



(51)<sup>7</sup> C07D 471/04; A61K 31/44, 31/519;  
A61P 35/00, 9/10, 9/00// (C07D 471/04,  
239:00, 221:00)

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

---

---

- (21) 970089.1  
(22) 13.06.1997  
(31) 08/339,051; 08/539,410  
(32) 14.11.1994; 06.11.1995  
(33) US  
(86) PCT/US 95/14700 (13.11.1995)  
(46) 30.11.2002, Бюл. №11  
(71) (73) ВАРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНИ (US)  
(72) Клифтон Джон Бланклей, Аннет Мэриэн Доэрти, Джеймз Марино Хамбей, Роберт Ли Панек, Мэл Конрад Шредер, Ховард Дэниель Холлис Шовольтер, Клио Коннели (US)  
(56) US 3534039 A, 1970;  
EP 537463 A2, 1993;  
US 4271164 A, 1981;  
US 4771054 A, 1988;  
US 3639401 A, 1977;  
SU 474984 A, 1975;  
RU 2002747 C1, 1993;  
EP 522972 A1, 1993;  
EP 529778 A1, 1993  
C. J. Blankley et al. "Antihypertensive Activity. "Journal of medicinal chemistry, 1983. – Т. 26. – №3. – С. 407-411  
L. R. Bennett et al., "Antihypertensive Activity. "Journal of medicinal chemistry, 1981. – Т. 24. – №4. – С. 386

(54) Производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиrimидины и -наftиридины, фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим действием клеточной пролиферации, вызываемой протеиновой тирозинкиназой, и способ ингибирования клеточной пролиферации  
(57) 6-арилпиридо[2,3-d]пиrimидины и наftиридины являются ингибиторами протеиновой тирозинкиназы и, таким образом, пригодны для лечения вызываемой протеиновой тирозинкиназой клеточной пролиферации. Соединения особенно пригодны для лечения атеросклероза, рестеноза, псориаза, а также бактериальных инфекций. 4 н.п. и 42 з.п. ф-лы, 10 ил.

Настоящее изобретение относится к ингибированию клеточной пролиферации, вызываемой протеиновой тирозинкиназой. Более конкретно, настоящее изобретение относится к новым пиридо-[2,3-d]пиrimидинам и наftиридинам, фармацевтической композиции, обладающей инги-

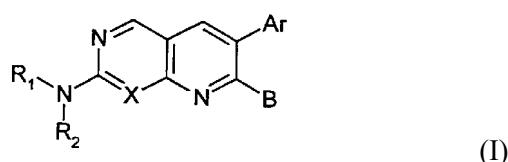
бирующим действием клеточной пролиферации, вызываемой протеиновой тирозинкиназой и способу ингибирования клеточной пролиферации.

Некоторые пиридо[2,3-d]пиrimидины и нафтиридины известны. Например, в патенте US №3534039 описывается ряд 2,7-диамино-6-арилпиридо[2,3-d] пиrimидинов в качестве диуретических агентов; в патенте US 4271164 описывается ряд замещенных в положении 6 арилпиридо[2,3-d]пиrimидин-7-аминов и производных в качестве гипотензивных агентов; в европейской заявке на патент 0537463 A2 описывается ряд замещенных пиридо-[2,3-d]пиrimидинов, пригодных в качестве гербицидов; в патенте US 4 771 054 описываются некоторые нафтиридины в качестве антибиотиков. В статье C. John Blankley et al. J. Med. Chem. vol. 26, 403-411 описываются производные 6-арилпиридо [2,3-d] пиридина-7-амина, которые обладают гипотензивной активностью.

Ни в одной из вышеприведенных ссылок не указываются соединения настоящего изобретения или не говорится о том, что такие соединения обладают ингибирующим действием клеточной пролиферации, вызываемой протеиновой тирозинкиназой.

Задачей изобретения является разработка новых химических соединений, которые пригодны для ингибирования протеиновой тирозинкиназы и, таким образом, эффективны для лечения клеточных пролиферативных заболеваний – атеросклероза, рестеноза и рака.

Поставленная задача решается предлагаемыми производными 6-арилпиридо[2,3-d]-пиридина и -нафтиридина общей формулы (I):

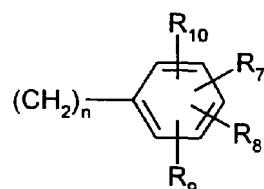


где

Х означает метиновую группу или азот;

В означает группу NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода или остаток Ar', причем алкильные группы могут быть замещены группой NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 2-8 атомами углерода, циклоалкил с 3-10 атомами углерода или группу



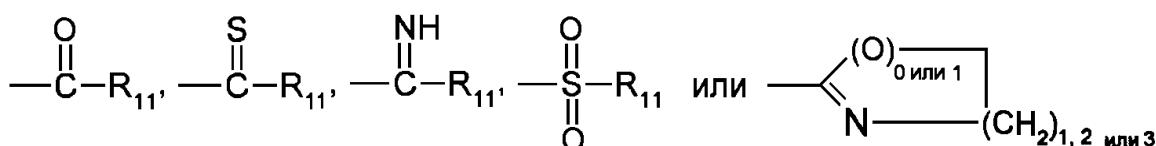
и каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть замещена гидроксилом или пяти- или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома, выбираемых среди азота и кислорода, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, независимо друг от друга, означают водород, трифторметил, галоген, алкил с 1-8 атомами углерода, алcoxил с 1-8 атомами углерода, тиоалкил с 1-8 атомами углерода,

п означает 0, 1, 2 или 3; или

R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать цикл с 3-6 атомами углерода, возможно содержащий гетероатом, выбираемый среди азота и кислорода; или

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, и R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, также могут означать группу –

N=C(H, CH<sub>3</sub> или NH<sub>2</sub>) – R<sub>11</sub>, где R<sub>11</sub> имеет нижеуказанное значение, или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> могут означать группу, выбираемую из



где R<sub>11</sub> означает алкил с 1-8 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> имеют вышеуказанное значение,  
или группу NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> имеют вышеуказанное значение,

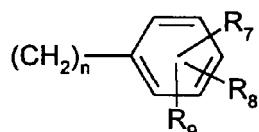
Ar и Ar' означают незамещенные или замещенные ароматические или гетероароматические группы, выбираемые из группы, состоящей из фенила, пиридила, нафтила, где заместителями являются вышеуказанные R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>;

и их фармацевтически приемлемыми солями, получаемыми путем присоединения кислоты или основания;

при условии, что, если X означает азот, то один из радикалов R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> имеет значение, отличное от водорода, и соединение формулы (I), у которого X означает азот, Ar – 2,6-дихлорфенил, B – группа – NHCOCH<sub>3</sub> и остаток NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> – группа – NHCOCH<sub>3</sub>, исключено из притязаний.

Предпочтительными производными 6-арилпиридо[2,3-d]пирамидина и -нафтиридиана вышеприведенной общей формулы (I) являются соединениями, у которых X означает метиновую группу или азот;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub>, независимо друг от друга, означают водород или алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода или группу

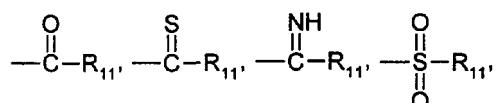


и каждая из алкильных групп может быть замещена пяти- или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома, выбираемых среди азота и кислорода,

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub>, независимо друг от друга, означают водород, трифторметил, галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, алcoxил с 1-6 атомами углерода, тиоалкил с 1-6 атомами углерода, n означает 0, 1, 2 или 3; или

R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать цикл с 3-6 атомами углерода, возможно содержащий гетероатом, выбираемый среди азота и кислорода, или

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе в атомом азота, с которым они связаны, и R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, также могут означать – N=C(H, CH<sub>3</sub> или NH<sub>2</sub>)R<sub>11</sub>, где R<sub>11</sub> имеет нижеуказанное значение, или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> могут означать группу, выбираемую из



Где R<sub>11</sub> означает алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, или группу NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> имеют указанное в п. 1 значение;

Ar означает незамещенную или замещенную ароматическую или гетероароматическую группу, выбираемую из группы, состоящей из фенила, пиридила, нафтила,

где заместителями являются вышеуказанные R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub>;

и их фармацевтически приемлемые соли, получаемые путем присоединения кислоты или основания;

при условии, что, если X означает азот, то один из радикалов R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> имеет значение, отличное от водорода, и соединение, у которого X означает азот, Ar – 2,6-дихлорфенил, B – группа – NHCOCH<sub>3</sub> и остаток NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-группа – NHCOCH<sub>3</sub>, исключено из притязаний.

Дальнейшие предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I) указаны в подпунктах 3-16, 18-20, 22, 24-28, 30, 32, 34-36 формулы.

В частности предпочтитаются соединения вышеприведенной формулы (I), выбранные из группы, включающей:

1-трет.-бутил-3-[7-(3-трет.-бутилу-реидо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пирамидин-2-ил]мочевину;

1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

1-трет.-бутил-3-[7-(3-трет.-бутилу-реидо)-6-о-толил-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]мочеви-  
ну;

1-[2-амино-6-о-толил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмоче-вину;

1-[2-амино-6-(2,6-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

N<sup>7</sup>-бутил-6-фенилпиридо[2,3-d] пиримидин-2,7-диамин;

1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевину;

N<sup>2</sup>,N<sup>7</sup>-диметил-6-фенилпиридо [2,3-d]пиримидин-2,7-диамин;

1-[2-амино-6-(2,3-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

1-[2-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

1-[2-амино-6-(2,6-дибромфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-изо-пропилмочевину;

1-[2-амино-6-фенилпиридо[2,3-d] пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочеви-ну;

1-[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

1-[2-амино-6-(3,5-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

1-[2-амино-6-(2-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

1-[2-амино-6-(3-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

1-[2-амино-6-(2-бром-6-хлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламинопропиламино)-пиридо-[2,3-d]-пи-  
римидин-7-ил]мочевину;

1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диметиламинопропиламино)-пиридо[2,3-d]-пи-  
римидин-7-ил]мочевину;

1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диметиламино-2,2-диметилпропиламино)-пири-  
до[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину;

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-  
фенилмочевину;

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)-пиридо[2,3-d]-пирамидин-7-ил]-3-  
этилмочевину;

гидрохлорид 1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)-пиридо-[2,3-d] пири-  
мидин-7-ил]-3-этилмочевины;

1-циклогексил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)-пиридо-[2,3-d]-пири-  
мидин-7-ил]мочевину;

1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дибромфенил)-2-(3-диэтиламинопропиламино)-пиридо-[2,3-d]-пи-  
римидин-7-ил]мочевину;

1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(2-диэтиламиноэтиламино)-пиридо-[2,3-d]пири-  
мидин-7-ил]мочевину;

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(2-диэтиламиноэтиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-  
этилмочевину;

1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфе-нил)-2-[(3-диметиламинопропил)-метиламино]-  
пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил} мочевину;

1-трет.-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфе-нил)-2-[(3-диметиламинопропил)-метиламино]-  
пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил} мочевину;

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-ди-этиламинопропиламино)-пиридо[2,3-d]-пирамидин-7-ил]-  
3-этилмочевину;

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-ди-этиламинопропиламино)-пиридо[2,3-d]-пирамидин-7-ил]-  
3-изопропилмочевину;

1-[2-(3-диметиламинопропиламино)-6-(2,6-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-  
ил]-3-этилмочевину;

1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)-пиридо[2,3-d]-пири-  
мидин-7-ил ]мочевину;

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил]-3-  
этилмочевину;

1-трет-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бутиламино]-  
пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил} мочевину;

1-циклогексил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил) пропиламино]-пири-  
до[2,3-d]пиримидин-7-ил} мочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пири-  
мидин-7-ил}-3-изо-пропилмочевину;

1-бензил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d] пирамидин-7-ил} мочевину;

1-аллил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d] пирамидин-7-ил}мочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-(4-метоксифенил)мочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-(3-метоксифенил)мочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-6] пирамидин-7-ил}-3-(2-метоксифенил)мочевину;

1-(4-бромфенил)-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)-пропиламино]-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил} мочевину;

1-(4-хлорфенил)-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)-пропиламино]-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил} мочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-п-толилмочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-октилмочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-(4-трифторметилфенил)-мочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-этилмочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3,3-диэтилмочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-нафтилин-1-ил-мочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-фенилмочевину;

1-трет.-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)-пропиламино]-пиридо[2,3-4]пирамидин-7-ил} мочевину

1-трет.-бутил-3-{2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламино]-6-(2,3,5, 6-тетраметилфенил)-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил} мочевину;

1-бутил-3-[7-(3-бутилуреидо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пирамидин-2-ил] мочевину;

1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил]-3-пропилмочевину;

1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-морфолин-4-ил-пропиламино)-пиридо[2,3-d]-пирамидин-7-ил]мочевину;

1-трет.-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпiperазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил}тиомочевину;

1-трет.-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино]-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил}мочевину;

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)-пиридо[2,3-d] пирамидин-7-ил]-3-(3-морфолин-4-ил-пропил)тиомочевину;

1-трет.-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино]-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил} мочевину;

1-[2-амино-6-(пиридин-2-ил)-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

1-[2-амино-6-(пиридин-3-ил)-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

1-[2-амино-6-(пиридин-4-ил)-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

N-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламинопропиламино)-пиридо[2,3-d] пирамидин-7-ил]-N"-этилгуанидин;

N'-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-{3-(ди-этиламино)пропиламино}-пиридо[2,3-d]-пирамидин-7-ил]-N,N-диметилформамидин;

N'-[6-(2,6-дихлорфенил)-7-[(диметиламино)метиленамино]-пиридо[2,3-d]-пирамидин-2-ил]-N,N-диметилформамидин;

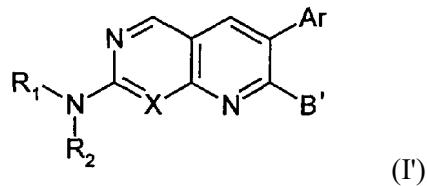
N'-[7-(3-трет.-бутилуреидо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пирамидин-2-ил]-N,N-диметилформамидин;

1-[2-амино-6-(2,3,5,6-тетраметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиrimидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

1-[2-амино-6-(2,4,6-триметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиrimидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину и

1-[2-амино-6-(2,3,6-трихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиrimидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину.

Дополнительным объектом изобретения являются производные 6-арилпиридо[2,3-d]пиrimидина и -нафтиридина общей формулы (I'):

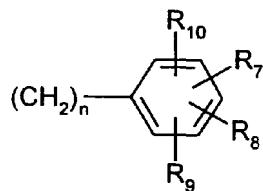


где

X означает метиновую группу или азот;

B' означает галоген или гидроксил;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, и R<sub>4</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода или остаток, Ar', причем алкильные группы могут быть замещены группой NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 2-8 атомами углерода, циклоалкил с 3-10 атомами углерода или группу



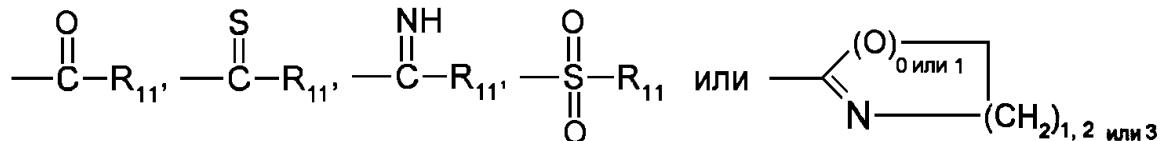
и каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть замещена гидроксилом или пяти- или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома, выбираемых среди азота и кислорода,

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, независимо друг от друга, означают водород, трифторметил, галоген, алкил с 1-8 атомами углерода, алcoxил с 1-8 атомами углерода, тиоалкил с 1-8 атомами углерода, n означает 0, 1, 2 или 3; или

R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>, вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать цикл с 3-6 атомами углерода, возможно содержащий гетероатом, выбираемый среди азота и кислорода; или

R<sub>1</sub> и R<sub>4</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, и R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, также могут означать группу

-N=C(H, CH<sub>3</sub> или NH<sub>2</sub>)-R<sub>11</sub>, где R<sub>11</sub> имеет нижеуказанное значение, или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> могут означать группу, выбираемую из



где

R<sub>11</sub> означает алкил с 1-8 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> имеют вышеуказанное значение, или группу NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> имеют вышеуказанное значение,

Ar и Ar' означают незамещенные или замещенные ароматические или гетероароматические группы, выбираемые из группы, состоящей из фенила, пиридила, нафтила, где заместителями являются вышеуказанные R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>;

и их фармацевтически приемлемые соли, получаемые путем присоединения кислоты или основания, представляющие собой промежуточные продукты для получения соединений формулы (I).

Объектом изобретения является фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим действием клеточной пролиферации, вызываемой протеиновой тирозинкиназой, содержащая эффективное количество соединения вышеупомянутой общей формулы (I) в качестве активного вещества и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

Еще одним объектом изобретения является способ ингибирования клеточной пролиферации, вызываемой протеиновой тирозинкиназой, путем введения пациенту эффективного количества соединения вышеупомянутой общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного вещества.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в несольватированных формах так же, как в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Обычно сольватированные формы, включая гидратированные формы, эквивалентны несольватированным формам и входят в рамки настоящего изобретения.

В соединениях формул (I) и (I') термин "алкил с 1-8 атомами углерода" означает линейный или разветвленный углеводородный радикал с 1-8 атомами углерода и включает, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор.-бутил, изобутил, трет.-бутил, н-пентил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, н-гептил, н-октил, и тому подобные. Предпочтительны алкильные группы с 1-6 атомами углерода. Галоген означает фтор, хлор, бром и иод.

Термин "алкенил с 2-8 атомами углерода" означает линейный или разветвленный углеводородный радикал с 2-8 атомами углерода и одной двойной связью и включает этенил, бут-3-ен-1-ил, 2-этенилбутил, окт-3-ен-1-ил, и тому подобные. Типичными алкинильными группами с 2-8 атомами углерода являются пропинил, бут-2-ин-1-ил, пент-3-ин-1-ил и тому подобные. Предпочтительны алкенильные группы с 2-6 атомами углерода.

Термин "циклоалкил с 3-10 атомами углерода" означает циклическую или бициклическую углеводородную группу, такую как циклопропил, циклобутил, циклогексил, циклопентил, адамантил, бицикло [3.2.1] октил, бицикло [2.2.1] гептил, и тому подобные, так же, как гетероциклические группы, такие как пiperазинил тетрагидропиридинил, пирролидинил, и тому подобные.

Термин "алcoxил с 1-8 атомами углерода" относится к вышеуказанным алкильным группам, связываемым через кислород, примерами которых являются метоксигруппа, этоксигруппа, изопропоксигруппа, трет.-бutoксигруппа, н-октилоксигруппа и тому подобные. Предпочтительны алcoxильные группы с 1-6 атомами углерода.

Алкильные и алкенильные группы могут быть замещены с помощью  $-NR_5R_6$  и пяти- и шестичленных карбоциклических и гетероциклических групп, содержащих один или два гетероатома, выбираемых среди азота, кислорода и серы. Такие циклы могут быть замещены, например, одной или двумя алкильными группами с 1-6 атомами углерода. Примерами являются диметиламинометил, 4-диэтиламино-бут-3-ен-1-ил, 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бутил, 4-тетрагидро-пиридинилбутил-, 2-метилтетрагидропиридинометил-, 3-имидазолидин-1-ил-пропил, 4-тетрагидроизазол-3-ил-бутил, фенилметил, 3-хлорфенилметил и тому подобные.

Термины "Ar" и "Ar'" относятся к незамещенным и замещенным ароматическим и гетероароматическим группам, таким как фенил, 3-хлорфенил, 2,6-дибромфенил, пиридин, 3-метилпиридинил, бензотиенил, 2,4,6-трибромфенил, 4-этилбензотиенил, фуранил, 3,4-ди-этилфуранил, нафтил, 4,7-дихлорнафтил и тому подобные.

Предпочтительными группами Ar и Ar' являются фенил и фенил, замещенный одной, двумя или тремя группами, независимо друг от друга выбираемыми среди галогена, алкила, алcoxила, тиоалкила, трифторметила. Предпочтителен дизамещенный фенил и особенно предпочтителен 2,6-дизамещенный фенил. Другими предпочтительными группами Ar и Ar' являются пиридинильные группы, например, пирид-2-ил и пирид-4-ил.

Типичные замещенные фенильные группы Ar и Ar' таким образом включают 3-хлор-4-метоксифенил, 2,6-диэтилфенил, 2-н-гексил-3-фторфенил, 3,4-диметоксифенил, 2,6-дихлорфенил, 2-хлор-6-метилфенил, 2,4,6-трихлорфенил, 2,6-диметоксифенил, 2,6-дибромфенил, 2,6-ди-(трифторметил)фенил, 2,6-диметилфенил, 2,3,6-триметилфенил, 2,6-дибром-4-метилфенил и тому подобные.

Получаемые за счет присоединения кислот фармацевтически приемлемые соли соединений формул (I) и (I') представляют собой соли, происходящие от неорганических кислот, таких

как соляная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, бромводородная кислота, иодводородная кислота, фосфористая кислота и тому подобные так же, как соли, происходящие от органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, замещенные фенилом алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандиевые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты и т.д. Таким образом, такими солями являются сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, нитрат, фосфат, моно-гидрофосфат, дигидрофосфат, метаfosфат, пирофосфат, хлорид, бромид, иодид, ацетат, пропионат, каприлат, изобутират, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацинат, фумарат, малеат, манделат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, фталат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, фенилацетат, цитрат, лактат, малеат, тартрат, метансульфонат и тому подобные. Также рассматривают соли аминокислот, такие как аргинат и тому подобные, и глюконат, галактуронат (см., например, Berge S. M. и другие, "Фармацевтические соли", J. of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977)).

Соли присоединения кислот вышеупомянутых основных соединений обычно получают путем введения в контакт свободного основания с достаточным количеством желательной кислоты для получения соли. Свободное основание может быть регенерировано обычным образом путем введения в контакт солевой формы с основанием и выделения свободного основания.

Формы свободных оснований отличаются от своих соответствующих солевых форм отчасти по некоторым физическим свойствам, таким как растворимость в полярных растворителях, но в других отношениях соли эквивалентны соответствующему свободному основанию для целей настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению обладают специфическим средством по отношению к одному или более субстратным сайтам доменов тирозинкиназы эпидермального фактора роста, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста, V-src и C-src. Соединения согласно настоящему изобретению эффективно ингибируют аутофосфорилирование рецептора ФРФ и ТФР и пролиферацию и миграцию сосудистых гладкомышечных клеток.

В качестве ингибиторов протеинкиназы соединения настоящего изобретения пригодны для регуляции пролиферативных заболеваний, включая лейкемию, рак, псориаз, пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток, ассоциированную с атеросклерозом, и послеоперационный стеноз и рестеноз сосудов у млекопитающих.

Соединения формулы (I) можно получать согласно синтезам, представленным в схемах I – VII. Несмотря на то, что в этих схемах часто указываются конкретные структуры, способы широко применимы для получения аналогичных соединений формулы (I), дают соответствующее представление о защите и удалении защитных групп в случае реакционноспособных функциональных групп стандартными методами органической химии. Например, с целью предупреждения нежелательных побочных реакций, гидроксильные группы обычно необходимо превращать в простые эфирные или сложноэфирные группы во время протекания химических реакций в других местах молекулы. Защищающую гидроксильную функцию группы легко удаляют с получением свободной гидроксильной группы. Аминогруппы и карбоксильные группы подобным образом дериватизируют для их защиты от нежелательных побочных реакций. Типичные защитные группы и способы их введения и отщепления полностью описываются Greene и Wuts в книге "Защитные группы в органической химии", Jonn Wiley and Sons, Нью-Йорк (изд. 2 1991 г.), и McOmie в книге "Защитные группы в органической химии". Plenum Press, Нью-Йорк, 1973.

В схеме I представлен типичный способ получения 1-трет.-бутил-3-[7-(3-трет.-бутилуреидо)-6-(арил)пиридо[2,3-d] пириддин-2-ил]мочевин и 1-[2-амино-6-(арил)пиридо[2,3-d]пириддин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевин из ключевого промежуточного 2,7-диамино-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиридина, который может быть получен способом, описанным в патенте US 3 534 039. Обычно реакцию можно осуществлять путем введения во взаимодействие 2,7-диамино-6-(арил)пиридо[2,3-(1)пиридина с одним эквивалентом ацилирующего агента, такого, как алкилизоцианат, изотиоцианат, карбамоилхлорид, карбамоилбромид, сульфомоилхлорид, хлорформиат, или другие активированные производные кислот, такие как симметричные ангидриды, смешанные ангидриды и тому подобные. Реакцию проводят в чистом изоцианате или в присутствии основания, предпочтительно гидрида натрия, в пригодном инертном растворителе, таком как диметилформамид, диоксан или тому подобные. Исходное соединение, 2,7-диамино-6-(арил)пиридо[2,3-d]пириддин, можно вводить во взаимодействие вышеописанным образом, используя двукратный или более избыток ацилирующего агента, для получения главным образом диацилированных со-

единений, например, 1-трет.-бутил-3-[7-(3-трет.-бутилуреидо)-6-(арил)пиридо [2,3-d]пиримидин-2-ил]-мочевины.

Ацилирование обычно по существу полностью заканчивается по истечении примерно от одного до трех часов при температуре примерно от 20 до примерно 80°C. Продукт легко выделяют обычными способами, например, путем отфильтровывания всех твердых веществ и удаления растворителя, в котором проводят реакцию, путем выпаривания. Продукт может быть очищен, если желательно, обычными способами, например, путем кристаллизации из органических растворителей, таких как этилацетат, дихлорметан, гексан и тому подобные, также путем хроматографии при использовании твердых носителей, таких как силикагель. Соединения согласно изобретению обычно представляют собой твердые вещества, которые легко кристаллизуются.

Схема II иллюстрирует типичное ацилирование 2,7-диамино-6-(арил)пиридо[2,3-d]-пиримидина при использовании двукратного или более избытка уксусного ангидрида при нагревании с получением диацилированного продукта, например, N-[2-ацетиламино-6-(арил) пиридо[2,3-4]-пиримидин-7-ил] ацетамида. В большинстве случаев диа-целированные соединения такого типа можно получать по этому способу, исходя из соответствующих 2,7-диамино-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидинов и обрабатывая их с помощью избытка ацилирующих агентов, таких как ангидриды кислот, смешанные ангидриды кислот, или активированные ацильные производные, такие как хлорангидриды кислот или сульфонилхлориды. Реакцию обычно проводят при температуре примерно от 20 до 200°C. Может оказаться желательным добавление органических или неорганических оснований, таких как триэтиламин и гидроксид натрия, для удаления образующихся в процессе протекания реакции кислых побочных продуктов. Диацилированный продукт легко выделяют и очищают путем хроматографии или кристаллизации, как описано выше.

Схема III иллюстрирует получение 6-арил-N<sup>7</sup>-алкилпиридо[2,3-d]пиримидиндиамина в несколько стадий, исходя из 2,7-диамино-6-(арил)пиридо[2,3-d] пиримидина, который может быть получен по способу, описанному в патенте US 3534039. Обработка исходного соединения с помощью водной неорганической кислоты в условиях кипячения с обратным холодильником приводит к гидролизованному продукту 2-амино-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-олу. Взаимодействие 2-амино-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ола с тионилхлоридом в условиях реакции Вильсмейера–Хаака приводит к образованию N'-[7-хлор-6-арил)пиридо[2,3-d] пиримидин-2-ил]-N,N-диметилформамидина. Этот промежуточный продукт можно непосредственно вводить во взаимодействие с нуклеофильными реагентами, такими как амины, с получением N<sup>7</sup>-алкил-6(арил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина. Альтернативно, функциональную формамидиновую группу можно удалять путем алкоголиза, получая 7-хлорпроизводное, то есть 2-амино-7-хлор-6-(арил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Взаимодействие содержащего хлор в положении 7 промежуточного продукта с нуклеофильными реагентами, такими как алкиламины, приводит к образованию соответствующего 6-(арил)-N<sup>7</sup>-алкилпиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина.

Схема IV представляет получение 3-(арил)-[1,6]нафтиридин-2,7-диамина и дана общая методология получения этих соединений. Гидрогенолиз 6-бром-2,4-диамино-5-цианопиридина (JACS, 80, 2838 - 2840 (1958)) приводит к промежуточному 2,4-диамино-5-циано-пиридину. Последующее гидрирование цианопиридина, например, в смеси муравьиной кислоты с водой при использовании никеля Ренея в качестве катализатора, приводит к ключевому, подвергаемому дальнейшим превращениям, промежуточному 2,4-диамино-5-пиридинкарбоксальдегиду. Альдегид затем конденсируют с арилацетонитрилом, как описано в схеме IV, с получением 3-(арил)-[1,6]нафтиридин-2,7-диамина. Реакцию конденсации проводят в присутствии алкоголята, как, например, этилат натрия или 2-этоксиэтилат натрия, который может быть получен *in situ* путем добавления металлического натрия или гидрида натрия в этанол или 2-этоксиэтанол. Схема IV представляет собой описание общей методологии получения 3-(арил)-[1,6]нафтиридин-2,7-диаминов согласно настоящему изобретению.

Схема V иллюстрирует прямое диалкилирование 6-арилпиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина (патент US 3534039) с помощью алкиламина в автоклаве при высокой температуре с получением N<sup>2</sup>N<sup>7</sup>-диалкил-6-арилпиридо[2,3-d]пиримидин-2,7-диамина. Обычно эту реакцию проводят при использовании чистого амина, такого как изо-бутиламин и н-гексиламин, при температуре от 150 до 300°C в автоклаве.

Схема VI иллюстрирует синтез соединений формулы (I), где R<sub>1</sub> может означать аминоалкильную группу, такую как диэтиламинопропил. 6-(Арил)-2,7-диаминопиридо[2,3-d]пиримидин можно вводить во взаимодействие непосредственно с нуклеофильным амином, таким как аминоалкиламин (например, H<sub>2</sub>N-алкил-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>), обычно в автоклаве и в присутствии кислоты, такой как

сульфаминовая кислота, с получением замещенного аминоалкильного соединения согласно изобретению. Далее, если желательно, соединение можно ацилировать обычными способами. Соединения легко выделяют и очищают при использовании обычных методов, таких как кристаллизация и хроматография.

Схема VII иллюстрирует синтез соединений формулы (I), где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют цикл. Цикл может включать другой гетероатом, такой как азот, кислород или сера. Согласно схеме VII, диаминопиридопиримидин вводят во взаимодействие с галогенэтилизоцианатом с получением имидазолидинона. Реакцию обычно проводят в органическом растворителе, таком как ди-метилформамид, и обычно в присутствии основания, такого как гидрид натрия. Реакция практически полностью заканчивается по истечении от восьми до шестнадцати часов, когда работают при температуре около 30°C. Продукт легко выделяют и очищают обычными методами.

Вышеуказанная реакция также приводит к соединениям формулы (I), где R<sub>1</sub> или R<sub>3</sub> означают ацил, аналогично формуле:

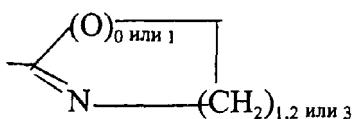


Схема VIII иллюстрирует эту реакцию. Продукт может быть выделен обычными методами, такими как хроматография, фракционная кристаллизация и тому подобные.

Другой группой соединений, согласно изобретению, являются амидины, представляющие собой соединения формулы (I), где R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, и R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут означать

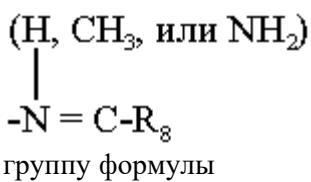


Схема VIII иллюстрирует синтез типичных пиридопиримидинамидинов, которые могут быть получены путем взаимодействия аминопиридопиримидина с ацеталем амида или циклического амида, как, например, N,N-диметил-формамиддиметилацеталь или N-метилпирролидон-диметилацеталь. Реакцию обычно проводят путем смешения аминопиридопиримидина примерно с эквимолярным количеством или избытком ацетала в общем растворителе, таком как диметилформамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран или тому подобные. Реакция обычно полностью заканчивается по истечении примерно от трех до шести часов, когда работают при температуре примерно от 5 до 50°C. Продукт легко выделяют путем обычных способов и его можно очищать, если желательно, обычными методами, такими как хроматография, кристаллизация и тому подобные.

Согласно схеме IX, пиридопиримидин, замещенный алкилтиогруппой, алкилсульфоксидной группой или алкилсульфоновой группой, например, в положении 2, вводят во взаимодействие с ариламином (например, Ar' NH<sub>2</sub>) с целью замещения тиогруппы сульфоксидной или сульфоновой группы с получением соответствующего N-арил-аминопиридопиримидина. Реакцию замещения обычно проводят в органическом растворителе, таком как диметилформамид, и при температуре примерно от 20 до 80°C. Реакция обычно полностью заканчивается по истечении примерно от трех до восьми часов, и продукт легко выделяют путем добавления к реакционной смеси воды и экстрагирования продукта растворителем, таким как дихлорметан или тому подобные.

На схеме X представлен синтез N-ариламинопиридопиримидинов, исходя из соответствующим образом замещенного пиримидина, например, такого как 4-амино-2-хлорпиримидин-5-карбонит-рил. Галоидную группу замещают путем введения во взаимодействие с ариламином (Ar' NH<sub>2</sub>) с получением соответствующего 2-N-ариламинопиридопиримидина, содержащего цианогруппу в положении 5. Цианогруппу превращают в альдегидную путем восстановления в присутствии никеля Ренея в смеси воды с муравьиной кислотой и полученный 2-ариламино-4-аминопиридопиримидин-5-

карбоксальдегид вводят во взаимодействие с арилацетонитрилом (например, фенил-ацетонитрил, 2-пиридилацетонитрил или тому подобные), описанным в схеме IV образом с получением соответствующего N-ариламинопиридопиримидина согласно изобретению.

Схема I

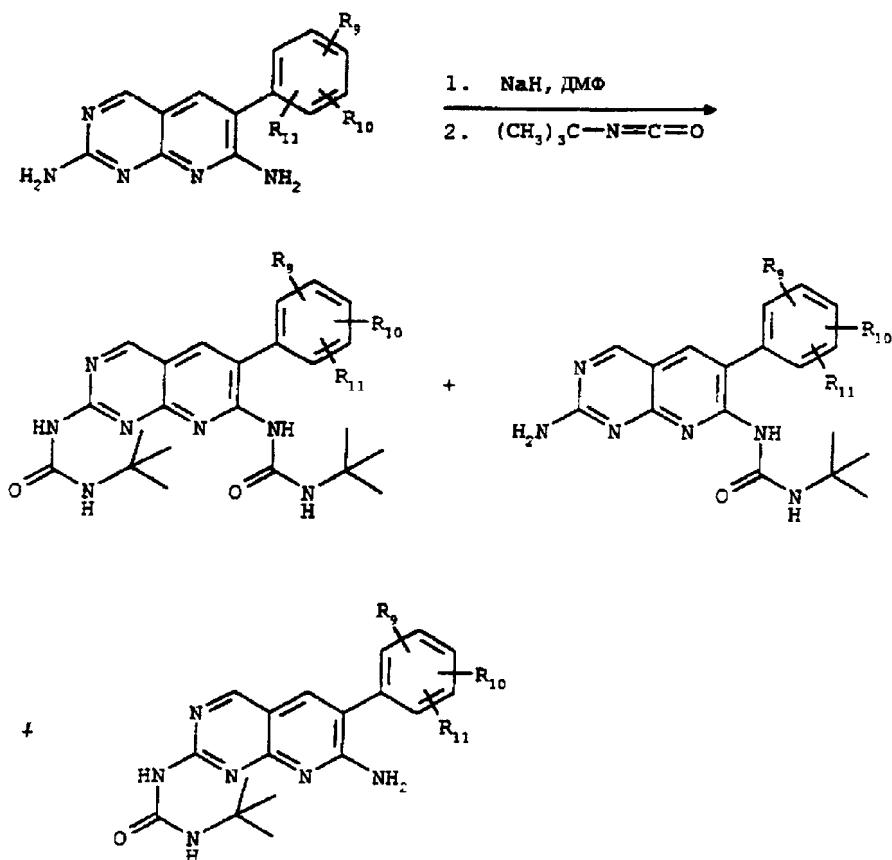


Схема II

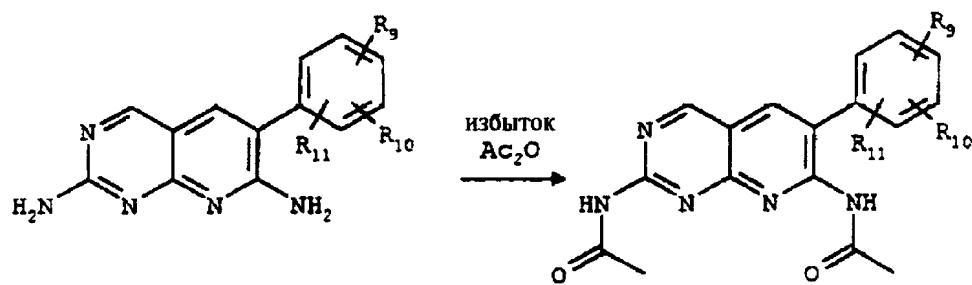


Схема III

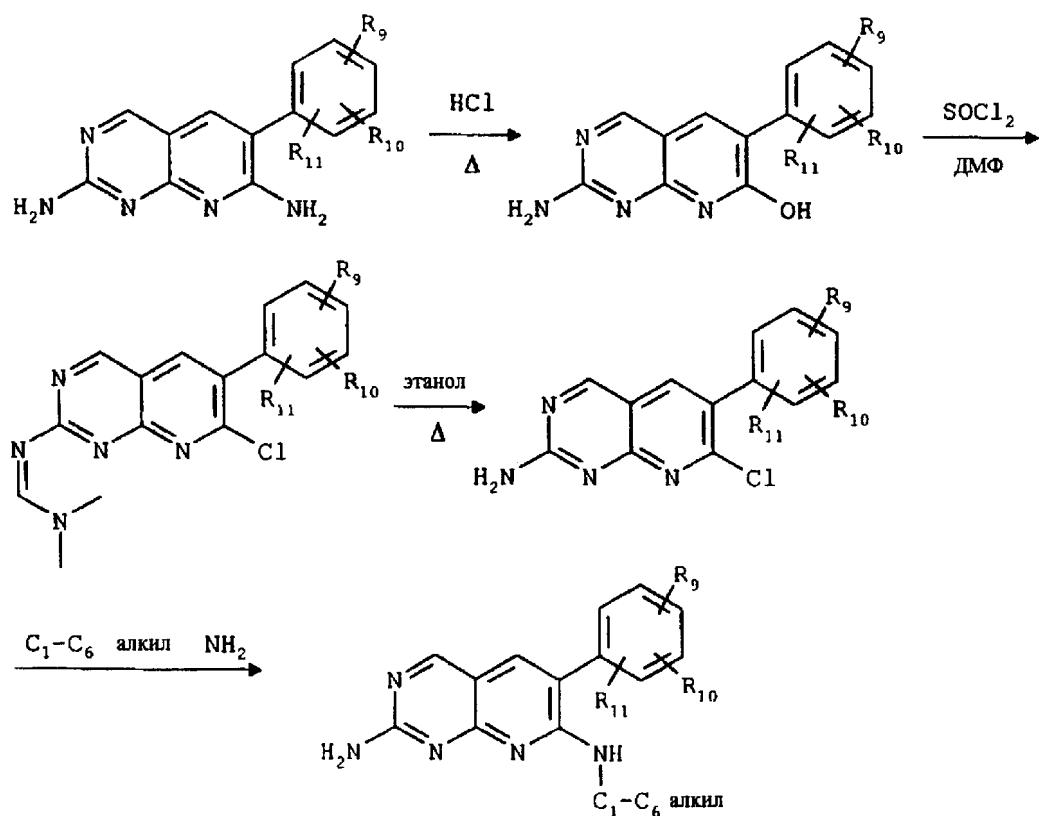


Схема IV

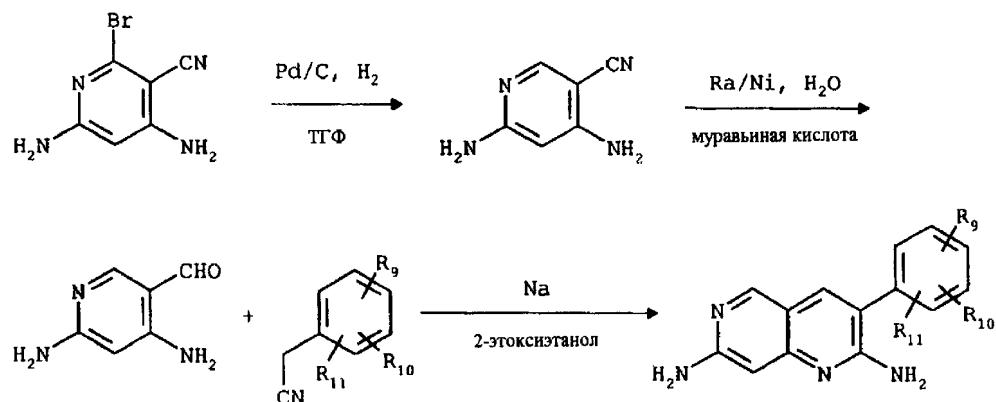


Схема V

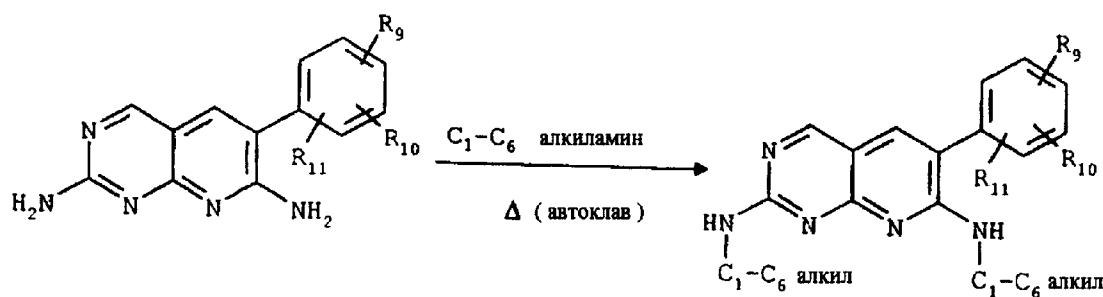


Схема VI

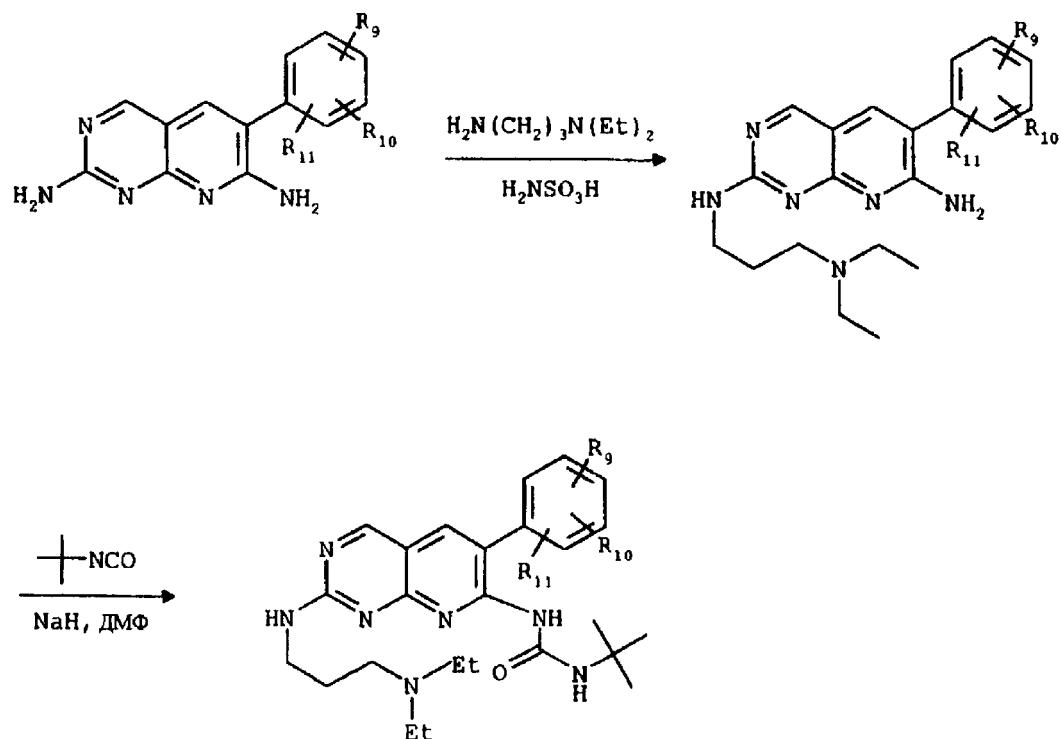


Схема VII

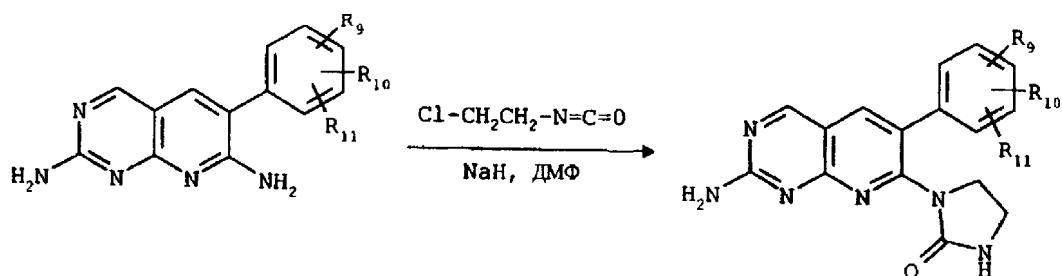


Схема VIIa

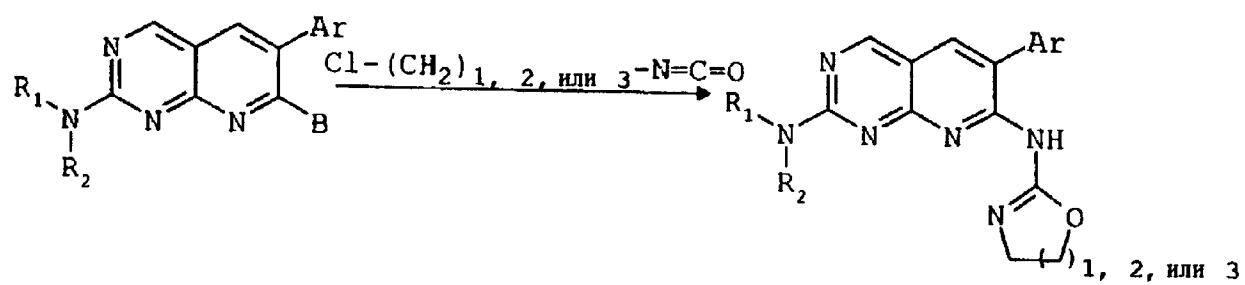


Схема VIII

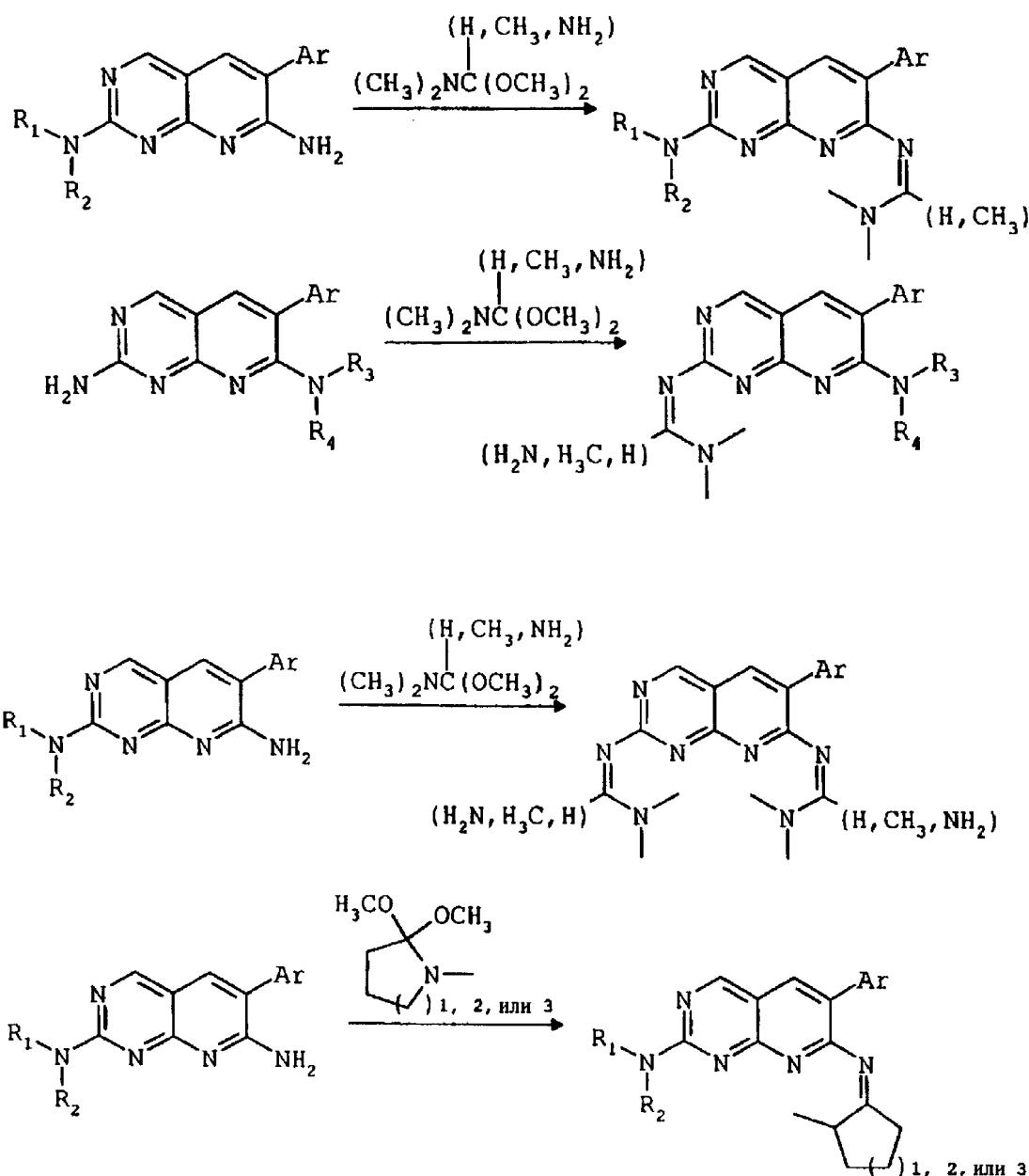


Схема IX

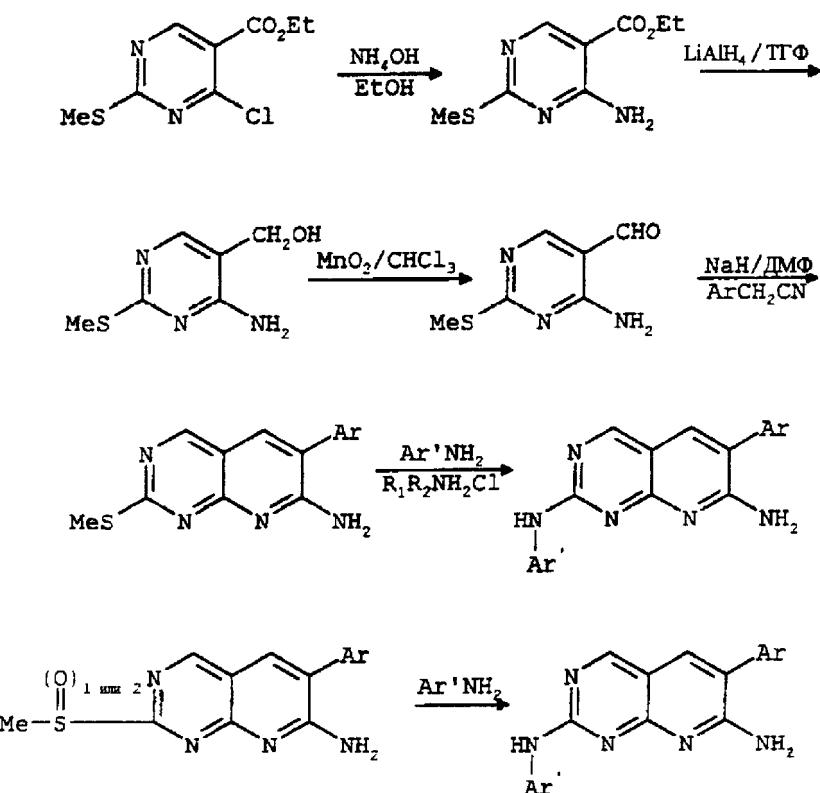
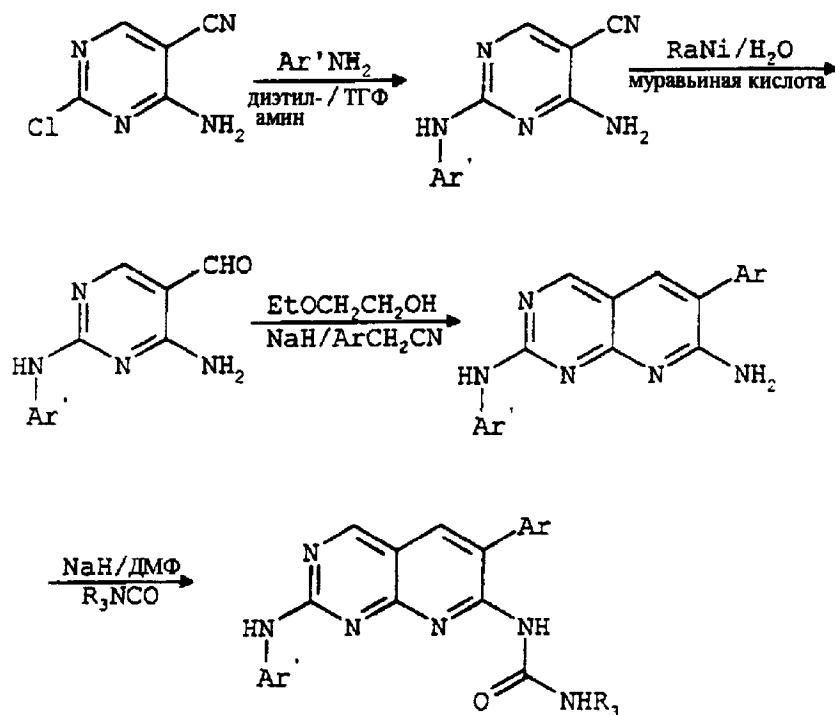
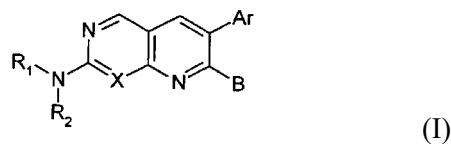


Схема X

**Формула изобретения**

1. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пириимида и -нафтиридиана общего формулы (1):

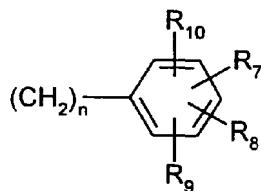


где

Х означает метиновую группу или азот;

В означает группу NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода или остаток Ar', причем алкильные группы могут быть замещены группой NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 2-8 атомами углерода, циклоалкил с 3-10 атомами углерода или группу



и каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть замещена гидроксилом или пяти- или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома, выбираемых среди азота и кислорода,

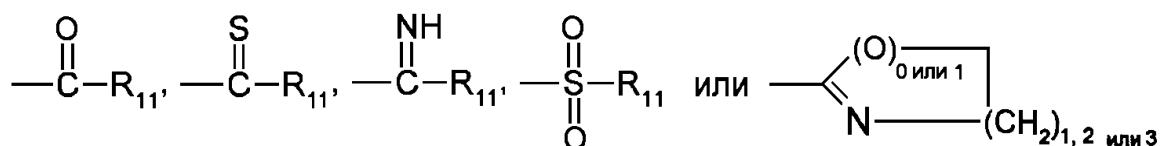
R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, независимо друг от друга, означают водород, трифторметил, галоген, алкил с 1-8 атомами углерода, алcoxил с 1-8 атомами углерода, тиоалкил с 1-8 атомами углерода,

n означает 0, 1, 2 или 3; или

R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать цикл с 3-6 атомами углерода, возможно содержащий гетероатом, выбираемый среди азота и кислорода; или

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, и R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, также могут означать группу -N=C(H,CH<sub>3</sub> или NH<sub>2</sub>) – R<sub>11</sub>, где R<sub>11</sub> имеет нижеуказанное значение, или

R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> могут означать группу, выбираемую из



где R<sub>11</sub> означает алкил с 1-8 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> имеют вышеуказанное значение, или группу NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> имеют вышеуказанное значение,

Ar и Ar' означают незамещенные или замещенные ароматические или гетероароматические группы, выбираемые из группы, состоящей из фенила, пиридила, нафтила, где заместителями являются вышеуказанные R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>;

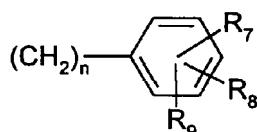
и их фармацевтически приемлемые соли, получаемые путем присоединения кислоты или основания;

при условии, что, если X означает азот, то один из радикалов R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> имеет значение, отличное от водорода, и соединение формулы (I), у которого X означает азот, Ar – 2,6-дихлорфенил, B – группа -NHCOCH<sub>3</sub> и остаток NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> – группа -NHCOCH<sub>3</sub>, исключено из притязаний.

2. Производные 6-арилпири-до[2,3-d] пирамидина и -нафтиридинина общего формулы (I) по п. 1, где

X означает метиновую группу или азот;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub>, независимо друг от друга, означают водород или алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода или группу



и каждая из алкильных групп может быть замещена пяти- или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома, выбираемых среди азота и кислорода,

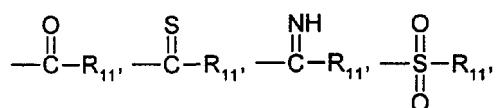
R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub>, независимо друг от друга, означают водород, трифторметил, галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, алcoxил с 1-6 атомами углерода, тиоалкил с 1-6 атомами углерода, n означает 0, 1, 2 или 3; или

R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать цикл с 3-6 атомами углерода, возможно содержащий гетероатом, выбираемый среди азота и кислорода, или

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, и

R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, также могут означать -N=C(H,CH<sub>3</sub>) или NH<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, где R<sub>11</sub> имеет вышеуказанное значение, или

R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> могут означать группу, выбираемую из



где R<sub>11</sub> означает алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, или группу NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> имеют указанное в п. 1 значение;

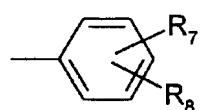
Ar означает незамещенную или замещенную ароматическую или гетероароматическую группу, выбираемую из группы, состоящей из фенила, пиридила, нафтила, где заместителями являются вышеуказанные R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub>;

и их фармацевтически приемлемые соли, получаемые путем присоединения кислоты или основания;

при условии, что, если X означает азот, то один из радикалов R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> имеет значение, отличное от водорода, и соединение, у которого X означает азот, Ar – 2,6-дихлорфенил, B – группа -NHCOCH<sub>3</sub> и остаток NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> – группа -NHCOCH<sub>3</sub>, исключено из притязаний.

3. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина и -нафтиридина общего формулы (I) по п. 1, где X означает метин.

4. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина и -нафтиридина по п. 3, где Ar означает возможно замещенное фенильное кольцо формулы:



5. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина и -нафтиридина по п. 4, где R<sub>2</sub> и R<sub>4</sub> означают водород.

6. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина и -нафтиридина по п. 5, где R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, группы



7. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина и -нафтиридина по п. 6, где R<sub>11</sub> означает алкил с 1-6 атомами углерода, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> или алкил-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> с 1-6 атомами углерода в алкильной части.

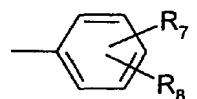
8. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина и -нафтиридина по п. 7, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>, независимо друг от друга, означают водород или алкил с 1-6 атомами углерода.

9. Производное 6-арилпиридо[2,3-d] -нафтиридина по п. 6, представляющее собой 3-о-толил-[1,6]нафтиридин-2,7-диамин.

10. Производное 6-арилпиридо[2,3-d]-нафтиридина по п. 6, представляющее собой 3-(2-хлорфенил)-[1,6]нафтиридин-2,7-диамин.

11. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина и -нафтиридина по п. 3, где Ar означает возможно замещенное гетероароматическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из пиридина и нафтила.

12. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина и -нафтиридина по п. 1, где X означает азот, а Ar означает возможно замещенное фенильное кольцо формулы:



13. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина и -нафтиридина по п. 12, где R<sub>2</sub> и R<sub>4</sub> означают водород.

14. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина и -нафтиридина по п. 13, где R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода



15. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина и -нафтиридина по п. 14, где R<sub>11</sub> означает алкил с 1-6 атомами углерода, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> или алкил-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> с 1-6 атомами углерода в алкильной части.

16. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина и -нафтиридина по п. 15, где R<sub>5</sub> означает водород, а R<sub>6</sub> означает алкил с 1-6 атомами углерода.

17. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина по п. 16, выбранные из группы, состоящей из:

1-трет.-бутил-3-[7-(3-трет.-бутилуреидо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-2-ил]мочевины;

1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевины;

1-трет.-бутил-3-[7-(3-трет.-бутилуреидо)-6-о-толилпиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]мочевины;

1-[2-амино-6-о-толил-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевины;

1-[2-амино-6-(2,6-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевины;

N<sup>7</sup>-бутил-6-фенилпиридо [2,3-d]

пиримидин-2,7-диамин;

1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевины;

N<sup>2</sup>,N<sup>7</sup>-диметил-6-фенилпиридо [2,3-d] пиримидин-2,7-диамин;

1-[2-амино-6-(2,3-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевины;

1-[2-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевины;

1-[2-амино-6-(2,6-дибромфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевины;

1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-изо-пропилмочевины;

1-[2-амино-6-фенилпиридо[2,3-d]

пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочеви-ны;

1-[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевины;

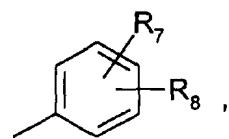
1-[2-амино-6-(3,5-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевины;

1-[2-амино-6-(2-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевины;

1-[2-амино-6-(3-метоксифенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевины; и

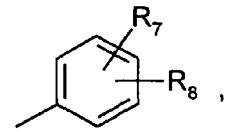
1-[2-амино-6-(2-бром-6-хлорфе-нил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочеви-ны.

18. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина общего формулы (I) по п. 1, где X означает атом азота, В – группа -NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, а Ar – группа формулы



где R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> имеют указанное в п. 1 значение.

19. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина формулы (I) по п. 1, где X означает атом азота, группа -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> означает остаток -NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, а Ar – группа



где R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> имеют указанное в п. 1 значение.

20. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина по п. 19, где R<sub>3</sub> означает COR<sub>11</sub> и R<sub>4</sub> означает водород.

21. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина и -нафтиридина по п. 20, представляющие собой:

1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламинопропиламино)-пиридо-[2,3-d] пиримидин-7-ил]мочевину;

1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диметиламинопропиламино)-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-ил]мочевину;

1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диметиламино-2,2-диметил-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину;

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламинобутиламино)-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-ил]-3-фенилмочевину;

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-ил]-3-этилмочевину;

гидрохлорид 1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо-[2,3-d] пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевины;

1-циклогексил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину;

1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дигромфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину;

1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(2-диэтиламино-этиламино)-пиридо-[2,3-d] пиримидин-7-ил]мочевину;

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(2-ди-этиламино-этиламино)-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-ил]-3-этилмочевину;

1-трет.-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-диметиламинопропил]-метиламино}-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевину;

1-трет.-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-диметиламинопропил]-метиламино}-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевину;

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо [2,3-d]-пиримидин-7-ил]-3-этилмочевину;

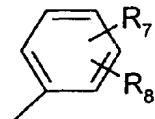
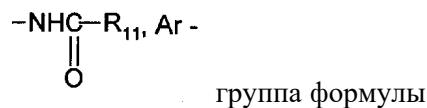
1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламино-пропиламино)-пиридо [2,3-d]-пиримидин-7-ил]-3-изопропилмоче-вину;

1-[2-(3-диметиламино-пропиламино)-6-(2,6-диметилфенил)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил]-3-этилмочевину;

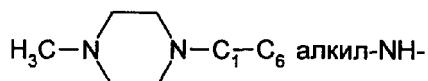
1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-ил]мочевину; и

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо [2,3-d]-пиримидин-7-ил]-3-этил-мочевину.

22. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина по п. 20, где В означает группу



а группа  $-\text{NR}_1\text{R}_2$  означает остаток формулы



где  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$  и  $\text{R}_{11}$  имеют указанное в п. 1 значение.

23. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пирамидина по п. 22, представляющие собой:

1-трет.-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)бутиламино]-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил}мочевину;

1-циклогексил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил}мочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-изо-пропилмочевину;

1-бензил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d] пирамидин-7-ил}мочевину;

1-аллил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d] пирамидин-7-ил}мочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-(3-метоксифенил)мочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-(2-метоксифенил)мочевину;

1-(4-бромфенил)-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил}мочевину;

1-(4-хлорфенил)-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d]пирамидин-7-ил}мочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-п-толилмочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-октилмочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-(4-трифторметилфенил)мочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-этил-мочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3,3-диэтилмочевину;

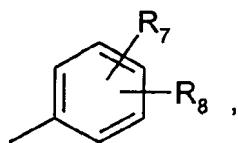
1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-нафтилин-1-ил-мочевину;

1-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо-[2,3-d] пирамидин-7-ил}-3-фенилмочевину;

1-трет.-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]-пиридо[2,3-d] пирамидин-7-ил}мочевину и

1-трет.-бутил-3-{2-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропиламино]-6-(2,3,5,6-тетраметилфенил)-пиридо[2,3-d] пирамидин-7-ил}мочевину.

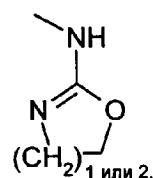
24. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина формулы (I) по п. 1, где X означает атом азота, В означает группу  $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкил}$ , а Ar – группа формулы



где R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> имеют указанное в п. 1 значение.

25. Производное 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина по п. 24, представляющие собой 6-(4-метоксифенил)-N<sup>7</sup>-метилпиридо[2,3-d] пиримидин-2,7-диамин.

26. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина формулы (I) по п. 1, где X означает атом азота, а В – группа формулы

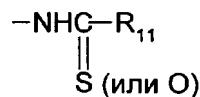


27. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина по п. 26, представляющие собой:

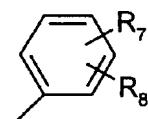
2-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]амино-4,5-дигидрооксазол; и

6-(2,6-дихлорфенил)-N<sup>2</sup>-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-N<sup>7</sup>-(5,6-дигидро-4H[1,3] оксазин-2-ил)-пиридо [2,3-d]пиримидин-2,7-диамин.

28. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина формулы (I) по п. 1, где X означает атом азота, В – группа формулы



Ar – группа формулы



где R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> имеют указанное в п. 1 значение.

29. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина по п. 28, представляющие собой:

1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-(3-морфолин-4-ил-пропил )тиомочевину;

1-бутил-3-[7-(3-бутилуреидо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]мочевину;

1-[2-амино-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-пропилмочевину;

1-трет.-бутил-3-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-морфолин-4-ил-пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину;

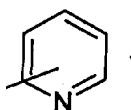
1-трет.-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил) -2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил) пропиламино]-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-ил}тиомочевину;

1-трет.-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метил-амино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевину;

1-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-диэтиламино-бутиламино)-пиридо[2,3-d] пиримидин-7-ил]-3-(3-морфолин-4-ил-пропил)тиомочевину; и

1-трет.-бутил-3-{6-(2,6-дихлорфенил)-2-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}мочевину.

30. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина формулы (I) по п. 1, где X означает атом азота, а Ar – группа формулы



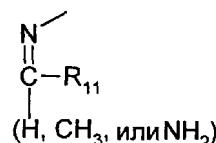
31. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина по п. 30, представляющие собой:

1-[2-амино-6-(пиридин-2-ил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

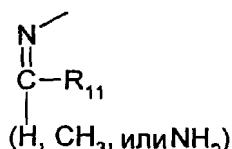
1-[2-амино-6-(пиридин-3-ил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

1-[2-амино-6-(пиридин-4-ил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину.

32. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина общей формулы (I) по п. 1, где X означает атом азота, а группа  $-NR_1R_2$  – остаток



или же В означает группу формулы



где  $\text{R}_{11}$  имеет указанное в п. 1 значение.

33. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина по п. 32, представляющие собой:

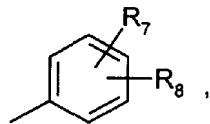
$\text{N}^{\prime\prime}\text{-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-диэтиламинопропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-N''\text{-этилгуанидин};$

$\text{N}'\text{-[6-(2,6-дихлорфенил)-2-(3-(диэтиламино)пропиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-N,N\text{-диметилформамидин};$

$\text{N}'\text{-[6-(2,6-дихлорфенил)-7-[(диметиламино)метиленамино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]-N,N\text{-диметилформамидин};$  и

$\text{N}'\text{-[7-(3-трет.-бутилуреидо)-6-(2,6-дихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]-N, N\text{-диметилформамидин}.$

34. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина общей формулы (I) по п. 1, где X означает атом азота, Ar – группа формулы



а группа  $-NR_1R_2$  представляет собой остаток

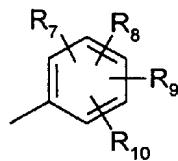


где  $\text{R}_7, \text{R}_8$  и Ar имеют указанное в п. 1 значение.

35. Производное 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина по п. 34, представляющее собой:

1-трет.-бутил-3-[[6-(2,6-дихлорфе-нил-2-фениламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]мочевину.

36. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиримидина общей формулы (I) по п. 1, где X означает атом азота, а Ar – группа формулы



где R<sub>7</sub>- R<sub>10</sub> имеют указанное в п. 1 значение.

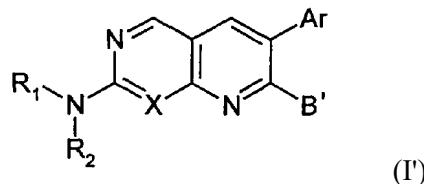
37. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиrimидина по п. 36, представляющие собой:

1-[2-амино-6-(2,3,5,6-тетраметил-фенил)-пиридо[2,3-d]пиrimидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину;

1-[2-амино-6-(2,4,6-тrimетилфенил)-пиридо[2,3-d]пиrimидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину и

1-[2-амино-6-(2,3,6-трихлорфенил)-пиридо[2,3-d]пиrimидин-7-ил]-3-трет.-бутилмочевину.

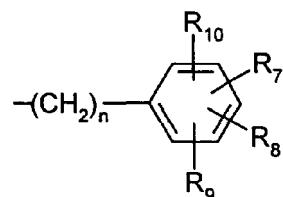
38. Производные 6-арилпиридо[2,3-d] пиrimидина и нафтиридина общей формулы (I'):



где X означает метиновую группу или азот;

B' означает галоген или гидроксил;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода или остаток, Ar', причем алкильные группы могут быть замещены группой NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 2-8 атомами углерода, циклоалкил с 3-10 атомами углерода или группу



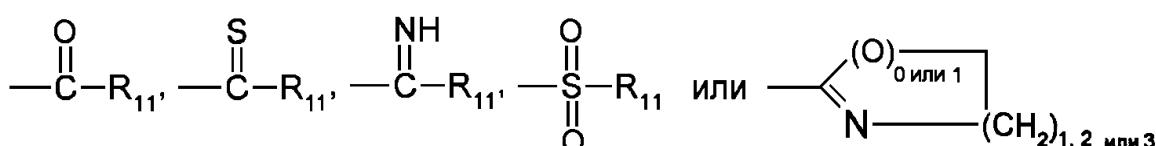
и каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть замещена гидроксилом или пяти- или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома, выбираемых среди азота и кислорода,

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, независимо друг от друга, означают водород, трифторметил, галоген, алкил с 1-8 атомами углерода, алкооксил с 1-8 атомами углерода, тиоалкил с 1-8 атомами углерода, n означает 0, 1, 2 или 3; или

R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать цикл с 3-6 атомами углерода, возможно содержащий гетероатом, выбираемый среди азота и кислорода; или

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, и

R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, также могут означать группу -N=C(H,CH<sub>3</sub> или NH)-R<sub>11</sub>, где R<sub>11</sub> имеет вышеуказанное значение, или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> могут означать группу, выбираемую из



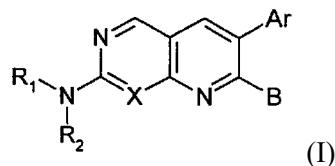
где R<sub>11</sub> означает алкил с 1-8 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> имеют вышеуказанное значение,

или группу NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> имеют вышеуказанное значение, Ar и Ar' означают незамещенные или замещенные ароматические или гетероароматические группы, выбираемые из

группы, состоящей из фенила, пиридила, нафтила, где заместителями являются вышеуказанные R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>;

и их фармацевтически приемлемые соли, получаемые путем присоединения кислоты или основания, представляющие собой промежуточные продукты для получения соединений формулы (I) по п. 1.

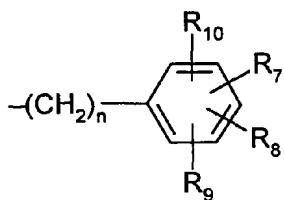
39. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим действием клеточной пролиферации, вызываемой протеиновой тирозинкиназой, содержащая активное вещество и, по меньшей мере, один фармацевтический приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит соединение общей формулы (I)



где X означает метиновую группу или азот;

B означает NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

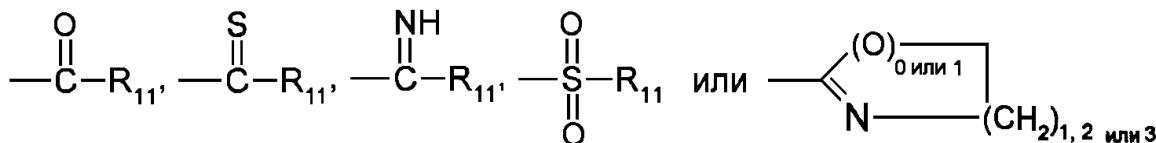
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода или остаток, Ar', причем алкильные группы могут быть замещены группой NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 2-8 атомами углерода, циклоалкил с 3-10 атомами углерода или группу



и каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть замещена гидроксилом или пяти- или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома, выбираемых среди азота и кислорода,

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, независимо друг от друга, означают водород, трифторметил, галоген, алкил с 1-8 атомами углерода, алcoxил с 1-8 атомами углерода, тиоалкил с 1-8 атомами углерода, n означает 0, 1, 2 или 3; или

R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать цикл с 3-6 атомами углерода, возможно содержащий гетероатом, выбираемый среди азота и кислорода; или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе в атомом азота, с которым они связаны, и R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, также могут означать группу -N=C(H,CH<sub>3</sub> или NH<sub>2</sub>)-R<sub>11</sub>, где R<sub>11</sub> имеет нижеуказанное значение, или R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> могут означать группу, выбираемую из



где R<sub>11</sub> означает алкил с 1-8 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> имеют вышеуказанное значение,

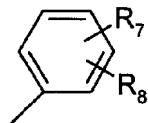
или группу NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> имеют вышеуказанное значение, Ar и Ar' означают незамещенные или замещенные ароматические или гетероароматические группы, выбираемые из группы, состоящей из фенила, пиридила, нафтила, где заместителями являются вышеуказанные R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>;

при условии, что, если X означает азот, то один из радикалов R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> имеет значение, отличное от водорода, и соединение формулы (I), у которого X означает азот, Ar – 2,6-дихлорфенил, B – группа -NHCOCH<sub>3</sub> и остаток NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-группа -NHCOCH<sub>3</sub>, исключено из притязаний, или его

фармацевтически при-емлемую соль, получаемую путем присоединения кислоты или основания, в эффективном количестве.

40. Композиция по п. 39, отличающаяся тем, что она содержит соединение формулы (I), где X означает метин.

41. Композиция по п. 39, отличающаяся тем, что она содержит соединение формулы (I), где Ar означает возможно замещенное фенильное кольцо формулы



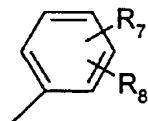
42. Композиция по п. 41, отличающаяся тем, что она содержит соединение формулы (I), где R<sub>2</sub> и R<sub>4</sub> означают водород, а R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода



где R<sub>11</sub> означает алкил с 1-6 атомами углерода или -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

43. Композиция по п. 39, отличающаяся тем, что она содержит соединение формулы (I), где X означает азот.

44. Композиция по п. 43, отличающаяся тем, что она содержит соединение формулы (I), где Ar означает возможно замещенное фенильное кольцо формулы



45. Композиция по п. 44, отличающаяся тем, что она содержит соединение формулы (I), где R<sub>2</sub> и R<sub>4</sub> означают водород, а R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub>, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода,



где R<sub>11</sub> означает алкил с 1-6 атомами углерода или -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

46. Способ ингибирования клеточной пролиферации, вызываемой протеиновой тирозин-киназой, путем введения пациенту активного вещества, отличающейся тем, что пациенту вводят эффективное количество соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

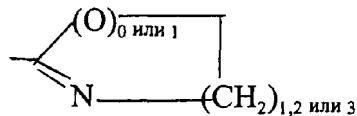
Разноска приоритетов по пунктам формулы:

Пункты 1-46 для соединений формулы (I), где

а) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> независимо друг от друга означают остаток Ar', представляющий собой фенил, пиридин и нафтил, незамещенные или замещенные радикалами R<sub>7</sub>-R<sub>10</sub>, или

б) R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, и R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> вместе с атомом азота, с которым они связаны, означают группу -N=C(H,CH<sub>3</sub> или NH<sub>2</sub>)-R<sub>11</sub>, или

в) R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> означают остаток:



а значения X, B, A имеют значения, указанные в п. 1 формулы, фармацевтической композиции на их основе и способа ингибиования клеточной пролиферации с их использованием – приоритет 14.11.1994;

пункты 1-46 для соединений формулы (I), где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> и остаток Ar' имеют значения, указанные в п.1 формулы, кроме указанных выше, а значения X, B, A имеют значения, указанные в п. 1 формулы, фармацевтической композиции на их основе и способа ингибиования клеточной пролиферации – приоритет 06.11.1995.

Составитель описания  
Ответственный за выпуск

Солобаева Э.А.  
Арипов С.К.

---

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03