6-(aril)-pirido-[2,3-d]pirimidin-7-ol. Reacția 2-amino-6-(aril)-pirido-[2,3-d]pirimidin-7-ol cu clorură de tionil în condiții Vilsmeier-Haack rezultă cu produsul clor-formamidinei: N¹-(7-clor-6-(aril)-pirido-[2,3-d]pirimidin-2-il)-N,N-dimetilformamidina. Acest compus intermediar poate direct interacționa cu agenți nucleofili, de exemplu, cu amine, obținându-se N⁷-alchil-6-(aril)-pirido-[2,3-d]pirimidin-2,7-diamina. În mod alternativ, funcționalitatea formamidinei poate fi eliminată prin alcooliza 7-clor derivatului obținut, adică a 2-amino-7-clor-6-(aril)-pirido-[2,3-d]pirimidinei. În reacția 7-clor intermediarului cu agenți nucleofili, de exemplu, cu o alchilamină se obține 6-(aril)-N⁷-alchil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamina respectivă.

În schema IV se dezvăluie procedeul de obținere a 3-(aril)-[1,6]naftiridin-2,7-diaminei, care reprezintă o metodă generală de obținere a acestor compuși. Hidrogenoliza 6-brom-2,4-diamino-5-cianopiridinei (JACS, 80: 2838-2840 (1958)) oferă ca compus intermediar 2,4-diamino-5-ciano-piridina. Hidrogenarea ulterioară a compusului de cianopiridină, de exemplu, într-un amestec de acid formic-apă cu utilizarea catalizatorului Raney nickel, furnizează un compus intermediar nestabil esențial 2,4-diamino-5-piridin-carboxaldehida. Apoi aldehida se condensează cu aril acetonitril, conform schemei IV și se obține 3-(aril)-[1,6]-naftiridin-2,7-diamina. Reacția de condensare se realizează în

prezența unui alcoxid bazic, de exemplu, etoxid de sodiu sau 2-etoxi-etoxid de sodiu, care poate fi generat *in situ* prin adăugarea sodiului metalic sau hidrurii de sodiu la etanol sau 2-etoxietanol.

Schema II prezintă o metodologie generală de preparare a 3-(aril)-[1,6]naftiridin-2,7-diaminelor, conform prezentei invenții.

Schema V ilustrează dialchilarea directă a 6-aril-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diaminei (brevetul US nr. 3 634 039) cu o alchilamină într-un pulverizator la temperatură înaltă cu formarea N²,N⁷-dialchil-6-aril-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diaminei. În general, această reacție se conduce utilizând agenți aminici puri, de exemplu izobutilamină și n-hexilamină, la o temperatură de 150-300°C într-un aparat cu pulverizator.

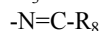
Schema VI ilustrează sinteza compușilor cu formula I, în care R₁ poate reprezenta o grupă aminoalchil, de exemplu, dietilaminopropil. 6-(Aril)-2,7-diamino-pirido[2,3-d]pirimidina poate interacționa direct cu o amină nucleofilă, de exemplu, cu o aminoalchilamină (cum ar fi H₂N alchil-NR₅R₆), în general în prezența unui acid, cum ar fi acid sulfamic, cu formarea unui aminoalchil substituit, compus conform invenției. Compusul poate fi în continuare acilat, dacă este dorit, prin metode de rutină. Compușii se izolează imediat și se purifică prin metodologii uzuale, cum ar fi cristalizarea și cromatografia.

Schema VII ilustrează sinteza compușilor cu formula I, în care R₃ și R₄ luați împreună cu azotul la care sunt atașați formează un inel ciclic. Inelul poate include încă un heteroatom, cum ar fi azot, oxigen sau sulf. În schema VII diaminopiridopirimidina interacționează cu un haloetil-izocianat cu formarea imidazolidinonei. În general, reacția se conduce într-un solvent organic, de exemplu, dimetilformamidă și, în mod normal, în prezența unei baze, de exemplu, hidrură de sodiu. De obicei reacția este completă în cca 8 la 16 h în cazul în care se conduce la cca 30°C. Produsul se izolează imediat și se purifică prin metode de rutină.

Prin reacția anterioară de asemenea se pot obține compuși cu formula I, în care R₁ sau R₃ reprezintă un analog acil cu formula

Schema VIIa ilustrează reacția. Produsul poate fi izolat prin metode de rutină, cum ar fi cromatografia, cristalizarea fracționată și altele asemenea.

O altă grupă de compuși, furnizați prin invenție, sunt amidinele, compuși cu formula I în care R₁ și R₂ împreună cu azotul la care sunt cuplați, și R₁ și R₄ împreună cu azotul la care aceștia sunt atașați, reprezintă grupa cu formula (H, CH₃ sau NH₂)



Schema VIII ilustrează sinteza caracteristică a piridopirimidin-amidinelor, care se pot obține prin reacția unei amino-piridopirimidine cu un acetal al unei amide sau al unei amide ciclice, de exemplu, dimetil acetal al N,N-dimetilformamidei sau dimetilacetal al N-metilpirolidonei. Reacția tipică se conduce prin fuzionarea amino-piridopirimidinei cu circa o cantitate echimolară sau exces de acetal într-un solvent comun, cum ar fi dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, tetrahidrofuran etc.

Reacția este completă timp de 3 la 6 h, când se conduce la o temperatură de la cca 5 la cca 50°C. Produsul se izolează imediat prin metode uzuale și poate fi purificat, dacă se dorește, prin metode obișnuite, cum ar fi cromatografia, cristalizarea etc.

Prezența invenție de asemenea examinează amino-pirido-pirimidinele, în care grupa amino este substituită cu un aril Ar¹, de exemplu, fenil, fenil substituit, piridil, tiazolil, pirimidil etc. Compușii N-aril preferați sunt acei cu formula

în care Ar, Ar¹ și B au semnificațiile definite anterior. Așa compuși pot fi obținuți prin oricare din multiplele metode, de exemplu, prin cele descrise în schema IX și X.

În schema IX, o piridopirimidină substituită cu alchilio, alchil sulfoxid sau alchil sulfon, de exemplu, în poziția a 2-a, interacționează cu o aril-amină (de exemplu, Ar¹NH₂) înlocuind substituentul tio-sulfoxid sau sulfon, cu formarea N-aril-amino-pirido-pirimidinei respective. Reacția de substituție, în general, se conduce într-un solvent organic, de exemplu, dimetilformamidă, de obicei la o temperatură de cca 20 la cca 80°C. Reacția se consideră completă peste cca 3 la cca 8 h, și produsul se izolează imediat prin adăugarea în reacție a apei și extragerea produsului într-un solvent, de exemplu, clorură de metilen sau alții asemenea.

Schema X ilustrează sinteza N-aril-amino-pirido-pirimidelor inițiale din pirimidine substituite adecvate, de exemplu, 4-amino-2-clorpirimidin-5-carbonitril. Grupa halo se înlocuiește în reacția cu o aril-amină (Ar¹NH₂) și se obține 2-N-aril-aminopirimidina respectivă ce conține grupa ciano în poziția 5. Grupa ciano se transformă într-o aldehydă prin reducerea cu Raney nickel în apă și acid formic și 2-arilamino-4-amino-pirimidin-5-carboxaldehyda obținută interacționează cu un acetonitril-aril (de exemplu, fenilacetonitril, 2-piridilacetonitril etc.) într-un mod similar celui descris în schema IV și se obține N-aril-amino-piridopirimidina respectivă conform invenției.

Compușii cu formula I sunt valoroși inhibitori ai unei sau a multor proteinkinaze, PDGF, FGF, EGF, V-src și C-src. Compușii prezentei invenții sunt astfel utili în tratamentul aterosclerozei, restenozei și cancerului. Tumorile specifice pot fi tratate cu compuși, inclusiv carcinomul pulmonar pavimentos - prin metoda descrisă în An. Rev. Respir. Dis., 142: 554-556 (1990); cancerul glandei mamare la femei - așa cum e descris în Cancer Research 52: 4773-4778 (1992); carcinomul uman al vezicii urinare în stadiul inițial - așa cum e descris în Cancer Research, 52: 1457-1462 (1992), cancerul colorectal uman, discutat în J. Clin Invest, 91: 53-60 (1993) și în J. Surg. Res., 54: 292-294 (1993). Compușii de asemenea sunt utili ca antibiotice contra bacteriilor, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae*. De exemplu, compușii examinați în exemplul 9 și 18 manifestă activitate contra tulpinilor bacteriene grampozitive, fiind evaluați în test standard *in vitro*. În plus, compușii sunt utili ca erbicide contra unei largi varietăți de plante indezirabile, cum ar fi buruienile cu frunza lată și iarba.

Compușii prezentei invenții pot fi formulați și administrați într-o mare varietate de forme dozate, orale și parenterale, inclusiv pentru administrare transdermală și rectală. E bine cunoscut de specialiștii în domeniu, că formele dozate următoare pot conține ca component activ, oricare compus cu formula I sau sare respectivă farmaceutic acceptabilă sau solvat al compusului cu formula I.

Aspectul nou al prezentei invenții reprezintă o formulare farmaceutică ce include un compus cu formula I în combinație cu un purtător, diluant sau excipient farmaceutic acceptabili.

Pentru prepararea compozițiilor farmaceutice cu compușii prezentei invenții, purtătorii farmaceutic acceptabili pot fi sau solizi sau lichizi. Formele solide de preparări includ pudre, tablete, pilule, capsule, cașete, supozitoare și granule dispersabile. Purtător solid poate fi una sau mai multe substanțe, care pot de asemenea acționa ca diluanți, aromatizatori, lianți, conservanți, agenți de dezintegrare sau ca material de încapsulare.

În pudre purtătorul solid triturat fin, cum ar fi talc sau amidon, este amestecat cu componentul activ de asemenea triturat fin.

În tablete, componentul activ se amestecă cu un purtător cu proprietăți liante, în proporții adecvate și se compactează în forma și mărimea dorită.

Formulările conform prezentei invenții, de preferință, conțin de la cca 5 la cca 70% compus activ. Exemplele de purtători activi includ: carbonat de magneziu, stearat de magneziu, talc, zahăr, lactoză, pectină, dextrină, gelatină, tragacant, metilceluloză, sodiu carboximetilceluloză, ceară cu temperatura de topire joasă, unt de cacao etc.

Forma preferată pentru administrare orală sunt capsulele, care includ formularea compusului activ cu material de încapsulare ca mesager, furnizând capsula în care componentul activ cu sau în interiorul altor mesageri, este înconjurat de un mesager, care astfel este în asociere cu acesta. Similar se includ cașetele și tabletele. Tabletele, pudrele, capsulele, cașetele se pot utiliza ca forme solide dozate potrivite pentru administrare orală.

Pentru prepararea supozitoarelor, în primul rând, se topește ceara cu temperatură de topire joasă, cum ar fi amestecul de gliceride ale acizilor grași sau untul de cocos, și componentul activ se dispersează omogen în ea prin agitare. Apoi amestecul omogen topit se toarnă în forme de dimensiuni adecvate, se lasă să se răcească și astfel, să se solidifice.

Preparările lichide includ soluții, suspensii și emulsii, se exemplu, apă sau soluții apă-propilenglicol. Pentru administrarea parenterală, preparările lichide pot fi formulate ca soluție în soluție de polietilenglicol apoasă, soluție salină izotonică, soluție 5% glucoză apoasă și altele asemenea.

Soluțiile apoase potrivite pentru administrare orală pot fi preparate prin dizolvarea componentului activ în apă și adăugarea coloranților adecvați agenților de aromatizare, stabilizare și de coagulare doriți.

Suspensiile apoase potrivite pentru administrare orală se pot prepara prin dispersarea componentului activ fin triturat în apă cu un material vâscos, de exemplu, gume naturale sau sintetice, rășini metilceluloză, sodiu carboximetilceluloză și alți agenți de suspendare bine cunoscuți.

Sunt incluse de asemenea formele solide de preparări, care vor fi transformate înainte de administrare, în forme lichide pentru administrare orală. Așa forme lichide includ soluții, suspensii și emulsii. Aceste preparări mai conțin, în adăugare la componentul activ, coloranți aromatizatori, stabilizatori, tamponi, îndulcitori artificiali și naturali, dispersatori, aglutinanți, agenți de solubilizare etc. Ceara, polimerii și alții asemenea se pot utiliza pentru a obține forme dozate cu eliberare reținută. De asemenea, pentru livrarea uniformă a componentului activ pentru o perioadă prelungită se pot utiliza pompele osmotice.

Preparările farmaceutice preferate ale invenției se prezintă într-o formă dozată unică. În așa forme, preparările se divizează în doze unice cu conținut de cantități adecvate de component activ. Forma de dozare unică poate fi formulată, conținând cantități discrete de preparat, sub formă de tablete, capsule și prafuri în fiole sau ampule. De asemenea, forma dozată unică poate fi formulată în capsule, tabletă, cașetă sau pilulă, sau poate fi un număr potrivit de acestea într-o formă ambalată.

Doza terapeutic eficientă de compus cu formula I va fi, în general, de la cca 1 la cca 100 mg/kg de masă corporală pe zi. Dozele pentru adult, de regulă, se determină de la cca 50 până la cca 800 mg pe zi. Cantitatea de component activ într-o doză unică poate varia sau se ajustează de la cca 0,1 la cca 500 mg, de preferință, de la cca 0,5 la 100 mg conform aplicării particulare și potențialului componentului activ. Compoziția, dacă se dorește, poate conține agenți terapeutici compatibili. Subiectului, ce necesită un tratament cu compusul cu formula I, i se va administra o doză de cca 1 la cca 500 mg pe zi, într-o doză solicitată sau în doze multiple pentru o perioadă de 24 h.

Compușii prezentei invenții au fost estimați prin teste standard în care se determina inhibarea tirozinkinazei. Un astfel de test s-a realizat după cum urmează.

Purificarea factorului epidermic de creștere Receptor al tirozinkinazei

EGF uman receptor al tirozinkinazei s-a izolat din celulele A 431 de carcinom epidermic prin metodele următoare. Celulele au fost cultivate în baloane rotative în 50% Delbuco's Modified Eagle și 50% HAM F-12 mediu nutritiv (Gibro) cu conținut de 10% ser fetal de vițel. Circa 10^9 celule au fost lizate în două volume de tampon cu conținut de 20 mM acid 2-(4N-[2 hidroxietyl]-piperazin-1-il) etansulfonic, pH 7,4; 5 mM acid etilenglicol bis-2(aminoetileter)N,N,N¹-tetracetic, 1% Triton X-100, 10% glicerol, 0,1 mM ortovanadat de sodiu, 5 mM fluorură de sodiu, 4 mM pirofosfat, 4 mM benzamidă, 1 mM ditiotreitoli, 80 μg/ml aprotinină, 40 μg/ml leupeptină și 1 mM fluorură de fenilmetilsulfonil. După centrifugare la 25 000 x g timp de 10 min, supernatantul a fost echilibrat pentru 2 h la 4°C cu 10 ml aglutinin-sefaroză din germeni de grâu, care a fost anterior echilibrată cu 50 mM Hepes, 10% glicerol, 0,1% Triton X - 100 și 150 mM NaCl, pH 7,5 (tampon de echilibru).

Proteinele contaminate din rășină au fost spălate cu 1 N NaCl, s-au eluat cu 0,5 M N-acetil-1-D-glucozamină în tampon de echilibru.

Determinarea valorilor IC₅₀

Testările enzimei pentru determinările IC₅₀ s-au realizat într-un volum total de 0,1 ml, ce includea 25 mM Hepes, pH 7,4; 5 mM MgCl₂; 2 mM MnCl₂; 50 μM vanadat de sodiu, 5-10 ng EGF receptor al tirozinkinazei, 200 μM de substrat de peptidă, de exemplu (Ac-Lys-His-Lys-Lys-Leu-Ala-Gly-Ser-Ala-Tyr⁴⁷²-Glu-Glu-Val-NH₂), (Wahl M.I., et al., J.Biol. Chem., 265: 3944 (1990)), 10 μM ATP cu conținut de 1 μCi [³²P] ATP, și incubat pentru 10 min la temperatura camerei. Reacția a fost terminată prin adăugarea a 2 ml de 75 mM acid fosforic și trecută printr-un disc de filtru de 2,5 cm fosfoceluloză pentru cuplarea peptidei. Filtrul s-a spălat de 5 ori cu 75 mM acid fosforic și a fost plasat într-o fiolă cu 5 ml lichid scintilator (Ready gel Beckman).

Testările PDGF și FGF receptorilor tirozinkinazei

Lungimea totală a ADNc pentru PDGF-β murin și FGF-1 uman (flg) receptori ai tirozinkinazelor, a fost oferită de J. Escobedo și preparată prin metoda descrisă în J. Biol. Chem., 262: 1482-1487 (1991), primerii au fost desemnați pentru amplificarea fragmentului AND codificat pentru domeniul tirozinkinazei intracelulare.

Fragmentul s-a inclus în vectorul de baculovirus, cotransfectându-l cu AcMNPV AND, și s-a izolat virusul recombinant. Celulele SF9 de insecte, s-a infectat cu virus până la supraexpresia proteinei și pentru test s-a utilizat lizat celular. Testul s-a efectuat pe plăcuțe cu 96 godeuri (100 μl/incubație/godeu) și condițiile au fost optimizate pentru măsurarea încorporării ³²P din γ³²P-ATP în substratul copolimerului glutamat tirozină. În linii generale, în fiecare godeu s-au adăugat 82,5 ml tampon de incubare cu conținut de 25 mM Hepes (pH 7,0), 150 mM NaCl, 0,1% Triton X-100, 0,2 mM PMSF, 0,2 mM Na₃VO₄, 10 mM MnCl₂ și 750 μg/ml Poly (4:1) glutamat-tirozină, urmat de 2,5 ml inhibitor și 5 ml lizat enzimic (7,5 μg/μl FGF-TK sau 6,0 μg/μl PDGF-TK) pentru inițierea reacției. După incubare pentru 10 min la 25°C, în fiecare godeu se adaugă câte 10 ml de γ³²P-ATP (0,4 μCi plus 50 μM ATP) și probele au fost incubate pentru alte 10 min la 25°C. Reacția s-a terminat prin adăugarea a 100 ml 30% acid tricloracetic (TCA) cu conținut de 20 mM pirofosfat de sodiu și sedimentarea materialului pe rețeaua filtrului din fibre de sticlă (Wallac). Filtrele s-au spălat de trei ori cu 15% TCA cu conținut de 100 mM pirofosfat de sodiu și radioactivitatea s-a reținut pe filtrele incluse în Wallac 1250 Betaplate reader. Activitatea nespecifică a fost definită ca radioactivitatea reținută pe filtre, după incubarea probelor numai cu tampon (fără enzimă). Activitatea enzimică specifică a fost definită ca activitate totală (enzimă plus tampon) minus activitate nespecifică. Concentrația de compus care inhibă cu 50% activitatea specifică (IC₅₀) s-a determinat în baza curbei de inhibiție.

Testările V-src și C-src kinazelor

Kinazele V-src sau C-src se purifică din lizatele celulelor de insecte, infectate cu baculovirus, utilizându-se un anticorp monoclonal anti-peptid orientat contra aminoacizilor 2-17 N-terminali. La suspensia din celule lizate de insectă în tampon ce conține 150 mM NaCl, 50 mM Tris pH 7,5, 1 mM DTT, 1% NP-40, 2 mM EGTA, 1 mM vanadat de sodiu, 1 mM PMSF, 1 μg/ml fiecare din: leupeptină, pepstatină și aprotinină s-a adăugat anticorp covalent cuplat cu 0,65 μM bule de latex. Lizatul celulelor de insecte ce conține sau proteina

C-src sau V-src s-a incubat cu aceste bule pentru 3-4 h la 4°C cu rotație. La sfârșitul incubării lizatului, bulele au fost spălate de 3 ori cu tampon de liză, s-au resuspendat în tampon de liză cu conținut de 10% glicerol și înghețat.

Aceste bule de latex au fost topite, spălate de 3 ori în tampon test, care include 40 mM Tris pH 7,5, 5 mM MgCl₂ și suspendate în același tampon. Pe o placă cu 96 godeuri Millipore cu membrana inferioară de 0,65 μM polivinilidină s-au adăugat componentele reacției: 10 ml bule v-src sau c-src, 10 ml de 2,5 mg/ml poli GluTyr substrat, 5 μM ATP cu conținut de 0,2 μCi ³²P-ATP, 5 ml DMSO cu conținut de inhibitori sau un așa solvent de control și tampon pentru a obține un volum final de 125 μl.

Reacția s-a inițiat la temperatura camerei prin adăugarea ATP și s-a stopat peste 10 min prin adăugarea a 125 ml 30% TCA, 0,1 M pirofosfat de sodiu pentru 5 min pe gheață. Apoi placa s-a filtrat și godeurile s-au spălat cu 2 părți alicote de 250 ml 15% TCA, 0,1 M pirofosfat. Filtrele au fost perforate, numărate într-un contor pentru lichidul scintilator și datele privind activitatea de inhibare s-au examinat în comparație cu un inhibitor cunoscut, cum ar fi erbstatina. Metoda a fost descrisă detaliat în J.Med.Chem., 37:598-609 (1994).

Cultura celulară

Celulele de mușchi neted al aortei de șobolan s-au izolat din aorta toracică a șobolanilor și s-au explantat conform metodei Ross, J.Cell.Biol., 30:172-186 (1971). Celulele au fost cultivate în mediu Eagle în modificarea Dublecco (DMEM, Gibco) cu conținut de 10% ser fetal de vițel (FBS, Hyclone, Logan, Utah), 1% glutamină (Gibco) și 1% penicilină / streptomycină (Gibco). Celulele s-au identificat ca celule de mușchi neted după excrescențele deal și valeu paterne și prin marcare fluorescentă cu un anticorp monoclonal specific pentru SMC μ - actină (Sigma), RASMC s-a utilizat între pasajele 5 și 20 pentru toate experiențele. Compușii testați au fost preparați în dimetilsulfoxid (DMSO) pentru obținerea consistenței în vehicul și asigurarea solubilității compusului. Verificările respective ale DMSO s-au evaluat simultan cu compușii testați.

Testarea încorporării [^3H] - timidinei

RASMC s-au cultivat pe placa cu 24 godeuri (30 000 celule/godeu) în DMEM cu 10% FBS. După 4 zile celulele au ajuns la confluență și se fac pasive prin incubare timp de alte 2 zile în mediul DMEM/F12 (Gibco) cu conținut de 0,2% FBS. Sinteza AND s-a indus prin incubarea celulelor pentru 22 h cu unul din PDGF-BB, bFGF sau FBS plus compusul testat într-un mediu cu ser substituit 0,5 μl /godeu (DMEM/F12+1% CPSR-2, Sigma). După 18 h s-a adăugat 0,25 μCi /godeu [^3H]-timidină. Patru ore mai târziu, incubarea a fost stopată prin eliminarea mediului radioactiv, celulele s-au spălat de două ori cu 1 ml tampon fosfat salin rece, urmată de spălare dublă cu 5% acid tricloracetic rece. Tracția insolubilă în acid a fost lizată în 0,75 ml 0,25 N NaOH și s-a determinat radioactivitatea prin calculul scintilațiilor lichidului. Valorile IC_{50} s-au determinat grafic.

Autofosforilarea receptorului PDGF

RASMC s-au cultivat până la confluență în vase de 100 mm. Mediul de cultivare s-a eliminat și s-a înlocuit cu mediu fără celule și ser și celulele s-au incubat la 37°C pentru 24 h adițional. După aceasta s-au adăugat direct în mediu compușii testați și celulele s-au incubat pentru alte 2 h. După 2 h s-a adăugat PDGF-BB până la concentrația finală de 30 ng/ml timp de 5 min la 37°C pentru stimularea autofosforilării receptorului PDGF. După tratarea factorului de creștere mediul a fost eliminat și celulele s-au spălat cu tampon fosfat salin rece și s-au lizat imediat cu 1 ml tampon de liză (50 mM HEPES [pH 7,5], 150 mM NaCl, 10% glicerol, 1% Triton X-100, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 50 mM NaF, 1 mM ortovanadat de sodiu, 30 mM p-nitrofenil fosfat, 10 mM fosfat de sodiu, 1 mM fluorură de fenilmetil-sulfonil, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aprotinină și 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ leupeptină). Lizatele s-au centrifugat la 10 000 x g pentru 10 min. Supranatanții s-au incubat cu 10 ml anticorp anti-receptor al PDGF tip AB uman de iepure (1:1 000) pentru 2 h. După incubare s-au adăugat bule de protein-A-sefaroză timp de 2 h cu agitare continuă și complexe imune cuplare la bule s-au spălat de 4 ori cu 1 ml tampon de liză pentru spălat. Complexele imune s-au solubilizat în 30 ml probă de tampon Laemmli și s-a efectuat electroforeza în 4-20% geluri poli(acrilamide) SDS. După electroforeză proteinele separate au fost transferate pe nitroceluloză și imunoblotul cu antiser anti-fosfotirozină. După incubare cu [^{125}I]-proteină-A, nivelurile de proteine tirozin fosforilate s-au determinat prin analiza fosforimaginei și benzile de proteină - cuantificate în densitometru. Valorile IC_{50} au fost generate din datele densitometrice.

În tabelele I și II ce urmează în continuare sunt prezentate datele biologice pentru compușii reprezentativi în testările anterioare.

Tabelul I

Inhibarea proteintirozinkinazelor (μM IC_{50} sau (5 de inhibare) la 50 μM)

Exemple	PDGF	FGF	EGF	V-src	C-src
1	21,2	2,99		(-2,4%)	0,21
2	10,2	1,60	(52,3%)	(27,4%)	19,5
3	1,25	0,140	1,17	(46,8%)	0,22
4	(31,9%)	(21,5%)	(36,65%)	(3,1%)	(33,6%)
5	0,466	1,40	0,928	(23,3%)	0,407
6	0,34	0,397	0,457	(39,8%)	0,11
7	(33,5%)	17,9	(25,15%)	(7,6%)	2,3
9	25,1	10,56			18,3
13	(18,2)	30,3		(21,2%)	(15,9%)
16	10,72	9,21	7,08	(10,3%)	1,38
17	27,0	4,50	7,22	(5,3%)	2,76
18	21,3	1,19	18,2	(21,4%)	0,514
19	(47,7%)	16,93	(26,1%)	(5,2%)	(52,8%)
20	46,1	2,38		(51,7%)	0,748
21	0,66	0,0824	6,97	(49,4%)	0,073
22	1,3	0,128	(90,4%)	(46,9%)	0,077
23	4,51	0,291	(104,8%)	(10,2%)	0,613
24	11,38	7,29	(58,3%)	(15,6%)	0,214
25	6,04	11,82	(57,55%)	(0,0%)	0,207
26	1,08	0,116			0,0395
28	0,676	0,075			0,117
30	1,78	0,264			(46,8%)

32	0,415	0,0739			5,0
34	0,349	0,0552			0,011
35	2,08	(97,9%)			
36	22,88	0,523			0,184
37	0,263	0,0401			(106,5%)
38	0,360	0,047			0,019
39	1,98	0,125			0,021
40	0,697	0,0574			
41	0,793	0,139			0,086
42	0,624	0,108			0,032
43	0,405	0,091			0,011
44	1,55	0,196			0,023
45	1,85	0,198			0,04
47	6,17	0,637			0,161
48	5,32	0,613			0,26
49	0,420	0,0535			0,24
50	2,60	0,305			
51	0,573	0,084			0,10
52	0,468	0,051			0,032
53	7,08	0,693			0,153
54	0,231	0,0954			
58	19,0	3,46			(109,8%)
59	0,838	0,072			0,085
60	35,9	13,0			1,57
61	45,6	7,85			0,764
63	7,01	0,543			1,78
64	(13,0%)	(23,8%)			(0,0%)
65	(29,6%)	17,0			(95,0%)
66	5,19	1,28			3,42
67	12,05	1,39			1,56
69	15,55	1,96			4,66
70	31,35	2,59			0,929
78	32,9	4,01			3,99
79	17,78	8,09	(60,93%)		
80	(22,9%)	10,2			
81				(-20,3%)	(67,5%)
82	4,67	3,71			(77,6%)
83	42,5	1,98		(-9,8%)	(53,6%)
84	2,26	0,162			3,82
85	7,63	0,129			4,46
86	2,96	0,114			1,41
87	1,88	0,118			(92,7%)
88	0,711	0,148	(34,4%)		0,213
89	0,857	0,111			0,036
90	8,01	11,46	22,75	(16,8%)	1,63
92	(33,1%)	2,01		(-10,1%)	(44,5%)
93	6,05	0,343			4,17
94	(11,5%)	17,6			
95	41,6	0,605			(0,0%)
96	27,4	3,84			
97	1,73	0,34			(28,9%)
98	(34,3%)	1,80			(0,5%)
99	(15,5%)	0,708			(17,1%)
100	(22,3%)	(27,1%)		(6,0%)	(46,6%)
101	4,48	11,22			19,3
102	(44,4%)	3,11		(-8,2%)	(0,8%)
103	19,6	0,300			36,4
104	36,7	5,32			

105	0,618	0,181			0,214
106	4,8	0,361			0,236
107	(20,5%)	(37,2%)		(1,4%)	(37,0%)
108	13,7	4,48			5,66
109	(23,6%)	(10,3%)			
110	11,5	12,8			(27,5%)
111	23,3	(47,7%)		(-26,4%)	(15,7%)
112	1,26	0,128			0,077
113	1,09	0,077			0,078
114	23,9	19,2			
115	2,63	1,24			0,024
116	0,804	0,335			0,098
117	2,79	0,135			(100%)
118	1,92	0,126			
119	62,4	7,71			
120	3,84	3,27			42,7
121	(21,8%)	0,142			
122	1,46	0,171			
123	0,26	0,045			0,029
124	0,253	0,059			0,026

Tabelul II

Testările celulare (IC₅₀ = μM)

Exemple	Inhibarea PDGF Autofosforilarea receptorilor stimulați (IC ₅₀ = μM)	Inhibarea factorului de creștere stimulat, absorbția [³ H]-timidinei (IC ₅₀ = μM)
3	0,97	2,7 (PDGF), 0,9 (FGF)
124	0,245	0,55 (PDGF), 0,93 (FGF)
51	0,365	
123	0,296	<0,30 (PDGF), 0,32 (FGF)
52	0,241	0,45 (PDGF), 0,40 (FGF)
113	1,1	
89	1,63	
59	1,19	
67	9,42	
115	5,13	
66	5,29	
116	0,91	
28	1,38	
114	15,86	
112	1,08	
22	3,73	
21	1,8	
6	0,35	
90		>10 (PDGF), 20,0 (FGF)

Compușii invenției sunt utili, în special, pentru tratamentul restenozelor în urma angioplastiei cu balon a arterelor ocluzionate. Restenozele survin la circa 40% indivizi, care au suportat angioplastia arterelor calcificate și reprezintă o problemă majoră asociată cu această modalitate de tratament al pacienților cu astfel de alterări cardiace. Compușii invenției manifestă o activitate benefică, fiind evaluați în testările standard după cum urmează.

Angioplastia cu balon a arterelor carotide la șobolan

Șobolanii Sprague-Dawley, masculi (350-450 g) au fost repartizați în două loturi de tratament: un lot de șobolani (n=10) tratați cu medicament (100 mg/kg PO, BID) și al doilea - în care s-a administrat vehicul (2 ml/kg PO, BID (n=10)). Toate animalele au fost pretratate timp de 2 zile anterior operației și au continuat tratamentul medicamentos zilnic postoperatoriu până la sacrificare.

Angioplastia cu balon pe arterele carotide la șobolan s-a efectuat conform protocolului ce urmează.

Șobolanii au fost aneștizați cu Telazol (0,1 ml/100 g IM) și prin incizia anterioară medie pe gât s-a expus artera carotidă. Artera carotidă a fost izolată la bifurcarea arterelor carotide internă și externă. Sonda 2 F pentru embolectomie s-a inserat în artera carotidă externă și s-a condus în partea inferioară a carotidei comune până la nivelul arcului aortic.

A fost umflat balonul și sonda s-a extras până la punctul de intrare și apoi dezumflat. Această procedură s-a repetat de două ori. Sonda pentru embolectomie s-a înlăturat, s-a aplicat ligatură pe artera carotidă externă, lăsând intact fluxul prin artera carotidă internă. Inciziile chirurgicale au fost închise, animalele fiind lăsate să-și revină după anestezie înainte de a fi reîntoarse în cuști.

La perioade variate de timp, animalele care au fost operate au fost supuse eutanasiei prin inhalare de CO₂ și artera carotidă a fost fixată cu perfuzie și examinată histologic. Determinarea morfologică a dimensiunii leziunii s-a efectuat prin măsurarea ariei intimei arterei carotide, exprimată în rația mediei la animale individual. De la fiecare animal au fost prelevate până la 16 secțiuni pentru a da o caracteristică uniformă a dimensiunii leziunii de-a lungul arterei carotide. Ariile secțiunilor transversale ale vaselor sanguine s-au cuantificat utilizând programul de analiză a imaginii oferit de Princeton Gamma Tech (Princeton, New Jersey).

Exemplele ce urmează ilustrează procedeele de obținere a compuşilor intermediari și produselor finale conform prezentei invenții. Ele nu intenționează limitarea scopului invenției. Amestecurile de solvenți sunt preparate volum/volum.

Exemplul 1. 2,7-Diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirimidină

(Se prepară prin procedeul descris în brevetul US nr. 3534039). Într-o soluție de 2-etoxietoxid de sodiu, obținută din 0,14 g sodiu și 60 ml 2-etoxietanol, se adaugă 2,07 g 2,4-diamino-5-pirimidincarboxaldehidă și 2,79 g 2,6-diclorfenilacetoneitril. Amestecul se încălzește în reflux timp de 4 h, se răcește produsul insolubil se spală cu eter dietilic, se obține 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirimidină, p.t. 325-332°C (MS).

Exemplul 2. 1-terț-Butil-3-[7-(3-terț-butilureido)-6-(2,6-diclorfenil)-pirido-[2,3-d]pirmidin-2-il]uree

La suspensia din 3,0 g 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidină, obținută anterior, în 45 ml DMF se adaugă 0,48 g hidrură de sodiu (50% într-un ulei mineral), în porțiuni. Amestecul se agită 1 h, se adaugă 1,0 g terț-butilizocianat și reacția se agită la temperatura ambiantă timp de 16 h. Amestecul de reacție se filtrează pentru eliminarea cantităților mici de material insolubil și filtratul se diluează cu 500 ml apă. Produsul insolubil se colectează prin filtrare, se spală cu apă, apoi cu eter și se usucă în aer pe filtru. Produsul se purifică prin cromatografie pe silicagel, eluând cu un gradient 0-1% metanol în cloroform și după cristalizare din etanol se obțin 0,7 g de 1-terț-butil-3-[7-(3-terț-butilureido)-6-(2,6-diclorfenil)-pirido-[2,3-d]pirmidin-2-il]uree, p.t. 200°C cu desc.

Analizele calculate pentru: C₂₃H₂₂Cl₂N₇O₂ • 0,1 H₂O:

Teoretic: C, 54,57; H, 5,42; N, 19,37; H₂O, 0,36.

Determinat: C, 54,05; H, 5,43; N, 19,08; H₂O, 0,37.

Exemplul 3. 1-[2-Amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirmidin-7-il]-3 terț-butiluree

Se continuă eluarea din exemplul 2, descris anterior, și după cristalizare din etanol se obțin 1,5 g de 1-[2-amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirmidin-7-il]-3 terț-butiluree, p.t. 335°C.

Analizele calculate pentru: C₁₈H₁₈Cl₂N₆O • 0,5 H₂O:

Teoretic: C, 52,18; H, 4,62; N, 20,28; H₂O, 2,17.

Determinat: C, 51,90; H, 4,56; N, 20,01; H₂O, 2,39.

Exemplul 4. 1-terț-Butil-3-[7-(3-terț-butilureido)-6-o-tolil-pirido[2,3-d]pirmidin-2-il]uree

O suspensie din 0,5 g 2,7-diamino-6-o-tolil-pirido[2,3-d]pirmidină, preparată prin metoda descrisă anterior în exemplul 1, în 10 ml dimetilformamidă se conduce în reacție cu 0,16 g de 60% hidrură de sodiu și se agită la temperatura ambiantă timp de 1,5 h. La suspensie se adaugă 0,49 ml t-butilizocianat și se agită peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție se filtrează pentru a separa sărurile insolubile și filtratul se evaporă sub o presiune redusă. Reziuul se diluează cu apă și produsul brut insolubil se colectează prin filtrare și uscare sub vid. După cristalizare în amestec: hexan:acetat de etil:diclorometan (3:2:5 v/v/v) se obține compusul din titlu, p.t. 209-212°C (desc.).

Analizele calculate pentru: C₂₄H₃₁N₇O₂ • 0,3 H₂O:

Teoretic: C, 63,36; H, 7,00; N, 21,55.

Determinat: C, 63,37; H, 6,92; N, 21,16.

Exemplul 5. 1-[2-Amino-6-o-tolil-pirido[2,3-d]pirmidin-7-il]-3 terț-butiluree

Din compusul de start 2,7-diamino-6-o-tolil-pirido[2,3-d]-pirmidină prin metoda descrisă în exemplul 2 se obține compusul din titlu 1-[2-amino-6-o-tolil-pirido[2,3-d]pirmidin-7-il]-3-terț-butiluree, p.t. 285-290°C, desc., MS (CI).

Exemplul 6. 1-[2-Amino-6-(2,6-dimetilfenil)-pirido[2,3-d]pirmidin-7-il]-3 terț-butiluree

Din compusul de start 2,7-diamino-6-(2,6-dimetilfenil)-pirido[2,3-d]-pirmidină prin metoda descrisă în exemplul 2 se obține compusul din titlu 1-[2-amino-6-(2,6-dimetilfenil)-pirido[2,3-d]-pirmidin-7-il]-3 terț-butiluree, p.t. 203-205°C desc.; CIMS (1% amoniu în metan) 365 (M + 2,10), 84 (100).

Exemplul 7. N-[2-Acetilamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirmidin-7-il]-acetamidă

Un amestec din 10 g 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirmidină, preparat prin metoda descrisă în exemplul 1, în 100 ml anhidridă acetică se conduce în reflux timp de 2 h. Amestecul se lasă să se răcească până la temperatura camerei și excesul de anhidridă acetică se elimină în vid. Produsul brut se cristalizează din acetat de etil fierbând, utilizându-se cărbune și se obțin 2,7 g de produs impur, care în continuare se purifică prin suspendare în acetat de etil fierbinte și se colectează produsul pur insolubil (1,2 g), p.t. 223-225°C.

Analizele calculate pentru: C₁₇H₁₃Cl₂N₅O₂:

Teoretic: C, 52,32; H, 3,36; N, 17,95.

Determinat: C, 51,92; H, 3,43; N, 17,78.

Exemplul 8. 2-Amino-6-fenil-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-ol

Într-o soluție din 2 L HCl concentrat și 1 L apă se adaugă 300 g sare disulfat de 2,7-diamino-6-fenilpirido-[2,3-d]-pirimidină și amestecul format se conduce în reflux cu agitare peste noapte. Amestecul de reacție se răcește într-o baie de gheață, se filtrează și produsul insolubil se spală cu apă, apoi cu etanol și se obțin 149 g compus definit în titlu: 2-amino-6-fenil-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-ol, p.t. 390-395°C (se întunecă lent mai sus de 350°C).

Exemplul 9. N⁷-Butil-6-fenil-pirido-[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină

Într-un amestec din 23,8 g 2-amino-6-fenil-pirido-[2,3-d]pirimidin-7-ol, preparat anterior în exemplul 8, 250 ml diclorometan și 77,5 ml dimetilformamidă se adaugă în picături cu răcire 36 ml clorură de tionil, menținând temperatura sub 150°C. După terminarea aditiei, suspensia se încălzește până la reflux cu agitare timp de 5 h. Soluția se elimină în vid, menținând temperatura sub 60°C. Substanța formată se adaugă cu răcire în 250 ml n-butilamină și suspensia se conduce în reflux pentru 6 h cu agitare. Amestecul de reacție se lasă până la răcire la temperatura camerei se filtrează și componentele volatile ale filtratului se elimină într-un evaporator rotitor sub vid. Uleiul vâcos se repartizează între eterul dietilic și apă, straturile se separă, și stratul de eter se spală cu apă. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de magneziu anhidru, se filtrează și se evaporă. Reziuul se repartizează între eterul dietilic și 1N HCl, diluat. Stratul apos se spală triplu cu eter dietilic și se ajustează pH alcalin-12 prin aditია hidroxidului de sodiu. Produsul solid se colectează prin filtrare și se usucă sub vid, se obține 6,5 g compus din titlu N⁷-butil-6-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină, p.t. 174-181°C cu desc.

Analizele calculate pentru: C₁₇H₁₉Cl₂N₅:

Teoretic: C, 69,60; H, 6,53; N, 23,87.

Determinat: C, 69,53; H, 6,63; N, 24,37.

Exemplul 10. 1-Amino-6-(4-metoxifenil)-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ol

Compusul din titlu se prepară prin metoda descrisă în exemplul 8 din compusul inițial 2,7-diamino-6-(4-metoxifenil)-pirido[2,3-d]pirimidină (brevetul US nr. 3534039), p.t. 380-385°C cu desc.

Analizele calculate pentru: C₁₄H₁₂N₄O₂ • 0,75 H₂O:

Teoretic: C, 59,90; H, 4,42; N, 19,88.

Determinat: C, 60,10; H, 4,32; N, 19,64.

Exemplul 11. N⁷-(7-Clor-6-(4-metoxifenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2-il)-N,N-dimetil-formamidină

La amestecul din 67,0 g 2-amino-6-(4-metoxifenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il, din exemplul 10, 1 L diclorometan și 155 ml dimetilformamidă se adaugă în picături cu răcire 72 ml clorură de tionil, menținând temperatura sub 15°C. Suspensia se încălzește în reflux cu agitare timp de 6 h. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul se evaporă sub vid, menținând temperatura sub 60°C. Reziuul format se dizolvă în apă cu gheață și se adaugă hidroxid de sodiu apos cu gheață. Produsul se ia în cloroform, se spală cu apă, se usucă deasupra carbonatului de potasiu anhidru și se evaporă. Reziuul se suspendează cu acetonitril și produsul insolubil se colectează prin filtrare, se formează 31 g compus definit în titlu: N⁷-(7-clor-6-(4-metoxifenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2-il)-N,N-dimetil-formamidină. Produsul se utilizează în următoarea etapă fără purificare ulterioară.

Exemplul 12. 2-Amino-7-clor-6-(4-metoxifenil)-pirido-[2,3-d]-pirimidină

Amestecul din 10 g N¹-(7-clor-6-(4-metoxifenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-N,N-dimetil-formamidină, preparată în exemplul 11, și 500 ml 95% etanol se conduce în reflux pentru 3 h. Soluția se concentrează sub vid și precipitatul se colectează prin filtrare. Prin cristalizare din etanol se obțin 2,7 g compus din titlu: 2-amino-7-clor-6-(4-metoxifenil)-pirido-[2,3-d]-pirimidină, p.t. 275-280°C, cu desc.

Analizele calculate pentru: C₁₄H₁₁N₄ClO:

Teoretic: C, 58,64; H, 3,87; N, 19,54.

Determinat: C, 58,70; H, 3,94; N, 19,51.

Exemplul 13. 6-(4-Metoxifenil)-N⁷-metil-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Amestecul din 3,4 g 2-amino-7-clor-6-(metoxifenil)-pirido-[2,3-d]pirimidină, din exemplul 12, 40 ml metilamină anhidră și 10 ml metanol se încălzește într-un pulverizator al băii cu abur timp de 4 h. După răcire, suspensia se spală din pulverizator cu 50 ml metanol/apă (50:50) și solvenții se evaporă sub vid. Reziuul solid se suspendează cu 50 ml apă, se filtrează și se cristalizează din etanol până la 2,2 g de compus din titlu: 6-(4-metoxifenil)-N⁷-metil-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina, p.t. 270-275°C cu desc.

Analizele calculate pentru: C₁₅H₁₅N₄O:

Teoretic: C, 64,03; H, 5,37; N, 24,90.

Determinat: C, 63,82; H, 5,17; N, 24,94.

Exemplul 14. 2,4-Diamino-5-cianopiridină

Suspensia din 21,3 g 6-brom-2,4-diamino-5-cianopiridină (JACS, 80: 2838-2840 (1958)) și 1 g 20% paladiu pe cărbune în 250 ml tetrahidrofuran se agită prin scuturare într-un dispozitiv Parr sub o atmosferă de hidrogen. După 2 h, reacția se stopează și se adaugă 10 g acetat de potasiu și 50 ml metanol. Reacția se reîncarcă cu hidrogen și se agită prin scuturare timp de 18 h. Solvenții se separă sub o presiune redusă și reziuul se cristalizează din alcool izopropilic se obține compusul definit în titlu: 2,4-diamino-5-cianopiridina, p.t. 201-202°C.

Analizele calculate pentru: C₆H₆N₄:

Teoretic: C, 53,73; H, 4,51; N, 41,78.

Determinat: C, 53,69; H, 4,18; N, 41,40.

Exemplul 15. 2,4-Diaminonicotinaldehidă

Suspensia din 13,4 g 2,4-diamino-5-cianopiridină din exemplul 14, 2 g de catalizator Raney nickel, 40 ml de 97-100% acid formic și 80 ml apă se agită prin scuturare în aparatul Parr într-o atmosferă de azot până la consumul cantității de hidrogen necesar. Solvenții se elimină sub presiune redusă și reziduu se tratează cu 17 ml HCl concentrat. Substanța solidă de culoare roz formată se suspendează într-o cantitate nu prea mare de apă, se filtrează, se spală cu alcool izopropilic, urmat de eter dietilic și se usucă. Prin cristalizare din etanol se obțin 6,5 g de compus definit în titlu: 2,4-diaminonicotinaldehidă.

Analizele calculate pentru: $C_6H_8N_3ClO$:

Teoretic: C, 41,52; H, 4,65; N, 24,21.

Determinat: C, 41,47; H, 4,63; N, 24,05.

Exemplul 16. 3-o-Tolil-[1,6]naftiridin-2,7-diamină

La soluția din 0,55 g sodiu dizolvat în 50 ml 2-etoxietanol se adaugă 2,3 g 2-metil-fenilacetoneitril și 3,0 g 2,4-diaminonicotinaldehidă din exemplul 15. Amestecul de reacție se încălzește în reflux timp de 6 h. Sărurile insolubile se separă prin filtrare și spălare cu 2-etoxietanol. Filtratul se tratează cu cărbune, se filtrează și se evaporă până la uscare. Reziduu se purifică prin cromatografie pe florosil, eluând cu un gradient de 0-8% metanol în cloroform și se obțin 0,7 g de compus din titlu: 3-o-tolil-[1,6]naftiridin-2,7-diamină, p.t. 200-201,5°C cu desc.

Analizele calculate pentru: $C_{15}H_{14}N_4$:

Teoretic: C, 72,03; H, 5,63; N, 22,38.

Determinat: C, 71,79; H, 5,45; N, 22,18.

Exemplul 17. 3-(2-Clorfenil)-[1,6]naftiridin-2,7-diamină

3-(2-Clorfenil)-[1,6]naftiridin-2,7-diamina se prepară prin metoda descrisă anterior în exemplul 16, substituind 2-metilfenilacetoneitrilul prin 2-clorfenilacetoneitril, p.t. 175°C (MS).

Exemplul 18. 3-(2,6-Diclorfenil)-[1,6]naftiridin-2,7-diamină

3-(2,6-diclorfenil)-[1,6]naftiridin-2,7-diamina se prepară prin metoda descrisă anterior în exemplul 16, substituind 2-metilfenilacetoneitrilul prin 2,6-diclorfenilacetoneitril, p.t. 235-237°C cu desc.

Analizele calculate pentru: $C_{14}H_{10}N_4Cl_2$:

Teoretic: C, 55,10; H, 3,30; N, 18,36; Cl, 23,24

Determinat: C, 54,87; H, 3,21; N, 18,45; Cl, 23,04.

Exemplul 19. N²,N⁷-Dimetil-6-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină

Amestecul din 45 g sare de disulfamat a 6-fenil-pirido-[2,3-d]pirimidin-2,7-diaminei (brevetul US nr. 3 534 039) și 500 g metilamină se încălzește la 205-210°C într-un pulverizator pentru 10 h. Pulverizatorul se spală cu metanol și se combină cu amestecul de reacție. Amestecul se încălzește până la fierbere, se filtrează și se diluează cu 200 ml apă. Filtratul se separă sub vid și reziduu se suspendează în gheață - apă. Materialul insolubil se filtrează și se spală cu apă rece. Substanța solidă se dizolvă în cloroform, se filtrează până la eliminarea impurităților și se spală mai mult timp cu apă. Stratul organic se usucă (carbonat de potasiu) și se evaporă. Produsul se cristalizează din alcool izopropilic până se obțin 15 g compus din titlu: N²,N⁷-dimetil-6-fenil-pirido-[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină, p.t. 204-205°C.

Analizele calculate pentru: $C_{15}H_{15}N_5$:

Teoretic: C, 67,90; H, 5,70; N, 26,90.

Determinat: C, 67,89; H, 5,62; N, 26,66.

Exemplul 20. 7-Aminol-6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dietilamino-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidină

Amestecul din 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido-[2,3-d]pirimidină (3,0 g) din exemplul 1, acid sulfamic (2 g) și 3-(dietilamino)propilamină (30 ml) se încălzește în reflux cu agitare timp de 18 h. Amestecul de reacție se lasă să se răcească până la temperatura camerei și se toarnă în gheață-apă (500 ml). Produsul insolubil se filtrează, se spală cu apă, se suspendează în eter diizopropilic cald și se filtrează obținându-se o substanță solidă de culoare albă. Prin cristalizare din acetat de etil se obțin 1,5 g de 7-amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dietilamino-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidină, p.t. 220-230°C.

Exemplul 21. 1-terț-Butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dietilamino-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]uree

La soluția de 7-amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dietilamino-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidină (0,48 g) din exemplul 20 în DMF (5 ml) se adaugă 60% suspensie de hidrură de sodiu (46 mg) și amestecul se agită 1 h la temperatura camerei. La amestecul de reacție se adaugă terț-butil-izocianat (0,113 g) și amestecul se agită timp de 18 h. Amestecul de reacție se diluează cu apă și materialul insolubil se colectează prin filtrare. Substanța solidă se suspendează în apă (20 ml) și se acidulează cu 1,0 N HCl până la formarea unei soluții. În soluție se adaugă cărbune activat și suspensia se filtrează prin celite, spălându-l cu apă. Filtratul se alcalinizează cu 1,0 N NaOH și produsul insolubil se colectează prin filtrare și se spală cu apă. O probă de produs în continuare se purifică prin HPLC preparativă cu fază reversibilă pe coloana C18 cu fază reversibilă, eluând cu gradientul inițial al solventului de la 86% de 0,1% acid trifluoracetic în apă/14% acetonitril până la 14% de 0,1% acid trifluoracetic în apă/85% acetonitril la sfârșitul minutului 22, perioadă de timp în care se obțin 165 mg 1-terț-butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dietilamino-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]uree, p.t. cu desc. >80°C.

Analizele calculate pentru: $C_{25}H_{33}N_7O_1Cl_2 \cdot 0,22 CF_3CO_2H$:

C, 56,21; H, 6,16; N, 18,04.

Determinat: C, 56,13; H, 6,02; N, 18,14.

Exemplul 22. 1-[2-Amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-etiluree

2,7-Diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidina se conduce în reacție cu izocianat de etil conform metodei generale din exemplul 2. Produsul brut se purifică prin cromatografia radială, eluând cu un gradient de la 70% acetat de etil/30% cloroform până la 100% cloroform și se obține compusul din titlu: 1-[2-amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-etiluree, p.t. 185-187°C.

Analizele calculate pentru: $C_{16}H_{14}N_6O_1Cl_2 \cdot 0,15 EtOAc$:

C, 51,07; H, 3,92; N, 21,52.

Determinat: C, 50,74; H, 3,75; N, 21,50.

Exemplul 23. 1-[2-Amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-(3-morfolin-4-il-propil)-tiouree

2,7-Diamino-6-(2,6-dimetilfenil)-pirido[2,3-d]pirimidina se conduce în reacție cu 3-morfolinopropilizocianat conform metodei generale din exemplul 21. Produsul brut se purifică prin cromatografia radială, eluând cu un gradient de 2-8% metanol în clorură de metilen și se obține 1-[2-amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il-3-(3-morfolin-4-il)-propil]-tiouree, p.t. 178-181°C cu desc.

Analizele calculate pentru: $C_{21}H_{23}N_7O_1Cl_2$:

C, 51,22; H, 4,71; N, 19,91.

Determinat: C, 50,95; H, 4,63; N, 19,74.

Exemplul 24. 2-[2-Amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-amino-4,5-dihidro-oxazol

La suspensia de 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidină (5,0 g) din exemplul 1 în DMF (50 ml) se adaugă 0,65 g NaH (60%) în porții. Amestecul se agită pentru 1 h la temperatura ambiantă, apoi se adaugă 2-cloretil izocianat (1,72 g) și amestecul se agită adițional încă 18 h la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție se diluează cu 100 ml apă și se filtrează până la formarea produsului brut insolubil. Produsul brut insolubil se purifică prin cromatografia cu flacăra (flash), eluând cu un gradient de 2-3% metanol în clorură de metilen, și se obține 1,0 g de produs solid de culoare albă. În continuare produsul solid se purifică prin recristalizare din cloroform - acetat de etil și se formează compusul din titlu: 2-[2-amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-amino-4,5-dihidro-oxazol. Analizele ulterioare ale amestecului de reacție de asemenea atestă prezența 1-[2-amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-imidazolin-2-unei, MS (FAB).

Analizele calculate pentru: $C_{16}H_{13}N_6O_1Cl_2 \cdot 0,12 CHCl_3 \cdot 0,04$:

C, 51,22; H, 4,71; N, 19,91.

Determinat: C, 50,95; H, 4,63; N, 19,74.

Exemplul 25. 1-Butil-3-[7-(3-butil-ureido)-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-uree

Amestecul din 0,5 g 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidină din exemplul 1 și 15 ml n-butil izocianat se conduce în reflux pentru 2 h. Amestecul de reacție se lasă să se răcească până la temperatura camerei și materialul insolubil se filtrează. Produsul solid se recristalizează mai mult timp din etanol și se obține compusul din titlu; p.t. 200-202°C.

Analizele calculate pentru: $C_{23}H_{27}Cl_2N_7O_2 \cdot 0,35 H_2O$:

C, 54,09; H, 5,47; N, 19,20.

Determinat: C, 54,09; H, 5,27; N, 19,14.

Exemplul 26. 1-[2-Amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-propil-uree

Compusul din titlu se prepară prin metoda generală, descrisă în exemplul 2 prin reacția 1,0 g de 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidină din exemplul 1 cu 0,339 g n-propil-izocianat. Produsul se purifică prin cromatografia radială, eluant cu gradientul 10-100% acetat de etil/Hexan. MS (CI).

Analizele calculate pentru: $C_{17}H_{16}Cl_2N_6O_1 \cdot 0,43 H_2O$:

C, 51,17; H, 4,26; N, 21,06.

Determinat: C, 51,15; H, 3,90; N, 20,80.

Exemplul 27. 1-Amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dimetilamino-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidină

Compusul din titlu se prepară prin metoda descrisă în exemplul 20 prin reacția a 3,0 g de 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidină din exemplul 1 cu 60 ml de 3-(dimetilamino)propilamină cu formarea compusului definit în titlu.

Exemplul 28. 1-terț-Butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dimetilamino-propilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree

Conform metodei din exemplul 21, 1,62 g de 7-amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dimetilamino-propilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidină din exemplul 27 se conduce în reacție cu 0,48 g de terț-butil-izocianat cu formarea compusului din titlu; p.t. cu descompunere treptată mai înaltă de 130°C.

Analizele calculate pentru: $C_{23}H_{29}Cl_2N_7O_1 \cdot 1,45 H_2O$:

C, 53,48; H, 6,22; N, 18,98.

Determinat: C, 53,50; H, 5,84; N, 18,73.

Exemplul 29. 7-Amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidină

Compusul din titlu se obține prin metoda descrisă în exemplul 20 prin reacția a 2,0 g de 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidină din exemplul 1 cu 15 ml de N,N,2,2-tetrametil-1,3-propandiamină.

Exemplul 30. 1-terț-Butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree

Conform metodei din exemplul 21, 1,0 g de 7-amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidină din exemplul 29 se conduce în reacție cu 0,26 g de terț-butil-izocianat cu formarea compusului din titlu; p.t. 161-170°C.

Analizele calculate pentru: $C_{25}H_{33}Cl_2N_7O_1 \cdot 0,74 H_2O$:

C, 56,46; H, 6,54; N, 18,44.

Determinat: C, 56,47; H, 6,24; N, 18,41.

Exemplul 31. 7-Amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-(2-picolin)-propilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidină

Compusul din titlu se prepară prin metoda descrisă anterior în exemplul 20, ca compus de start - 2,0 g de 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidină din exemplul 1 cu 15 ml de 1-(aminopropil)-2-picolină cu formarea compusului din titlu.

Exemplul 32. 1-terț-Butil-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamino]}-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree

Conform exemplului 21, 1,54 g de 7-amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-(2-pocolin)-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidină din exemplul 31 se conduce în reacție cu 0,377 g de terț-butil-izocianat cu formarea compusului din titlu.

Analizele calculate pentru: $C_{27}H_{35}Cl_2N_7O_1$:

C, 59,56; H, 6,48; N, 18,01.

Determinat: C, 59,71; H, 6,53; N, 17,62.

Exemplul 33. 7-Amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-butilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidină

Conform metodei din exemplul 20, 2,0 g de 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidină din exemplul 1 se conduce în reacție cu 15 ml de 1-(4-aminobutil)-4-metil-piperazină cu formarea compusului din titlu.

Exemplul 34. 1-terț-Butil-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butilamino]}-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree

Conform exemplului 21, 1,07 g de 7-amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(4-(4-metil-piperazin)-butilamino)-pirido[2,3-d]pirimidină din exemplul 33 se conduce în reacție cu 0,253 g de terț-butil-izocianat cu formarea compusului din titlu.

ESMS m/z (intensitate relativă) 559 (M^+ , 100)

Analizele calculate pentru: $C_{27}H_{36}Cl_2N_8O_1 \cdot 0,6 H_2O$:

C, 56,86; H, 6,57; N, 19,65.

Determinat: C, 56,87; H, 6,31; N, 19,57.

Exemplul 35. 6-(2,6-Diclorfenil)-N⁷-(5,6-dihidro-4H[1,3]oxazin-2-il)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

La soluția din 0,1 g 6-(2,6-diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină din exemplul 36 în 10 ml dimetilformamidă se adaugă hidrură de sodiu (60% în ulei, 0,094 g) și amestecul se agită 1 h la temperatura ambiantă. La amestecul de reacție se adaugă 0,268 g 3-clorpropil-izocianat, și se agită timp de 18 h la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție se diluează cu apă și se extrage de două ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă ($MgSO_4$), se filtrează și se evaporă. Produsul brut se purifică de două ori prin cromatografia radială, eluant acetat de etil/metanol/trietilamină (89:10:1 v/v/v) și se obține compusul din titlu.

ESMS m/z (intensitate relativă) 529,4 (M^+ , 100)

Exemplul 36. 6-(2,6-Diclorfenil)-N⁷-(5,6-dihidro-4H[1,3]oxazin-2-il)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Amestecul din 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidină (3,0 g) din exemplul 1, acid sulfamic (1,9 g) și 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazină (15 ml) se încălzește până la cca 150°C pentru 24 h. După răcire, reziduul se dizolvă în apă soluția apoasă se alcalinizează cu soluția saturată de bicarbonat de sodiu și se extrage cu diclorometan mai mult timp. Straturile de diclorometan se combină, se usucă deasupra sulfatului de magneziu și se concentrează sub vid. Reziduul se recrystalizează din acetat de etil cu formarea a 2,0 g de 6-(2,6-diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină, CIMS (1% NH_3 în CH_4): 474= M^+ + C_2H_5 , 446= M^+ + H (bază); p.t. 208-211°C.

Analizele calculate pentru: $C_{21}H_{25}N_7Cl_2O_1 \cdot 0,25 H_2O$:

Teoretic: C, 55,94; H, 5,70; N, 21,75.

Determinat: C, 55,85; H, 5,55; N, 21,65.

Exemplul 37. 1-Ciclohexil-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]}-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree

La soluția de 6-(2,6-diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină (1,0 g) din exemplul 36 în DMF (15 ml) se adaugă un echivalent de 60% suspensie de hidrură de sodiu (0,90 g). După agitare cca 1 h la temperatura camerei, se adaugă un echivalent de ciclohexil-izocianat (0,19 g) și reacția se monitorizează prin cromatografia în strat subțire. După cca 24 h, solvenții se separă sub vid. Reziduul se dizolvă în acetat de etil și această soluție se spală mai mult timp, în primul rând cu apă, apoi cu soluție saturată de clorură de sodiu. Stratul de acetat de etil se usucă cu sulfat de magneziu și se concentrează sub vid. Prin cromatografia pe silicagel, utilizând acetat de etil:etanol:trietilamină (9:2:1 v/v/v) se obțin 0,75 g de 1-ciclohexil-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]}-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree, ESMS (20/80 MeOH/ CH_3CN + 0,1% AcOH): M^+ + H = 571; p.t. 101-106,5°C.

Analizele calculate pentru: $C_{28}H_{36}N_8Cl_2O_1 \cdot 0,50 H_2O$:

Teoretic: C, 57,93; H, 6,42; N, 19,30; Cl, 12,21; H₂O, 1,55.

Determinat: C, 58,06; H, 6,32; N, 18,91; Cl, 12,11; H₂O, 1,68.

Exemplul 38. 1-{6-(2,6-Diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-izopropil-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido-[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină (1,09 g) din exemplul 36 se conduce în reacție cu 0,19 izopropil-izocianat pentru 8 h conform metodei generale din exemplul 37 și se obțin 0,291 g de 1-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-izopropil-uree, MS (ES + 20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 531; p.t. 94-98°C.

Analizele calculate pentru: C₂₅H₃₂N₈Cl₂O • 0,75 H₂O/0,10 EtOAc:

Teoretic: C, 55,09; H, 6,24; N, 20,23; Cl, 12,80; H₂O, 2,44.

Determinat: C, 55,14; H, 6,19; N, 20,03; Cl, 13,17; H₂O, 2,14.

Exemplul 39. 1-Benzil-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină (1,08 g) din exemplul 36 se conduce în reacție cu 0,298 g benzil-izocianat, conform metodei generale descrise în exemplul 37 și se formează 0,822 g de 1-benzil-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 579; p.t. 144-148,5°C.

Analizele calculate pentru: C₂₉H₃₂N₈Cl₂O • 0,10 H₂O • 0,10 Et₂O:

Teoretic: C, 59,98; H, 5,68; N, 19,03; Cl, 12,04; H₂O, 0,31.

Determinat: C, 59,60; H, 5,63; N, 18,87; Cl, 12,25; H₂O, 0,49.

Exemplul 40. 1-Aril-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (1,0 g) din exemplul 36 se conduce în reacție cu 0,186 g alil izocianat, conform metodei generale din exemplul 37. Produsul se purifică prin cromatografie și se cristalizează din acetat de etil cu obținerea a 0,31 g de 1-aryl-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 529 (Base), p.t. 104-108°C.

Analizele calculate pentru: C₂₉H₃₂N₈Cl₂O • 0,10 H₂O • 0,10 Et₂O:

Teoretic: C, 54,85; H, 5,89; N, 20,47; Cl, 12,95; H₂O, 3,29.

Determinat: C, 55,08; H, 5,68; N, 20,33; Cl, 12,65; H₂O, 3,60.

Exemplul 41. 1-Aril-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (1,0 g) din exemplul 36 se conduce în reacție cu 4-metoxifenilizocianat (0,334 g) conform metodei generale din exemplul 37 și se obțin 0,16 g de 1-alil-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 595; p.t. 93,5-100,5°C.

Analizele calculate pentru: C₂₉H₃₂N₈Cl₂O • 0,40 H₂O • 0,10 EtOAc:

Teoretic: C, 57,74; H, 5,54; N, 18,32; Cl, 11,59; H₂O, 1,18.

Determinat: C, 58,04; H, 5,51; N, 18,15; Cl, 11,25; H₂O, 1,38.

Exemplul 42. 1-{6-(2,6-Diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-(3-metoxi-fenil)-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (1,0 g) din exemplul 36 se conduce în reacție cu 0,334 g 3-metoxifenilizocianat conform metodei generale din exemplul 37 și se obțin 0,929 g de 1-6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-(3-metoxi-fenil)-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 595; p.t. 87,5-92,5°C.

Analizele calculate pentru: C₂₉H₃₂N₈Cl₂O₂ • 0,50 H₂O:

Teoretic: C, 57,62; H, 5,50; N, 18,54; Cl, 11,73; H₂O, 1,49.

Determinat: C, 57,93; H, 5,62; N, 18,47; Cl, 11,66; H₂O, 1,10.

Exemplul 43. 1-{6-(2,6-Diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-(2-metoxi-fenil)-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (1,0 g) din exemplul 36 se conduce în reacție cu 0,334 g 2-metoxifenilizocianat conform metodei generale din exemplul 37 și se formează 0,9232 g de 1-6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-(2-metoxi-fenil)-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 595; p.t. 152,5-154°C.

Analizele calculate pentru: C₂₉H₃₂N₈Cl₂O₂:

Teoretic: C, 58,49; H, 5,42; N, 18,82; Cl, 11,91;

Determinat: C, 58,42; H, 5,56; N, 18,59; Cl, 11,82.

Exemplul 44. 1-(4-Brom-fenil)-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido-[2,3-d]pirimidin-2,7-diamina (1,0 g) din exemplul 36 se conduce în reacție cu 0,44 g 4-bromfenilizocianat conform metodei generale din exemplul 37 și se obțin 0,97 g de 1-(4-

brom-fenil)-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH + DMSO): M⁺ + H = 645; p.t. 171-175°C.

Analizele calculate pentru: C₂₈H₂₉N₈Cl₂OBr:

Teoretic: C, 52,19; H, 4,54; N, 17,39; Cl, 11,00; Br, 12,40.

Determinat: C, 51,93; H, 4,71; N, 17,14; Cl, 10,81; Br, 12,18.

Exemplul 45. 1-(4-Clor-fenil)-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (1,0 g) din exemplul 36 se conduce în reacție cu 0,344 g 4-clorfenilizocianat conform metodei generale din exemplul 37 și se obțin 0,97 g de 1-(4-clor-fenil)-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH + DMSO): M⁺ + H = 601; p.t. 175,5-181°C.

Analizele calculate pentru: C₂₈H₂₉N₈Cl₃O:

Teoretic: C, 56,06; H, 4,87; N, 18,68; Cl, 17,73.

Determinat: C, 56,11; H, 5,14; N, 18,47; Cl, 17,67.

Exemplul 46. 1-{6-(2,6-Diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-para-tolil-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (1,0 g) din exemplul 36 se conduce în reacție cu 0,29 g de 4-tolil-izocianat conform metodei generale din exemplul 37 cu formare de 0,9492 g compus din titlu. ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 579.

Analizele calculate pentru: C₂₈H₂₉N₈Cl₂O • 0,30 H₂O + 0,20 EtOAc:

Teoretic: C, 59,40; H, 5,72; N, 18,60; Cl, 11,77; H₂O, 0,90.

Determinat: C, 56,69; H, 5,61; N, 18,41; Cl, 11,50; H₂O, 1,31.

Exemplul 47. 1-{6-(2,6-Diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-octil-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (1,0 g) din exemplul 36 se conduce în reacție cu 0,348 g de octil-izocianat conform metodei generale din exemplul 21. Prin cromatografie, primul eluant acetat de etil:alcoool metilic:trietilamină (90:10:1), apoi schimbându-l cu acetat de etil:etanol:trietilamină (9:2:1) se obțin 1,011 g compus din titlu: 1-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-octil-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 601; p.t. 54,5-57,5°C.

Analizele calculate pentru: C₃₀H₄₂N₈Cl₂O • 0,75 H₂O:

Teoretic: C, 58,58; H, 7,13; N, 18,22; Cl, 11,53; H₂O, 2,20.

Determinat: C, 58,51; H, 7,13; N, 18,13; Cl, 11,55; H₂O, 2,32.

Exemplul 48. 1-{6-(2,6-Diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-(4-trifluormetil-fenil)-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina din exemplul 36 se conduce în reacție cu triflon-para-tolilizocianat conform metodei generale din exemplul 37. Prin cromatografie, primul eluant acetat de etil:alcoool metilic:trietilamină (90:10:1), apoi schimbându-l cu acetat de etil:etanol:trietilamină (9:2:1) se obțin 0,8650 g de compus din titlu 1-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-(4-trifluormetil-fenil)-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 633; p.t. 145,5-151°C.

Analizele calculate pentru: C₂₉H₂₉N₈Cl₂F₃O • 0,50 H₂O:

Teoretic: C, 54,21; H, 4,71; N, 17,44; Cl, 11,04; F, 8,87; H₂O, 1,40.

Determinat: C, 54,39; H, 4,59; N, 17,28; Cl, 11,10; F, 9,17; H₂O, 1,61.

Exemplul 48. 1-{6-(2,6-Diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-etil-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (1,0 g) din exemplul 36 se conduce în reacție cu 0,159 g etil-izocianat conform metodei generale din exemplul 37 cu formarea a 0,86 g de 1-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-etil-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 517; p.t. 82-90°C.

Analizele calculate pentru: C₂₄H₃₀N₈Cl₂O • 1,00 H₂O:

Teoretic: C, 53,83; H, 6,02; N, 20,93; Cl, 13,24; H₂O, 3,26.

Determinat: C, 53,94; H, 6,07; N, 20,53; Cl, 13,14; H₂O, 3,28.

Exemplul 50. 1-{6-(2,6-Diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-naftalen-1-il-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (1,0 g) din exemplul 36 se conduce în reacție cu 0,378 g

1-naftil-izocianat conform metodei generale din exemplul 37. Prin cromatografie, primul eluant acetat de etil:alcoool metilic:trietilamină (90:10:1), apoi schimbându-l cu acetat de etil:etanol:trietilamină (9:2:1) se obțin 0,97 g de compus din titlu: 1-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-naftalen-1-il-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 615 (Bază), 446; p.t. 186,5-189°C.

Analizele calculate pentru: C₃₂H₃₂N₈Cl₂O • 0,10 H₂O:

Teoretic: C, 62,26; H, 6,26; N, 18,15; Cl, 11,49; H₂O, 0,29.

Determinat: C, 62,25; H, 5,26; N, 18,38; Cl, 11,39; H₂O, 0,51.

Exemplul 51. 1-[6-(2,6-Diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-fenil-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (13,0 g) din exemplul 36 în DMF (160 ml) se conduce în reacție cu suspensie de hidrură de sodiu (1,16 g) și fenil-izocianat (3,47 g) conform metodei generale din exemplul 37. Prin recristalizarea produsului cromatografiat din acetat de etil se obțin 10,78 g de compus din titlu: 1-[6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-fenil-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 565.

Analizele calculate pentru: C₂₈H₃₀N₈Cl₂O • 0,30 H₂O • 0,20 EtOAc:

Teoretic: C, 58,78; H, 5,51; N, 19,04; Cl, 12,05; H₂O, 0,92.

Determinat: C, 58,72; H, 5,55; N, 18,84; Cl, 11,98; H₂O, 1,01.

Exemplul 52. 1-terț-Butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (1,0 g) din exemplul 36 se conduce în reacție cu 0,22 g terț-butil-izocianat pentru 1,5 h, conform metodei generale din exemplul 21 cu formarea a 0,85 g de compus din titlu: 1-terț-butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree, CIMS (0,1% NH₃ în CH₄): 445 = M⁺ + H = 544 = M⁺, 446,84 (Bază); p.t. cu desc. 97,5°C, se topește la 106-109°C.

Analizele calculate pentru: C₂₆H₃₄N₈Cl₂O:

Teoretic: C, 57,25; H, 6,28; N, 20,25.

Determinat: C, 56,91; H, 6,31; N, 20,30.

Exemplul 53. 6-(2,6-Diclorfenil)-N²-(4-dietilamino-butil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Amestecul din 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido-[2,3-d]-pirimidină (40 g) din exemplul 1, acid sulfamic (25,4 g) și dietilaminobutilamină (205 ml) se încălzește până la cca 150°C pentru 28 h. Temperatura reacției se coboară până la 50°C și excesul de dietilaminobutilamină se elimină sub vid. După răcire până la 25°C, reziduul se suspendează în apă. Soluția apoasă se alcalinizează cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu și se extrage cu diclorometan mai mult timp. Straturile de diclorometan se combină, se spală mai mult timp, în primul rând cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu, apoi cu soluția saturată de clorură de sodiu, se usucă deasupra sulfatului de magneziu și se concentrează sub vid. Reziduul se spală repetat cu eter dietilic și apoi se cristalizează din acetat de etil. Produsul recristalizat se purifică cu continuare prin cromatografia în coloană, primul eluant acetat de etil:alcool metilic:trietilamină (85:14:1), urmat de acetat de etil:alcool etilic:trietilamină (9:2:1) și se obțin 36,2 g de compus din titlu: 6-(2,6-diclorfenil)-N²-(4-dietilamino-butil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină, CIMS (0,1% N₃ în CH₄): 461 = M⁺ + C₂H₅; 433 = M⁺ + H (Bază), 417, 403, 360.

Analizele calculate pentru: C₂₁H₂₆N₆Cl₂:

Teoretic: C, 58,20; H, 6,05; N, 19,39; Cl, 16,36.

Determinat: C, 58,11; H, 6,21; N, 19,09; Cl, 16,55.

Exemplul 54. 1-[6-(2,6-Diclorfenil)-2-(4-dietilamino-butilamino)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-1,7-il]-3-fenil-uree

La soluția de 6-(2,6-diclorfenil)-N²-(4-dietilamino-butil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină (1,0 g) din exemplul 53 în DMF (15 ml) se adaugă un echivalent de 60% suspensie de hidrură de sodiu (0,93 g). După agitare timp de cca 1 h la temperatura camerei se adaugă un echivalent de fenil-izocianat (0,275 g) și reacția se monitorizează prin cromatografie în strat subțire. După cca 24 h solventul se elimină sub vid. Reziduul se dizolvă în acetat de etil și această soluție se spală mai mult timp, cu apă și apoi cu soluție saturată de clorură de sodiu. Stratul de acetat de etil se usucă cu sulfat de magneziu și se concentrează sub vid. Prin cromatografia reziduului pe silicagel utilizând acetat de etil:metanol:trietilamină (90:10:1) urmat de acetat de etil:etanol:trietilamină (9:2:1) se obțin 0,8461 g de compus din titlu: 1-[6-(2,6-diclorfenil)-2-[(4-dietilamino-butilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-fenil-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 552 (Bază); p.t. 81-87,5°C.

Analizele calculate pentru: C₂₈H₃₁N₇Cl₂O • 0,25 H₂O:

Teoretic: C, 60,38; H, 5,70; N, 17,60; Cl, 12,73; H₂O, 0,81.

Determinat: C, 60,24; H, 5,61; N, 17,42; Cl, 12,61; H₂O, 0,54.

Exemplul 55. 1-[6-(2,6-Diclorfenil)-2-(4-dietilamino-butilamino)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-etil-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-(4-dietilamino-butil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (5,0 g) din exemplul 53 în DMF (75 ml) se conduce în reacție cu 60% suspensie de hidrură de sodiu (0,461 g) și etil-izocianat (0,820 g) conform metodei generale din exemplul 54. Cromatografia cu acetat de etil:etanol:trietilamină (9:2:1) dă 4,26 g de compus din titlu: 1-[6-(2,6-Diclorfenil)-2-[(4-dietilamino-butilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-etil-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 504 (Bază) 433.

Exemplul 56. Sarea de hidrociorură 1-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(4-dietilamino-butilamino)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-etil-uree

La soluția de 1-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(4-dietilamino-butilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-etil-uree (3,253 g) din exemplul 55 în apă (250 ml) se adaugă un echivalent de 1N acid clorhidric (6,44 ml). Soluția se agită la temperatura camerei până se dizolvă substanța solidă, se filtrează și se congelează. După liofilizare se obțin 3,63 g de sare a acidului

clorhidric cu 1-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(4-dietilamino-butilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-etil-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 504; p.t. cu desc. >50°C.

Analizele calculate pentru: C₂₄H₃₁N₇Cl₂O • 1,10 HCl • 2,20 H₂O:

Teoretic: C, 49,34; H, 6,30; N, 16,78; Cl_{Total}, 18,81; Cl_{Ionic}, 6,67; H₂O, 6,78.

Determinat: C, 49,61; H, 6,21; N, 16,75; Cl_{Total}, 18,70; Cl_{Ionic}, 6,68; H₂O, 6,88.

Exemplul 57. 1-Ciclohexil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(4-dietilamino-butilamino)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-(4-dietilamino-butil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (1,0 g) din exemplul 53 în DMF (15 ml) se conduce în reacție cu 60% suspensie de hidruură de sodiu (0,092 g) și ciclohexil-izocianat (0,289 g) conform metodei generale din exemplul 54 și se obțin 0,927 g compus din titlu: ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): M⁺ + H = 558, 433.

Analizele calculate pentru: C₂₈H₃₇N₇Cl₂O • 0,10 H₂O:

Teoretic: C, 60,02; H, 6,69; N, 17,50; Cl, 12,65; H₂O, 0,32.

Determinat: C, 59,75; H, 6,69; N, 17,41; Cl, 12,71; H₂O, 0,40.

Exemplul 58. 6-(2,6-Diclorfenil)-N²-(3-morfolinil-4-il-propil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Amestecul din 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidină (400 g) din exemplul 1, acid sulfamic (2,53 g) și aminopropilmorfolină (30 ml) se conduce în reacție așa ca în exemplul 53. În acest exemplu, produsul brut se spală cu acetat de etil fierbinte urmat de eter dietilic și se obțin 3,95 g de compus din titlu: 1-ciclohexil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(4-dietilamino-butilamino)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 461 = M⁺ + C₂H₅; 433 = M⁺ + H (Bază), 346, 332; p.t. 224-230,5°C.

Analizele calculate pentru: C₂₀H₂₂N₆Cl₂O:

Teoretic: C, 55,43; H, 5,12; N, 19,39.

Determinat: C, 55,12; H, 5,12; N, 19,14.

Exemplul 59. 1-terț-Butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-morfolinil-4-il-propilamino)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree

La soluția de 6-(2,6-diclorfenil)-N²-[3-morfolinil-4-il-propil]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină (1,0 g) din exemplul 58 în DMF (15 ml) se adaugă un echivalent de 60% suspensie de hidruură de sodiu (0,92 g). După agitare timp de cca 1 h la temperatura camerei se adaugă un echivalent de terț-butil-izocianat (0,230 g) și reacția se monitorizează prin cromatografie în strat subțire. După cca 4 h, solventul se elimină sub vid. Reziduul se divizează între acetat de etil și apă. Stratul apos se spală mai mult timp cu acetat de etil. Straturile de acetat de etil se combină, se usucă cu sulfat de magneziu și se concentrează sub vid. Cromatografia reziduului pe silicagel, utilizând acetat de etil urmat de acetat de etil:etanol:trietilamină (18:2:1) rezultă cu 0,98 g de compus de titlu: 1-terț-butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-morfolinil-4-il-propilamino)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 532 = M⁺ + H, 531 = M⁺, 433,84 (Bază); p.t. 236-240°C.

Analizele calculate pentru: C₂₅H₃₁N₇Cl₂O₂ • 0,25 EtOAc:

Teoretic: C, 56,32; H, 6,00; N, 17,68.

Determinat: C, 56,48; H, 6,06; N, 17,63.

Exemplul 60. 6-(2,6-Dibrom-fenil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

La soluția din 0,23 g 60% suspensie de hidruură de sodiu în 11,0 ml 2-etoxietanol se adaugă 4,18 g 2,6-dibromfenilacetonitril și 2,00 g 2,4-diaminopiridin-5-carboxaldehidă. Reacția se conduce în reflux timp de 4 h, se răcește și se toarnă în apă-gheață. Reziduul se spală bine cu acetonitril, apoi cu eter dietilic și se obțin 3,62 g de 6-(2,6-dibrom-fenil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 422 = M⁺ + C₂H₅, 396 (Bază), 394 = M⁺ + H, 393 = M⁺; p.t. 284-289°C.

Analizele calculate pentru: C₁₃H₉N₅Br₂:

Teoretic: C, 39,52; H, 2,30; N, 17,73.

Determinat: C, 39,20; H, 2,27; N, 17,17.

Exemplul 61. 6-(2,6-Dibrom-fenil)-N²-[3-dietilamino-propil]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Amestecul din 6-(2,6-dibrom-fenil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină (1,0 g) din exemplul 60, acid sulfamic (0,49 g) și dietilaminopropilamină (8,0 ml) se conduce în reacție timp de 5 h și reacția se produce similar exemplului 53 cu formarea de 6-(2,6-dibrom-fenil)-N²-[3-dietilamino-propil]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 507 = M⁺ + H, 506 = M⁺, 112 (Bază); p.t. 226-230°C.

Analizele calculate pentru: C₂₀H₂₄N₆Br₂:

Teoretic: C, 47,26; H, 4,76; N, 16,56.

Determinat: C, 47,61; H, 4,69; N, 16,40.

Exemplul 62. 1-terț-Butil-3-[6-(2,6-dibrom-fenil)-2-(3-dietil-amino-propilamino)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree

6-(2,6-Dibrom-fenil)-N²-(3-dietilamino-propil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (0,34 g) din exemplul 61 se conduce în reacție cu 0,066 g terț-butil-izocianat conform metodei generale din exemplul 54. Produsul brut se purifică prin cromatografia în strat subțire cu acetat de etil:etanol:trietilamină (9:2:1), urmată de cromatografia HPLC preparativă, utilizând coloana cu faza reversibilă Vydac 218 TP 1022 cu gradient de eluare 0,1% acid trifluoracetic/apă și 0,1% acid trifluoracetic/acetonitril, cu formarea a 0,215 g de compus din titlu: ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): 606 = M⁺ + H; p.t. >45°C.

Analizele calculate pentru: C₂₅H₃₃N₇Br₂O • 2,50 TFA • H₂O:

Teoretic: C, 39,58; H, 4,15; N, 10,77.

Determinat: C, 39,54; H, 3,82; N, 10,49.

Exemplul 63. 6-(2,6-Difluor-fenil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

6-(2,6-Difluor-fenil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina se prepară prin metoda descrisă anterior în exemplul 60, utilizând 4,65 g de 2,6-difluorfenilacetoneitril, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 414 = M⁺ + C₃H₅, 302 = M⁺ + C₂H₅, 274 = M⁺ + H (Bază), 273 = M⁺, 254-F; p.t. >300°C.

Analizele calculate pentru: C₁₃H₉N₅F₂:

Teoretic: C, 57,14; H, 3,32; N, 25,63.

Determinat: C, 57,30; H, 3,52; N, 25,62.

Exemplul 64. 6-(2,6-Dimetoxi-fenil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

6-(2,6-Dimetoxi-fenil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina se prepară prin metoda descrisă anterior în exemplul 60, substituind 2,6-dimetoxibenzilacetoneitril din 2,6-dibromacetoneitril, conducând reacția timp de 3 h și cristalizând produsul din alcool etilic, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 326 = M⁺ + C₂H₅, 298 = M⁺ + H (Bază), 297 = M⁺ - Ome; p.t. >300°C.

Analizele calculate pentru: C₁₅H₁₅N₅O₂ • 0,50 H₂O:

Teoretic: C, 58,82; H, 5,26; N, 22,86.

Determinat: C, 58,81; H, 5,04; N, 22,54.

Exemplul 65. 6-(2,6-Diclorfenil)-N²-(2-dietilamino-etil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Amestecul din 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido-[2,3-d]-pirimidină (4,0 g) din exemplul 1, acid sulfamic (2,53 g) și dietilaminoetilamină (40 ml) se încălzește până la cca 150°C timp de 20 h. Excesul de dietilaminoetilamină se elimină sub vid. Uleiul format se dizolvă în eter dietilic, se diluează cu hexan și apoi se filtrează. Substanța solidă ce rezultă se dizolvă în diclormetan, se spală mai mult timp cu apă, se usucă cu sulfat de magneziu și se concentrează sub vid. Reziduul se cristalizează din acetat de etil și se obține compusul din titlu: 6-(2,6-diclorfenil)-N²-(2-dietilamino-etil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 433 = M⁺ + C₂H₅, 405 = M⁺ + H, 389 = M⁺ - Et, 360; p.t. 216-219,5°C.

Analizele calculate pentru: C₁₉H₂₂N₆Cl₂:

Teoretic: C, 56,30; H, 5,47; N, 20,73.

Determinat: C, 56,31; H, 5,39; N, 20,46.

Exemplul 66. 1-terț-Butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(2-dietil-amino-etil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-(2-dietilamino-etil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (1,0 g) din exemplul 65 în DMF (10 ml) se conduce în reacție cu 60% suspensie de hidrură de sodiu (0,099 g) și terț-butil-izocianat (0,244 g) pentru 1 h conform metodei generale a exemplului 54. După cromatografia cu acetat de etil:etanol: trietilamină (18:2:1) se obțin 0,76 g de compus din titlu: 1-terț-butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(2-dietil-amino-etil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 504 = M⁺ + H, 84 (Bază); p.t. 94,5-96,5°C.

Analizele calculate pentru: C₂₄H₃₁N₇Cl₂O:

Teoretic: C, 57,14; H, 6,19; N, 19,44.

Determinat: C, 56,94; H, 6,18; N, 19,22.

Exemplul 67. 1-[6-(2,6-Diclorfenil)-2-(2-dietil-amino-etil-amino)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-etil-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-(2-dietilamino-etil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (1,0 g) din exemplul 65 în DMF (10 ml) se conduce în reacție cu 60% suspensie de hidrură de sodiu (0,099 g) și etil-izocianat (0,175 g) conform metodei generale din exemplul 54 și se formează 0,86 de compus din titlu: 1-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(2-dietil-amino-etil-amino)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-etil-uree, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 476 = M⁺ + H, 86 (Bază); p.t. 86,5-89,5°C.

Analizele calculate pentru: C₂₂H₂₃N₇Cl₂O:

Teoretic: C, 55,47; H, 5,71; N, 20,58.

Determinat: C, 55,18; H, 5,74; N, 20,20.

Exemplul 68. 6-(2,6-Diclorfenil)-N²-(3-dietilamino-propil)-N²-metil-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Amestecul din 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido-[2,3-d]-pirimidină (4,0 g) din exemplul 1, acid sulfamic (2,53 g) și N,N,N'-trimetil-1,3-propandiamină (20 ml) se încălzește într-un pulverizator de la început la 165°C pentru 16 h, apoi la 225°C pentru 16 h. După răcire, amestecul de reacție se concentrează sub vid. Reziduul se divizează între bicarbonat de sodiu diluat și diclormetan. Soluția apoasă se extrage cu diclormetan mai mult timp. Straturile de diclormetan se combină, se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se supune cromatografiei cu acetat de etil:etanol:trietilamină (9:3:1) și se obține compusul din titlu: 6-(2,6-diclorfenil)-N²-(3-dietilamino-propil)-N²-metil-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină.

Exemplul 69. 1-terț-Butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-[(3-dimetil-amino-propil)-metil-amino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree

6-(2,6-Diclorfenil)-N²-(3-dimetilaminopropil)-N²-metil-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina (0,38 g) din exemplul 68 în DMF (7,0 ml) se conduce în reacție cu 60% suspensie de hidrură de sodiu (0,022 g) și terț-butil-izocianat (0,093 g) conform metodei generale a exemplului până la formarea 0,25 g de compus din titlu: 1-terț-butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-[(3-dimetil-amino-propil)-metil-amino]-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 504 = M⁺ + H, 84 (Bază); p.t. desc. 76°C, apoi topirea la 87,5-91°C.

Analizele calculate pentru: C₂₄H₃₁N₇Cl₂O • 0,25 H₂O:

Teoretic: C, 56,64; H, 6,24; N, 19,26.

Determinat: C, 56,55; H, 6,07; N, 18,94.

Exemplul 70. 2-({3-[7-Amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2-ilamino]-propil}-etil-amino)-etanol

Amestecul din 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirimidină (3,0 g) și N¹-etil-N¹-(2-hidroxietyl)-propilamină (10,0 g) (J.Med.Chem., 11(3): 583-591, (1968)) se conduce în reacție pentru 18 h conform metodei generale din exemplul 36. În acest exemplu reziduul se supune cromatografiei utilizând acetat de etil:etanol:trietilamină (9:3:1) până la formarea a 2,71 g de compus din titlu: 2-({3-[7-amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-propil}-etil-amino)-etanol, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 463 = M⁺ + C₂H₅, 435 M⁺ + H₅ (Bază); p.t. 201-204°C.

Analizele calculate pentru: C₂₀H₂₄N₆Cl₂O:

Teoretic: C, 55,18; H, 5,56; N, 19,30.

Determinat: C, 55,11; H, 5,53; N, 19,09.

Exemplul 71. 4-Amino-2-fenilamino-pirimidin-5-carbonil

La soluția de 4-amino-2-clorpirimidin-5-carbonitril (5,00 g) în tetrahidrofuran (50,0 ml) se adaugă soluția de anilină (3,31 g) în tetrahidrofuran (40,0 ml) și diizopropilamină (4,60 g). Amestecul de reacție se încălzește în reflux. După 3 zile în reacție se adaugă anilină (6,02 g) și diizopropiletilamină (8,36 g). După 24 h amestecul de reacție se concentrează sub vid și reziduul se divizează între acetat de etil și apă. Stratul de acetat de etil se spală de două ori cu apă apoi se filtrează printr-un filtru din fibre de sticlă până la dispersarea emulsiei prezente. Filtratul se spală cu apă, cu clorură de sodiu saturată, se usucă cu sulfat de magneziu și se concentrează sub vid. Reziduul se spală cu eter dietilic, cu formarea a 6,00 g de compus din titlu, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 252 = M⁺ + C₃H₅, 240 = M⁺ + C₂H₅, 212 M⁺ + H₅ (Bază); 211 = M⁺.

Analizele calculate pentru: C₁₁H₉N₅:

Teoretic: C, 62,55; H, 4,29; N, 33,16.

Determinat: C, 62,85; H, 4,47; N, 33,18.

Exemplul 72. 4-Amino-2-fenilamino-pirimidin-5-carboxaldehydă

4-Amino-2-fenilamino-pirimidin-5-carbonitril (2,00 g), obținut în exemplul 71, se combină cu Raney nickel umed (2,00 g), 98% acid formic (60 ml) și apă (40 ml) în agitatorul Parr. Reacția se plasează și filtratul se concentrează sub vid. Reziduul se suspendează în apă, se alcalinizează cu bicarbonat de sodiu saturat și se extrage cu acetat de etil de trei ori. Stratul apos se filtrează printr-un filtru din fibre de sticlă până la dispersarea emulsiei prezente. Filtratul apos se spală cu acetat de etil. Lavajele acetatului de etil se combină, se filtrează, se spală cu clorură de sodiu saturată, se usucă cu sulfat de magneziu și se concentrează sub vid. Cromatografia pe silicagel, eluant acetat de etil:hexan (2:1) rezultă cu 0,73 g de compus din titlu, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 243 = M⁺ + C₂H₅, 215 M⁺ + H (Bază); 214 = M⁺.

Analizele calculate pentru: C₁₁H₁₀N₄O:

Teoretic: C, 61,67; H, 4,74; N, 26,15.

Determinat: C, 61,79; H, 4,71; N, 26,11.

Exemplul 73. 6-(2,6-Diclorfenil)-N²-fenil-pirido-[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină

La soluția din 0,022 g 60% suspensie de hidrură de sodiu în 2,00 ml 2-etoxietanol se adaugă 0,46 g 2,6-diclorfenilacetanitril și 0,50 g 4-amino-2-fenilamino-pirimidin-5-carboxaldehydă din exemplul 72. Reacția se conduce în reflux pentru 4 h, se răcește, se toarnă în apă și se extrage mai mult timp cu diclorometan. Lavajele de diclorometan se combină, se spală cu clorură de sodiu saturată, se usucă cu sulfat de magneziu și se concentrează sub vid. Reziduul se spală cu eter dietilic până la formarea a 0,61 g de compus din titlu, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 410 = M⁺ + C₂H₅, 382 M⁺ + H; 381 = M⁺.

Compusul menționat poate fi condus în reacție cu terț-butil-izocianat, conform metodei din exemplul 52, până la formarea 1-terț-butil-3-[[6-(2,6-diclorfenil)-2-fenilamino]-pirido[2,3-d]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-ureei.

Exemplul 74. Esterul etilic al acidului 4-amino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxilic

La suspensia de etil 4-clor-2-metil-5-pirimidin-carboxilat (25 g) în etanol (200 ml) se adaugă 30% hidroxid de amoniu (38 ml). După agitare timp de 5 h la temperatura camerei, reacția se concentrează sub vid. Reziduul se suspendează sub vid și se filtrează, după care se spală cu apă, apoi cu eter dietilic, se obțin 17,68 g compus din titlu, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 242 = M⁺ + C₂H₅, 214 M⁺ + H (Bază); 213 = M⁺, 168 = M⁺-OEt.

Analizele calculate pentru: C₈H₁₁N₃SO₂:

Teoretic: C, 45,06; H, 5,20; N, 19,70.

Determinat: C, 44,84; H, 5,14; N, 19,64.

Exemplul 75. 4-Amino-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanol

În suspensia de hidrură de litiu aluminiu (1,45 g) în tetrahidrofuran (50 ml), în picături se adaugă soluția de 4-amino-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanol (5,00 g) din exemplul 74 în tetrahidrofuran (120 ml). După agitare timp de 1 h la temperatura camerei, reacția se stinge cu apă (1,5 ml), 15% hidroxid de sodiu (1,5 ml) și în final iarăși cu apă (4,5 ml). Reacția se filtrează și se spală cu tetrahidrofuran. Concentrarea filtratului sub vid rezultă cu 2,83 g compus din titlu, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 200 = M⁺ + C₂H₅, 173 M⁺ + H (Bază), 171 = M⁺, 154 = M⁺-OH.

Analizele calculate pentru: C₈H₁₁N₃SO₂:

Teoretic: C, 45,06; H, 5,20; N, 19,70.

Determinat: C, 44,84; H, 5,14; N, 19,64.

Exemplul 76. 4-Amino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxaldehydă

În soluția de 4-amino-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanol brută (1,5 g) din exemplul 75 în cloroform (150 ml) se adaugă în porții dioxid de mangan (5,67 g) timp de 3 min. După 6 h de expunere la temperatura camerei, amestecul se filtrează prin celule, după care se spală cu cloroform, apoi cu acetat de etil. Filtratele se combină și se concentrează sub vid până la formarea a 1,40 g de compus din titlu.

Exemplul 77. 6-(2,6-Diclorfenil)-2-metilsulfanil-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il-amină

În soluția de 2,6-diclorfenilacetanilid (0,55 g) în dimetilformamidă (5 ml) se adaugă un echivalent de 60% suspensie de hidrură de sodiu (0,12 g). După 10 min se adaugă 4-amino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxaldehida (0,50 g) obținută în exemplul 76. După agitare peste noapte la temperatura camerei, reacția se stinge cu apă. Soluția apoasă se acidulează cu 1N acid clorhidric până la pH 7 și se extrage mai mult timp cu diclormetan. Straturile de diclormetan combinate se spală cu clorură de sodiu saturată, se usucă cu sulfat de magneziu și se concentrează sub vid. Cromatografia acestui reziduu pe silicagel cu acetat de etil:hexan (2:1) rezultă cu 0,32 g de compus din titlu, CIMS (1% NH₃ în CH₄): 365 = M⁺ + C₂H₅, 337 M⁺ + H (Bază), 336 = M⁺.

Exemplul 78. N'-[6-(2,6-Diclorfenil)-2-[(3-dietilamino)-propilamino]-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N,N-dimetilformamidină

La suspensia din 210 mg (1 mmol) 7-amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-[(3-dietilamino)-]pirido[2,3-d]pirimidină din exemplul 20 în 0,8 ml DMF se adaugă 0,8 ml DMF dimetilacetat. Amestecul se agită la temperatura camerei pentru 5,5 h, apoi se concentrează sub vid. Uleiul rezidual se distribuie între diclormetan și apă. Faza organică se usucă deasupra sulfatului de magneziu, apoi se concentrează până la sticlă, care se cristalizează din acetonitril cu formarea a 160 mg (68%) de N'-[6-(2,6-diclorfenil)-2-[(3-dietilamino)-propilamino]-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N,N-dimetilformamidină, p.t. 100-104°C. CIMS (amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 476(MH⁺ + 2,60), 474 (MH⁺, 94), 361(100).

Analizele calculate pentru: C₂₃H₂₉Cl₂N₇ • 0,4 H₂O:

C, 57,36; H, 6,24; N, 20,36.

Determinat: C, 57,28; H, 6,05; N, 20,07.

Exemplul 79. N'-[7-(3-terț-butilureido)-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-N,N-dimetilformamidină

1-[2-Amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-ureea din exemplul 3 se conduce în reacție cu DMF dimetil acetal pentru 13,5 h așa cum se descrie în exemplul 78. Se acționează așa cum e descris în metoda anterioară, produsul se purifică prin cromatografia cu flacără pe silicagel, eluant diclormetan:acetat de etil - 100:0; 3:1; 1:1 și 0:100, succesiv, și se obține o substanță solidă, care se triturează în 2-propanol, se obține compusul din titlu: N'-[7-(3-terț-butilureido)-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-N,N-dimetilformamidină, p.t. 190-193°C. CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 462 (MH⁺ + 2,0, 78), 460 (MH⁺ 0,93).

Analizele calculate pentru: C₂₁H₂₃Cl₂N₇O • 0,2 C₃H₈O • 0,2 C₃H₇NO:

C, 54,75; H, 5,38; N, 20,71.

Determinat: C, 54,73; H, 5,31; N, 20,65.

Exemplul 80. N'-[6-(2,6-Diclorfenil)-7-[(dimetilamino)metilen-amino]-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-N,N-dimetilformamidină

2,7-Diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidina din exemplul 1 se conduce în reacție cu DMF - dimetil acetal pentru 23 h așa cum e descris în exemplul 78. Se acționează așa cum e descris în metoda anterioară, apoi produsul se purifică prin cromatografie în flacără pe silicagel, eluant acetat de etil:metanol 100:0; 9:1; 4:1 și 7:3 succesiv, se obține un ulei, care se cristalizează din acetat de etil cu formarea N'-[6-(2,6-diclorfenil)-7-[(dimetilamino)metilen-amino]-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-N,N-dimetilformamidinei, p.t. 269-272°C. CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 418 (MH⁺ + 2,60), 416 (MH⁺, 100).

Analizele calculate pentru: C₁₉H₁₉Cl₂N₇ • 0,3 H₂O:

C, 54,11; H, 4,68; N, 23,25.

Determinat: C, 54,21; H, 4,58; N, 22,89.

Exemplul 81. 6-Fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină

Urmând metoda din exemplul 1, fenilacetanilidul se conduce în reacție cu 2,4-diamino-5-pirimidin-carboxaldehida și se obține compusul din titlu, p.t. 317-318°C.

Exemplul 82. 1-(2-Amino-6-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-terț-butil-uree

Urmând metoda din exemplul 2, 0,246 g de 6-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină din exemplul 81 se conduce în reacție cu 0,128 ml terț-butil-izocianat. Produsul se purifică prin cromatografia sub presiune medie, utilizând silicagel și eluant cu gradientul 1:1 CHCl₃:EtOAc până la EtOAc, până la formarea compusului din titlu, p.t. >250°C, CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 337 (MH⁺ + 1,64), 338 (MH⁺ + 2,11), 236 (100).

Analizele calculate pentru: C₁₉H₁₉Cl₂N₇ • 0,3 H₂O:

C, 54,11; H, 4,68; N, 23,25.

Determinat: C, 54,21; H, 4,58; N, 22,89.

Exemplul 83. 6-(2,3-Diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină

Urmând metoda din exemplul 1, 2,3-diclorfenilacetanilidul se conduce în reacție cu 2,4-diamino-5-pirimidincarboxaldehida și se obține compusul din titlu, p.t. 366-369°C (cu desc.)

Exemplul 84. 1[2-Amino-6-(2,3-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-uree

Urmând metoda din exemplul 2, 0,502 g de 6-(2,3-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamina din exemplul 83 se conduce în reacție cu 0,206 ml terț-butil-izocianat. Produsul se purifică prin cromatografie pe silicagel, eluant cu gradient de la $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (98:2) până la $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (1:2) și se obține compusul din titlu, p.t. 356-358°C.

Analizele calculate pentru: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_1 \cdot 0,05 \text{ H}_2\text{O}$:

Teoretic: C, 53,34; H, 4,48; N, 20,74.

Determinat: C, 53,44; H, 4,47; N, 20,29.

Exemplul 85. 6-(2,3,6-Triclor-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină

Compusul din titlu se prepară prin metoda exemplului 1, pornind de la 1,0 g de (2,3,6-triclor)-fenil-acetonitril și 0,6 g de 2,4-diamino-5-pirimidin-carboxaldehidă; p.t. 230-322°C.

Analizele calculate pentru: $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_5$:

Teoretic: C, 45,84; H, 2,37; N, 20,56.

Determinat: C, 46,22; H, 2,57; N, 20,54.

Exemplul 86. 1-[2-Amino-6-(2,3,6-triclor-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-uree

Metoda din exemplul 2 se continuă prin interacțiunea a 0,30 g de 6-(2,3,6-triclor-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină din exemplul 85 cu terț-butil-izocianat (0,108 ml). Produsul se purifică prin cromatografia sub presiune medie (MPLC), utilizând silicagel și eluant 1:1 $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ și se obține compusul din titlu, p.t. 329-330°C, CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 439 ($\text{MH}^+ - 1,3$), 441 ($\text{MH}^+ + 1,3$), 84 (100).

Exemplul 87. 1-[2-Amino-6-(2,6-difluor-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-uree

Compusul din titlu se prepară din 0,25 g de 6-(2,6-difluor-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină din exemplul 63 și 0,112 ml terț-butil-izocianat, conform exemplului 2. Produsul se purifică prin MPLC, eluant cu gradient $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (1:1) până la EtOAc , se obține produsul pur, p.t. >300°C, CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 373 ($\text{MH}^+ + 1,60$), 374 ($\text{MH}^+ + 2,10$), 274 (100).

Exemplul 88. 1-[2-Amino-6-(2,6-dibrom-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-uree

Compusul din titlu se prepară din 0,25 g de 6-(2,6-dibrom-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină din exemplul 60 și 0,077 ml terț-butil-izocianat, conform exemplului 2. Produsul se purifică prin MPLC, eluant cu gradientul $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (1:1) până la EtOAc , se obține produsul pur; p.t. >300°C (cu desc.).

Analizele calculate pentru: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_1 \cdot 0,35 \text{ H}_2\text{O}$:

C, 43,20; H, 3,77; N, 16,79; Br, 31,93.

Determinat: C, 43,53; H, 3,64; N, 16,41; Br, 31,79.

Exemplul 89. 1-[2-Amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-izopropil-uree

Compusul din titlu se prepară din 0,5 g de 6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină din exemplul 1 și 0,172 ml izopropil-izocianat conform exemplului 2. Produsul se purifică prin MPLC, eluant cu gradientul $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (1:1), se obține produsul pur, p.t. 184-188°C, CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 391 (MH^+ , 16), 393 ($\text{MH}^+ + 2,11$), 306 (100).

Exemplul 90. 6-o-Tolil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină

Compusul din titlu se prepară conform exemplului 1, pornind de la 2-metilbenzil cianură și 2,4-diamino-5-pirimidin-carboxaldehidă, p.t. 300-302°C.

Analizele calculate pentru: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5$:

Teoretic: C, 66,92; H, 5,21; N, 27,87.

Determinat: C, 66,4; H, 5,2; N, 27,9.

Exemplul 91. 1-(2-Amino-6-o-tolil-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-terț-butil-uree

Compusul din titlu se prepară din 6-o-tolil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamina din exemplul 90 și terț-butil-izocianat conform exemplului 2. Produsul se purifică prin MPLC, eluant $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (1:1) și se obține produsul pur, p.t. 195-197°C, CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 351 ($\text{MH}^+ + 1,55$), 352 ($\text{MH}^+ + 2,12$), 84 (100).

Exemplul 92. 6-(2,3-Dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină

Compusul din titlu se prepară conform exemplului 1, pornind de la 2,3-dimetilfenilacetoneitril și 2,4-diamino-5-pirimidin-carboxaldehidă; p.t. 330-333°C.

Exemplul 93. 1-[2-Amino-6-(2,3-dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-uree

Compusul din titlu se prepară din 0,5007 g de 6-(2,3-dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină din exemplul 92 și 0,23 ml de terț-butil-izocianat, conform exemplului 2. Produsul se purifică prin MPLC, eluant cu gradientul $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (2:1) până la $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (1:1), p.t. 326-330°C, MS (CI).

Analizele calculate pentru: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_1 \cdot 0,81 \text{ H}_2\text{O}$:

C, 63,38; H, 6,81; N, 22,17.

Determinat: C, 63,54; H, 6,47; N, 21,77.

Exemplul 94. 6-(3,5-Dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină

Compusul din titlu se prepară conform exemplului 1 pornind de la 2,0 g de 3,5-dimetilfenil-acetonitril și 1,81 g de 2,4-diamino-5-pirimidin-carboxaldehidă; p.t. 298-302°C MS (CI).

Analizele calculate pentru: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5$:

Teoretic: C, 67,91; H, 5,70; N, 26,40.

Determinat: C, 67,87; H, 5,75; N, 26,38.

Exemplul 95. 1-[2-Amino-6-(3,5-dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-terț-butil-uree

Compusul din titlu se prepară din 0,3 g de 6-(3,5-dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină din exemplul 94 și 0,14 ml terț-butil-izocianat, conform exemplului 2. Produsul se purifică prin MPLC, eluant 1:1 CHCl₃:EtOAc; p.t. 180-182°C, CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 365 (MH⁺ + 1,16), 366 (MH⁺ + 2,3), 84 (100).

Exemplul 96. 6-(2,4,6-Trimetil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Compusul din titlu se prepară conform exemplului 1, pornind de la 0,915 g de 2,4,6-trimetil-benzil-cianură și 0,76 g de 2,4-diamino-5-piridin-carboxialdehidă, p.t. 276-282°C, CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 279 (MH⁺, 54), 280 (MH⁺ + 1, 100).

Exemplul 97. 1-[2-Amino-6-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-terț-butil-uree

Compusul din titlu se prepară din 0,25 g de 6-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină din exemplul 96 și 0,109 ml terț-butil-izocianat, conform exemplului 2. Produsul se purifică prin cromatografia în lichid sub presiune medie, eluant CHCl₃:EtOAc (1:1); p.t. 281-297°C; CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 379 (MH⁺ + 1,100), 380 (MH⁺ + 2,23).

Exemplul 98. 6-(2,3,5,6-Tetrametil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Compusul din titlu se prepară conform exemplului 1, pornind de la 1,999 g de 2,3,5,6-trimetil-benzil cianură și 0,52 g de 2,4-diamino-5-pirimidin-carboxialdehidă; p.t. 327-331°C; CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 293 (MH⁺, 65), 294 (MH⁺ + 1,100).

Exemplul 99. 1-[2-Amino-6-(2,3,5,6-tetrametil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-terț-butil-uree

Compusul din titlu se prepară din 0,3 g de 6-(2,3,5,6-tetrametil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină din exemplul 98 și 0,125 ml de terț-butil-izocianat, conform exemplului 2. Produsul se purifică prin cromatografia în lichid sub presiune medie, eluant 1:1 CHCl₃:EtOAc; p.t. >300°C; CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 393 (MH⁺, 55), 394 (MH⁺ + 1,13), 84 (100).

Exemplul 100. 6-(2-Metoxi-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Compusul din titlu se prepară conform exemplului 1, pornind de la 2-metoxibenzil cianură și 2,4-diamino-5-pirimidin-carboxialdehidă, p.t. 304-306°C. (Desc.).

Analizele calculate pentru: C₁₄H₁₃N₅O₁:

Teoretic: C, 62,91; H, 4,90; N, 26,20.

Determinat: C, 63,16; H, 5,13; N, 26,42.

Exemplul 101. 1-[2-Amino-6-(2-metoxi-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-terț-butil-uree

Compusul din titlu se prepară din 0,203 g de 6-(2-metoxi-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină din exemplul 100 și 0,093 ml de terț-butil-izocianat, conform exemplului 2. Produsul se purifică prin cromatografia în lichid sub presiune medie, eluant 1:1 CHCl₃:EtOAc; p.t. 300-301°C. CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 367 (MH⁺ + 1,67), 368 (MH⁺ + 2,14), 236 (100).

Exemplul 102. 6-(3-Metoxi-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Compusul din titlu se prepară conform exemplului 1 pornind de la 3-metoxibenzil cianură și 2,4-diamino-5-pirimidin-carboxialdehidă; p.t. 284-286°C.

Analizele calculate pentru: C₁₄H₁₃N₅O₁:

Teoretic: C, 62,9; H, 4,9; N, 26,2.

Determinat: C, 62,8; H, 5,0; N, 26,3.

Exemplul 103. 1-[2-Amino-6-(3-metoxi-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Compusul din titlu se prepară din 0,50 g de 6-(3-metoxi-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină din exemplul 102 și 0,23 ml de terț-butil-izocianat, conform exemplului 2. Produsul se purifică prin cromatografia în lichid sub presiune medie gradientul eluantului CHCl₃:EtOAc (2:1) până la CHCl₃:EtOAc (1:1) până la EtOAc; p.t. 275-280°C. MS (CI).

Analizele calculate pentru: C₁₉H₂₂N₆O₂ • 0,45 H₂O:

Teoretic: C, 60,93; H, 6,16; N, 22,44.

Determinat: C, 61,22; H, 5,89; N, 22,09.

Exemplul 104. 6-(2-Brom-6-clor-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Se prepară așa cum e descris în exemplul 1, pornind de la 1,0 g de (2-brom)-6-clorfenilacetoneitril și 0,57 g de 2,4-diamino-5-pirimidin-carboxialdehidă; p.t. 264-280°C; MS (CI).

Analizele calculate pentru: C₁₃H₉Cl₁Br₁N₅:

Teoretic: C, 44,53; H, 2,59; N, 19,97.

Determinat: C, 44,48; H, 2,87; N, 20,10.

Exemplul 105. 1-[2-Amino-6-(2-brom-6-clor-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-terț-butil-uree

Compusul din titlu se prepară utilizând 0,30 g de 6-(2-brom-6-clor-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină din exemplul 104 și 0,105 ml de terț-butil-izocianat, conform exemplului 2. Produsul se purifică prin MPLC, eluant CHCl₃:EtOAc 1:1; p.t. 314°C (cu desc.); MS (CI).

Analizele calculate pentru: C₁₈H₁₈Br₁Cl₁N₆O₁ • 0,43 CHCl₃ • 0,27 C₄H₈O₂:

C, 44,65; H, 3,95; N, 16,01; Br, 15,22; Cl, 15,47.

Determinat: C, 44,39; H, 3,96; N, 15,82; Br, 14,83; Cl, 15,39.

Exemplul 106. Propan-1-acid sulfonic[2-amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-amidă

La suspensia din 1,00 g de 2,7-diamino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirimidină din exemplul 1 în 15 ml DMF se adaugă 0,15 g hidrură de sodiu (60% în ulei mineral) în porții și amestecul se agită pentru 1 h. În picături se adaugă

clorură de propansulfonil (0,39 ml) și amestecul de reacție se agită la temperatura ambiantă timp de 16 h. Amestecul de reacție se filtrează pentru a elimina cantitățile mici de material insolubil și filtratul se evaporă sub vid. Produsul se purifică prin cromatografia în lichid sub presiune medie (MPLC), utilizând silicagel și gradientul eluantului de la CHCl_3 :EtOAc (2:1) până la CHCl_3 :EtOAc (1:1) obținând compusul din titlu.

Analizele calculate pentru: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_1 \cdot 0,25 \text{CHCl}_3$:

C, 44,14; H, 3,48; N, 15,84; S, 7,25.

Determinat: C, 43,92; H, 3,38; N, 15,54; S, 7,04.

Exemplul 107. 6-Piridin-3-il-pirido-[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Metoda din exemplul 1 se continuă pentru interacțiunea 3-piridilacetoneitrilului și 2,4-diamino-5-pirimidin-carboxaldehidei cu formarea compusului din titlu, p.t. 317-319°C (cu desc.).

Analizele calculate pentru: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_6$:

Teoretic: C, 60,50; H,4,23; N, 35,27.

Determinat: C, 60,5; H,4,3; N, 35,6.

Exemplul 108. 1-(2-Amino-6-piridin-3-il-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-terț-butil-uree

Prin continuarea metodei exemplului 2, 0,30 g de 2,7-diamino-6-(3-piridil)-pirido[2,3-d]-pirimidină din exemplul 107 se conduce în reacție cu 0,16 ml de terț-butil-izocianat. Produsul se purifică prin cromatografie sub presiune medie, utilizând silicagel și eluant 90:10:1 EtOAc:MeOH:TEA, pentru a obține compusul din titlu; p.t. >300°C; CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 338 ($\text{MH}^+ + 1,8$), 339 ($\text{MH}^+ + 2,1$), 84 (100).

Exemplul 109. 6-Piridin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină

La 2-etoxietanol (13 ml) răcit (0°C) se adaugă în porții 0,30 g de hidrură de sodiu (60% în ulei mineral) și suspensia se agită pentru 10 min. La această suspensie se adaugă 1,06 g hidrociorură de 4-piridilacetoneitril și amestecul se agită la temperatura camerei 30 min. Soluția neutralizată de 4-piridilacetoneitril în 2-etoxietanol se adaugă în amestecul de reacție ce conține 2-etoxietoxid de sodiu (preparat din 0,11 g hidrură de sodiu și 4,76 ml 2-etoxietanol) și 0,9 g de 2,4-diamino-5-pirimidincarboxaldehidă. Amestecul format se încălzește în reflux timp de 2 h, se răcește și produsul insolubil se spală cu eter dietilic și acetat de etil, se obține compusul din titlu; p.t. >340°C; MS (CI).

Analizele calculate pentru: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_6 \cdot 0,05 \text{H}_2\text{O}$:

C, 60,27; H, 4,26; N, 35,14.

Determinat: C, 60,35; H, 4,31; N, 34,75.

Exemplul 110. 1-(2-Amino-6-piridin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-terț-butil-uree

Urmând metoda exemplului 2, 0,30 g de 2,7-diamino-6-(4-piridil)-pirido[2,3-d]-pirimidină din exemplul 109 se conduce în reacție cu 0,154 ml de terț-butil-izocianat. Produsul se purifică prin cromatografia sub presiune medie utilizând silicagel și eluant 90:10:1 EtOAc:MeOH:TEA, se obține compusul din titlu; p.t. >350°C; CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 338 ($\text{MH}^+ + 1,6$), 339 ($\text{MH}^+ + 2,1$), 84 (100).

Exemplul 111. 6-Piridin-2-il-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină

Metoda exemplului 1 se continuă pentru interacțiunea a 0,84 ml de 2-piridilacetoneitril și 1,0 g de 2,4-diamino-5-pirimidincarboxaldehidă pentru a obține compusul din titlu; p.t. 312-321°C.

Analizele calculate pentru: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_6 \cdot 0,07 \text{H}_2\text{O}$:

C, 60,18; H, 4,27; N, 35,09.

Determinat: C, 60,46; H, 4,34; N, 34,70.

Exemplul 112. 1-[6-(2,6-Diclorfenil)-2-(3-dietilamino-propil-amino)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-etil-uree

Urmând metoda generală a exemplului 21, 0,85 g de 7-amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dietil-amino-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidină din exemplul 20 se conduce în reacție cu 0,176 ml de etil-izocianat. Produsul se purifică prin HPLC preparativă cu fază reversibilă pe coloana cu faza reversibilă C18, eluant cu un gradient al solventului începând de la 90% de 0,1% acid trifluoracetic în apă/10% de 0,1% acid trifluoracetic în acetoneitril până la 60% de 0,1% acid trifluoracetic în apă/40% de 0,1% acid trifluoracetic în acetoneitril, p.t. 91-108°C.

Analizele calculate pentru: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_1 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$:

C, 55,82; H, 6,01; N, 19,81.

Determinat: C, 55,84; H, 6,02; N, 19,68.

Exemplul 113. 1-[6-(2,6-Diclorfenil)-2-(3-dietilamino-propil-amino)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-izopropil-uree

Metoda exemplului 21 se continuă pentru interacțiunea a 0,30 g de 7-amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dietil-amino-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidină din exemplul 20 și 0,077 ml de izopropil-izocianat. Produsul se purifică prin cromatografia sub presiune medie pe silicagel, eluant 90:10:1 EtOAc:MeOH:TEA, pentru obținerea compusului din titlu; p.t. 88-100°C; CIMS (1% amoniu în metan): m/z (intensitate relativă) 504 ($\text{MH}^+ + 3$), 506 ($\text{MH}^+ + 2,2$), 86 (100).

Exemplul 114. N²-(3-Dietilamino-propil)-6-(2,6-dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Metoda exemplului 20 se continuă pentru interacțiunea a 3,0 g de 2,7-diamino-6-(2,6-dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidină din exemplul 6 și 30 ml de 1-amino-3(N,N-dietilamino)propan pentru obținerea compusului din titlu, p.t. 216-219°C.

Analizele calculate pentru: $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6 \cdot 0,15 \text{H}_2\text{O}$:

C, 69,31; H, 8,01; N, 22,04.

Determinat: C, 69,29; H, 7,89; N, 22,04.

Exemplul 115. 1-[2-(3-Dimetilamino-propilamino)-6-(2,6-dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-etil-uree

Se prepară așa cum e descris în exemplul 21, pornind de la 7-amino-6-(2,6-dimetilfenil)-2-(3-dietilamino-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidină din exemplul 114 și etil-izocianat. Produsul se purifică prin HPLC preparativă cu fază reversibilă C18, eluant cu gradientului solventului începând de la 100% de 0,1% acid trifluoracetic în apă/0% de 0,1% acid trifluoracetic în acetonitril până la 70% de 0,1% acid trifluoracetic în apă/30% de 0,1% acid trifluoracetic în acetonitril, p.t. 64-70°C.

Analizele calculate pentru: $C_{25}H_{35}N_7O_1 \cdot 0,35 H_2O$:

C, 65,86; H, 7,89; N, 21,51.

Determinat: C, 65,78; H, 7,63; N, 21,39.

Exemplul 116. 1-terț-Butil-3-[2-(3-dimetilamino-propilamino)-6-(2,6-dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree

Se prepară prin metoda din exemplul 21, pornind de la 0,50 g de 7-amino-6-(2,6-dimetilfenil)-2-(3-dietilamino-propilamino)-pirido[2,3-d]pirimidină din exemplul 114 și 0,17 ml de terț-butil-izocianat. Produsul se purifică prin HPLC preparativă cu fază reversibilă pe coloană cu fază reversibilă C18, eluant cu gradientul solventului începând de la 95% de 0,1% acid trifluoracetic în apă/5% acid trifluoracetic în acetonitril până la 65% de 0,1% acid trifluoracetic în apă/35% de 0,1% acid trifluoracetic în acetonitril, p.t. 86-91°C.

Analizele calculate pentru: $C_{27}H_{39}N_7O_1$:

C, 67,89; H, 8,23; N, 20,53.

Determinat: C, 67,70; H, 8,24; N, 20,43.

Exemplul 117. 1-Adamantan-1-il-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree

Se prepară prin metoda descrisă în exemplul 37, pornind de la 0,5 g de N^2 -(3-[4-metil-piperazin-1-il]-propil)-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină din exemplul 36 și 0,218 g de 1-adamantil-izocianat. Produsul se purifică prin cromatografia sub presiune medie, utilizând silicagel, eluant 90:10:1 EtOAc:MeOH:TEA, se obține compusul din titlu; p.t. >200°C (cu desc.); ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): m/z (intensitate relativă) 623,4 (MH⁺, 100), 625,5 (MH⁺ + 2,48).

Analizele calculate pentru: $C_{32}H_{40}Cl_2N_8O_1 \cdot 0,52 H_2O$:

C, 60,72; H, 6,54; N, 17,70.

Determinat: C, 61,06; H, 6,58; N, 17,30.

Exemplul 118. 1-terț-Butil-3-{6-(2,6-diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il}-tio-uree

Se prepară prin metoda descrisă în exemplul 37, pornind de la 0,5 g de N^2 -(3-[4-metil-piperazin-1-il]-propil)-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină din exemplul 36 și 0,142 g de terț-butil-izocianat. Produsul se purifică prin cromatografia sub presiune medie, utilizând silicagel și eluant 90:10:1 EtOAc:MeOH:TEA cu formarea unui amestec din două produse. În continuare amestecul se purifică prin HPLC preparativă cu fază reversibilă pe coloana cu fază reversibilă C18, eluant cu gradientul începând de la 95% de 0,1% acid trifluoracetic în apă/5% de 0,1% acid trifluoracetic în acetonitril până la 65% de 0,1 acid trifluoracetic în apă/35% de 0,1% acid trifluoracetic în acetonitril, p.t. >200°C (cu desc.); MS (ES).

Exemplul 119. 3-{6-(2,6-Diclorfenil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il}-1,1-dietil-uree

La soluția din 0,50 g de N^2 -(3-[4-metil-piperazin-1-il]propil)-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină din exemplul 36 în 5 ml DMT se adaugă 0,10 g de 60% hidrură de sodiu și amestecul se agită pentru 1 h la temperatura camerei. Suspensia se răcește până la 0°C și picătură cu picătură se adaugă 0,15 ml clorură de dietilcarbamil. După completarea adăției amestecul de reacție se lasă pentru încălzire la temperatura camerei și se agită timp de 18 h la temperatura ambiantă. Amestecul se concentrează în vid și produsul se purifică prin cromatografia sub presiune medie pe silicagel, eluant 90:10:1 EtOAc:MeOH:TEA până la formarea compusului din titlu, p.t. >200°C (desc.); MS (ES).

Exemplul 120. N^2 -(3-[4-Metil-piperazin-1-il]-propil)-6-(2,3,5,6-tetrametil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină

Amestecul din 1,00 g de 6-(2,3,5,6-tetrametil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină din exemplul 98, 0,66 g de acid sulfamic și 10 ml de 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazină se încălzesc în reflux cu agitare timp de 34 h. Balonul de reacție se ajustează cu tubul scurt al coloanei de distilare și excesul de amină se elimină prin distilare sub vid înalt. Reziduul se diluează cu 40 ml diclormetan, se spală cu 10 ml apă, apoi cu 15 ml soluție saturată de bicarbonat de sodiu. Stratul apos alcalin se extrage cu diclormetan (3 x 25 ml) și straturile organice posterioare combinate se spală cu saramură (3 x 25 ml). Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se filtrează și se evaporă sub vid. Produsul se purifică prin cromatografie sub presiune medie, utilizând silicagel și eluant 90:10:1 EtOAc:MeOH:TEA, se obține compusul din titlu, p.t. 218-223°C; MS (APCI).

Analizele calculate pentru: $C_{25}H_{35}N_7 \cdot 0,30 C_4H_8O_2$:

C, 68,41; H, 8,19; N, 21,31.

Determinat: C, 68,05; H, 7,95; N, 21,70.

Exemplul 121. 1-terț-Butil-3-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-6-(2,3,5,6-tetrametil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il}-uree

Se prepară prin metoda descrisă în exemplul 37, pornind de la 0,41 g de N^2 -(3-[4-metil-piperazin-1-il]-propil)-6-(2,3,5,6-tetrametil-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină din exemplul 120 și 0,12 g de terț-butil-izocianat. Produsul

se purifică prin cromatografia sub presiune medie, utilizând silicagel și eluant 90:10:1 EtOAc:MeOH:TEA, pentru obținerea compusului din titlu, p.t. 185-198°C.

Analizele calculate pentru: C₃₀H₄₄N₈O₁:

Teoretic: C, 67,64; H, 8,33; N, 21,03.

Determinat: C, 67,31; H, 8,23; N, 20,87.

Exemplul 122. 1-[6-(2,6-Diclorfenil)-2-[4-dietil-amino-butilamino]-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-(3-morfolin-4-il-propil)-tiouree

Se prepară așa cum e descris în exemplul 37, pornind de la 0,3926 g de N²-(3-[4-metil-piperazin-1-il]-propil)-6-(2,6-diclor-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină din exemplul 53 și 0,18 g de morfolino-propil-izocianat. Produsul se purifică prin cromatografia sub presiune medie pe silicagel, eluant un amestec de solvenți 90:10:1 EtOAc:MeOH:TEA, până la obținerea compusului din titlu, p.t. >200°C; ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): m/z (intensitate relativă) 619,4 (MH⁺, 100), 621,5 (MH⁺ + 2,77).

Exemplul 123. 1-terț-Butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(4-dietil-amino-butilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree

La soluția de 6-(2,6-diclorfenil)-N²-(4-dietilamino-butil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină (25,0 g) din exemplul 53 în DMF (300 ml) se adaugă 1 echivalent de 60% suspensie de hidrură de sodiu (231 g). După agitare cca 2 h la temperatura camerei, se adaugă 1 echivalent de fenilizocianat (5,72 g) și reacția se monitorizează prin cromatografia în strat subțire. După cca 24 h, solventul se elimină sub vid. Reziuul se dizolvă în diclorometan și această soluție se spală mai mult timp cu apă și apoi cu soluție saturată de clorură de sodiu. Stratul de diclorometan se usucă cu sulfat de magneziu și se concentrează sub vid. Cromatografia rezidului pe silicagel, eluant acetat de etil:etanol:trietilamină (9:2:1), urmată de cristalizarea din esterul terț-butil-metilic rezultă cu 21,58 g de compus din titlu: 1-terț-butil-3-[6-(2,6-diclorfenil)-2-(4-dietil-amino-butilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-uree, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): MH⁺ + H = 532; p.t. 157°C.

Analizele calculate pentru: C₂₆H₃₅N₇Cl₂O • 0,10 H₂O:

Teoretic: C, 58,45; H, 6,64; N, 18,35; Cl, 13,27; H₂O, 0,34.

Determinat: C, 58,51; H, 6,75; N, 18,37; Cl, 13,17; H₂O, 0,57.

Exemplul 124. 1-[6-(2,6-Diclorfenil)-2-[4-dietilamino-butilamino]-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-3-etil-uree

La soluția răcită (5°C) de 6-(2,6-diclorfenil)-N²-(4-dietilamino-butil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,7-diamină (0,61 g) din exemplul 53 în THF (6 ml) se adaugă în porții hexametildisilazan de potasiu (0,308 g). Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura ambiantă și se agită timp de 30 min. Apoi se adaugă etilizocianat și amestecul de reacție se mai agită aditional 18 h la temperatura ambiantă. Produsul se izolează prin turnarea amestecului de reacție în cca 200 ml de 0,25 N HCl apos și filtrarea soluției formate. Filtratul se alcalinizează cu 50% hidroxid de sodiu apos și stratul apos se extrage dublu cu acetat de etil. Extractele organice combinate se usucă (MgSO₄), se filtrează și filtratul se concentrează sub vid. Produsul se purifică prin cromatografie radială, eluant un amestec de solvenți 90:10:1 EtOAc:MeOH:TEA pentru a produce compusul din titlu.

Analizele calculate pentru: C₂₄H₃₁Cl₂N₇O₁ • 0,78 H₂O:

C, 55,59; H, 6,33; N, 18,91.

Determinat: C, 55,59; H, 5,93; N, 18,62.

Exemplul 125. N-[6-(2,6-Diclorfenil)-2-(3-dietilamino-propil-amino)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]-N'-etil-diamină

La soluția de 7-amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dietilamino-propilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidină (42 mg) din exemplul 20 în DMF (1 ml) se adaugă 60% suspensie de hidrură de sodiu (5 mg) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 0,5 h. La amestecul de reacție se adaugă N,N'-bis(terț-butoxi-carbonil)-N-(etil)-izotiouree (37 mg) și amestecul se agită 18 h. Amestecul de reacție se diluează cu diclorometan (50 ml) și se spală cu apă (2 x 15 ml). Stratul organic se usucă cu sulfat de sodiu și se concentrează. Uleiul format se purifică pe silicagel, eluant metanol:acetat de etil:trietilamină (8,5:1,5:0,3) pentru a obține amestecul din 7-amino-6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dietilamino-propilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidină (40 mg) și ester 1,1-dimetiletic al acidului [[[6-(2,6-diclorfenil)-2-(3-dietilamino-propilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il]amino[[1,1-dimetiletoksi]carbonil]amino]metil]-etilamino]carbamic. Acest amestec se dizolvă în diclorometan anhidru (0,5 ml) cu conținut de 2,6-lutidină (8 mg). Se adaugă trimetilsilil trifluorometansulfonat (6 mg) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 30 h. Amestecul se toarnă în bicarbonat de sodiu apos saturat, se extrage cu diclorometan, se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează. Uleiul format se supune cromatografiei pe silicagel, eluant metanol:acetat de etil:trietilamină (8,5:1,5:0,3), se obține compusul din titlu (7 mg), ESMS (1/4 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): m/z (intensitate relativă) 490,5 (MH⁺, 100), 491,5 (MH⁺ + 1,27), 492,5 (MH⁺ + 2,64).

Exemplele ce urmează ilustrează formulările farmaceutice specifice prevăzute în această invenție.

Exemplul 126.

Formularea farmaceutică sub formă de capsule tari de gelatină pentru administrare orală se prepară utilizând ingredientele următoare:

	Cantitatea (mg/capsulă)
Compus activ	250
Praf de amidon	200
Stearat de magneziu	10

Total:	460 mg
--------	--------

Ingredientele menționate se amestecă și se introduc în capsule tari de gelatină în cantitate de 460 mg. N-[2-formilamino-6(3,5-dimetil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-n-butamida reprezintă ingredientul activ. Compoziția se administrează de 2 la 4 ori pe zi pentru tratamentul restenozelor postchirurgicale.

Exemplul 127. Formulare pentru suspensie orală

Ingredient	Cantitate
3-(4,5-dibromfenil)[1,6]-naftiridin-2,7-diamină	500 mg
Soluție de sorbită (70% N.F.)	40 ml
Benzoat de sodiu	150 mg
Zaharină	10 mg
Aromă de vișină	50 mg
Apă distilată q.s. până la	100 ml

Soluția de sorbită se adaugă în 40 ml apă distilată și ele se suspendează în naftiridină. Se adaugă și se dizolvă zaharină, benzoat de sodiu și aromatizator. Cu apă distilată volumul se ajustează până la 100 ml. Fiecare mililitru de sirop conține 5 mg de ingredient activ.

Exemplul 128. Tablete, fiecare cu conținut de 60 mg ingredient activ

Ingredient activ	60 mg
Amidon	45 mg
Celuloză microcristalină	35 mg
Polivinilpirolidonă (10% soluție în apă)	4 mg
Amidon carboximetil de sodiu	4,5 mg
Stearat de magneziu	0,5 mg
Talc	1,0 mg
Total:	150 mg

Ingredientele active, amidonul și celuloza se trec printr-o sită nr. 45 meș S.U.A. și se amestecă minuțios. Soluția de polivinilpirolidonă se amestecă cu prafurile formate și se trece prin sita nr. 14 meș S.U.A. Granulele se usucă la 50-60°C și se trec prin sita nr. 18 meș S.U.A. Amidonul carboximetil de sodiu, stearatul de magneziu și talcul se trec în prealabil prin sita nr. 60 meș S.U.A., se adaugă la granule și după amestecare se comprimă în dispozitivul pentru tablete, pentru a obține tablete, fiecare cântărind 150 mg.

Un ingredient activ tipic utilizat în formulările anterioare reprezintă compusul din exemplul 21.

Exemplul 129.

Compoziția parenterală pentru administrare în injecții se prepară prin dizolvarea a 100 mg de 1-[2-amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido-[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-(3-morfolin-4-il-propil)-tiouree în 250 ml 0,9% soluție de clorură de sodiu apoasă și ajustarea pH soluției la cca 7,0. Această formulare este potrivită pentru tratamentul cancerului glandei mamare.

Exemplul 130. Preparări pentru supozitoare

Amestecul din 500 mg de 1-[2-amino-6-(2,6-diclorfenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-imidazolidin-2-onă și 1500 mg ulei de teobrom se topește pentru omogenitate (uniformitate) la 60°C. Amestecul se răcește până la 24°C în forme conice de turnare. Fiecare supozitor are greutatea de cca 2 g și poate fi administrat de 1 la 2 ori zilnic pentru tratamentul infecțiilor bacteriene.

Exemplul 131. Preparările topice

Ingredient	Cantitatea (mg)
N ⁷ -(3-metilamino-propil)-6-(3,5-dimetoxifenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,7-diamină	20
Propilenglicol	100
Petrolatum alb	500
Alcool cetearilic	50
Gliceril stearat	100
PEG 100 Stearat	100
Ceteth-20	50
Fosfat de sodiu monobazic	80
Total:	1000