



(19) **UA** (11) **82 563** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200604615, 22.09.2004

(24) Дата начала действия патента: 25.04.2008

(30) Приоритет: 02.10.2003 ES P200302275

(46) Дата публикации: 25.04.2008_{A61K} 31/506

20060101CFI20070115RHUA	A61P	11/06
20060101ALI20070115RHUA	C07D	401/14
20060101ALI20070115RHUA	C07D	405/14
20060101ALI20070115RHUA	C07D	409/14
20060101ALI20070115RHUA	C07D	471/04
20060101ALI20070115RHUA		

(86) Заявка PCT:
PCT/EP2004/010644, 20040922

(72) Изобретатель:

Видаль Хуан Бернат, ES,
Эстеve Триас Кристина, ES

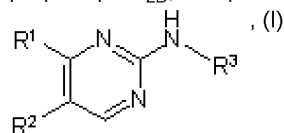
(73) Патентовладелец:

АЛМИРАЛЛ ПРОДЕСФАРМА, С.А., ES

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИН-2-АМИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ КАК АНТАГОНИСТОВ АДЕНОЗИНОВОГО РЕЦЕПТОРА A2B

(57) Реферат:

В заявке описаны новые активные и селективные антагонисты аденозинового рецептора A_{2B}, которые имеют общую формулу (I)



способы их получения; фармацевтические

композиции, содержащие эти соединения, и их применение для лечения.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2008, N 8, 25.04.2008. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **82 563** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200604615, 22.09.2004

(24) Effective date for property rights: 25.04.2008

(30) Priority: 02.10.2003 ES P200302275

(46) Publication date: 25.04.2008_{A61K} 31/506

20060101CFI20070115RHUA	A61P	11/06
20060101ALI20070115RHUA	C07D	401/14
20060101ALI20070115RHUA	C07D	405/14
20060101ALI20070115RHUA	C07D	409/14
20060101ALI20070115RHUA	C07D	471/04
20060101ALI20070115RHUA		

(86) PCT application:
PCT/EP2004/010644, 20040922

(72) Inventor:

Vidal Juan Bernat, ES,
Esteve Trias Kristina, ES

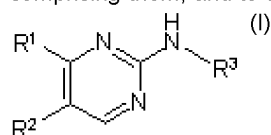
(73) Proprietor:

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A., ES

(54) PYRIMIDINE-2-AMINE DERIVATIVES AS SELECTIVE ANTAGONISTS OF A_{2B} ADENOSINE RECEPTOR

(57) Abstract:

This invention is directed to new potent and selective antagonists of the A_{2B} adenosine receptor having the general formula (I) to processes for their preparation; to pharmaceutical compositions comprising them; and to their use in therapy.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 8, 25.04.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **82 563** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200604615, 22.09.2004

(24) Дата набуття чинності: 25.04.2008

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 02.10.2003 ES P200302275

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 25.04.2008^{A61K} 31/506
20060101CFI20070115RHUA ^{A61P} 11/06
20060101ALI20070115RHUA ^{C07D} 401/14
20060101ALI20070115RHUA ^{C07D} 405/14
20060101ALI20070115RHUA ^{C07D} 409/14
20060101ALI20070115RHUA ^{C07D} 471/04
20060101ALI20070115RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/EP2004/010644, 20040922

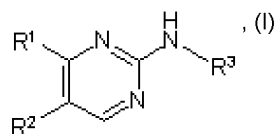
(72) Винахідник(и):
Відаль Хуан Бернат, ES,
Естеве Тріас Крістіна, ES

(73) Власник(и):
АЛМІРАЛЛ ПРОДЕСФАРМА, С.А., ES

(54) ПОХІДНІ ПІРИМІДИН-2-АМІНУ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК АНТАГОНІСТІВ АДЕНОЗИНОВОГО РЕЦЕПТОРА A_{2B}

(57) Реферат:

У заявці описані нові активні й селективні антагоністи аденозинового рецептора A_{2B}, які мають загальну формулу (I)



способи їх одержання; фармацевтичні композиції, які їх містять; та їх застосування при лікуванні.

Опис винаходу

Даний винахід стосується нових антагоністів аденозинового рецептора A_{2B} . Ці сполуки застосовні для лікування, попередження або пригнічення захворювань і порушень, для яких відомо, що їх перебіг поліпшується при антагоністичному впливі на аденозиновий рецептор A_{2B} , таких як астма, алергічні захворювання, запалення, атеросклероз, гіпертензія, порушення шлунково-кишкового тракту, порушення, зв'язані із проліферацією клітин, цукровий діабет й аутоімунні захворювання.

Аденозин регулює різні психологічні функції за допомогою специфічних рецепторів клітинних мембран, які належать до групи рецепторів, зв'язаних з G-білком. Виявлено й класифіковані чотири різні аденозинові рецептори: A_1 , A_{2A} , A_{2B} й A_3 .

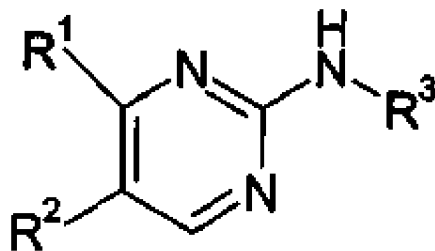
Підтип A_{2B} аденозинового рецептора [див. Feoktistov, L, Biaggioni, I. Pharmacol. Rev. 1997, 49, 381-402] виявлений у різних тканинах людини й морських організмів і він бере участь у регуляції тонуусу судин, росту гладеньких м'язів, ангіогенезі, виробленні глюкози печінкою, перистальтиці, секреції кишечника й дегрануляції мастоцитів.

Внаслідок фізіологічних ефектів, опосередковуваних активацією аденозинового рецептора, недавно розкриті декілька антагоністів рецептора A_{2B} , призначених для лікування або попередження астми, звуження бронхів, алергічних захворювань, гіпертензії, атеросклерозу, реперфузійного ураження, ішемії міокарда, ретинопатії, запалення, порушень шлунково-кишкового тракту, порушень, зв'язаних із проліферацією клітин та/або цукрового діабету. [Див., наприклад, WO03/063800, WO03/042214, WO 03/035639, WO02/42298, EP 1283056, WO 01/16134, WO 01/02400, WO01/60350 або WO 00/73307].

Відповідно до винаходу зараз виявлено, що деякі похідні піримідин-2-аміну є новими активними й селективними антагоністами аденозинового рецептора A_{2B} і тому можуть застосовуватися для лікування або попередження цих захворювань.

Іншими об'єктами даного винаходу є спосіб одержання вказаних сполук; фармацевтичні композиції, які включають ефективну кількість вказаних сполук; застосування сполук для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування патологічних станів або захворювань, перебіг яких поліпшується при антагоністичному впливі на аденозиновий рецептор A_{2B} ; і способи лікування патологічних станів або захворювань, перебіг яких поліпшується при антагоністичному впливі на аденозиновий рецептор A_{2B} , які включають введення сполук, запропонованих у даному винаході, суб'єктові, який потребує лікування.

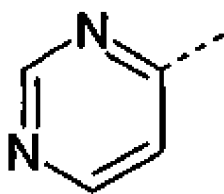
Таким чином, даний винахід стосується нових похідних піримідин-2-аміну формули (I)



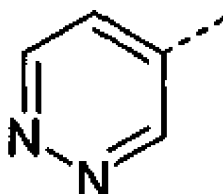
(I)

R^1 означає моноциклічну або поліциклічну арильну або гетероарильну групу, яка необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', де R' , R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілну групу або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу;

R^2 означає моноциклічну N-вмісну гетероарильну групу, вибрану із груп формул (IIa) або (IIb):



(IIa)



(IIb)

групи формули (IIa) і (IIb) необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілну групу або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу;

R³ означає моноциклічну або поліциклічну гетероарильну групу, яка необов'язково містить 1,2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілну групу або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу; або їх N-оксидів або фармацевтично прийнятних солей.

При використанні в даному винаході термін нижчий алкіл включає необов'язково заміщені лінійні або розгалужені радикали, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю. Замісники в вказаних алкільних групах вибрані із групи, яка включає атоми галогенів і гідроксигрупи.

Приклади включають металільний, етильний, н-пропільний, ізопропільний, н-бутильний, втор-бутильний і трет-бутильний, н-пентильний, 1-метилбутильний, 2-метилбутильний, ізопентильний, 1-етилпропільний, 1,1-диметилпропільний, 1,2-диметилпропільний, н-гексильний, 1-етилбутильний, 2-етилбутильний, 1,1-диметилбутильний, 1,2-диметилбутильний, 1,3-диметилбутильний, 2,2-диметилбутильний, 2,3-диметилбутильний, 2-метилпентильний, 3-метилпентильний й ізогексильний радикали.

При використанні в даному винаході термін нижча алкоксигрупа включає необов'язково заміщені лінійні або розгалужені радикали, які містять оксигрупу, кожний з яких включає алкільні фрагменти, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю. Замісники в вказаних алкоксильних групах вибрані із групи, яка включає атоми галогенів і гідроксигрупи.

Переважні алкоксильні радикали включають метоксильний, етоксильний, н-пропоксильний, ізопропоксильний, н-бутоксильний, втор-бутоксильний, трет-бутоксильний, трифторметоксильний, дифторметоксильний, гідроксиметоксильний, 2-гідроксиетоксильний й 2-гідроксипропоксильний.

При використанні в даному винаході термін нижча алкілтіогрупа включає радикали, які містять необов'язково заміщені лінійні або розгалужені алкільні радикали, які містять від 1 до 8, переважно - від 1 до 6 і більш переважно - від 1 до 4 атомів вуглецю. Замісники в вказаних алкілтіогрупах вибрані із групи, яка включає атоми галогенів і гідроксигрупи.

Переважні необов'язково заміщені алкілтіольні радикали включають метилтіольний, етилтіольний, н-пропілтіольний, ізопропілтіольний, н-бутилтіольний, втор-бутилтіольний, трет-бутилтіольний, трифторметилтіольний, дифторметилтіольний, гідроксиметилтіольний, 2-гідроксиетилтіольний й 2-гідроксипропілтіольний.

При використанні в даному винаході термін циклічна група включає, якщо не вказане інше, карбоциклічні й гетероциклічні радикали. Циклічні радикали можуть містити одну або більшу кількість кілець. Карбоциклічні радикали можуть бути ароматичними або аліциклічними, наприклад, циклоалкільні радикали. Гетероциклічні радикали також включають гетероарильні радикали.

При використанні в даному винаході термін ароматична група звичайно включає 5- - 14-членну ароматичну кільцеву систему, таку як 5- або 6-членне кільце, яка може містити одну або більшу кількість гетероатомів, вибраних із групи, яка включає O, S й N. За відсутності в радикалі гетероатомів його називають арильним радикалом, а якщо міститься принаймні один гетероатом, його називають гетероарильним радикалом. Ароматичний радикал може бути моноциклічним або поліциклічним, таким як феніл або нафтил. Якщо ароматичний радикал або фрагмент містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники можуть бути однаковими або різними.

При використанні в даному винаході термін арильний радикал звичайно включає C₅-C₁₄-моноциклічний або поліциклічний арильний радикал, такий як феніл або нафтил, антраніл або фенантрин. Феніл є переважним. Якщо арильний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники можуть бути однаковими або різними.

При використанні в даному винаході термін гетероарильний радикал звичайно включає 5- - 14-членну кільцеву систему, яка включає принаймні одне гетероароматичне кільце й містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S й N. Гетероарильний радикал може включати одне кільце або два або більшу кількість конденсованих кілець, причому принаймні одне кільце містить гетероатом.

Приклади включають піридинільний, піразинільний, піримідинільний, піридазинільний, фурильний, оксадіазолільний, оксазолільний, імідазолільний, тіазолільний, тіадіазолільний, тієнільний, піролільний, піридинільний, бензотіазолільний, індолільний, індазолільний, пуринільний, хінолільний, ізохінолільний, фталазинільний, нафтиридинільний, хіноксалінільний, хіназолінільний, хінолізинільний, цинолінільний, триазолільний, індолізинільний, індолінільний, ізоіндолінільний, ізоіндолільний, імідазолінільний, птеридинільний і піразолільний радикали. Піридинільний, тієнільний, фуранільний, піридазинільний, піримідинільний і хінолільний радикали є переважними.

Якщо гетероарильний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники можуть бути однаковими або різними.

При використанні в даному винаході деякі атоми, радикали, фрагменти, ланцюги або цикли, які містяться в загальних структурах, запропонованих у даному винаході, є "необов'язково заміщеними". Це означає, що такі атоми, радикали, фрагменти, ланцюги або цикли можуть бути або незаміщеними або в будь-якому положенні заміщеними одним або більшою кількістю, наприклад, 1, 2, 3 або 4 замісниками, так що атоми водню, зв'язані з незаміщеними атомами, радикалами, фрагментами, ланцюгами або циклами, заміщені хімічно прийнятними атомами, радикалами, фрагментами, ланцюгами або циклами. Якщо міститься два або більша кількість замісників, то всі замісники можуть бути однаковими або різними.

При використанні в даному винаході термін атом галогену включає атоми хлору, фтору, броміду або йоду, звичайно - атоми хлору, фтору або броміду, найбільше переважно - хлору або фтору. Термін галоген при використанні як приставка має такі ж значення.

При використанні в даному винаході термін фармацевтично прийнятна сіль включає солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою. Фармацевтично прийнятні кислоти включають неорганічні кислоти, наприклад, хлористоводневу, сірчану, фосфорну, дифосфорну, бромистоводневу, йодистоводневу й азотну, і органічні кислоти, наприклад, лимонну, фумарову, малеїнову, яблучну, мигдалеву, аскорбінову, щавлеву, янтарну, виннокислоту, бензойну, оцтову, метансульфонову, етансульфонову, бензолсульфонову й п-толуолсульфонову кислоту. Фармацевтично прийнятні основи включають гідроксиди лужних металів (наприклад, натрію й калію) і лужноземельних металів (наприклад, кальцію й магнію) і органічні основи, наприклад, алкіламіни, арилалкіламіни й гетероциклічні аміни.

Інші переважні солі, запропоновані в даному винаході, являють собою четвертинні амонієві сполуки, у яких еквівалент аніону (X-) зв'язаний з позитивним зарядом атома N. X- може бути аніоном різних неорганічних кислот, таким як хлорид, бромід, йодид, сульфат, нітрат, фосфат, або аніоном органічної кислоти, таким як, наприклад, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, трифторацетат, метансульфонат і п-толуолсульфонат. Переважно, якщо X- означає аніон, вибраний із групи, яка включає хлорид, бромід, йодид, сульфат, нітрат, ацетат, малеат, оксалат, сукцинат і трифторацетат. Більш переважно, якщо X- означає хлорид, бромід, трифторацетат або метансульфонат.

При використанні в даному винаході N-оксид утворюється із третинних основних амінів або імінів, які містяться в молекулі, з використанням звичайного окисного реагенту.

Переважними сполуками, запропонованими в даному винаході, є такі, у яких R² означає піримідинільну або піридазинільну групу, яка необов'язково може містити 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілну групу або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу.

Іншими переважними сполуками є такі, у яких R² означає піримідинільну або піридазинільну групу, яка необов'язково може містити як замісник лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу. Більш переважно, якщо R² означає групу, вибрану із групи, яка включає піримідин-4-іл, 2-метилпіримідин-4-іл і піридазин-4-іл.

Також переважними є сполуки, у яких R³ означає або моноциклічну або поліциклічну гетероарильну групу, яка включає азотвмісне шестичленне кільце, або моноциклічну п'ятичленну гетероарильну групу, яка не містить азот у кільцевій структурі, гетероарильні групи необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілну групу або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу.

Іншими переважними сполуками, запропонованими в даному винаході, є такі, у яких R³ означає моноциклічну або поліциклічну гетероарильну групу, яка включає азотвмісне шестичленне кільце, гетероарильні групи необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілну групу або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу.

Ще більш переважно, якщо в сполуках, запропонованих у даному винаході, R³ означає залишок, вибраний із групи, яка включає піридин, піримідин, піридазин, ізохінолін, хінолін, нафтиридин, піридин-2(1H)-он, фуран і тіофен, кожна з яких необов'язково містить 1,2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')C(O)NR'R'', де R', R'' і R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілну групу або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють

циклічну групу.

У ще більш переважному варіанті здійснення R^3 вибраний із групи, яка включає піридин, піримідин, піридазин, ізохінолін, хінолін, нафтиридин і піридин-2(1H)-он, кожний з яких необов'язково містить замісник, вибраний із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу й ціаногрупу.

Більш переважно, якщо R^3 означає групу, вибрану із групи, яка включає піридин і піридин-2(1H)-он, кожний з яких необов'язково містить замісник, вибраний із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу й ціаногрупу.

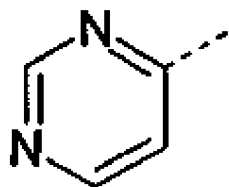
Ще більш переважно, якщо R^3 означає групу, вибрану із групи, яка включає 1-оксидопіридин-3-іл, піримідин-5-іл, 5-метоксипіридин-3-іл, 6-метилпіридин-3-іл, піразин-2-іл, 5-ціанопіридин-3-іл, 1-оксидопіримідин-5-іл, 2-(метилтіо)піримідин-4-іл, 6-(бензилокси)піридин-3-іл, 6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл, 1,6-нафтиридин-8-іл, ізохінолін-4-іл, хінолін-3-іл, піридин-3-іл, 6-метоксипіридин-3-іл, піридин-2-іл, 6-фторпіридин-3-іл, 4-метилпіридин-3-іл і піридазин-4-іл. Ще більш переважно, якщо R^3 означає групу, вибрану із групи, яка включає піридин-3-іл, 6-метоксипіридин-3-іл, піридин-2-іл, 6-фторпіридин-3-іл, 4-метилпіридин-3-іл і піридазин-4-іл.

Найбільш переважно, якщо R^1 означає групу, вибрану із групи, яка включає феніл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, тієн-2-іл, тієн-3-іл, піридин-2-іл, піридин-3-іл і піридин-4-іл, кожний з яких необов'язково містить 1,2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкільну групу або R' і R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу. Більш переважно, якщо R^1 означає групу, вибрану із групи, яка включає феніл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, тієн-2-іл, кожний з яких необов'язково заміщений атомом галогену.

Ще більш переважно, якщо R^1 означає групу, вибрану із групи, яка включає фуран-2-іл, тієн-2-іл й 3-фторфеніл, і найбільше переважно, якщо вона обрана із групи, яка включає незаміщений фуран-2-іл і незаміщений фуран тієн-2-іл.

Переважними сполуками, запропонованими в даному винаході, є такі, у яких R^2 означає піримідинільну або піридазинільну групу, яка необов'язково може містити 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкільну групу, або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу.

Звичайно R^2 означає моноциклічну гетероарильну групу формули (IIa):



(IIa)

гетероарильна група формули (IIa) необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкільну групу або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу й де R^3 означає піридинову групу, яка необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкільну групу або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу.

Також переважними сполуками, запропонованими в даному винаході, є такі, у яких R^2 означає піримідинільну або піридазинільну групу, яка необов'язково може містити як замісник лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу. Найбільш переважною є сполука, у якій R^2 означає незаміщену піримідин-4-ільну або незаміщену піридазин-4-ільну групу.

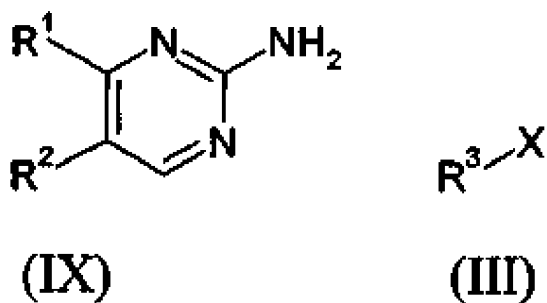
Особливо переважними сполуками, запропонованими в даному винаході, є такі, у яких R^1 означає групу, вибрану із групи, яка включає феніл, фуран-2-іл, фуран-3-іл і тієн-2-іл, кожний з яких необов'язково заміщений атомом галогену, R^2 означає піримідинільну або піридазинільну групу, яка необов'язково може містити як замісник лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу й де R^3 вибраний із групи, яка включає піридин, піримідин, піридазин, ізохінолін, хінолін, нафтиридин і піридин-2(1H)-он, кожний з яких необов'язково містить замісник, вибраний із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу й ціаногрупу, а також їх фармацевтично прийнятні солі й N-оксиди.

Ще більш переважними є сполуки, у яких R^1 означає групу, вибрану із групи, яка включає незаміщений фуран-2-іл і незаміщений тієн-2-іл, R^2 означає незаміщений піримідин-4-іл або незаміщений піридазин-4-іл і де R^3 вибраний із групи, яка включає піридин, піримідин, піридазин, ізохінолін, хінолін, нафтиридин і піридин-2(1H)-он, кожний з яких необов'язково містить замісник, вибраний із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу й ціаногрупу а також їх фармацевтично прийнятні солі й N-оксиди.

Конкретні окремі сполуки, запропоновані в даному винаході, включають:

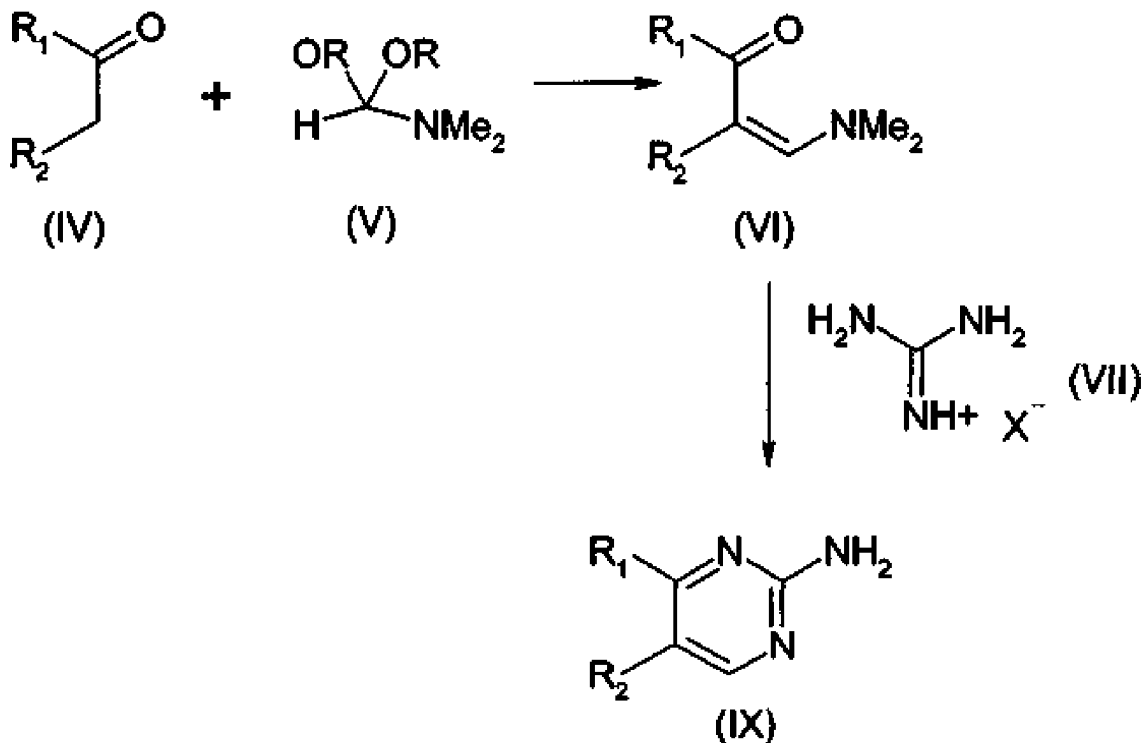
- 4'-(2-фурил)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-(6-метоксипіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-піридин-2-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - N-(6-фторпіридин-3-іл)-4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-(4-метилпіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - N-піридин-3-іл-4'-тієн-2-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(3-фторфеніл)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(3-фторфеніл)-N-(6-метоксипіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-(метилтіо)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(3-фторфеніл)-2-(метилтіо)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4-(2-фурил)-5-піридазин-4-іл-N-піридин-3-ілпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-(1-оксидопіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-піримідин-5-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-(5-метоксипіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-(6-метилпіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-піразин-2-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 5-[[4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-іл]аміно]нікотинонітрил
 - 4'-(2-фурил)-N-(1-оксидопіримідин-5-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-[2-(метилтіо)піримідин-4-іл]-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - N-[6-(бензилокси)піридин-3-іл]-4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 5-[[4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-іл]аміно]піридин-2(1H)-он
 - 4'-(2-фурил)-N-1,6-нафтиридин-8-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-ізохінолін-4-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-хінолін-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(3-фурил)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(3-фурил)-N-піримідин-5-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - N-піримідин-5-іл-4'-(2-тієніл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - N-(1-оксидопіридин-3-іл)-4'-(2-тієніл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 5-піридазин-4-іл-M-піридин-3-іл-4-(2-тієніл)піримідин-2'-амін
 - 4-(2-фурил)-5-піридазин-4-іл-N-піримідин-5-ілпіримідин-2'-амін.
- Особливий інтерес представляють:
- 4'-(2-фурил)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-(6-метоксипіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - N-(6-фторпіридин-3-іл)-4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - N-піридин-3-іл-4'-тієн-2-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4-(2-фурил)-5-півдазин-4-іл-N-піридин-3-ілпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-(1-оксидопіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 4'-(2-фурил)-N-піримідин-5-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін
 - 5-[[4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-іл]аміно]піридин-2(1H)-он.

Відповідно до іншої особливості даного винаходу, сполуки загальної формули (I) одержують за реакцією сполучення сполуки формули (IX), у якій R^1 й R^2 є такими, як визначено вище в даному винаході, зі сполукою формули (III), у якій R^3 є таким, як визначено вище в даному винаході, і X означає галоген, переважно - бром, йод або хлор.



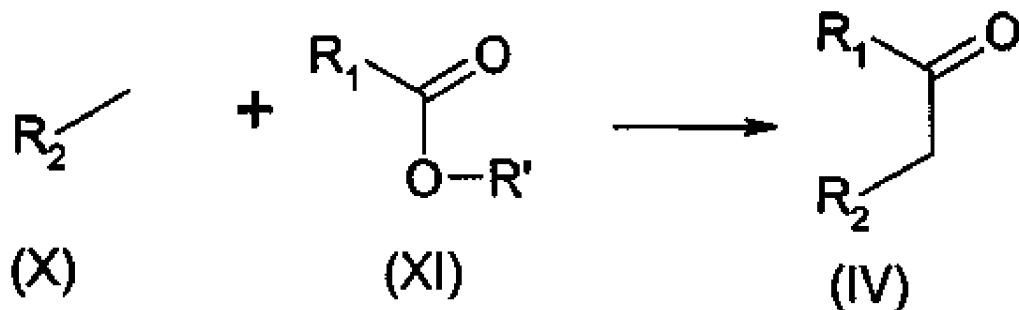
Реакцію проводять із використанням паладієвого та/або мідного каталізатора за загальними методиками арилування амінів [див. публікації Yin, J. et al. Org. Lett. 2002,4(20), 3481 й Buchwald S. L. et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 724, 7421].

Проміжні сполуки формули (IX) можна одержати за реакцією відповідного похідного етанону (IV) у дві стадії.



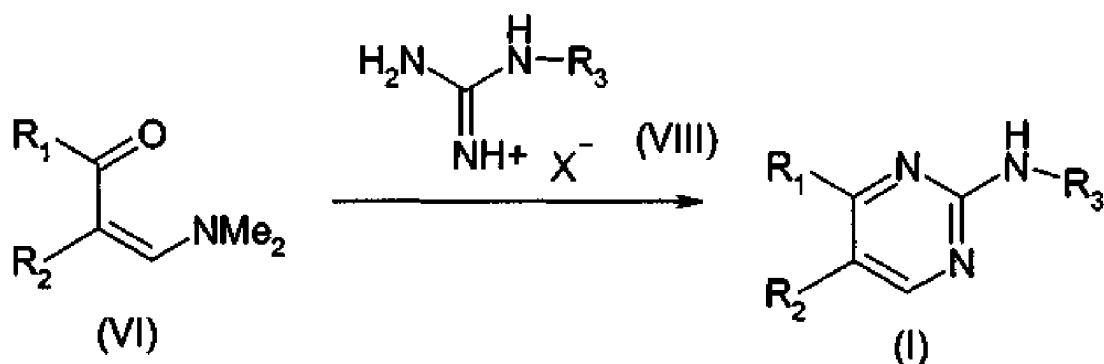
Спочатку сполуку формули (IV) вводять у реакцію з діалкілацеталем формули (V) (переважно - диметилацеталем) у нерозбавленому диметилформаміді при кімнатній температурі. Потім відповідне диметиламінопропенонове похідне формули (VI) вводять у реакцію з гуанідином, який знаходиться у вигляді солі (VII), наприклад, гідрогалогенідом або карбонатом, в органічному розчиннику, переважно - полярному апротонному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, діоксан, ацетон або тетрагідрофуран, у присутності основи, такої як карбонат калію, і при температурі від 15 до 110°C й одержують сполуку формули (IX).

Проміжні сполуки формули (IV) можна одержати за реакцією метилзаміщеного гетероароматичного кільця (X) з ароматичним або гетероароматичним ефіром карбонової кислоти (переважно - метиловим або етиловим ефіром) (XI), як це показано на представленій нижче схемі.



Реакцію проводять в органічному розчиннику, переважно - полярному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, у присутності основи, такої як біс(триметилсиліл)амід літію, і при температурі від -70 до 50°C й одержують сполуку формули (IV).

Альтернативно, сполуки загальної формули (I) можна одержати шляхом конденсації відповідного диметиламінопропенонового похідного формули (VI) із заміщеними гуанідинами загальної формули (VIII) за схемою:



Гуанідини загальної формули (VIII) одержують за методиками, які самі по собі відомі [див., наприклад, Barber, C.G. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 72, 181-184].

Якщо групи від R¹ до R³ здатні вступати в хімічну реакцію при описаних вище в даному винаході умовах проведення реакцій або несумісні із вказаними реакціями, то легко можна використовувати альтернативні реакції із застосуванням методик синтетичної органічної хімії, наприклад, для захисту функціональних груп і проведеного на закінчення видалення захисних груп.

Похідні піримідин-2-аміну формули (I) за методиками, які самі по собі відомі, можна перетворити у фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди. Переважними солями є молекулярні солі з кислотами, одержуваними шляхом обробки органічними або неорганічними кислотами, такими як фумарова, виннокислота, янтарна або хлористоводнева кислота. Крім того, похідні піримідин-2-аміну формули (I), у яких міститься кислотна група, можна перетворити у фармацевтично прийнятні солі за реакцією з гідроксидом лужного металу або органічною основою, такою як гідроксид натрію або калію. Молекулярні шари, які утворилися таким чином, з кислотами або основами можуть замінятися підходящими фармацевтично прийнятними протиіонами за методиками, які самі по собі відомі.

Радіолігандний аналіз конкурентного зв'язування аденозинового рецептора підтипу 1

Клітини CHO-K1, які експресують рекомбінантні рецептори A₁ людини, придбані у фірми Euroscreen (Belgium). Для приготування мембран клітини збирали із планшетів з культурами тканини з використанням скребка для клітин, повторно суспендували в 10-15мл буфера для гомогенізації (Tris-HCl [Tris=трис(гідроксиметиламінометан)] 15мМ рН 7,5, MgCl₂ 2мМ, ЕДТК (етилендіамінтетраоцтова кислота) 0,3мМ, ЕГТО (етиленглікольтетраоцтова кислота) 1мМ), гомогенізували й центрифугували при 40000g протягом 25хв. Отриманий осад після центрифугування повторно суспендували в тому ж буфері й повторно центрифугували протягом 25хв. На закінчення осад після центрифугування повторно суспендували в 500мкл буфера для зберігання (Tris-HCl 7,5мМ рН 7,5, MgCl₂ 12,5мМ, ЕДТК 0,3мМ, ЕГТО 1мМ, сахароза 250мМ), у якому визначали повний вміст білка.

Аналізи конкурентності проводили шляхом інкубування 15мкг препаратів мембран A₁, 2нМ [³H]-DPCPX (Amersham) як радіоліганду й 10мкМ неміченого ліганду DPCPX у загальному об'ємі 100мкл буфера (Hepes 20мМ рН 7,4, NaCl 100мМ, MgCl₂ 10мМ, 2Од./мл аденозиндезамінази) протягом 1год при 25 °С. Зразки фільтрували й 4 рази промивали за допомогою 250мкл буфера (Hepes 20мМ рН 7,4, NaCl 100мМ, MgCl₂ 10мМ) з використанням планшетів (Millipore MAFCN0B50), попередньо інкубованих протягом 15хв в 250мкл цього ж буфера. Радіоактивність зразків підраховували за допомогою 30мкл LSC Universol (ICN) лічильником Wallac 1450 Microbeta. Неспецифічне зв'язування визначали за допомогою 10мкМ R-PIA.

Радіолігандний аналіз конкурентного зв'язування аденозинового рецептора підтипу 2A

Мембрани готували із клітин HeLa, стабільно трансфікованих рекомбінантним рецептором A_{2A} людини. Для приготування мембран клітини збирали із планшетів з культурами тканини з використанням скребка для клітин, повторно суспендували в 10-15мл буфера для гомогенізації (Tris-HCl 5мМ, ЕДТК 2мМ), гомогенізували й центрифугували при 1000g протягом 10хв при 4°С. Потім відбирали надосадову рідину й її центрифугували при 50000g протягом 1год при 4°С. На закінчення осад після центрифугування повторно суспендували в 100-500мкл буфера для зберігання (Tris-HCl 50мМ рН 7,4), у якому визначали повний вміст білка.

Аналізи конкурентності проводили шляхом інкубування 5мкг мембран A_{2A}, 3нМ [³H]-ZM241385 (Tocris) як радіоліганду й 50мкМ неміченого ліганду ZM241385 у загальному об'ємі 100мкл буфера (TrisHCl 50мкМ рН 7,4, ЕДТК 1мМ, MgCl₂ 10мМ, 2Од./мл аденозиндезамінази) протягом 30хв при 25°С. Потім зразки фільтрували й 4 рази промивали за допомогою 250мкл буфера (TrisHCl 50мкМ рН 7,4, ЕДТК 1мМ, MgCl₂ 10мМ) з використанням планшетів (Millipore MAFCN0B50), попередньо інкубованих протягом 15хв в 250мкл цього ж буфера. Радіоактивність зразків підраховували за допомогою 30мкл LSC Universol (ICN) лічильником Wallac 1450 Microbeta. Неспецифічне зв'язування визначали за допомогою 50мкМ NECA.

Радіолігандний аналіз конкурентного зв'язування аденозинового рецептора підтипу 2B

Мембрани, отримані із клітин HEK293, трансфікованих рекомбінантним рецептором A_{2B} людини, придбані у фірми Receptor Biology. Аналізи конкурентності проводили шляхом інкубування 18мкг мембран A_{2B}, 35нМ

[³H]-DPCPX (Amersham) як радіоліганду й 400мкМ неміченого ліганду DPCPX у загальному об'ємі 100мкл буфера (Tris-HCl 50мМ рН 6,5, MgCl₂ 10мМ, ЕДТК 1мМ, бензамідину 0,1мМ, 2Од./мл аденозиндезамінази) протягом 30хв при 25°С. Зразки 4 рази фільтрували з 250мкл буфера (Tris-HCl 50мМ рН 6,5) з використанням планшетів (Millipore MAFBN0B50), попередньо інкубованих протягом 15хв в 250мкл цього ж буфера. Радіоактивність зразків підраховували за допомогою 30мкл LSC Universol (ICN) лічильником Wallac 1450 Microbeta. Неспецифічне зв'язування визначали за допомогою 400мкМ NECA.

Радіолігандний аналіз конкурентного зв'язування аденозинового рецептора підтипу 3

Мембрани готували із клітин Hela, стабільно трансфікованих рекомбінантним рецептором A₃ людини. Для приготування мембран клітини збирали із планшетів з культурами тканини з використанням скребка для клітин, повторно суспендували в 10-15мл буфера для гомогенізації (Tris-HCl 5мМ, ЕДТК 2мМ), гомогенізували й центрифугували при 1000 g. протягом 10 хв при 4°С. Потім відбирали надосадову рідину й її центрифугували при 50000g протягом 1год при 4°С. На закінчення осад після центрифугування повторно суспендували в 100-500мкл буфера для зберігання (Tris-HCl 50мМ рН 7,4), у якому визначали повний вміст білка.

Аналізи конкурентності проводили шляхом інкубування 100мкг A₃-membranes, 30нМ [³H]-NECA (Amersham) як радіоліганду й 50мкМ неміченого ліганду NECA у загальному об'ємі 100мкл буфера (Tris-HCl 50мМ рН 7,4, MgCl₂ 5мМ, ЕДТК 1мМ, 2Од./мл аденозиндезамінази) протягом 3год при 25°С. Зразки 4 рази фільтрували з 250мкл буфера (Tris-HCl 50мМ рН 7,4) з використанням планшетів (Millipore MAFBN0B50), попередньо інкубованих протягом 15хв в 250мкл цього ж буфера. Радіоактивність зразків підраховували за допомогою 30мкл LSC Universol (ICN) лічильником Wallac 1450 Microbeta. Неспецифічне зв'язування визначали за допомогою 100мкМ R-PIA.

Аналіз функціонального клітинного цАМФ аденозинового рецептора підтипу 2В

Аналіз проводили з використанням клітин CHO-K1, трансфікованих рекомбінантним рецептором A_{2В} людини, наявного в продажі набору EIA (Amersahm, RPN225). Клітини висівали в 96-лункові планшети по 10000клітин/лунку. Через 24год планшети поміщали на лід на 5хв, середовище видаляли й лунки двічі промивали за допомогою 100мкл інкубаційного середовища (Hepes 25мМ, DMEM-F12). Після промивання додавали Rolipram (30мкМ) і антагоністи в 100мкл інкубаційного середовища й планшети інкубували протягом 15хв при 37°С. Потім додавали NECA до забезпечення кінцевої концентрації, що дорівнює 10мкМ, і планшети інкубували ще протягом ще 15хв при 37°С. Після інкубації із всіх лунок видаляли середовище, додавали 200мкл лізуючого буфера (реактив 1В, який випускається фірмою Amersham RPN225) і планшети при слабкому перемішуванні інкубували протягом 10хв при кімнатній температурі. Після лізису 100мкл лізату переносили в планшет, попередньо оброблений антикроячими антитілами, у лунки додавали 100мкл сироватки анти-цАМФ (циклічний аденозинмонофосфат) кролика й планшети інкубували протягом 2год при 4°С. Потім додавали зв'язаний з пероксидазою цАМФ і планшети інкубували протягом 1год при 4°С. Потім планшети 4 рази промивали за допомогою 100мкл буфера (промивний буфер, Amersham RPN225). Після промивання в лунки додавали 150мкл пероксидазного субстрату й планшети інкубували протягом 1год при кімнатній температурі. На закінчення для зупинки реакції додавали 100мкл 1М сірчаної кислоти й вимірювали оптичну густину при довжині хвилі, що дорівнює 450-495нм.

Результати наведені в таблиці 1. Функціональні Кі розраховували за наступною формулою (Cheng Y. C. And Prusoff W. H. Biochem. Pharmacol. 1973, 22,3099-3108): $IQ(цАМФ, нМ) = [IC_{50} / (1 + ([C] / K_{-1}))]$, де IC₅₀ означає IC₅₀ для досліджуваної сполуки, [C] означає повну концентрацію NECA й К_d означає EC₅₀ для NECA.

Таблиця 1				
Приклад	Зв'язування A ₁ людини Кі (нМ)	Зв'язування A _{2А} людини Кі (нМ)	Аналіз цАМФ A _{2В} людини Кі* (нМ)	Зв'язування A ₃ людини Кі (нМ)
1	14% @1мкМ	2537	17	1096
2	5% @1мкМ	14% @1мкМ	55	4315
4	30% @1мкМ	21% @1мкМ	100	1692
6	31% @1мкМ	620	12	310
11	23% @1мкМ	17% @1мкМ	70	407
12	4% при 1мкМ	7% при 1мкМ	57	846
13	3% при 1мкМ	15% при 1мкМ	12	1442
21	0% при 1мкМ	0% при 1мкМ	17	2787
* Функціональний Кі.				

З таблиці 1 видно, що сполуки формули (I) є активними інгібіторами підтипу A_{2В} аденозинового рецептора й дуже селективні по відношенню до інших підтипів аденозинового рецептора. Переважні похідні піримідин-2-аміну, запропоновані в даному винаході, мають функціональне значення Кі для інгібування A_{2В} (визначеним, як це описано вище), що дорівнює менше 100нМ, переважно - менше 60нМ і найбільш переважно - менше 20нМ.

Похідні піримідин-2-аміну, запропоновані в даному винаході, застосовні для лікування або запобігання захворювань, для яких відомо, що їх перебіг поліпшується при антагоністичному впливі на аденозиновий рецептор A_{2В}. Такими захворюваннями є, наприклад, астма, звуження бронхів, алергічні захворювання, запалення, реперфузійне ураження, ішемія міокарда, атеросклероз, гіпертензія, ретинопатія, цукровий діабет, запалення, порушення шлунково-кишкового тракту та/або аутоімунні захворювання. Прикладами аутоімунних

захворювань, які можна лікувати або запобігати із застосуванням сполук, запропонованих у даному винаході, є хвороба Аддісона, аутоімунна гемолітична анемія, хвороба Крона, синдром Гудпасчера, хвороба Грейвса, тиреодит Хашимото, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, інсулінзалежний цукровий діабет, розсіяний склероз, злоякісна міастенія, звичайна пухирчатка, перніціозна анемія, постстрептококовий гломерулонефрит, псоріаз, ревматоїдний артрит, склеродермія, синдром Шегрена, мимовільна безплідність і системний червоний вовчак.

Відповідно до цього похідні піримідин-2-аміну, запропоновані в даному винаході, і їх фармацевтично прийнятні солі, і фармацевтичні композиції, які містять такі сполуки та/або їх солі, можна використовувати в способі лікування захворювань організму людини, який включає введення суб'єктові, який потребує такого лікування, ефективної кількості похідного піримідин-2-аміну, запропонованого в даному винаході, або його фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, які як активний інгредієнт включають принаймні похідне піримідин-2-аміну формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятним інертним наповнювачем, таким як носій або розріджувач. Активний інгредієнт може включати від 0,001 до 99мас.%, переважно - від 0,01 до 90мас.% композиції залежно від складу композиції й того, чи необхідно проводити розведення до застосування. Переважно, якщо композиції приготовлені у формі, яка підходить для перорального, місцевого, назального, ректального, підшкірного введення або введення шляхом ін'єкції.

Фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі, які змішуються з активною сполукою або солями такої сполуки з утворенням композицій, запропонованих у даному винаході, самі по собі добре відомі й те, які реальні інертні наповнювачі застосовуються, залежить від передбачуваного способу введення композицій.

Композиції, запропоновані в даному винаході, переважно виготовлені у вигляді, придатному для ін'єкцій або перорального введення. У цьому випадку композиції, призначені для перорального введення, можуть являти собою таблетки, таблетки пролонгованої дії, сублінгвальні таблетки, капсули, аерозолі для інгаляції, розчини для інгаляції, сухі порошки для інгаляції або рідкі препарати, такі як мікстури, еліксири, сиропи або суспензії, кожна з яких містить сполуку, запропоновану в даному винаході; такі препарати можна приготувати способами, відомими в даній галузі техніки.

Розріджувачі, які можна використовувати в препаратах композицій, включають такі рідкі й тверді розріджувачі, які сумісні з активним інгредієнтом, при необхідності разом з барвниками або ароматизаторами. Таблетки й капсули звичайно можуть містити від 2 до 500мг активного інгредієнта або еквівалентну кількість його солі.

Рідкі композиції, виготовлені у вигляді, придатному для перорального введення, можуть являти собою розчини або суспензії. Розчини можуть бути водними розчинами розчинної солі або іншого похідного активної сполуки спільно, наприклад, із сахарозою з утворенням сиропу. Суспензії можуть являти собою нерозчинну активну сполуку, запропоновану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль разом з водою, суспендуєчим агентом або ароматизатором.

Композиції для парентерального введення можна приготувати з розчинних солей, які можуть бути або не бути піддані сушінню виморожувановим й які можна розчинити в апірогенних водних середовищах або іншій підходящій для парентеральної ін'єкції рідині.

Ефективні дози звичайно знаходяться у діапазоні 2-2000мг активного інгредієнта на добу. Добова доза може вводитися один або більшу кількість разів, переважно - від 1 до 4 разів на добу.

Синтез сполук, запропонованих у даному винаході, і проміжні продукти для їх одержання описані в наведених нижче прикладах (1-11), включаючи приклади синтезу (синтези 1-6), які ніяким чином не обмежують обсяг даного винаходу.

Спектри ^1H ядерного магнітного резонансу знімали на спектрометрі Varian Gemini 300. Температури плавлення визначали на приладі Buchi B-540. Хроматографічне розділення проводили за допомогою системи Waters 2795, обладнаної колонкою Symmetry C18 (2,1×100мм, 3,5мм). Як детектор використали мас-спектрометр Micromass ZMD із застосуванням іонізації електророзпиленням і детектора з діодною матрицею Waters 996. Рухомою фазою були мурашина кислота (0,46мл), аміак (0,115мл) і вода (1000мл) (А) і мурашина кислота (0,4мл), аміак (0,1мл), метанол (500мл) і ацетонітрил (500мл) (В): спочатку від 0% до 95% В протягом 20хв, а потім протягом 4хв 95% В. Час повторного встановлення рівноваги між двома інжектуваннями становило 5хв. Швидкість потоку дорівнювала 0,4мл/хв. Інжектований об'єм дорівнював 5мл. Хроматограми обробляли за допомогою діодної матриці при довжині хвилі, рівної 210нм.

Приклади синтезу

Синтез 1

4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Суміш 3-(диметиламіно)-1-(2-фурил)-2-піримідин-4-ілпроп-2-ен-1-ону (1,54г, 6,33ммоль), K_2CO_3 (5,24г, 38ммоль) і гуанідингідрохлориду (1,81г, 19ммоль) у ДМФ (диметилформамід) (12мл) нагрівали при 70°C протягом 20год і потім їй давали охолонути до кімнатної температури. Додавали воду, осад збирали фільтруванням і промивали більшою кількістю води. Тверду речовину сушили у вакуумі й одержували потрібну сполуку (920мг, 61%).

т. пл. (температура плавлення): 221,5-221,8°C

δ ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) (ДМСО - диметилсульфоксид): 9,17 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H).

ІЕР/МС (мас-спектроскопія з іонізацією електророзпиленням) m/e: 240 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅O).

Час утримання (хв): 7

3-(Диметиламіно)-1-(2-фурил)-2-піримідин-4-ілпроп-2-ен-1-он

Суспензію 1-(2-фурил)-2-піримідин-4-ілетанону (1,59г, 8,45ммоль) у диметилацеталі N,N-диметилформаміду (4,5мл, 33,8ммоль) нагрівали при 100°C протягом 2год. Суміші давали охолонути до кімнатної температури, розчинник випарювали при зниженому тиску й залишок піддавали розподілу між етилацетатом і насиченим розчином хлориду амонію. Водну фазу екстрагували етилацетатом, органічні екстракти промивали розсолем, сушили (Na₂SO₄) і випарювали при зниженому тиску й одержували потрібну сполуку у вигляді червоного масла (1,54г, 75%).

δ ¹H-ЯМР (CDCl₃): 9,01 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 2,98 (s, 6H).

ІЕР/МС m/e: 244 ([M+H]⁺, C₁₃H₁₃N₃O₂)

1-(2-фурил)-2-піримідин-4-ілетанон

До розчину 4-метилпіримідину (0,93г, 9,9ммоль) і етил-2-фуроату (1,54г, 11ммоль) у безводному THF (8мл) при 0°C в атмосфері Ar за допомогою шприцевої помпи по краплях додавали (1год) розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1М розчин у гексанах, 20мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. Осад збирали фільтруванням, промивали насиченим водним розчином хлориду амонію й водою, потім сушили у вакуумі й одержували потрібну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (1,59г, 85%). ІЕР/МС m/e: 189 ([M+H]⁺, C₁₀H₈N₂O₂).

Синтез 2

4'-Тієн-2-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді коричнюватої твердої речовини (сумарний вихід 80%) з 4-метилпіримідину й етил-2-тіофенкарбоксилату за методикою, описаною в синтезі 1.

т. пл.: 207-208°C.

δ ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): 9,22 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,80 (m, 1H). ІЕР/МС m/e: 256 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅S).

Час утримання (хв): 9.

Синтез 3

4'-(3-фторфеніл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді коричнюватої твердої речовини (сумарний вихід 45%) з 4-метилпіримідину й етил-3-фторбензоату за методикою, описаною в синтезі 1.

т. пл.: 202,6-203,9°C.

δ ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): 9,09 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H).

ІЕР/МС m/e: 268 ([M+H]⁺, C₁₄H₁₀FN₅).

Час утримання (хв): 9.

Синтез 4

4'-(2-фурил)-2-(метилтіо)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді бежевої твердої речовини (сумарний вихід 51%) з 4-метил-2-(метилтіо)піримідину й етил-2-фуроату за методикою, описаною в синтезі 1.

ІЕР/МС m/e: 286 ([M+H]⁺, C₁₃H₁₁N₅OS).

Час утримання (хв): 6,8.

Синтез 5

4'-(3-фторфеніл)-2-(метилтіо)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді жовтогарячої твердої речовини (сумарний вихід 30%) з 4-метил-2-(метилтіо)піримідину й етил-3-фторбензоату за методикою, описаною в синтезі 1.

т. пл.: 158,7-159,7°C.

δ ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): 8,67 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,34 (s, 3H).

ІЕР/МС m/e: 314 ([M+H]⁺, C₁₅H₁₂FN₅S).

Час утримання (хв): 7.

Синтез 6

4-(2-фурил)-5-піридазин-4-ілпіримідин-2-амін

Одержували у вигляді жовтогарячої твердої речовини (сумарний вихід 10%) з 4-метилпіридазину й етил-2-фуроату за методикою, описаною в синтезі 1.

т. пл.: 195-196°C.

δ ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): 9,22 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,60 (m, 1H).

ІЕР/МС m/e: 240 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅O).

Час утримання (хв): 6,2.

Синтез 7

4'-(3-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді білої твердої речовини (сумарний вихід 55%) з 4-метилпіримідину й етил-3-фуроату за

методикою, описаною в синтезі 1.

δ ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 9,19 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,34 (s, 1H).

5 ІЕР/МС m/e: 240 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$).

Час утримання (хв): 7.

Синтез 8

5-піридазин-4-іл-4-(2-тієніл)піримідин-2-амін

10 Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (сумарний вихід 30%) з 4-метилпіридазину й етил-2-тіофенкарбоксилату за методикою, описаною в синтезі 1.

ІЕР/МС m/e: 256 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{S}$).

Час утримання (хв): 8.

Приклади

15

20

25

30

35

40

45

50

55

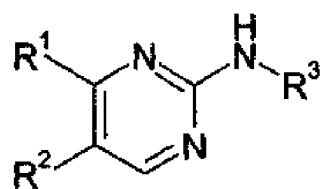
60

65

U A 8 2 5 6 3 C 2

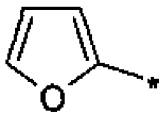
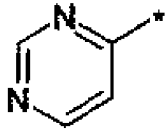
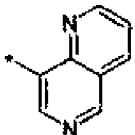
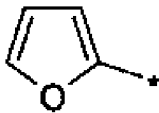
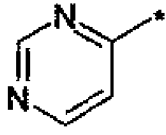
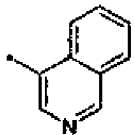
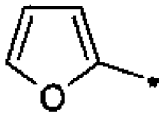
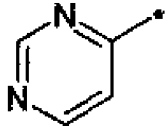
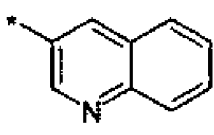
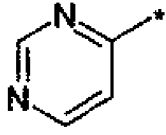
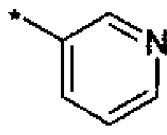
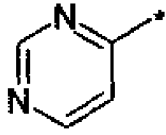
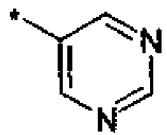
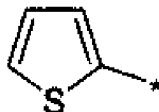
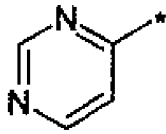
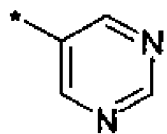
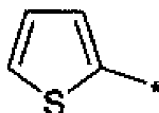
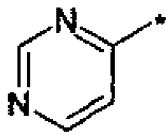
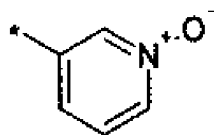
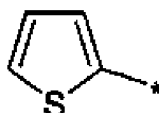
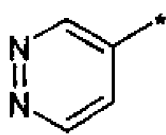
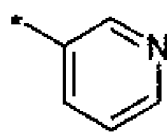
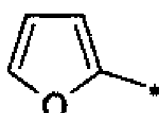
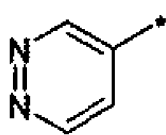
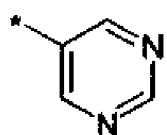
U A 8 2 5 6 3 C 2

ТАБЛИЦЯ 2



Приклад	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			

Приклад	R ¹	R ²	R ³
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Приклад	R ¹	R ²	R ³
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

Приклад 1

4'-(2-Фурил)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін

У висушену в сушильній шафі герметизовану пробірку Шленка поміщали 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xantphos) (25,4мг, 0,044ммоль), 3-бромпіридин (96,3мл, 1ммоль), Cs₂CO₃ (456мг, 1,4ммоль), 4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-амін (синтез 1) (263мг, 1,1ммоль) і діоксан (5мл). Пробірку Шленка піддавали трьом циклам відкачки-заповнення аргонем і додавали трис(добензилиденацетон)дипаладій(0) [Pd₂(dba)₃] (18,3мг, 0,02ммоль). Після трьох циклів відкачки-заповнення аргонем пробірку Шленка закривали кришкою й поміщали на масляну баню з температурою 100°C. Через 20год суміш охолоджували, додавали 10 мл води й тверду речовину збирали фільтруванням й одержували потрібну сполуку у вигляді жовтуватої твердої речовини (211мг, 67%).

т. пл.: 173,6-174,4°C.

δ ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 10,26 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,68 (m, 1H).

5 ІЕР/МС m/e: 317 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$).

Час утримання (хв): 8.

Аналіз: Розрахований для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$: С, 64,55; Н, 3,82; N, 26,57; Знайдено: С, 63,47; Н, 3,78; N, 24,59.

Приклад 2

4'-(2-фурил)-N-(6-метоксипіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

10 У висушену в сушильній шафі герметизовану пробірку Шленка поміщали CuI (18,5мг, 0,1ммоль), 4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-амін (синтез 1) (100мг, 0,42ммоль), 5-бром-2-метоксипіридин (0,065мл, 0,5ммоль), K_2CO_3 (115мг, 0,84ммоль) і діоксан (1мл). Після трьох циклів відкачки-заповнення аргонном додавали N,N'-диметилетилендіамін (0,024мл, 0,194ммоль), пробірку герметизували й реакційну суміш перемішували при 110°C протягом 18год. Отриманій суспензії давали досягти кімнатної температури й її

15 піддавали розподілу між водою й дихлорметаном, органічну фазу відокремлювали, промивали розсолон, сушили (MgSO_4) і випарювали при зниженому тиску. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, отриману тверду речовину збирали фільтруванням і сушили у вакуумі й одержували потрібну сполуку у вигляді майже білої твердої речовини (100мг, 69%).

т. пл.: 212,6-213,7°C.

20 δ ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 10,01 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,60 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,84 (s, 3H).

ІЕР/МС m/e: 347 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$).

Час утримання (хв): 12.

Приклад 3

4'-(2-Фурил)-N-піридин-2-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін

25 Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (55%) із потрібної сполуки синтезу 1 й 2-бромпіридину за методикою прикладу 2.

ІЕР/МС m/e: 317 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$).

Час утримання (хв): 7

30 Приклад 4

N-(6-фторпіридин-3-іл)-4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (33%) із потрібної сполуки синтезу 1 й 5-бром-2-фторпіридину за методикою прикладу 2.

ІЕР/МС m/e: 335 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_6\text{O}$).

Час утримання (хв): 12

Приклад 5

4'-(2-Фурил)-N-(4-метилпіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (27%) із потрібної сполуки синтезу 1 й 3-бром-4-метилпіридину за методикою прикладу 2.

ІЕР/МС m/e: 331 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$).

Час утримання (хв): 7

Приклад 6

N-піридин-3-іл-4'-тієн-2-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін

45 Одержували у вигляді жовтуватої твердої речовини (13%) із потрібної сполуки синтезу 2 й 3-бромпіридину за методикою прикладу 1.

ІЕР/МС m/e: 333 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}$).

Час утримання (хв): 8

Приклад 7

50 4'-(3-Фторфеніл)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді жовтуватої твердої речовини (22%) із потрібної сполуки синтезу 3 й 3-бромпіридину за методикою прикладу 2.

ІЕР/МС m/e: 345 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_6$).

Час утримання (хв): 9

55 Приклад 8

4'-(3-Фторфеніл)-N-(6-метоксипіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді жовтуватої твердої речовини (20%) із потрібної сполуки синтезу 3 й 5-бром-2-метоксипіридину за методикою прикладу 2.

ІЕР/МС m/e: 375 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_6\text{O}$).

Час утримання (хв): 14

60 Приклад 9

4'-(2-Фурил)-N-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-(метилтіо)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді жовтуватої твердої речовини (50%) із потрібної сполуки синтезу 4 й 5-бром-2-метоксипіридину за методикою прикладу 2.

ІЕР/МС m/e: 393 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$).

65

Час утримання (хв): 16

Приклад 10

4'-(3-Фторфеніл)-2-(метилтіо)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін

5 Одержували у вигляді жовтуватої твердої речовини (48%) із потрібної сполуки синтезу 5 й 3-бромпіридину за методикою прикладу 2.

ІЕР/МС m/e: 393 ([M+H]⁺, C₂₀H₁₅FN₆S).

Час утримання (хв): 14

Приклад 11

10 4-(2-фурил)-5-піридазин-4-іл-N-піридин-3-ілпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (15%) із потрібної сполуки синтезу 6 й 3-бромпіридину за методикою прикладу 1.

ІЕР/МС m/e: 317 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O).

Час утримання (хв): 7

15 Приклад 12

4'-(2-фурил)-N-(1-оксидопіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді білої твердої речовини (40%) із потрібної сполуки синтезу 1 й 3-бромпіридин-1-оксиду за методикою прикладу 1.

т. пл.: 206,2-206,9°C.

20 δ ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 10,46 (bs, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,69 (d, 1H).

ІЕР/МС m/e: 333 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O₂).

Час утримання (хв): 8

25 Приклад 13

4'-(2-Фурил)-N-піримідин-5-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді білої твердої речовини (75%) із потрібної сполуки синтезу 1 й 5-бромпіримідину за методикою прикладу 1.

т. пл.: 227,8-228,9°C.

30 δ ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 10,41 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,26 (d, 2H), 8,85 (d, 2H), 8,72 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,68 (m, 1H).

ІЕР/МС m/e: 318 ([M+H]⁺, C₁₆H₁₁N₇O).

Час утримання (хв): 10

Приклад 14

35 4'-(2-фурил)-N-(5-метоксипіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді жовтуватої твердої речовини (50%) із потрібної сполуки синтезу 1 й 3-бром-5-метоксипіридину за методикою прикладу 1.

ІЕР/МС m/e: 347 ([M+H]⁺, C₁₈H₁₄N₆O₂).

Час утримання (хв): 10

40 Приклад 15

4'-(2-Фурил)-N-(6-метилпіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (50%) із потрібної сполуки синтезу 1 й 5-бром-2-метилпіридину за методикою прикладу 1.

ІЕР/МС m/e: 331 ([M+H]⁺, C₁₈H₁₄N₆O).

45 Час утримання (хв): 7

Приклад 16

4'-(2-Фурил)-N-піразин-2-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін

У висушену в сушильній шафі герметизовану пробірку Шленка поміщали 4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-амін (синтез 1) (240мг, 1ммоль), трет-бутоксид натрію (112мг, 1,17ммоль), 2-хлорпіразин (0,075мл, 0,83ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл (33мг, 0,083ммоль) і толуол (2мл). Пробірку Шленка піддавали трьом циклам відкачки-заповнення аргоном і додавали ацетат паладію(II) (19мг, 0,083ммоль). Після трьох циклів відкачки-заповнення аргоном пробірку Шленка закривали кришкою й поміщали на масляну баню з температурою 110°C. Через 20год суміш охолоджували, додавали 10мл діетилового ефіру й тверду речовину збирали фільтруванням й одержували потрібну сполуку у вигляді білої твердої речовини (88мг, 33%).

55 ІЕР/МС m/e: 318 ([M+H]⁺, C₁₆H₁₁N₇O).

Час утримання (хв): 10

Приклад 17

5-[[4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-іл]аміно]нікотинітрил Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (60%) із потрібної сполуки синтезу 1 й 5-бромнікотинітрилу за методикою прикладу 1.

60 ІЕР/МС m/e: 342 ([M+H]⁺, C₁₈H₁₁N₇O).

Час утримання (хв): 12

Приклад 18

4'-(2-Фурил)-NУ-(1-оксидопіримідин-5-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді білої твердої речовини (70%) із потрібної сполуки синтезу 1 й 5-бромпіримідин-1-оксиду за методикою прикладу 1.

δ ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 10,67 (s, 1H), 9,26 (bs, 2H), 8,88 (d, 1H), 8,75 (bs, 2H), 8,66 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,69 (m, 1H).

ІЕР/МС m/e: 334 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_2$).

Час утримання (хв): 8

Приклад 19

4'-(2-Фурил)-N-[2-(метилтіо)піримідин-4-іл]-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (98%) із потрібної сполуки синтезу 1 й 4-хлор-2-(метилтіо)піримідину за методикою прикладу 16.

δ ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 10,83 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,70 (m, 1H), 2,53 (s, 3H).

ІЕР/МС m/e: 364 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{OS}$).

Час утримання (хв): 13

Приклад 20

N-[6-(Бензилокси)піридин-3-іл]-4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (40%) із потрібної сполуки синтезу 1 й 2-(бензилокси)-5-бромпіридину за методикою прикладу 1.

ІЕР/МС m/e: 423 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$).

Час утримання (хв): 16

Приклад 21

5-[[4'-(2-Фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-іл]аміно]піридин-2(1H)-он

Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (11%) каталітичним гідруванням потрібної сполуки прикладу 20 (125мг) у тетрагідрофурані (4мл) з використанням 10% гідроксиду паладію(II) і водню з балона. Через 48год каталізатор відфільтровували й розчинник випарювали при зниженому тиску.

δ ^1H -ЯМР (CD_3OD): 9,24 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,61 (m, 2H), 4,60 (bs, 1H).

ІЕР/МС m/e: 333 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$).

Час утримання (хв): 8

Приклад 22

4'-(2-Фурил)-N-1,6-нафтиридин-8-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді темно-жовтої твердої речовини (95%) із потрібної сполуки синтезу 1 й 8-бром-1,6-нафтиридину за методикою прикладу 1.

ІЕР/МС m/e: 368 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}$).

Час утримання (хв): 11

Приклад 23

4'-(2-Фурил)-N-ізохінолін-4-іл-4,5'-бітрімідин-2'-амін

Одержували у вигляді бежевої твердої речовини (30%) із потрібної сполуки синтезу 1 й 4-бромізохіноліну за методикою прикладу 1.

ІЕР/МС m/e: 367 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$).

Час утримання (хв): 9

Приклад 24

4'-(2-Фурил)-N-хінолін-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (60%) із потрібної сполуки синтезу 1 й 3-бромхіноліну за методикою прикладу 1.

ІЕР/МС m/e: 367 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$).

Час утримання (хв): 14

Приклад 25

4'-(3-)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді бежевої твердої речовини (35%) із потрібної сполуки синтезу 7 й 3-бромпіридину за методикою прикладу 1.

ІЕР/МС m/e: 317 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$).

Час утримання (хв): 7

Приклад 26

4'-(3-Фурил)-N-піримідин-5-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді бежевої твердої речовини (42%) із потрібної сполуки синтезу 7 й 5-бромпіримідину за методикою прикладу 1.

ІЕР/МС m/e: 318 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}$).

Час утримання (хв): 9

Приклад 27

N-піримідин-5-іл-4'-(2-тієніл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (60%) із потрібної сполуки синтезу 2 й 5-бромпіримідину за методикою прикладу 1.

ІЕР/МС m/e: 334 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{S}$).

Час утримання (хв): 11

Приклад 28

N-(1-оксидопіридин-3-іл)-4'-(2-тієніл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді майже білої твердої речовини (35%) із потрібної сполуки синтезу 2 й 3-бромпіридин-1-оксиду за методикою прикладу 1.

ІЕР/МС m/e: 349 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆OS).

Час утримання (хв): 9

Приклад 29

5-піридазин-4-іл-N-піридин-3-іл-4-(2-тієніл)піримідин-2'-амін

Одержували у вигляді темно-жовтої твердої речовини (75%) із потрібної сполуки синтезу 8 й 3-бромпіридину за методикою прикладу 1.

ІЕР/МС m/e: 333 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆S).

Час утримання (хв): 8

Приклад 30

4-(2-Фурил)-5-піридазин-4-іл-N-піримідин-5-ілпіримідин-2'-амін

Одержували у вигляді жовтої твердої речовини (33%) із потрібної сполуки синтезу 6 й 5-бромпіримідину за методикою прикладу 1.

ІЕР/МС m/e: 318 ([M+H]⁺, C₁₆H₁₁N₇O).

Час утримання (хв): 9

Приклад композиції 1

50000 капсул, кожна їх яких містила 100мг 4'-(2-фурил)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-аміну (активний інгредієнт), готували з композиції наступного складу:

Активний інгредієнт	5кг
Моногідрат лактози	10кг
Колоїдний діоксид кремнію	0,1кг
Кукурудзяний крохмаль	1кг
Стеарат магнію	0,2кг

Методика

Вказані вище інгредієнти просіювали через сито 60меш і поміщали в підходящий змішувач і розфасовували в 50000 капсул з желатину.

Приклад композиції 2

50000 таблеток, кожна їх яких містила 50мг 4'-(2-фурил)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-аміну (активний інгредієнт), готували з композиції наступного складу:

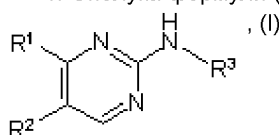
Активний інгредієнт	2,5кг
Мікрокристалічна целюлоза	1,95кг
Висушена розпиленням лактоза	9,95кг
Карбоксиметилкрохмаль	0,4кг
Стеарилфумарат натрію	0,1кг
Колоїдний діоксид кремнію	0,1кг

Методика

Всі порошки пропускали через сито з отворами розміром 0,6мм, потім перемішували в підходящому змішувачі протягом 20хв і пресували в таблетки по 300мг із використанням диска діаметром 9мм і плоских скошених штампів. Час розпаду таблеток становив приблизно 3хв.

Формула винаходу

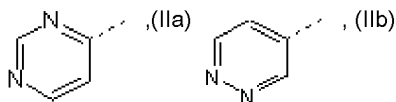
1. Сполука формули (I)



у якій

R¹ означає моноциклічну або поліциклічну арильну або гетероарильну групу, яка необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіюгрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілну групу або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу;

R² означає моноциклічну N-вмісну гетероарильну групу, вибрану із груп формул (IIa) або (IIb):



групи формули (IIa) і (IIb) необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкільную групу, або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу;

R^3 означає моноциклічну або поліциклічну гетероарильну групу, яка необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алکیلну групу, або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу;

або її N-оксид або фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, у якій R^3 означає або моноциклічну, або поліциклічну гетероарильну групу, яка включає азотвмісне шестичленне кільце, або моноциклічну п'ятичленну гетероарильну групу, яка не містить азот у кільцевій структурі, гетероарильні групи необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтиогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілну групу, або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу.

3. Сполука за п. 2, у якій R^3 означає моноциклічну або поліциклічну гетероарильну групу, яка включає азотвмісне шестичленне кільце, гетероарильні групи необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтиогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілну групу, або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій R³ вибраний із групи, яка включає піридин, піримідин, піридазин, ізохінолін, хінолін, нафтиридин, піридин-2(1H)-он, фуран і тіофен, кожний з яких необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR¹R², -CO₂R¹, -C(O)-NR¹R², -N(R³)C(O)-R¹, -N(R³)-C(O)NR¹R², де R¹, R² й R³ незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкільну групу, або R¹ й R² разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу.

5. Сполука за п. 4, у якій R^3 вибраний із групи, яка включає піридин і піридин-2(1H)-он, кожний з яких необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілїогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R'')C(O)-R', -N(R'')-C(O)NR'R'', де R', R'' й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкільну групу, або R' й R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу.

6. Сполука за будь-яким з пп. від 1 до 4, у якій R^3 вибраний із групи, яка включає піридин, піримідин, піридазин, ізохінолін, хінолін, нафтиридин і піридин-2(1H)-он, кожний з яких необов'язково містить замісник, вибраний із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтілгрупу і ціаногрупу.

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій R³ вибраний із групи, яка включає піридин і піридин-2(1H)-он, кожний з яких необов'язково містить замісник, вибраний із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілїогрупу й ціаногрупу.

8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій R' означає групу, вибрану із групи, яка включає феніл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, тієн-2-іл, тієн-3-іл, піридин-2-іл, піридин-3-іл і піридин-4-іл, кожний з яких необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково

заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R", -CO₂R', -C(O)-NR'R", -N(R'')C(O)-R', -N(R'')-C(O)NR'R", де R', R" й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілну групу, або R' й R" разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу.

9. Сполука за п. 8, у якій R¹ означає групу, вибрану із групи, яка включає феніл, фуран-2-іл, фуран-3-іл і тієн-2-іл, кожний з яких необов'язково заміщений атомом галогену.

10. Сполука за п. 9, у якій R¹ означає групу, вибрану із групи, яка включає незаміщений фуран-2-іл і незаміщений тієн-2-іл.

11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій R² означає піримідинільну або піридазинільну групу, яка необов'язково може містити 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, -SH, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, -NR'R", -CO₂R', -C(O)-NR'R", -N(R'')C(O)-R', -N(R'')-C(O)NR'R", де R', R" й R''' незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілну групу, або R' й R" разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу.

12. Сполука за п. 11, у якій R² означає піримідинільну або піридазинільну групу, яка необов'язково може містити як замісник лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу.

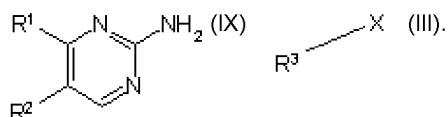
13. Сполука за п. 12, у якій R² означає незаміщену піримідин-4-ільну або незаміщену піридазин-4-ільну групу.

14. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій R¹ означає групу, вибрану із групи, яка включає незаміщений фуран-2-іл і незаміщений тієн-2-іл, R² означає незаміщений піримідин-4-іл або незаміщений піридазин-4-іл, і де R³ вибраний із групи, яка включає піридин, піримідин, піридазин, ізохінолін, хінолін, нафтиридин і піридин-2(1H)-он, кожний з яких необов'язково містить замісник, вибраний із групи, яка включає атоми галогенів, лінійний або розгалужений, необов'язково заміщений нижчий алкіл, оксогрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкоксигрупу, лінійну або розгалужену, необов'язково заміщену нижчу алкілтіогрупу й ціаногрупу.

15. Сполука за п. 1, яка є однією з наступних:

- 4'-(2-фурил)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(2-фурил)-N-(6-метоксипіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(2-фурил)-N-піридин-2-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- N'-(6-фторпіридин-3-іл)-4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(2-фурил)-N-(4-метилпіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- N-піридин-3-іл-4'-тієн-2-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(3-фторфеніл)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(3-фторфеніл)-N-(6-метоксипіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(2-фурил)-N-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-(метилтіо)-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(3-фторфеніл)-2-(метилтіо)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4-(2-фурил)-5-піридазин-4-іл-N-піридин-3-ілпіримідин-2'-амін,
- 4'-(2-фурил)-N-(1-оксидопіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(2-фурил)-N-піримідин-5-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(2-фурил)-N-(5-метоксипіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(2-фурил)-N-(6-метилпіридин-3-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(2-фурил)-N-піразин-2-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 5-[[4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-іл]аміно]нікотинонітрил,
- 4'-(2-фурил)-N-(1-оксидопіримідин-5-іл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(2-фурил)-N-[2-(метилтіо)піримідин-4-іл]-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- N-[6-(бензилокси)піридин-3-іл]-4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 5-[[4'-(2-фурил)-4,5'-біпіримідин-2'-іл]аміно]піридин-2(1H)-он,
- 4'-(2-фурил)-N-1,6-нафтиридин-8-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(2-фурил)-N-ізохінолін-4-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(2-фурил)-N-хінолін-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(3-фурил)-N-піридин-3-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 4'-(3-фурил)-N-піримідин-5-іл-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- N-піримідин-5-іл-4'-(2-тієніл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- N-(1-оксидопіридин-3-іл)-4'-(2-тієніл)-4,5'-біпіримідин-2'-амін,
- 5-піридазин-4-іл-N-піридин-3-іл-4-(2-тієніл)піримідин-2'-амін,
- 4-(2-фурил)-5-піридазин-4-іл-N-піримідин-5-ілпіримідин-2'-амін.

16. Спосіб одержання сполуки формули I за будь-яким з пп. від 1 до 15, у якому сполуку формули (IX), у якій R¹ й R² є такими, як визначено вище в даному винаході, вводять у реакцію сполучення зі сполукою формули (III), у якій R³ є таким, як визначено вище в даному винаході, і X означає галоген, переважно - бром, йод або хлор,



17. Сполука за будь-яким з пп. від 1 до 15, призначена для застосування при лікуванні патологічного стану або захворювання, перебіг якого поліпшується при антагоністичному впливі на аденозиновий рецептор A_{2B}.

18. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. від 1 до 15 у суміші з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

19. Застосування сполуки за будь-яким з пп. від 1 до 15 при виготовленні лікарського засобу, призначеного для лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого поліпшується при антагоністичному впливі на аденозиновий рецептор A_{2B}.

20. Застосування за п. 19, у якому патологічним станом або захворюванням є астма, звуження бронхів, алергічні захворювання, гіпертензія, атеросклероз, реперфузійне ураження, ішемія міокарда, ретинопатія, запалення, порушення шлунково-кишкового тракту, порушення, пов'язані із проліферацією клітин, цукровий діабет та/або аутоімунні захворювання.

21. Спосіб лікування суб'єкта, який страждає від патологічного стану або захворювання, перебіг якого поліпшується при антагоністичному впливі на аденозиновий рецептор A_{2B}, який включає введення вказаному суб'єктові ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. від 1 до 15.

22. Спосіб за п. 21, у якому патологічним станом або захворюванням є астма, звуження бронхів, алергічні захворювання, гіпертензія, атеросклероз, реперфузійне ураження, ішемія міокарда, ретинопатія, запалення, порушення шлунково-кишкового тракту, порушення, пов'язані із проліферацією клітин, цукровий діабет та/або аутоімунні захворювання.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2008, N 8, 25.04.2008. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.