(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P950034 A2

HR P950034 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP[6]: **A 61 K 31/505**
C 07 D 471/04
C 07 D 487/04
A 61 K 31/52

(21) Broj prijave: P950034A

(22) Datum podnošenja prijave patenta: 24.01.1995.
(43) Datum objave prijave patenta: 31.10.1997.

(31) Broj prve prijave:	(32) Datum podnošenja prve prijave:	(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave:
08/186,745	25.01.1994.	US
08/186,735	25.01.1994.	US
08/358,351	23.12.1994.	US

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta:

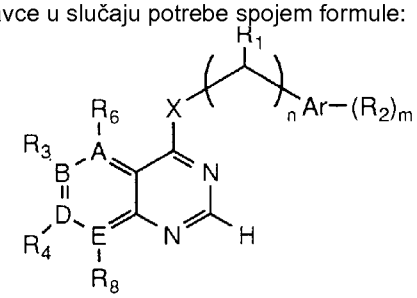
(71) Podnositelj prijave: **Warner-Lambert Company, 201, Tabor Road, Morris Plains, 07950 NJ, US**

(72) Izumitelj: **Alexander James Bridges, Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, 48105 MI, US**
William Alexander Denny, 165 Gossamer Drive, Pakuranga, Auckland, NZ
David Fry, 3647 Textile Road, Ypsilanti, 48197 MI, US
Alan Kraker, 2515 Prairie Street, Ann Arbor, 48105 MI, US
Robert Meyer, 5870 Warren Road, Ann Arbor, 48105 MI, US
Gordon William Rewcastle, 107 Grande Vue Road, Manurewa, Auckland, NZ
Andrew Mark Thompson, 2/13 Raihiri Road, Mount Eden, Auckland, NZ

(74) Zastupnik: Odvjetničko društvo MODRUŠAN & FILIPČIĆ, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **BICIKLIČNI SPOJEVI KOJI MOGU INHIBIRATI TIROZIN-KINAZNU AKTIVNOST RECEPTORA U OBITELJI EPIDERMALNIH FAKTORA RASTA**

(57) Sažetak: Opisani su heterociklični derivati pirimidina i metoda inhibicije epidermalnog faktora rasta djelovanjem s učinkovitom količinom na sisavce u slučaju potrebe spojem formule:



formula I

gdje najmanje jedan, a do tri od A-E predstavlja dušik, a preostali atom (atomi) jesu ugljik, ili dva susjedna položaja u A-E zajedno predstavljaju jedan heteroatom, N, O ili S u kojem slučaju jedan od dva preostala mora biti ugljik, a drugi predstavlja ugljik ili dušik;
X = O, S, NH ili NR^7, pri čemu je R^7 = niži alkil (1-4atoma ugljika), OH, NH_2, niži alkoksi (1-4 atoma ugljika) ili niži monoalkilamino (1-4 atoma ugljika);
n = 0, 1 ili 2;
R^1 je niži alkil (1-4 atoma ugljika); ukoliko n=2, tada R^1 može neovisno biti H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika) na bilo kojem vezanom ugljiku;
R^2 je niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 atoma ugljika), nitro, halogen (fluor, klor, brom, jod), niži perfluoralkil (1-4 atoma ugljika), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika, -O-C(O)-R), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), hidroksilmetil, niži acil (1-4 atoma ugljika,

(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P950034 A2

HR P950034 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

-C(O)R), cijano, niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfinilalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfonilalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfinilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonamido, niži mono i dialkilsulfonamido (1-4 atoma ugljika) niži mono i dicikloalkilsulfonamido (3-8 ugljikovih atoma) merkapto, karboksi, karboksiamido (-C(O)-NH_2), mono i dialkilkarboksamido (1-4 atoma ugljika), niži mono i dicikloalkilkarboksamido (3-8 ugljikovih atoma), niži alkoksikarobnil (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksikarbonil (3-8 atoma ugljika), niži alkenil (2-4 atoma ugljika), cikloalkenil (4-8 ugljikovih atoma), niži alkinil (2-4 atoma ugljika), ili R^2 zajedno sa sljedećim ugljikom može tvoriti 5-7 člani arbociklični prsten ili jedanput nezasićen prsten: 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolidil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperizanil, morfolino, tiomorfolino prsten; te

m = 0-3, pri čemu Ar predstavlja fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oksazolil, tiazolil, naftil, benzotienil, benzofuranil, indolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil;

R^3, R^4, R^5 i R^6 neovisno jedan od drugog ne postoje ili predstavljaju H, niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 ugljikovih atoma), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), niži alkil (1-4 atoma ugljika) ili cikloalkil (3-8 atoma ugljika), karbonato (-OC(O)OR), gdje je R niži alkil od 1-4 atoma ugljika ili cikloalkil od 3-8 atoma ugljika;

ili uredio ili tiouredio ili N- ili O- vezan uretan od kojih svaki može biti supstituiran mono ili di nižim alkilom (1-4 atoma ugljika), ili cikloalkilom (3-8 atoma ugljika),

niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), merkapto, niži alkenil (2-4 atoma ugljika) hidrazino, N'-niži alkilhidrazino (1-4 atoma ugljika), niži acilamino (1-4 atoma ugljika), hidroksilamino, niži O-alkilhidroksilamino (1-4 atoma ugljika);

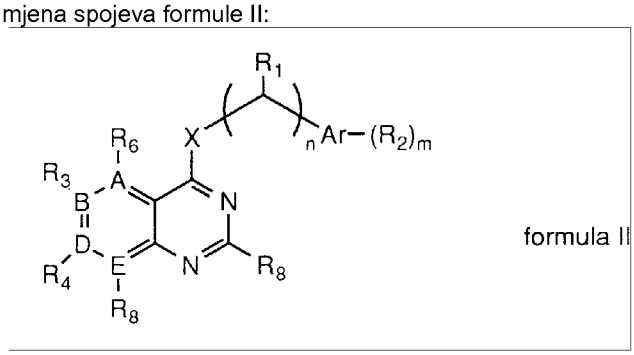
ili bilo koja dva od R^3-R^6 koji su u susjedstvu mogu zajedno tvoriti karbociklični prsten s 5-7 članova ili mononezasićen 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolodil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperazanil, morfolino ili tiomorfolino prsten;

bilo koji niži alkilni supstituent na bilo kojem od supstituenata R^3-R^6 koji sadrži takav dio, može biti supstituiran s jednim ili više hidroksi, amino, niži monoalkilamino, niži dialkilamino, N-pirolidil, N-piperidinil, N-piridinij, N-morfolino, N-tiomorfolino ili N-piperiazino skupinama;

ukoliko jedan ili više od A do E predstavljaju N, te ukoliko je bilo koji od R^3-R^6 vezan na C atom u susjedstvu N atoma, tada supstituent ne može biti OH ili SH; te

ukoliko bilo koji od supstituenata R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ili R^6 sadrži kiralne centre, ili u slučaju da R^1 tvori kiralne centre na atomima na koje je vezan, tada su uključeni svi stereoizomeri i odijeljeni i racemične smjese i/ili diastereomerne smjese.

Također je opisana slična primjena spojeva formule II:



formula II

gdje

Ar, n, m, R_1/R_7 i X jesu isti kao u formuli I;

R^8 predstavlja alkil s 1-4 atoma ugljika, amino, ili mono ili di niži alkil (1-4 ugljikova atoma) amino.

kao i odgovarajućih farmaceutskih soli i odgovarajućih hidrata.

HR P950034 A2

Tehničko područje

Predstavljeni izum odnosi se na biciklične heteroaromatske spojeve koji inhibiraju receptor za epodermalni faktor rasta i slične receptore, a posebice njihovu tirozin-kinaznu enzimsku aktivnost.

Do sada poznate spoznaje

Karcinom se općenito smatra bolešću koja je rezultat poremećaja unutar staničnog sistema prijenosa ili obrade signala. Iz različitih vanstaničnih izvora stanica dobija naputke koji se odnose ma potrebu proliferacije ili na prestanak iste. Svrha sistema za prijenos signala je primanje tih i drugih signala na površini stanice, uvođenjem takvih informacija u stanicu, te njezin prijenos do stanične jezgre, citoskeletona, odnosno do sistema za sintezu i transport proteina. Najčešći uzrok karcinoma se krije u seriji pogrešaka koje se javljaju u tim proteinima, bilo da su oni mutirani, ili daje poremećena regulacija količine proteina u stanici, te se oni stvaraju u neprimjereno smanjenim ili povećanim količinama. Najčešće postoje neke temeljne lezije u stanici koje dovode do konstitutivnog stanja kada stanična jezgra dobija signal za proliferaciju, premda takav signal u stvarnosti ne postoji. Ovo se može odvijati putem različitih mehanizama. Ponekad stanica može početi producirati pravi faktor rasta za svoje vlastite receptore, i onda kada to nije potrebno, pa se naziva mehanizmom autokrine povratne stege. Mutacija receptora na površini stanice, naročito onog koji prenosi signal u stanicu aktivacijom tirozin-kinaze, može izazvati aktivaciju ove tirozin kinazne aktivnosti u okolnosti liganda i tako prenosi signal koji u stvarnosti ne postoji. Naprotiv, mnoge površinske konaze mogu biti pretjerano eksprimirane, te tako dovoditi do neprimjereno snažnog odgovora na, u stvarnosti, slab položaj. Postoje mnoge razine procesa unutar stanice čija će mutacija ili prekomjerna ekspresija dovesti do toga da se u stanici pojavljuju isti pogrešni signali, ali postoji i čitav niz drugih pogrešaka u prijenosu signala koji su uključeni u nastanak karcinoma. Ovaj se izum odnosi na karcinome koji se razvijaju nekim od triju gore navedenih mehanizama, a koji uključuju receptore na staničnoj površini, te koji pripadaju obitelji tirozin kinaznih receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR). Ova obitelj uključuje receptor za EGF (također poznat kao Erb-B1), Erb-B2 receptor, i njegov konstitutivni aktivni onkoproteinski mutant Neu, Erb-B3 receptor i Erb-B4 receptor. Dodatno, ovim su izumom obuhvaćeni i drugi biološki procesi koji se prenose putem članova iz EGF obitelji receptora i koji mogu biti tretirani spojevima iz ovog izuma.

EGFR receptor ima svoja dva najvažnija liganda: epidermalni faktor rasta (EGF) i transformirajući faktor rasta (TGF). Izgleda da receptori imaju vrlo malu ulogu kod odraslih ljudi, ali su zato uključeni u procese karakteristične za veliki broj karcinoma, naročito karcinome debelog crijeva i karcinome dojke. Međusobno vrlo slični Erb-B2, Erb-3 i Erb-4 receptori imaju obitelj "heregulina" kao svoje glavne ligande, a prekomjerna ekspresija receptora ili njihova mutacija je nedvosmisleno potvrđena kao glavni faktor rizika u lošoj prognozi kod karcinoma dojki. Dodatno, pokazano je da sva četiri člana ove obitelji receptora mogu stvarati heterodimerne signalne komplekse s drugim članovima obitelji, a da ovo može dovodili do sinergistične transformirajuće aktivnosti, ako je došlo do prekomjerne ekspresije više od jednog člana obitelji kod neke maligne bolesti. Pokazano je da je prekomjerna ekspresija više od jednog člana obitelji relativno česta pojava kod malignih bolesti u ljudi.

Psorijaza je proliferativna bolest kože koja zasada nema zadovoljavajućeg lijeka. često se liječi lijekovima protiv karcinoma poput metotreksata, koji imaju ozbiljne nepoželjne efekte, i koji nisu vrlo efikasni u dozama koje se primjenjuju, a koje su ograničene njihovom toksičnošću. Vjeruje se da je TGF- glavni faktor rasla do čije prekomjerne ekspresije dolazi u psorijazi, budući da 50% transgeničnih miševa koji imaju povećanu produkciju TGF- razvije psorijazu. Ovo govori u prilog činjenice da dobar inhibitor signala što ih prenosi EGFR može biti uporabljen kao antipsorijatično sredstvo, poželjno, ali ne nužno, putem topičke aplikacije.

EGF se smatra snažnim mitogenom za stanice tubula bubrega. Opaženo je četverostruko povećanje urinarne sekrecije EGF i m-RNA za EGF kod miševa u ranom stupnju streptozotocinskog dijabetesa. Dodatno, primjećena je povećana ekspresija EGFR receptora kod pacijenata koji boluju od proliferativnog glomerulonefritisa (Royehaudhury el al., Phatology 1993, 25, 327). Spojevi iz ovog izuma mogu biti korisni u terapiji proliferativnog glomerulonefritisa i bolesti bubrega koje su uzrokovane dijabetesom.

Opisano je da postoji pozitivna korelacija između povećane ekspresije EGFR i TGF- i kroničnog pankreatitisa (Korc et al., Gut 1994, 35, 1468). Kod bolesnika koji su pokazivali teži oblik bolesti koji je karakteriziran povećanjem glave pankreasa primijećena je i povećana ekspresija erb-B2 receptora (Friess et al., Ann. Surg. 1994, 220, 183). Spojevi iz ovog izuma bi se mogli pokazali korisnim i u terapiji pankreatitisa.

U tijeku sazrijevanja blastocite, te za vrijeme implantacije blastocite u endometrij uterusa, i za vrijeme drugih peri-implantacijskih događanja, tkivo uterusa producira EGF i TGF- (Taga Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1992, 44, 939), pokazuje povećanu razinu EGFR (Brown et al. Endocrinology, 1989, 124, 2882), te može biti inducirano da stvara heparin-vezujući EGF blizinom blastocite koja se razvija, ali ne i one koja je zaustavljena u razvoju. (Das et al. Development 1994, 120, 1071).

Tako je utvrđeno da blastocita pokazuje prilično visoku razinu ekspresije EGF i TGF- (Adamson Mol. Reprod. Dev. 1990, 27, 16). Kirurško odstranjivanje submandibularnih žlijezda, koje su glavno mjesto sekrecije EGF u tijelu, te terapija s anti-EGFR monoklonalnim antitijelima jako utječu na plodnost u miševa (Tsutsumi et al. J. Endocrinology 1993, 138, 437), smanjujući uspješnost implantacije blastocite. Zbog toga se spojevi iz ovog izuma mogu smatrati korisnima u kontraceptivne svrhe, PCT prijave patenata Br. W092/07844, objavljeno 14. svibnja 1992., i WO 92/14716, objavljeno 3. rujna 1992. opisuju 2,4-diaminokinazolin kao potencijator kemoterapijskih sredstava u terapiji karcinoma.

PCT prijava objavljena 26. studenog 1992 opisuje bismono i bicikličke aril i heteroaril spojeve koji inhibiraju tirozin-kinazu receptora za EGF i/ili PDGF.

Jedan od ciljeva ovog izuma je inhibicija milogenih efekata epidermalnog faktora rasta korištenjem učinkovitih količina tricikličkih derivata pirimidina, naročito fuzioniranih heterocikličkih derivata pirimidina.

Slijedeći cilj ovog izuma je opis tricikličkih derivata pirimidina, naročito fuzioniranih heterocikličkih derivata pirimidina kao inhibitora tirozin-kinaze iz receptora za EGF. Erb-B2 i Erb-B4.

Slijedeći cilj ovog izuma je opis tricikličkih derivata pirimidina, naročito fuzioniranih heterocikličkih derivata pirimidina, koji su i u niskim dozama sposobni inhibirati mitogenezu uzrokovanu EGF-om. Navedeno ukazuje na slijedeći cilj, a to je uporaba spojeva koji pokazuju naročito nisku citotoksičnost.

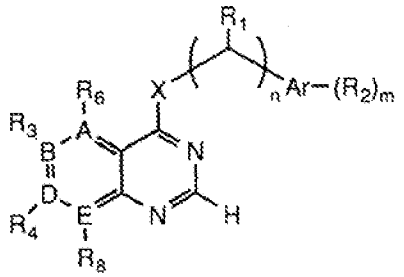
Slijedeći cilj ovog izuma je opis incikličkih derivata pirimidina, naročito fuzioniranih heterocikličkih derivata pirimidina, koji su učinkoviti u supresiji tumora, naročito tumora dojke, pogotovo kada je mitogeneza značajno pod utjecajem članova obitelji EGFR receptora.

Slijedeći cilj ovog izuma je opis tricikličkih derivata pirimidina, naročito fuzioniranih heterocikličkih derivata pirimidina, koji su učinkoviti u kroničnoj terapiji kao inhibitori staničnih odgovora induciranih EGF-om.

Slijedeći cilj ovog izuma je opis tricikličkih derivata pirimidina, naročito fuzioniranih heterocikličkih derivata pirimidina, koji su učinkoviti kao terapijska sredstva protiv proliferativnih bolesti prekomjernog rasta, uključujući, ali se ne ograničavajući na sinovijalnu "pannus"-nu invaziju u artritisu, vaskularnu restenozu i angiogenezu. Dodatna korist od ovih spojeva je kod pankreatitisa i bolesti bubrega, kao i kod kontracepcije.

Sažetak izuma

Opisana je metoda inhibicije epidermalnog faktora rasa u sisavaca kod kojih je to potrebno, primjenom terapije s učinkovitom količinom spojeva koji mogu izazvati inhibiciju, a koji imaju navedene formule:



formula I

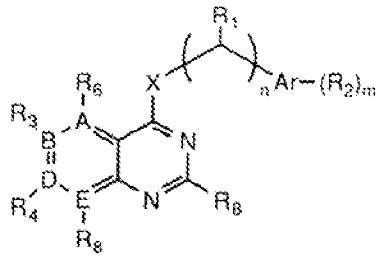
gdje najmanje jedan, a do tri od A-E predstavlja dušik, a preostali atom (atomi) jesu ugljik, ili dva susjedna položaja u A-E zajedno predstavljaju jedan heteroatom, N, O ili S u kojem slučaju jedan od dva preostala mora biti ugljik, a drugi predstavlja ugljik ili dušik; X = O, S, NH ili NR^7, pri čemu je R^7 = niži alkil (1-4 atoma ugljika), OH, NH_2, niži alkoksi (1-4 atoma ugljika) ili niži monoalkilamino (1-4 atoma ugljika); n=0, 1 ili 2;

R^1 je niži alkil (1-4 atoma ugljika); ukoliko n=2, tada R^1 može neovisno biti H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika) na bilo kojem vezanom ugljiku;

R^2 je niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 atoma ugljika), nitro, halogen (fluor, klor, brom, jod), niži perfluoralkil (1-4 atoma ugljika), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika, -O-C(O)-R), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), hidroksilmetil, niži acil (1-4 atoma ugljika, -C(O)R), cijano, niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfinilalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfonilalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfinilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonamido, niži mono i dialkilsulfonamido (1-4 atoma

ugljika) niži mono i dicikloalkilsulfonamido (3-8 ugljikovih atoma) merkapto, karboksi, karboksiamido (-C(O)-NH_2), mono i dialkilkarboksamido (1-4 atoma ugljika), niži mono i dicikloalkilkarboksamido (3-8 ugljikovih atoma), niži alkoksikarbonil (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksikarbonil (3-8 atoma ugljika), niži alkenil (2-4 atoma ugljika), cikloalkenil (4-8 ukljikovih atoma), niži alkinil (2-4 atoma ugljika), ili R^2 zajedno sa slijedećim ugljikom može tvoriti 5-7 člani karbociklični prsten ili jedanput nezasićen prsten: 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolidil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperizanil, morfolino, tiomorfolino prsten; te m = 0-3, pri čemu Ar predstavlja fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oksazolil, tiazolil, naftil, benzotienil, benzofuranil, indolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil; R^3, R^4, R^5 i R^6 neovisno jedan od drugog ne postoje ili predstavljaju H, niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 ugljikovih atoma), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), niži alkil (1-4 atoma ugljika) ili cikloalkil (3-8 atoma ugljika), karbonato (-OC(O)OR), gdje je R niži alkil od 1-4 atoma ugljika ili cikloalkil od 3-8 atoma ugljika; ili uredio ili tiouredio ili N- ili O- vezan uretan od kojih svaki može biti supstituiran mono ili di nižim alkilom (1-4 atoma ugljika), ili cikloalkilom (3-8 atoma ugljika), niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), merkapto, niži alkenil (2-4 atoma ugljika), hidrazino, N'-niži alkilhidrazino (1-4 atoma ugljika), niži acilamino (1-4 atoma ugljika), hidroksilamino, niži O-alkilhidroksilamino (1-4 atoma ugljika); ili bilo koja dva od R^3-R^6 koji su u susjedstvu mogu zajedno mogu tvoriti karbociklični prsten s 5-7 članova ili mononezasićen 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolodil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperazanil, morfolino ili tiomorfolino prsten; bilo koji niži alkilni supstituent na bilo kojem od supstituenata R^3-R^6 koji sadrži takav dio, može biti supstituiran s jednim ili više hidroksi, amino, niži monoalkilamino, niži dialkilamino, N-pirolidil, N-pipendinil, N-piridinij, N-morfolino, N-tiomorfolino ili N-piperiazino skupinama; ukoliko jedan ili više od A do E predstavljaju N, te ukoliko je bilo koji od R^3-R^6 vezan na C atom u susjedstvu N atoma, tada supstituent ne može biti OH ili SH: te ukoliko bilo koji od supstituenata R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ili R^6 sadrži kiralne centre, ili u slučaju da R^1 tvori kiralne centre na atomima na koje je vezan, tada su uključeni svi stereoizomeri i odijeljeni i racemične smjese i/ili diastereomerne smjese.

Također je opisana metoda inhibicije faktora epidermalnog rasta djelovanjem s učinkovitom količinom spoja formule II na sisavce kojima je to potrebno



formula II

gdje

Ar, n, m, R^1/R^7 i X jesu isti kao u formuli I;
R^8 predstavlja alkil s 1-4 atoma ugljika, amino, ili mono ili di niži alkil (1-4 ugljikova atoma) amino.

Izum je također obuhvaća spojeve formule I i II s ograničenjem da najmanje jedan od R^3-R^6 supstituenata mora biti supstituent sam za sebe ili vodik, halo, niži alkil (1-4 atoma ugljika) i s ograničenjem da A, B, D i E moraju biti sami za sevre ugljikov atom ili dušik.

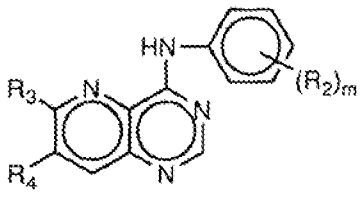
Kratak opis crteža

SLIKA 1 prikazuje učinak Primjera 6 i 7 na autofosforilaciju EGF receptora u staničnoj liniji humanog epidermoidnog karcinoma A431;
SLIKA 2 prikazuje učinak Primjera 8 na autofosforilaciju EGF receptora u staničnoj liniji humanog epidermoidnog karcinoma A431;
SLIKA 3 prikazuje vremensku ovisnost inhibicije autofosforilacije u staničnoj liniji A431 Primjerom 27;
SLIKA 4 prikazuje učinak Primjera 27 na autofosforilaciju EGF receptora u staničnoj liniji humanog epidermoidnog karcinoma A431;
SLIKA 5 prikazuje učinak Primjera 40 na autofosforilaciju EGF receptora u staničnoj liniji humanog epidermoidnog karcinoma A431;
SLIKA 6 prikazuje učinak Primjera 40 na fosforilaciju tirozina posredovanu faktorom rasta u Swiss 3T3;
SLIKA 7 pokazuje utjecaj Primjera 40 na ekspresiju e-jun mRNA koja ovisi o faktoru rasta u Swiss 3T3 mišjim fibroblastima;
SLIKA 8 prikazuje učinak Primjera 40 na ekspiesiju $p30^{c\text{-}jun}$ posredovanu faktorom rasta;

SLIKA 9 prikazuje učinak Primjera 59 na autofosforilaciju EGF receptora u staničnoj liniji humanog epidermoidnog karcinoma A431;
SLIKA 10 prikazuje učinak Primjera 60 na autofosforilaciju EGF receptora u staničnoj liniji humanog epidermoidnog karcinoma A431;
SLIKA 11 prikazuje učinak Primjera 61 na autofosforilaciju EGF receptora u staničnoj liniji humanog epidermoidnog karcinoma A431;
SLIKA 12 prikazuje učinak Primjera 70 na autofosforilaciju EGF receptora u staničnoj liniji humanog epidermoidnog karcinoma A431;
SLIKA 13 prikazuje graf inhibicije tirozin-kinazne aktivnosti EGF receptora Primjerom 27
SLIKA 14 prikazuje graf učinka Primjera 40 na mitogenezu posredovanu faktorom rasta u fibroblastima laboratorijskih miševa Swiss 3T3;
SLIKA 15 je fotografija stanične linije mišjih fobroblasta NIH 3T3 kojima je izvršena transfekcija humani genom EGFR koja pokazuje normalnu plosnatu morfologiju;
SLIKA 16 je fotografija iste stanične linije obražene s 100 ng/mL EGF koja pokazuje tipičnu vretenasto transformiranu morfologiju;
SLIKA 17 je fotografija iste stanične linije u prisutnosti 100 ng/mL EGF i 5 mm Primjera 27 koji pokazuje morfologiju koja se iz transformiranog tipa pretvorila ponovno u normalni tip.

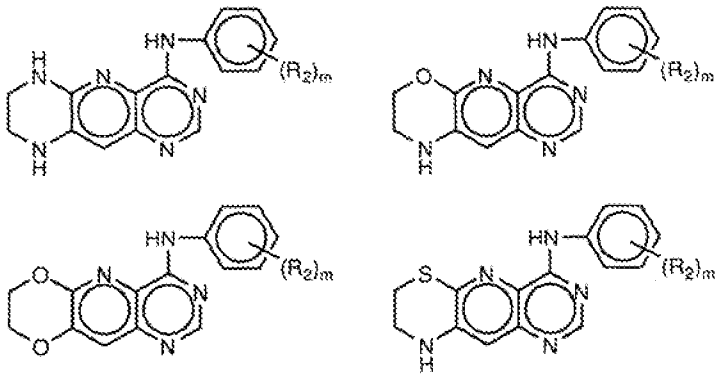
Opis preferiranih cjelina

1. Preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R3 ili R4 predstavlja H, a drugi niži alkoksi ili halogen.
2. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi amino.
3. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži mono ili dialkilamino.
4. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi hidrazino.
5. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži alkil.
6. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X - NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, a R^3 i R^4 predstavlja niži alkoksi.
7. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, a R^3 i R^4 predstavlja niži alkil.
8. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, a R^3 ili R^4 predstavlja amino, a drugi niži alkoksi.
9. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja niži mono ili dialkilamino, a drugi niži alkoksi.
10. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 predstavlja niži mono ili dialkilamino, a ili R^4 hidroksi.
Pogodna struktura prstena struktura iz skupine 1-10 je:



11. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 i R^4 skupa

predstavljaju dioksimetilen, dioksietilen, 2,3-fuzionirani piperzin, 2,3-fuzionirani morfolin ili 2,3-fuzionirani tiomorfolin. Pogodne strukture prstenova jesu:



12. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja niži alkoksi ili halogen.

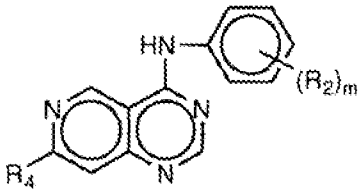
13. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja amino.

14. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja mono- ili dialkilamino,

15. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja hidrazino.

16. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja niži alkil.

Pogodna struktura prstena struktura iz skupine 12-16 je:



17. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i E jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja niži alkoksi ili halogen.

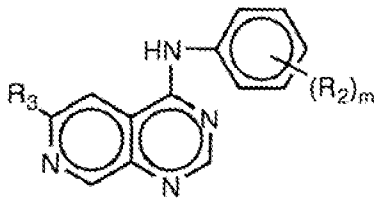
18. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, A, B i E jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja amino.

19. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, A, B i E jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja mono- ili dialkilamino.

20. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i E jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja hidrazino.

21. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i E jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja niži alkil.

Pogodna struktura prstena struktura iz skupine 17-21 je:



22. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži alkoksi.

23. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi amino.

24. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži mono ili dialkilamino.

25. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n =: 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi hidrazino.

26. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži alkil.

27. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljik, a E jeste dušik, te R^3 i R^4 predstavljaju niži alkoksi.

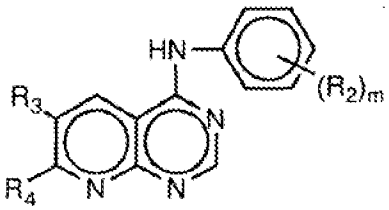
28. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 i R^4 predstavljaju niži alkil.

29. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja amino, a drugi niži alkoksi.

30. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja dialkilamino, a drugi niži alkoksi.

31. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^4 predstavlja niži mono ili diialkilamino, a R^3 jeste hidroksi.

Pogodna struktura prstena struktura iz skupine 22-31 je:



32. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 i R^4 zajedno predstavljaju dioksimetilen, dioksietilendioksietilen, 2,3-fuzionirani piperizin, 2,3-fuzionirani morfolin ili 2,3-fuzionirani tiomorfolin.

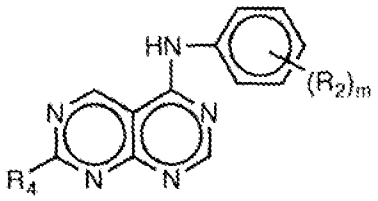
33. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, A i D jesu ugljici, a D i E jesu dušici, te R^4 predstavlja niži alkoksi.

34. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A i D jesu ugljici, a D i E jesu dušici, te R^4 predstavlja niži mono ili dialkilamino.

35. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A i D jesu ugljici, a D i E jesu dušici, te R^4 predstavlja amino.

36. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A i D jesu ugljici, a D i E jesu dušici, te R^4 predstavlja hidrazino.

Pogodna struktura prstena struktura iz skupine 33-36 je:



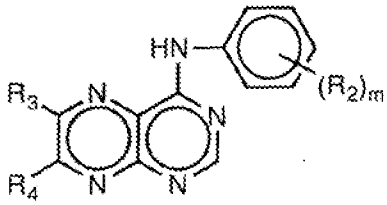
37. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B i D jesu ugljici, a A i E jesu dušici, te R^3 i R^4 predstavljaju niže alkoksi skupine.

38. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B i D jesu ugljici, a A i E jesu dušici, te R^3 i R^4 predstavljaju mono ili dialkilamino skupine.

39. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B i D jesu ugljici, a A i E jesu dušici, te R^3 ili R^4 predstavlja niži alkoksi, a drugi niži mono ili dialkilamino.

40. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, B i D jesu ugljici, a A i E jesu dušici, te R^3 i R^4 zajedno predstavljaju dioksimetilen, dioksietilendioksietilen, 2,3-fuzionirani piperzin, 2,3-fuzionirani morfolin ili 2,3-fuzionirani tiomorfolin.

Pogodna struktura prstena struktura iz skupine 37-40 je:



41. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju ^{R1} = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te ili A i B uzeti zajedno predstavljaju atom sumpora, s tim da D i E jesu ugljici, ili su A i B atomi ugljika, a D i E uzeti zajedno predstavljaju atom sumpora, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži mono ili dialkilamino.

42. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te ili A i B uzeli zajedno predstavljaju atom kisika, s tim da D i E jesu ugljici, ili su A i B atomi ugljika, a D i E uzeli zajedno predstavljaju atom kisika, te R^3 ili R^4 predstavlja H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

43. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te ili A i B uzeti zajedno predstavljaju atom dušika, s tim da D i E jesu ugljici, ili su A i B atomi ugljika, a D i E uzeti zajedno predstavljaju atom dušika, te R^3 ili R^4 predstavlja H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

44. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te ili A i B uzeti zajedno predstavljaju atom sumpora, dok je D ugljik, a E dušik, ili su D i E zajedno atom sumpora, dok A predstavlja dušik, a B ugljik, te R3 i R^4 predstavljaju H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

45. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, te ili A i B uzeti zajedno predstavljaju atomi kisika, dok je D ugljik, a E dušik, ili su D i E zajedno atom sumpora, dok A predstavlja dušik, a B ugljik, te R^3 i R^4 predstavljaju H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

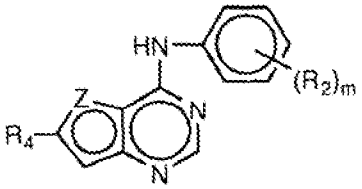
46. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A i B uzeti zajedno predstavljaju atom dušika, D predstavlja ugljike, a E dušik, te R^3 i R^6 predstavljaju H ili niži alkil, a R^4 predstavlja H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

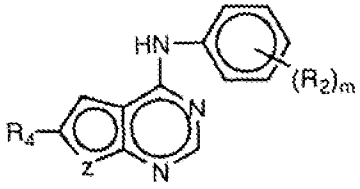
47. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A i B uzeti zajedno predstavljaju atom kisika, D predstavlja dušik, a E kisik, te R^3 i R^6 predstavljaju H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

48. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, te A i B uzeti zajedno predstavljaju atom sumpora, D predstavlja dušik, a E sumpor, te R^3 i R^6 predstavljaju H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

49. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A i B uzeti zajedno predstavljaju atom dušika, a D i E atome dušika, te R^3 i R^6 predstavljaju H ili niži alkil ukoliko su vezani na dušik, ili H, Niži alkil, niži alkilsi ili niži mono ili dialkilamino ukoliko su vezani na ugljik.

Druge pogodne struktUre prstena su:





gdje Z = dušik, kisik ili sumpor
Spojevi iz predstavljenog izuma pripravljeni su prema brojnim alternativnim reakcijskim sljedovima.

Priprava spojeva iz izuma

Shema 1 - Priprava preferiranih skupina 1-5, R^4 = H

Supstitucija klora u položaju 2 u 2,6-diklor-3-nitropiridinu izvedena je uz bakar(I)-cijanid u NMP. Supstitucija drugog klora iz nastalog nitrila s fluoridom u ovom stupnju može imati prednost. ZaTim slijedi blaga redukcija nitro skupine pod uvjetima u kojima se halogen ne cijepa. Hidrolizu nitrila slijedi ciklizacija uz ortoformijat, te Vilsmeirovo kloriranje, pri čemu se dobiva dihalopiridopirimidin. Supstitucijom reaktivnijeg klora u položaju 4 s odgovarajućim aminom, a zatim supstitucijom halogena iz položaja 6 s odgovarajućim nukleofilom, kao što je amonijak, niži alkilamin, hidrazin ili metoksid, nastaje konačni produkt. (MNP je otapalo N metil-2-pirolidon).
1. Preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži alkoksi ili halogen.
2. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi amino.
3. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži mono ili dialkilamino.
4. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi hidrazino
5. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i e jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži alkil.

Shema 2 - Priprava preferiranih skupina 1-5, R^3 = H

Supstitucija klora u položaju 2 u 2-klor-3,5-dinitropiridinu izvedena je uz CuCN u NMP. Nakon redukcije nitro skupina u amino skupine, slijedi hidroliza nitrila u amid. Taj je uz ortoformijat cikliziran u pirimidon, koji je preveden u klorid uz POCl3, ili može bili preveden u tiometil derivat djelovanjem s fosfornim pentasulfidom, nakon čega slijedi MeI i blaga baza. Supstitucijom s željenim aminom dobiva se željeni 7-amino spoj. Amino funkcionalna skupina se može reduktivno alkilirati ili aktivirati diazotacijom amino skupine pod kiselim ili baznim uvjetima, nakon čega slijedi redukcija u hidrazid, ili pretvorba u niži alkil eter, ili u halogen, nakon čega slijedi kondenzacija uz bakar ili Stillovom reakcijom, metodama poznatim stručnim osobama. Alternativno se amin može reduktivno amidirati ili acilirati i reducirati tako da tvori alkilamino bočni lanac.

Shema 3 - Priprava preferiranih skupina 6 i 8-10, R4 = RO

Poznato metiliranje 2,6-difluorpiridina je korišteno dva puta. Djelovanje s LDA slijedi djelovanje s borat/vodikovim peroksidom, pri čemu se uvodi 3-hidroksi supstituent. Ako je piridin podvrgnut drugom metiliranju u položaju 4, tada se alkohol može zaštititi kao TIPS (triizopropilsilil) eter, koji će usmjeriti drugo metiliranje u položaj 5. Alternativno se može koristiti nitriranje, kao što je pretvorba litijevog međuprodukta u stanan, djelovanjem s tetranitrometanom ili korištenjem NO_2BF^4 (nitronij tetrafluorborat). Supstitucija na C1 se može izvesti uz bakar(I)-cijanid ili drugim izvorima cijanid iona. Nakon hidrolize nitrila i redukcije nitro skupine, za ciklizaciju se može koristiti ortoformijat formamida, a može se desiti da će za ciklizaciju biti potreba supstitucija F s MeS prije reakcije. Položaj 4 je aktiviran kloriranjem i uveden je amin bočnog lanca. Konačna supstitucija se može izvesti uz nukleofil kao što je alkoksid ili amin, tako da se dobiju dialkiloksi ili amino-alkoksi specije, te odgovarajućom upotrebom R može se ukloniti zaštita na 7-hidroksi skupini na kraju sinteze. (LDA označuje litij-diizopropilamid).

6. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili l, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, a R^3 i R^4 predstavlja niži alkoksi.

8. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, a R^3 ili R^4 predstavlja amino, a drugi niži alkoksi.

9. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja niži mono ili dialkilamino, a drugi niži alkoksi.

10. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 predstavlja niži mono ili dialkilamino, a ili R^4 hidroksi.

Shema 4 - Priprava preferirane skupine 7

Korištenjem 6-alkilkinaldinske kiseline, nakon čega slijedi ionsko bromiranje pod drastičnim uvjetima, nastaje anhidrid koji se otvara amonijakom, ponovo ciklizira u imid, te se Hoffmannovom odgradnjom dobiva manje reaktivan karbonil. Ciklizaciju i dodavanje bočnog lanca na uobičajeni način slijedi Stillova reakcija, kojim se uvodi R4 skupina. U ovom koraku se alkenilni ili arilni supstituenti mogu također uvesti istom metodom.

7. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, a R^3 i R^4 predstavlja niži alkil.

Shema 5 - Priprava preferiranih skupina 8 i 9, R^3 = OH

Nakon dinitriranje 2,4-dihidroksipiridina slijedi pretvorba u vrlo reaktivan diklor-spoj. Jedna supstitucija u dinitrodiklorpiridinu je izvedena uz bakar(I)-cijanid u NMF, te je spoj reduciran pod blagim uvjetima u diamin. Nitril je hidroliziran u amid, koji je zatim cikliziran u piridopirimidon, a koji je kloriran u položaju 4 na uobičajeni način.

Supstituciju reaktivnijeg klora s bočnim lancem u položaju 4 slijedi supstitucija klora u položaju 6 s alkoksidom. Za skupinu 9 amid mora biti alkiliran odgovarajućom metodom poznatom stručnim osobama.

Shema 6 - Priprava preferirane skupine 11

Spojevi preferirane skupine 11 su specijalni slučajevi preferiranih skupina 6, 8 9 i 10 u kojim su R^3 i R^4 zajedno ciklizirani. Oni mogu biti pripravljeni istim putem kao što je gore opisano za te preferirane skupine, s malom modifikacijom koja će biti očita stručnoj osobi. Primjerice, vicinalno supstituiranoj alkoksi amino skupini se može uklonit alkilna skupina, a odgovarajući vicinalni aminoalkoholi se mogu bisalkilirati odgovarjućim dihaloalkanom.

11. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 i R^4 skupa predstavljaju dioksimetilen, dioksietilen, 2,3-fuzionirani piperzin, 2,3-fuzionirani morfolin ili 2,3-fuzionirani tiomorfolin.

Shema 7 - Priprava preferiranih skupina 12-16

2,4-Diamino-5-cijanopiridin se može ciklizirati izravno u mnoge derivate 4-benzilaminopiridopirimidina, djelovanjem s benzilaminom i mravljom kiselinom pri visokoj temperaturi. Za manje nukleofilne amine, na 2,4-diamino-5-cijanopiridin je djelovano etil-ortoformijat/acetanhidridom, pri čemu nastaje 7-amino-4-tiono-3H-pirido[4,5-d]pirimidin. S-Alkiliranje i supstitucija s odgovarajućim aminom daje željeni produkt. Ako R^4 nije amino, amin se može acilirati ili reduktivno alkilirati. Alternativno se 2,4.diamino-5-cijanopiridin može hidrolizirati u odgovarajući amid, a taj se može ciklizirati u 7-amino-4-okso-3H-pirido [4,3-d]pirimidin s ortoformijatom. Diazolacija 7-amino skupine i supstitucija s fluorom omogućuje uvođenje drugog amina i alkoksidnog nukleofila na kraju sinteze, nakon što je C4 supstituent uveden na isti način. Diazotacijom i supstitucijom amina s bromidoin omogućena je Stillova reakcija u položaju 7.

12. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja niži alkoksi ili halogen.

13. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja amino.

14. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja mono- ili dialkilamino.

15. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja hidrazino.
16. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja niži alkil.

Shema 8 - Priprava preferiranih skupina 17-21

2-Klor-5-nitropiridin je preveden u odgovarajući 2-fluor spoj s KF u DMSO. Redukciju nitro skupine slijedi djelovanje s Boc anhidridom i nastaje Boc-amino derivat, u koji se može uvesti metal i karboksilirati u položaju 4. Uklanjanjem Boc s TFA i ciklizacijom pirimidonskog prstena s formamidom nastaje 6-fluor-4-okso-3H-pirido[3,4-d]pirimidin. To spoj koji ima klorom u položaju 4 je na uobičajeni način alkiliran u položaju 4 i to supstitucijom s odgovarajućim aminom. Supstitucijom fluora u položaju 6 s odgovarajućim nukleofilima dobivaju se različiti produkti. Ako je fluor supstituiran trimetoksidom, tada mora biti supstituiran alkilnom skupinom u Grignardovoj supstitucija koja je katalizirana niklom.
17. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i E jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja niži alkoksi ili halogen.
18. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i E jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja amino.
19. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i E jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja mono- ili dialkilamino.
20. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i E jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja hidrazino.
21. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i e jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja niži alkil.

Shema 9 - Priprava preferiranih skupina 22-26, R^4 = H

Nakon nitriranje 2-metoksinikotinske kiseline, slijedi supstitucija aktivirane metoksi skupine i ciklizacija pirimidinskog prstena, po mogućnosti u jednom koraku uz formamid, ili alternativno u dva koraka uz amonijakom nakon čega slijedi ciklizacija uz ekvivalent formamida. Karbonil je preveden u klorid, a supstitucija s bočnim lancem izvodi se na uobičajeni način, te se nitro skupina zatim selektivno reducira u amino skupinu. Taj zatim može biti alkiliran, aciliran ili diazotiran. Diazo spojevi se mogu prevesti u hidroksi ili u bromid ili jodid, a ti se zatim podvrgavaju Stillovoj reakciji pri čemu se za R^2 uvodi niži alkil, alkeni, aril itd.
22. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži alkoksi.
23. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi amino.
24. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži mono ili dialkilamino.
25. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi hidrazino.
26. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži alkil.

Shema 10 - Priprava preferiranih skupina 22-26, R^3 = H

Ovaj sintetski put koristi poznato metiliranje i karboksilaciju 2,6-difluorpiridina, nakon čega slijedi supstitucija fluora u položaju 2. Ciklizacijom pirimdonskog prstena uz formamid, te pretvorbom karonila u klorida na uobičajeni način dobiva se klorfluorpiridopirimidin. Ar(alk)ilamino bočni lanac je uveden supstitucijom reaktivnijeg klora u pirimidinu, a

R4 supstituent je zatim uveden supstitucijom fluora. Nakon uvođenja alkila koristeći supstituciju alkoksidom, slijedi cijepanje etera u pirimidom, O-triflacija i Stillova reakcija.

Shema 11 - Priprava preferiranih skupina 27 i 29-31, R^3 = RO

Ova shema zasniva se na reakciji metala i 2,6-difluorpirimidina slično kao u shemi 10. Prvo se uz metal uvodi kisik, a zatim karboksilna kiselina. Ako je potrebno za se pospješi druga reakcija metala i položaja 5, kisik se može zaštititi velikom TIPS eterom, a može biti potrebna jača baza nego LDA. Amonijak se uvodi u položaj 2 pri visokoj temperaturi i tlaku, piridonski prsten ciklizira, a supstitucija se na aktiviranom položaju 4 izvodi na uobičajeni način s bočnim lancem. Da bi se dovršila sinteza supstituciju 7-fluor supstituenta odgovarajućim nukleofilom slijedi pretvorba, kao što je opisano u prethodnim shemama.

27. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 i R^4 predstavljaju niži alkoksi.

29. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja amino, a drugi niži alkoksi.

30. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja dialkilamino, a drugi niži alkoksi.

31. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^4 predstavlja niži mono ili diialkilamino, a R^3 jeste hidroksi.

Shema 12 - Priprava preferirane skupine 28

5-Brom-2,6-difluornikotinska kiselina je pripravljena iz 2,6-dinitropirimidina sukcesivnom reakcijom s LDA. Položaj 5 je alkiliran Stillovom reakcijom, a pirimidonski prsten je cikliziran u dva stupnja. Supstituent u položaju 4 je uveden na uobičajeni način, a 7-fluor skupina je supstituirana tiometoksidom. Ovaj tioeter je podvrgnut supstituciji s Grignardovim reagensom u prisutnosti soli nikla kao katalizatora. Ponovo su korišteni odgovarajući organometalni reagensi u Stillovoj reakciji i u Grignardovoj reakciji, a da bi se dobio alkenil, aliknil i atil supstituenti za R^3 i R^4

28. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 i R^4 predstavljaju niži alkil.

Shema 13 - Priprava preferirane skupine 228 i 30, R^4 = RO

Nakon nitriranja komercijalno pristupačnog diklomikotinske kiseline, slijedi selektivna supstitucija reaktivnijeg Cl pod blagim uvjetima, a zatim slijedi supstitucija drugog Cl pod drastičnim uvjetima. Nastali 6-alkoksi-2-amino-5-nitronikotinska kiselina je ciklizirana u pirimidon, a 4-karbonilna skupina je prevedena u klorid supstitucijom na uobičajeni način s odgovarajućim aminom, pri čemu je dobiven 4-amino-7-alkoksi-6--nitropirido [2,3-d]pirimidin. Redukcijom nitro skupine, nakon čega slijedi željena alkilacija ili acilacija dolazi se do željenih spojeva.

Shema 14 - Priprava preferirane skupine 32

Spojevi skupine 32 su specijalni slučajevi preferiranih skupina 27, 29, 30 i 31, u kojima R^3 i R^4 zajedno ciklziraju. Mogu se pripraviti po sintetskim putevima koji su opisani za te preferirane skupine s manjim modifikacijama. Primjerice, u vicinalno supstituiranim alkoksi amino spojevima se može uklonili alkil, te se odgovarajući alkoksi amino alkoholi mogu bisalilirati odgovarajućim dihaloalkanom. Piperazin se može pripravili putem pokazanim u Shemi 13, s tim da se koristi pogodni aminski nukleofil za supstituciju 6-klora umjesto alkoksida.

32. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 i R^4 zajedno predstavljaju dioksimetilen, dioksietilendioksietilen, 2,3-fuzionirani piperzin, 2,3-fuzionirani morfolin ili 2,3-fuzionirani tiomorfolin.

Shema 15 - Priprava preferirane skupine 33-36

Reakcija pogodne S-alkilizotorijeve soli i metoksimetilidin malonitrila daje potpuno funkcionalizirani prekursor pirimidina. Početno dobiven pirimidin može imati SEt supstituiranu R^4 prije ili poslije hidrolize nitrila, ukoliko se supstitucija ili oksidacija kasnije pokaže problematičnom. Supstitucija SEt skupine se također može postići bez oksidacije kojom se aktivira sumpor. Ciklizaciju drugog pirimidinskog prstena slijedi aktivacija 4-karbonila putem

tialacije i alkiliranja. Čak i kada 7-tio skupina nije supstituirana do ovog stupnja, uočava se uvođenje 4-amino bočnog lanca.

33. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A i D jesu ugljici, a D i E jesu dušici, te R^4 predstavlja niži alkoksi.

34. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A i D jesu ugljici, a D i E jesu dušici, te R^4 predstavlja niži mono ili dialkilamino.

35. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, A i D jesu ugljici, a D i E jesu dušici, te R^4 predstavlja amino.

36. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A i D jesu ugljici, a D i E jesu dušici, te R^4 predstavlja hidrazino.

Shema 16 - Priprava preferirane skupine 37-40

Jezgra pterina se pripravlja dobro poznatim postupkom. Za skupinu 37 se pterindionski međuprodukt može O-alikirati, te stoga se druge skupine pterindiona mogu prevesti u triklorpterin, i seleklivna supstitucija vodi do željenog produkta.

37. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, B i D jesu ugljici, a A i E jesu dušici, te R^3 i R^4 predstavljaju niže alkoksi skupine.

38. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B i D jesu ugljici, a A i E jesu dušici, te R^3 i R^4 predstavljaju mono ili dialkilaminoskupine.

39. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B i D jesu ugljici, a A i E jesu dušici, te R^3 ili R^4 predstavlja niži alkoksi, a drugi niži mono ili dialkilamino.

40. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B i D jesu ugljici, a A i E jesu dušici, te R^3 i R^4 zajedno predstavljaju dioksimetilen, dioksietilendioksielilen, 2,3-fuzionirani piperzin, 2,3-fuzionirani morfolin ili 2,3-fuzionirani tiomorfolin.

Shema 17 - Priprava preferirane skupine 41, [3,2-d] fuzija prstena

3,H-Tieno[3,2-d]pirid-4-on se može pripraviti standardnim postupkom iz komercijalno pristupačnog 3-aminotiofen-karboksilata i formamida. Pretvorbu karbonila u klorid standardnim tehnikama slijedi supstitucija s odgovarajućim aminom, pri čemu nastaje željeni tieno[3,2-d]pirimidini. Ako R^4 nije H, odgovarajući eleklrofil, primjerice nitro za amin, ili Br za konačni produkt Sillove reakcije, se može uvesti ili u pokazanom stupnju ili u ranijem stupnju, te se može prevesti u R^4 redukcijom i aminacijom ili primjerice Stillovom reakcijom ili drugim već poznatim metodama. [Ova tehnika se koristi i za slijedeće preferirane kategorije koje imaju mogućnost za supstituciju R^3 ili R^4, jer svi sadrže peteročlani prsten bogat elektronima koji se može lako transformirati elektrofilnom aromatskom supstitucijom] (DMSO je dimetil-sulfoksid).

41. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, te ili A i B uzeti zajedno predstavljaju atom sumpora, s tim da D i E jesu ugljici, ili su A i B atomi ugljika, a D i E uzeli zajedno predstavljaju atom sumpora, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži mono ili dialkilamino.

Shema 18 - Priprava preferirane skupine 42, [2.3-d] fuzija prstena

Tieno [2,3-d]pirimid-4-on je sagrađen Gewaldovom sintezom iz 2,5-dihidroksi-1,4-ditilana i etil-cijanoacetata, nakon čega slijedi ciklizacija uz formamid. Pretvorbom karbonila u klorid standardnim tehnikama, nakon čega slijedi supstitucija s odgovarajućim aminom dobivaju se željeni tieno[2,3-d]pirimidini.

Shema 19 - Priprava preferirane skupine 42, [3,2-d] fuzija prstena

[3,2-d] Fuzionirani spojevi dobiveni su iz 3-bromfurfurala kao što je pokazano u Shemi A. Nakon supstitucije bromida azidom, te oksidacijom u aldehid, slijedi fuziju pirimidinskog prstena za koju je potrebna bazična aminofuronska kiselna. Može se koristiti prikazana anulacija ili pretvorba kiselinskog derivata, koja je zapravo i korištena, kao i razne druge metode anulacije prstena, nakon čega je potrebno aktiviranje prstena u položaju 4.

42. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH. n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te ili A i B uzeli zajedno predstavljaju atom kisika, s tim da D i E jesu ugljici, ili su A i B atomi ugljika, a D i E uzeti zajedno predstavljaju atom kisika, te R^3 ili R^4 predstavlja H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

Shema 20 - Priprava preferirane skupine 42, [2,3-d] fuzija prstena

Reakciju 6-klor-4-metiltiopirimidina i LDA slijedi reakcija s DMF, pri čemu nastaje odgovarajući 5-aldehid, na kojeg je djelovano s natrijevom soli odgovarajućeg glikolat estera, a zatim slijedi supstitucija klora i in situ stvaranje furanskog

prstena intramolekulskom aldolnom kondenzacijom. Cijepanje estera i dekarboksilacija neželjene kiselinske funkcionalnosti u položaju 7, može se izvesti u jednom reakcijskom stupnju s dobrim nukleofilom u dipolarnom aprotičnom otapalu pri visokoj temperaturi ili u odijeljenim koracima saponifikacije i Cu/kinolin dekarboksilacije. Supstitucija 4-metiltio skupine odgovarajućim aminom daje željene furano[2,3-d]pirimidine.

Shema 21 - Priprava preferirane skupine 43, [2,3-d] fuzija prstena

Da bi se pripravio [2,3-d]pirimidin, pirimidinski prsten je cikliziran u cijano-aminopirolu korištenjem poznatih tehnika kao što pokazuje gornja shema B. Aktivacija i supstitucija tiola bočnim lancem može biti prije ili poslije elektrofilne supstitucije na pirolskom prstenu.

43. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te ili A i B uzeti zajedno predstavljaju atom dušika, s tim da D i E jesu ugljici, ili su A i B atomi ugljika, a D i E uzeti zajedno predstavljaju atom dušika, te R^3 ili R^4 predstavlja H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

Shema 22 - Priprava preferirane skupine 43, [3,2-d] fuzija prstena

Priprava pirolo[3,2-d] zasniva se na poznatoj kondenzaciji ortoformijata sa zakiseljenom 4-metil skupinom 6-pirimidona, pri čemu nastaje pirolopirimidin kao što je gore pokazano. Bočni lanac se može uvesti standardnim tehnikama kao i u Shemi 1, a R^4 supstituent se može uvesti standardnom kemijom elektrofila, kao što je gore opisano.

Shema 23 - Priprava preferirane skupine 44, [5,4-d] fuzija prstena

Konednzacijom ditiomravlje kiseline s 2-aminomalononitrilom u prisutnosti sredstva da dehidrataciju kao što je PPA, nastaje 5-amino-4-cijanotiazol. Reakcijom tog s ortoformijatom, nakon čega slijedi djelovanje s MeSNa, nastaje derivat tiazolo[5,4-d]-pirimidina, koji reakcijom s odgovarajućim aminom daje željene spojeve.

44. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te ili A i B uzeti zajedno predstavljaju atom sumpora, dok je D ugljik, a E dušik, ili su D i E zajedno atom sumpora, dok A predstavlja dušik, a B ugljik, te R^3 i R^4 predstavljaju H niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

Shema 24 - Priprava preferirane skupine 44, [4,5-d] fuzija prstena

Reakcijom N-cijanobismetilenamina s etil-tioglikolatom nastaje etil-2-metiltio-4-aminotiazol-5-karboksamid. Ciklizacijom uz formamid ili njegov ekvivalent, slijedi desfurizacija metiltio skupine dobiva se tiazolopirimidon, koji se može aktivirati Vilsmeirovim reagensom, a klorid se može supstituirani željenim aminom, pri čemu nastaju željeni derivati liazolo[4,5-d]pirimdina, kao štoje gore pokazano.

Shema 25 - Priprava preferirane skupine 45, [5,4-d] fuzija prstena

Poznati 5-amino-4-cijanooksazol je reagirao s etil-ortoformijat/acetanhidridom, a zatim s MeSNa, pri čemu nastaje 4-metiltioksazolo[5,4-d]pirimidin, koji supstitucijom s odgovarajućim aminom daje željene oksazolo[5,4-d]pirimidine, kao što je gore pokazano.

45. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te ili A i B uzeli zajedno predstavljaju atom kisika, dok je D ugljik, a E dušik, ili su D i E zajedno atom sumpora, dok A predstavlja dušik, a B ugljik, te R^3 i R^4 predstavljaju H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

Shema 26 - Priprava preferirane skupine 45, [4,5-d] fuzija prstena

Nakon diazolacije poznatog 5-amino-4,6-diklorpirimidina, slijedi djelovanje razrijeđenom sumpornom kiselinom i dobiva se odgovarajući 5-hidroksi spoj. Jedan klor je supstituiran aminijakom, a oksazolski prsten je anuliran uz mravlju kiselinu ili uz odgovarajući ekvivalent. Supstitucija drugog klora s odgovarajućim aminom daje željene oksazolo[4,5-d]pirimidine, kao što je gore pokazano.

Shema 27 - Priprava preferirane skupine 46

Ovi spojevi se mogu pripraviti izravnom supstitucijom halogena s odgovarajućim 6-klorpurinima, dobrom poznatom metodom. R^3 supstituent je lako može uvesti elektrofilnom supstitucijom na akativiranom položaju 8 purinske jezgre, nakon čega slijede tipovi pretvorbi koji su diskutirani u prethodnim primjerima.

46. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A i B uzeti zajedno predstavljaju atom dušika, D predstalja ugljike,

a E dušik, te R^3 i R^6 predstavljaju H ili niži alkil, a R^4 predstavlja H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

Shema 28 - Priprava preferirane skupine 47, [5,4-d] fuzija prstena

Reakcijom 6-klor-4-metiltiopirimidina s LDA, nakon čega slijedi reakcija s DMF, nastaje odgovarajući 5-aldehid na kojeg je djelovano s hidroksilaminom u blago kiselim uvjetima, a zatim je u baznim uvjetima dovršeno anuliranje prstena, pri čemu nastaje 4-metiltiooksazolo[5,4-d]pirimidin, koji supstitucijom s odgovarajućim aminom daje željene derivate izoksazolo[5,4-d]pirimidona, kao što je gore pokazano.

47. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A i B uzeli zajedno predstavljaju atom kisika, D predstavlja dušik, a E kisik, te R^3 i R^6 predstavljaju H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

Shema 29 - Priprava preferirane skupine 47, [4,5-d] fuzija prstena

Reakcijom 4,6-diklor-5-nitopirimidina s CuCN/NMP nastaje 4-nitril. Redukciju nitro skupine u odgovarajući amin slijedi diazotacija i djelovanje s razrijeđenom sumpornom kiselinom, pri čemu nastaje odgovarajući 5-hidroksi spoj. Reakcijom ovog s Me_3Al/NH_4Cl dobiva se amidin koji je oksidativno cikliziran u 7-amino-4-klor-izoksazolo[4,5-d]pirimidin. Uklanjanjem amino funkcionalne skupine diazotacijom/hipofosfornom kiselinom, nakon čega slijedi supstitucija klora u položaju 4 odgovarajućim aminom, dobivaju se željeni derivati izoksazolo[4,5-d]pirimidina, kao što je gore pokazano.

Shema 30 - Priprava preferirane skupine 48, [5,4-d] fuzija prstena

Reakcijom 6-klor-4-metiltiopirimidina s LDA a zatim s DMF nastaje odgovarajući 5-aldehid, na kojeg je djelovano s NaSH, zatim s NBS, te s amonijakom da bi se kompletiralo zatvaranje prstena, pri čemu nastaje 4-metiltioizotiazolo[5,4-d]-pirimidin, koji supstitucijom s odgovarajućim aminom daje derivate izotiazolo[5,4-d]-pirimidina, kao što je gore pokazano.

48. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučajui R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A i B uzeti zajedno predslavljaju atom sumpora, D predstavlja dušik, a E sumpor, te R^3 i R^6 predstavljaju H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

Shema 31 - Priprava preferirane skupine 48, [4,5-d] fuzija prstena

Reakcijom 4,6-diklor-5-nitropirimidina s CuCN/NMP nastaje 4-nitril. Redukcijom nitro skupine u amin, nakon čega slijedi diazotacija/tiacija nastaje odgovarajući 5-merkapto spoj. Reakcijom ovog s Me_3Al/NH_4Cl nastaje amidin koji je oksidativno cikliziran s NBS u 7-amino-4-klorizotiazolo[4,5-d]pirimidin. Uklanjanjem amino funkcionalne skupine diazotacijom/hipofosfornom kiselinom, nakon čega slijedi supslitucija klora u položaju 4 odgovarajućim aminom, dobivaju se derivati željenog izotioazolo[4,3-d]pirimidina, kao što je gore pokazano.

Shema 32 - Priprava preferirane skupine 49, [3,4-d] fuzija prstena

Reakcijom 6-klor-4-metiltiopirimidina s LDA a zatim s DMF nastaje odgovarajući 5-aldehid, na kojeg je djelovano s hidrazinom da bi se zatvorio prsten, pri čemu nastaje 4-metiltiopirazolo[3,4-d]pirimidin, koji supstitucijom s odgovarajućim aminom daje željene derivate pirazolo[3,4-d]pirimidina, kao što je gore pokazano.

49. Slijedeći preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A i B uzeti zajedno predstavljaju atom dušika, a D i E atome dušika, te R^3 i R^6 predstavljaju H ili niži alkil ukoliko su vezani na dušik, ili H, niži alkil, niži alkilsi ili niži mono ili dialkilamino ukoliko su vezani na ugljik.

Shema 33 - Priprava preferirane skupine 49, [4.3-d] fuzija prstena

Nakon nitriranja pirazol-3-karboksilne kiseline slijedi redukcija, pri čemu nastaje 4-aminopirazol-3-karboksilna kiselina. Ona je ciklizirana u pirazolo[4,3-d]pirimid-4-on s formamidin HCl, a supstitucija karbonila halogenidom provedena je standardnim postupcima, nakon čega slijedi supstitucija klora odgovarajućim aminom, pri čemu se dobivaju željeni derivate pirazolo[4,3-d]pirimidina, kao što je gore pokazano.

Posebno preferirane strukture u ovom izumu

1. Posebno prererirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, B, D i E jesu ugljici, A jeste dušik, a R^4 predstavlja amino.

2. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, B, D i E jesu ugljici, A jeste dušik, a R^4 predstavlja metilamino.
3. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, B, D i E jesu ugljici, A jeste dušik, a R^4 predstavlja dimetilamino.
4. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-nitrofenil, A, D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja amino.
5. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, A, D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predslavlja amino.
6. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 4-bromfenil, A, D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja amino.
7. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-trifluormetilfenil, A, D i e jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja amino.
8. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, A, D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja aeetilamino.
9. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 1, R^1 = H, aromatski prsten je fenil, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik.
10. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 1, R^1 = H, aromatski prsten je fenil, A, D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja acetilamino.
11. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, A, B i E jesu ugljici, D jeste dušik, a R^3 = Cl.
12. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, A, D i E jesu ugljici, D jeste dušik, a R^3 predstavlja meoksi.
13. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, A, D i E jesu ugljici, D jeste dušik, a R^3 predstavlja metilamino.
14. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, A, D i E jesu ugljici, D jeste dušik, a R^3 predstavlja dimetilamino.
15. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, D i E jesu ugljici, A i B zajedno predstavljaju S.
16. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 1, R^1 = H, aromatski prstenje fenil, D i E jesu ugljici, A i B zajedno predstavljaju S.
17. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, A i B jesu ugljici, D i E zajedno predstavljaju S.
18. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, B jeste ugljik, a A, te D i E zajedno predstavljaju dušike.
19. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, A, B i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^3 predstavlja N-piperinil.
20. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, A, D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja fluor.
21. Posebno preferirana struktura n ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-hidroksifenil, A, D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja amino.
22. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, A, D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja metitamino.
23. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, A, D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja dimetilamino.
24. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NMe, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, A, D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja metilamino.
25. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromfenil, A, D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja metoksi.
26. Posebno preferirana struktura u ovom izumu je ona kod koje X = NH, x = 0, aromatski prsten je 3-bromtenil, A, B i D jesu ugljici, E jeste dušik, a R^4 predstavlja fluor.

Biologija

Ovi spojevi su učinkoviti i selektivni inhibitori za tirozin -kinazu humanog receptora za EGF, i za druge članove obitelji receptora za EGF, koji uključuju ERB-B2, ERB-3 i ERB-4 receptorske kinaze, i oni su korisni u terapiji proliferativnih bolesti u sisavaca. Ovi inhibitori sprećavaju mitogenezu u stanicama u kojima je mitogeneza kontrolirana djelovanjem jedne ili više kinaza iz ove receptorske obitelji. Ovo može uključivati normalne stanice gdje je poželjno spriječiti mitogenezu, kao primjerice kod stanica koje su transformirane prekomjernom ekspresijom, ili mutacijom ove obitelji kinaza, kao što je to pokazano kod karcinoma dojke s lošom prognozom, gdje postoji prekomjerna ekspresija EGFR, ERB-2 i ERB-3, ili kada je mutacija ERB-2 u onkoprotein NEU glavni faktor celularne transformacije. Kako spojevi iz ovog izbora nisu jako citotoksični i ne izazivaju značajnu inhibiciju rasta, zbog njihove visoke specifičnosti za inhibiciju EGF obitelji kinaza, oni imaju mnogo jasniji profil toksičnosti od većine anti-karcinomskih i anti-proliferativnih

lijekova. Njihov vrlo različiti način djelovanja, u odnosu na trenutačno postojeće anti-karcinomske lijekove, mogao bi omogućiti njihovu uporabu u višestrukim terapijama lijekovima, gdje se pretpostavlja da može doći do sinergizma s dostupnim sredstvima.

Pokazano je da su spojevi iz ovog izuma vrlo učinkoviti, reverzibilni inhibitori tirozin-kinaza EGF receptora, zbog njihovog visokog afiniteta za vezanje na tirozin-kinazu i to na ono mjesto na koje se u normalnim uvjetima veže adenozin-trifosfat (ATP). Ovi spojevi pokazuje snažnu IC50 koja se kreće u rasponu od 10M do 50 pM za tirozin-kinaznu aktivnost enzima, temeljeno na određivanju fosforilacije peptida koji je dobiven od fosforilacijskog mjesta proteina PLCgammal, a koji je poznati fosforilacijski substrat za EGFR. Ovi su podaci izneseni naTablici 1.

Biološki podaci

Materijali i metode

Pročišćavanje tirozin-kinaze receptora za epidermalni faktor rasta - tirozin-kinaza iz humanog EGF receptora je izolirana iz humanih slanica epidermoidnog karcinoma A431 koje pokazuju prekomjernu ekspresiju receptora za EGF pomoću slijedećih metoda. Slanice su uzgajane u okruglim bocama u 50% modificiranom Eagle Delbeco mediju i 50% HAM F-12 hranjivom mediju (Gibco), koji sadržava 10% telećeg fetalnog seruma. Otprilike 109 stanica je lizirano u dva volumena pufera koji sadrži 20 mM 2-(4N-2--hidroksietil piperazin-1-il)etansulfonsku kiselinu (hepes), pH 7,4, 5 mM elilen glikol bis(2-aminoetileter) N, N, N'-tetraoctenu kiselinu, 1% Triton X-100, 10% glicerol, 0,1 mM natrijev ortovanadat, 5 mM natrijev fluorid, 4 mM pirofosfat, 4 mM benzamidin, 1 mM ditiotreitol, 80 g/μL aprotinin, 40 g/μL leupeptin i 1 mM fenilmetilsulfonil fluorid. Supernatant koji je dobiven nakon centrifugiranja pri 25 000 x g kroz 10 min je bio uravnotežen kroz 2 sata na 4°C s 10 mL aglutinina iz pšeničnih klica vezanih na sefarozu, koji je prethodno bio uravnotežen s otopinom koja sadržava 50 mM Hepes, 10% glicerol, 0,1% Triton X-100 i 150 mM NaCl, pH 7,5, (pufer za uravnoteživanje). Kontaminirajući proteini su isprani s kolone s 1M NaCl u puferu za uravnoteživanje, a enzim je eluiran s 0,5 M N-acetil-1-D-glukozaminom u puferu za uravnoteživanje, i nakon toga 1 mM ureom. Enzim je eluiran s 0,1 mg/mL EGF. Na temelju elektrotoretskog razdvajanja na poliakrilamidnom gelu i bojanja Coomassie blue pokazano je da je receptor bio homogen.

Određivanje vrijednosti IC50 - enzimska određivanja za utvrđivanje IC50 su izvođena u totalnom volumenu od 0,1 mL, koji je sadržavao 25 mM Hepes, pH 7,4, 5 mM $MgCl_2$, 2 mM $MnCl_2$, 50 μM natrij-vanadat, 5-10 ng tirozin-kinaze iz EGF receptora, 200 μM supstratnog peptida, (Ac-Lys-His-Lys-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Ser-Ala-Tyr^{472}-Glu-Glu-Val-NH_2, koji je izveden iz aminokiselinske sekveneije (za Tyr^{472} je pokazano da je jedan od četiri tirozina iz PLC (fosfolipaza C)-gama 1 koji je fosforiliran putem tirozin kinaze iz EGF receptora Wahl, M.I.; Nishibe, S.; Kim, J.W.; Kim. H.; Rhee, S.G.; Carpenter, G., J. Biol. chem., (1990), 265, 3944-3948., i peptida koji su dobiveni iz sekvencije enzima koja okružuje ovo mjesto su odlični supstrati za enzim), 10 μM ATP koji sadrži 1 μCi [^{32}P]ATP, te su inkubirani 10 minuta na sobnoj temperaturi. Reakcija je prekinuita dodatkom 2 mL 75 mM fosfatne kiseline i reakcijska smjesa je propuštena kroz 2,5 cm fosfocelulozni kružni filter tako da veže peptid. Filteri su isprani pet puta s 75 mM fosfatnom kiselinom i stavljeni u bočice zajedno s 5mL scintilacijske otopine (Ready gel Beckman).

Tablica 1

Inhibicija tirozin kinaze iz EGF receptora

Primjer(broj)	IC_{50}
1	8 μM
2	3.6 μM
3	1.1 μM
4	225 nM
5	1.9 μM
6	7.6 nM
7	3.1 nM
8	9.6 nM
9	405 nM

10	6.1 μM
11	194nM
12	13 nM
13	250 nM
14	70 nM
15	134 nM
16	3.7 μM
17	1.55 μM
18	173 nM
19	1.8 μM
20	4.9 μM
21	1.25 μM
22	39 nM
23	840 nM
24	123 nM
25	377 nM
26	241 nM
27	10 nM
28	94 nM
29	262 nM
30	10 173 nM
31	15 nM
32	4.7 173 nM
33	130 pM
34	91 pM
35	3-1 nM
36	29 nM
37	39 nM
38	71 nM
39	590 nM
40	578 nM
41	220 nM
42	226 nM
43	10 μM
44	10 μM

45	2.87 μM
46	1.42 μM
47	1.67 μM
48	1.0 μM
49	2.5 μM
50	10 μM
51	1.95 μM
52	8 μM
53	1.8 μM
54	100 nM
55	400 nM
56	110 nM
57	124 nM
58	40 nM
59	2.6 nM
60	8 pM
61	6 pM
62	6.1 μM
63	6.1 μM
64	11 nM
65	5.1 μM
66	190 nM
67	6.1 μM
68	263 nM
69	7.0 μM
70	473 nM
71	11 nM
72	35 nM
73	36 nM
74	11.5 μM
75	55 nM
75	10 μM
77	39 nM
78	670 nM
79	6.7 nM

Stanice

Švicarski mišji fibroblasti 3T3, stanice humanog epidermoidnog karcinoma A431, MCF-7 (stanice humanog karcinoma dojke uzgojene u Michigean Cancer Foundation), SK-BR-3 (slanice humanog karcinoma dojke), MDA-MB-231 i MDA-MB-468 (stanice humanog karcinoma dojke) karcinomi dojke su dobiveni iz American Type Culture Collection, Rockville, Maryland i koji su održavane kao jednoslojne u dMEM (Dulbecco modificiranom eagle mediju)/F12, 50:50 (Gibco/BRL) koji sadrži 10% goveđeg fetalnog seruma. Za dobivanje obogaćenog medija, MDA-MB-231 stanice su uzgajane do konfluencije u 850 cm^2 kružnim bocama i medij je zamijenjen s 50 mL medija bez seruma. Nakon 3 dana obogaćeni medij je uklonjen, zamrznut u obrocima i korišten kao izvor heregulina za stimulaciju erb-2, 3, 4.

Antitijela

Monoklonska antitijela koja su upravljena prema fosfotirozinu dobivena su od Upstate Biotechnology, Inc., Lake Placid, NY. Antitijela protiv EGF receptora dobivena su od Oncogene science, Uniondale, NY.

Imunoprecipitacija i Western blot

Stanice su uzgajane do 100% konfluencije u Petrijevim posudama promjera 100 mm (Corning). Nakon što su stanice obrađene 5 minuta s EGF (epidermalnim faktorom rasta), PDGF, ili bFGF (temeljni faklor rasta za fibroblaste) (20 ng/mL) ili s 1 mL obogaćenog medija od MDA-MB-231 stanica, medij je uklonjen i jednoslojne stanice su sakupljene u 1 mL hladnog pufera za lizu stanica (50 mM Hepes, pH 7,5, 150 mM NaCl, 10% glicerol, 1% triton X-100, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 10mM natrijev pirofosfat, 30 mM p-nitrofenil fosfat, 1 mM ortovanadat, 50 mM natrijev fluorid, 1mM fenilmetilsulfonil fluorid 10 g/mL aprotinin i 10 μg/mL leupeptin). Lizat je prebačen u mikro-epruvete za centrifugiranje (mala centrifuga koja prima 1-2 plastične epruvete za centrifugiranje, te je to ostavljeno na ledu 15 minuta i centrifugirano 5 minuta pri 10 000 x g. Nadsloj je prebačen u čistu mikro-epruvete za centrifugiranje i određenim uzorcima je dodano 5 g antitijela. Epruvele su rotirane kroz dva sala na 4 °C, nakon čega je dodano 25 μL protein A sefaroze i nastavljena je rotacija za barem još dva sata. Protein A sefaroza je isprana 5 puta s puferom 50 mM Hepes, pH 7,5, 150 mM NaCl, 10% glicerol i 0,02% natrijevog azida. Dobiveni precipitat je resuspendiran u 30 L Lacmlli pufera (Laemmli, Nature, Vol. 727, pp. 680-685, 1970), zagrijan na 100 °C kroz 5 minuta i tada centrifugiran da se dobije supernatant. Ekstrakli cjelokupnih stanica dobiveni su odvajanjem stanica iz jažica s ploča koje sadržavaju 6 jažica u 0,2 mL kipućeg Laemmli pufera. Ekstrakt je prebačen u mikro-epruvete za centrifugiranje i zagrijan na 100 °C kroz 5 minuta. Cjelokupni nadsloj od imunoprecipitacije ili 35 l ekstrakta je naneseno na poliakrilamidni gel (4-20%) i elektroforezaje provođena prema metodi po Laemmli (Laemmli, 1970). Proteini s gela su preneseni elektroforezom na nitrocelulozne membrane i membrane su isprane jednom u 10 mM Tris puferu, pH 7,2, 150 mM NaCl, 0,01% Azid (TNA) i blokirano preko noći u TNA koji je sadržavao 5% goveđeg serumskog albumina i 1% ovalbumina (pufer za blokiranje). Membrana je kroz 2 sata izložena primarnom antitijelu (1 μg/mL u puferu za blokiranje) i tada oprana dva puta u TNA, pa u TNA koji je sadržavao 0,05% Tween 20 i 0,05% Nonidet P-40 (komercijalno dostupni detergent) i TNA. Nakon toga su membrane inkubirane u puferu za blokiranje koji je sadržavao 0,1 μCi/mL [^{125}I] protein A i tada oprane još jednom kao što je prije navedeno. Nakon što su blotovi posušeni stavljeni su u kasetu za razvijanje i izloženi filmu za rontgensko snimanje: X-AR film kroz 1-7 dana. Protein A je bakterijski protein koji se specifično veže na određene IgG podtipove i koji je učinkovit za vezanje i izolaciju kompleksa antigen-antitijelo.

Northen "blotting"

Ukupna stanična RNA izokirana je iz netretiranih kontrolnih ili tretiranih Swiss 3T3 stnica korištenjem RNAzol-B (zaštitni znak Tel Test Inc. za paket koji je korišten za izoliranje RNA iz tkiva i obrađen prema postupku koji je opisan od proizvođača. 40-50 μg RNA je nanešeno na 1% agarozni gel i provedena je elektroforeza kroz 3-4 sata pri 65 V. RNA iz gela prenešena je kapilarnim putem na najlon membrane (Hybond-N, Amersham). Proba 40-merna c-jun obilježena je s [^{32}]ATP korištenjem T4 nukeotid kinaze (Promega) i pričišćena na G25 sefadeks koloni prema postupku koji je predložen od proizvodača, Oncogene Science. Hibridizacija je provodena preko noći pri 65 °C (c-jun je jedan neposredni rani transkripcijski faktor; to je jedna od komponenata AP-1, dok je FOS druga komponenta AP-1.

Mitogeneza posredovana faktorom rasta

Swiss 3T3 fibroblasti su uzgajani do 90-100% konfluencije na pločama s 24 jažice (1.7 x 1.6 cm, ravno dno) i rast je zaustavljen u mediju bez seruma kroz 18 h. Lijek je dodan u određene jažice 2 sata prije faktora rasta, pri čemu su stanice izložene bilo 20 ng/mL EGF, PDGF, ili bFGF ili 10% serumu kroz 24 sata. Dva μCi (metil-^{3}H) je dodano u svaku jažicu i inkubirano je kroz 2 h pri 37°C. Stanice su tripsinizirane i injektirane u 2 mL ledom hlađene 15% trikloroctene kiseline (TCA). Stvoreni talog je sakupljen na silterima od stklenih vlakana, ispran 5 puta s obrocima od 2

mL ledom hlađene 15% TCA, osupen i stavljen u scintilacijske bočice zajedno s 10 mL Ready gel (Beckman, Irvine, CA). Radioaktivnost je određena u Beckman LS 6800 scintilaeijskom brojaču.

Određivanje inhibicije rasta

Stanice (2 x 10^4) su nasađene na ploče s 24 jažica (1,7 x 1,6 cm, ravno dno) u 2 mL medija koji jest ili nije sadržavao različite koncentracije lijekova. Ploče su inkubirane 3 dana na 37°C u vlažnoj atmosferi koja je sadržavala 5% CO_2 u zraku. Rast stanica je određen brojanjem stanica u elektronskom brojaču slanica Coulter Model AM (Coulter Electronies, INC., Hialeah, FL).

INHIBICIJA AUTOFOSFORILACIJE UZROKOVANE EGF U A43 I STANICAMA EPIDERMOIDNOG KARCINOMA I INHIBICIJA AUTOFOSFORILACIJE STIMULIRANE OBOGAĆENIM MEDIJEM U SK-BR-3 STANICAMA KARCINOMA DOJKE IZAZVANA SPOJEVIMA IZ OVOG IZUMA

Primjer (broj)	EGFR IC_{50}, nM	A431 IC_{50}, nM	SKBR-3 IC_{50} nM
4	225	>1000	> 10 000
6	7.6	53	2660
7	3.1	20	100
8	9.6	32	71
22	39	252	≈1500
27	10	110	≈800
59	2.6	12	<10
60	0.080	13	<10
61	0.006	21	39
70	11	124	<10
74	55	>1000	>1000

ANTIPROFILIFARIJSKA SVOJSTVA INHIBITORA TIROZIN-KINAZE IC_{50} (nM)

	Primjer 60	Primjer 61
B104-1-1	2100	1000
SK-Br-3	600	900
MDA-468	3000	12000

B104-1-1-NIH-3T3 mišji fibroblasti kojima je izvršena transfekcija neu onkogenom: Stern et al, SCIENCE, 234, pp. 321-324 (1987); SK-BR-3 humani karcinom dojke koji pokazuje prekomjemu ekspresiju erbB-2 i erbB-3; MDA-468-humani karcinom dojke koji pokazuje prekomjernu ekspresiju EGF receptora.

Gelovi koji su prikazani na slikama, razvijeni su na način kako je to detaljno opisano odjeljku Materijali i metode, i pokazuju učinkovitost spojeva iz ovoga izuma u blokiranju onih signalnih mitogenih aktivnosti u cijeloj slanici koje su stimulirane putem EGF. Brojevi s lijeve strane gela pokazuju poziciju standarda za relativne molekulske mase u kilo Daltonima. Kolona koja je označena kao kontrolna pokazuje stupanj ekspresije signala koji se odnose na rast u odsutnosti stimulacije EGF-om, dok se kolona koja je označena kao EGF (ili PDGF ili b-FGF) pokazuje veličinu signala stimuliranog faktorom rasta. Ostale kolone pokazuju učinak naznačenih količina imenovanog lijeka na mjerenu aktivnost koja je stimulirana faktorom rasta, ukazujući da spojevi iz ovoga izuma imaju značajne učinke u cijeloj stanici što je u skladu s njihovom sposobnosti da inhibiraju tirozin-kinaznu aktivnost EGF receptora.

mRNA za c-jun u ekperimentu s Primjerom 40 utvrđena je na temelju hibridizacije specifično radioobilježenom probom za c-jun nakon elektroforeze na gelu. Gel prikazuje da faktori rast EFG, PDGF i b-FGF stimuliraju stvaranje c-jun u

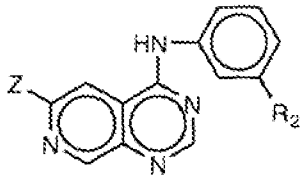
Swiss 3T3 stanicama, te da je spoj 40 blokira pordukciju stanica stimuliranih EGF, ali ne i slanica stimuliranih PDGF i b-EGF.

Utjecaj Primjera 40 na ekspresiju $P39^{c\text{-}jun}$ posredovanu faktorom rasta

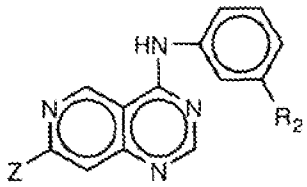
Ovaj gel pokazuje da je količina c-jun koja je inducirana u Swiss 3T3 stanicama faktorom rasta EGF, PDGF i b-FGF kvantitativno povezana s anti-c-jun specifičnim monoklonalnim antitijelima. Također pokazuje mogućnost Primjera 40 da blokira ekspresiju c-jun u Swiss 3T3 kad je stimulirana EGf, ali ne kada je stimulirana PDGF ili b-FGF.
Treba imati u vidu da se spojevi koji su ovdje opisani mogu uporabiti u kombinaciji s drugim komponentama tako da se pojača njihova učinkovitost. Ovakve dodatne komponente su anti-neoplastična sredstva kao što su doksorubicin, taksol, cis platin i slično.
Utvrđeno je da spojevi koji su ovdje opisani mogu inhibirati i erb-B2 i erb-B4 receptore i tako imati značajno povećanu kliničku aktivnost, a naročito ako su pogodno kombinirani s ranije navedenim anti-neoplastičnim sredstvima.

Vidi također rezultate prikazane na Slikama 1-17.

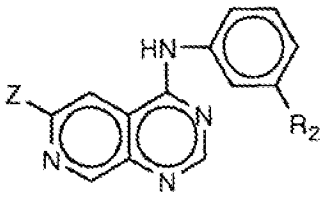
Sljede neke preferirane strukture:



Primjer br.	Z
4	-fluor
6	$-NH_2$
7	$-NHCH_3$
8	$-N(CH_3)$



Primjer br.	Z	R_2
22	NH_2	$-NO_2$
27	NH_2	Br



Primjer br.	Z	R_2
59	OCH_3	Br
60	$-NHCH_3$	Br
61	$-N(CH_3)_2$	Br

Eksperimentalni dio

U dolje navedenim preferiranim cjelinama temperature označuju stupnjeve Celsijusa, i svi udjeli označuju masene udjele ukloliko nije drugačije navedeno.

Primjer 1

4-Anilinopirido[3,2-d]pirimidin mezilat

3H-Pirido[3,2-d]pirimidin-4-on: Otopina 6-klor-3-nitropikolinamiba (2.00 g, 9.91 mmol) u EtOAc/MeOH (1:1, 100 mL) je hidnrana 6 dana uz 5% Pd/C (0.40 g) pri 60 psi, s tim da je svježa katalizalor dodavan nakon 2 i 4 dana. Nakon uklanjanja katalizatora fitracijom, otopina je koncentrirana do suha, pri čemu je dobiven 3-amino-pikolinamid u obliku narančastog ulja, koji je izravno korišten u slijedećem stupnju. Sirovi produkt je miješan 42 h pod refluksom s trietilortoformijatom (50 mL) za koje vrijeme se stvarao obojeni talog. Nakon hlađenja, kruitna je otfilitrirana, izcrpno prana petroleterom i sušena u vakuumu, pri čemu je dobiven 3H-pirido[3,2-d]pirimidin-4-on (1.27 g, 87%), talište 343-345°C [u Price, C. C. i Cutrin, D, Y, J. Am. Chem. Soc. 68, 914, 1946 talište iznosi 346-347°C].

4-Klorpirido[3,2-d]pirimidin: Suspenzija gornjeg pirimidona (1.00 g, 6.8 mmol) u $POC1_3$ (30 mL) je zagrijavana i 4 h pod refluksom, a zatim je koncentrirana do suha pod sniženim tlakom. Ostatak je razdijeljen između CH_2Cl_2 i zasićene otopine $NaHCO_3$, organska faza je obrađena, pri čemu je dobiven 4-klorpirido[3,2-d]pirimidin (0.97 g, 86%), u obliku obojene krutine, talište 335°C (uz raspadanje), koji je korišten bez daljnjeg čišćenja.

4-Anilinopirido[3,2-d]pirimidin-mezilat: Otopina 4-klorpirido[3,2-d]pirimidina (84 mg, 0.5 mmol), anilina (56 mg, 0.6 mmol) i trietilamina (62 mg, 0.6 mmol) u EtOH (2 mL) je refluksirana 2 h uz miješanje u atmosferi N_2. Sirova reakcijska smjesa je čišćena na preparativnoj tle ploči (silikagel) eluiranjem jedanput 3% MeOH u CHCl3. Glavna vrpca je ekstrahirana, uparena do suha pod sniženim tlakom, a zaostala krutina je otopljena u acetonu (5 mL), filtrirana, te je polako dodana metansulfonska kiselina (32 μL, 0.5 mmol) uz miješanje. Talog je otsisan, pran acetonom i sušen u vakuumu, pri čemu je dobiven 4-anilinopirido[3,2-d]pirimidin-mezilat (91 mg, 57%) u obliku igličaslih kristala. 1h NMR (DMSO) δ 11.75 (1H, širok s), 9.11 (1H, dd, J=1.5 i 4.3 Hz), 8.97 (1H, s), 8.32(1H, dd, J=1.5 i 8.4 Hz), 8.12 (1H, dd, J=4,3 i 8.5 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.49 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.32 (1H, t, J=7.-0 Hz), 2.34 (3H, s).

Primjer 2

4-Benzilaminopirido [3,2-d]pirimidin

Otopina svJeže pripravljenog 4-klorpirido[3,2-d]pirimidina (0.10 g, 0.60 mmol) (pripravljeno kako je pokazano u prethodnom eksperimentalnom dijelu) i benzilamin (0.13 mL, 1.20 mmol) u propan-2-olu (15 mL) koji sadrži tragove kone. HCl, je zagrijavana 30 minuta pri 50°C, te je uparena do suha. Ostatak je razdijeljen između vode i EtOAc, organski sloj je obrađen i kromatografiran na silikagelu. Pretfrakcije su eluirane uz EtOAc, dok je uz MeOH/EtOAc (1:9) eluiran 4-benzilaminopirido[3,2-d]pirimidin (0.11 g, 77%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.67 (1H, s), 6.50 (1H, dd, J=4.3 i 1.5 Hz), 8.50 (1H, dd, J=4.3 i 1.5 Hz), 8.10 (1H, dd, J=8.5 i 1.5 Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.8 i 4.3 Hz). 7.55 (1H, širok s), 7.41-7.29 (5H, m), 4.86 (2H, d, J=5.9 Hz).

Primjer 3

4-(3-Bromanilino)pirido [3,2-d]pirimidin

Reakcijom 4-klorpirido[3,2-d]pirimidina (pripravljen kako je pokazano u prethodnom eksperimentalnom dijelu) s 3-bromanilinom u propan-2-onu koji sadrži tragove kone. HCl, pri 50°C kroz 30 minuta, a zatim kromatografijom produkta na silikagelu dobiva se 4-(3-bromanilino)pirido[3,2-d]pirimidin (iskorištenje 87%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.19 (1H, širok s), 8.83 (1H, s), 8.80 (1J, dd, J=4.3 i 1.5 Hz), 8.29 (1H, širok s), 8.19 (1H, ss, J=8.5 i 1.5 Hz), 7.83 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J=8.5 i 4.3 Hz), 7.29-7.27 (2H, m).

Primjer 4

4-(3-Bromanilino)-6-fluorpirido [3,2-d]pirimidin

2-cijano-6-fluor-3-nitropiridin: Smjesa 6-klor-2-cijano-3-nitropiridina [Colbry, N. L.; elslanger, E. F; Werbel, L. M.;J. Het. Chem., 1984, 21, 1521-1525] (10 g. 0 g, 0.054 mol) i KF (9.48 g, 0.163 mol) u MeCN (200 mL) je zagrijavana 18 h pod refluksom uz miješanje, te je izlivena u vodu u ekstrahirana EtOAc. Ekstrakt je pran vodom, zatim je obrađen, a ostatak je kromatografiran na silikagelu eluiranjem EtOAc/petroleterom (3:7), pri čemu je nakon uklanjanja otapala pod sniženim tlakom dobiven 2-cijano-6-fluor-3-nitropiridin (7.2 g, 79%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.79 (1H, dd, J=9.0 i 6.0 Hz), 7.48 (1 H, dd, J=9.0 i 3 Hz).

6-Fluor-3-nitropiridin-2-karboksamid:
Otopina 2-cijano-6-fluor-3-nitropiridina (1.40 g, 8.39 mmol) u 90% H2SO4 (30 mL) je zagrijavana 90 min. pri 70°C, te je ohlađena, izlivena na led i zalužena koc. amonijakom. Ekstrakcijom s EtOAc i obradom, dobiva se 6-fluor-3-nitropiridin-2-karboksamid (0.94 g, 61%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.70 (1H, dd, J=8.9, 6.5 Hz), 8.30, 8.03 (1H, 1H, široki s), 7.62 (1H, dd, J=8.9, 2.9 Hz).

6-Fluor-3H-pirido[3,2-d]pirimid-4-on:
Otopina 6-fluor-3-nitropiridin-2--karboksamida (1.5 g, 8.10 mmol) u EtOAc (80 mL) je hidrirana 2 h uz 5% Pd/C pri 60 psi. Nakon uklanjanja katalizatora filtracijom, otapalo je uklonjeno pod sniženim tlakom, pri čemu je dobiven surovi 3-amino-6-fluorpirimidin-2-karboksamid, koji je izravno korišten u slijedećem stupnju. Dodan je trietil-ortoformijat(60 mL) i smjesa je zagrijavana 18 h uz intenzivon miješanje. Ohlađena smjesa je razrijeđena jednakim volumenom petroletera, a nastali talog je sakupljen fitracijom, pran izcrpno petroleterom, pri čemu je dobiven 6-fluor-3H-pirido [3,2-d]pirimid-4-on (81.26 g, 84%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 12.72 (1H, širok s), 8.31 (1H, dd, J=8.6, 7.7 Hz), 8.20 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J=8.6, 3.0 Hz).

4-(3-Bromanilino)pirido [3,2-d]pirimidin:
Suspenzija 6-fluor-3H-pirido [3,2-d]pirimid-4-ona (0.20 g, 1.21 mmol) u $POCl_3$ (30 mL) je zagrijavana pod refluksom uz miješanje sve dok nije postala homogena (2h), te daljnjih 1 h. Suvišak $POCl_3$ je uklonjen pod sniženim tlakom, a ostatak je razdijeljen između CH_2Cl_2 i zasićene vodene otopine $NaHCO_3$. Obradom organske faze dobiva se 4-klor-5-fluorpirido[3,2-d]pirimidin (100%), koji je nestabilna krutina, a korištena je izravno u slijedećem stupnju.
Otopina 4-klor-5-fluorpirido[3,2-d]pirimidina (0.20g, 1.1 mmol) i 3-bromanilina (0.12 mL, 2.18 mmol) u propan-2-olu (20 mL) koji sadrži konc. Hzl (1 kap) je zagrijavana 15 min. pod refluksom, te je ohlađena, izlivena u vodu i ekstrahirana EtOAc. Ekstrakt je obrađen, o ostatak je kromatografiran na silikagelu eluirajući uz EtOAc/petroleter (1:2), pri čemu je nakon uklanjanja otapala pod sniženim tlakom dobiven 4-(3-bBromanilino)pirido[3,2-d]pirimidin (0.18 g, 52%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.82 (1H, s), 8.65 (1H, širok), 8.31 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.27 (1H, sirok s), 7.77 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=8.9 i 2.2 Hz), 7.29 (2H, širok s).

Primjer 5

4-(3-Bromanilino)-6-klorpirido [3,2-d]pirimidin

6-Klor-3-nitropikolinamid:
Otopina 6-klor-3-nitropikolinonitrila (1.00 g, 5.45 mmol) u 90% H_2SO_4 (30 mL) je zagrijavana 3.5 h pri 70°C, te je izlivena na smjesu leda i vode. Smjesa je tri puta ekstrahirana EtOAc i obradom se dobiva 6-klor-3-nitropikolinamid (0.80 g, 73%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.55 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.31, 8.04(1H, 1H,dva široka s), 7.93 (1H, d, J=8.5 Hz).

6-Klor-3H-pirido[3,2-d]pirimid-4-on:
Otopina 6-klor-3-nitropikolinamida (0.30 g, 1.49 mmol) u EtOAc (80 mL) je hidrirana 20 minuta uz 5% Pd/C pri 60 psi. Nakon uklanjanja katalizatora filtracijom, otopina je uparena do suha, pri čemu je dobiven sirovi 3-amino-6-klorpikolinamid, koji je izravno korišten u slijedećem slupnju. On je otopljen u trietil-ortoformijatu (30 mL) i smjesa je zagrijavana 18 h pod refluksom. Dodan je petroleter, a nastali talog je sirovi 6-klor-3H-pirido [3,2-d]pirimid-4-on (0.27 g, 99%) koji je otfiltriran i sušen u vakuum-sušioniku.

4-(3-Bromanilino)-6-klorpirido[3,2-d]pirimidin:
Suspenzija gornjeg kinazolona (0.20 g, 1.10 mmol) u $POCl_3$ (30 mL) je zagrijavana 3 h pod refluksom, te je koncentrirana do suha pod sniženim tlakom. Ostatak je razdijeljen između CH_2Cl_2 i zasićene otopine $NaHCO_3$, a organska faza je obrađena, pri čemu je dobiven 4,6-diklor-pirido[3,2-d]pirimidin (1.16 g, 73%) u obliku obojene krutine, koja je izravno korištena u slijedećem stupnju. Otopina sirovog diklorpiridopirimidina (1.16 g, 0.80 mmol) i 3-bromanilina (0.17 mL, 1.60 mmol) u propan-2-olu (20 mL) koji sadrži trag konc. HCl je zagrijavana 30 minuta pri 50°C. Ohlađena smjesa je izlivena u zasićenu otopinu $NaHCO_3$ i ekstrahirana EtOAc, ekslrakt je obrađen i kromatografiran na silikagelu. Eluiranjem EtOAc/petroleterom (1:4) dobiva se 3-bromanilin, dok se eluiranjem EtOAc/petrolelerom (1:1) dobiva 4-(3-bromanilino)-6-klorpirido[3,2-d]pirimidin (0.17 g, 63%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (1H, širok s), 8.84 (1H, s), 8.3 (1H, dd, J=2.1 i 2.0 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87-7.78 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.32-7.29 (2H, m).

Primjer 6

4-(3-Bromanilino)-6-aminopirido [3,2-d]pirimidin

Reakcijom 4-(3-bromanilino)-6-fluorpirido[3,2-d]pirimidina (0.12 g, 0.38 mmol) (opisan u prethodnom eksperimentalnom dijelu) sa zasićenom otopinom amonijaka u etanolu u posudi koja podnasi visoki tlak, a pri 100°C tijekom 18 h, dobiven je 4-(3-bromanilino)-6-aminopindo [3,2-d]pirimidin (87 mg, 72%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.76 (1H, širok s), 8.64 (1H, s), 8.23 (1H, širok s), 7.93 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.81 (1H,dt, J_d=7.7 Hz, J_t=1.8 Hz), 7.28-7.22 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0 Hz), 4.90 (2H, širok s).

Primjer 7

4-(3-Bromanilino)-6-metilaminopirido [3,2-d]pirimidin

Reakcijom 4-(3-bromanilino)-6-fluorpirido [3,2-d]pirimidina (50 mg, 0.16 mmol) (opisan u prethodnom eksperimentalnom dijelu) sa metilamin hidrokloridom (32 mg, 0.47 mmol) i tretilaminom (70 μL, 0.55 mmol) u etanolu (10 mL) u posudi koja podnosi visoki tlak, a pri 100°C i kroz 18 h, dobiven je 4-(3-bromanilino)-6-metilaminopirido[3,2-d]-pirimidin(43 mg, 81%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.81 (1H, širok s), 8.61 (1H, s), 8.19 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.86 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.83 (1H, dt, Jd=7.7 Hz, J_t=1.8 Hz), 7.28-7.21 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=9.1 Hz), 4.97 (1H, q, J=5-0 Hz), 3.13 (3H, d, J=5.0 Hz).

Primjer 8

4-(3-Bromanilino)-6-dimetilaminopirido [3,2-d]pirimidin

Smjesa 4-(3-bromanilino)-6-fluorpirido[3,2-d]pirimidina (0.15 g, 0.47 mmol) (opisan u prethodnom eksperimentalnom dijelu), dimetilamin hidroklorid (0.11 g, 1.41 mmol) i tretilamin (0.23 mL, 1.64 mmol) u etanolu (10 mL) je zagrijavana 18 h pri 100°C u posudi koja podnosi visoki tlak. Otapalo je upareno pod sniženim tlakom, a ostatak je razdijeljen između vode i EtOAc. Organska faza je obrađena, a oslatak je kromatografiran na silikagelu. Eluiranjem EtOAc/petroleterom (1:4) dobiva se 3-brom-anilin, dok se eluiranjem EtOAc/petroleterom (1:1) dobiva 4-(3-bromanilino)-6-dimetil-aminopindo[3,2-d]pirimidin (0.14 g, 86%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.72 (1H, širok s), 8.56 (1H, s), 8.17 (1H, t, J=1.9 Hz). 7.85 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.77 (1H, dt, J_d=7.5 Hz, J_t=1.9 Hz), 7.27-7.18 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=9.3 Hz), 3.21 (6H, s).

Primjer 9

4-(3-Bromanilino)-6-metoksipirido [3,2-d]pirimidin

4-(3-Bromanilino)-6-fluorpirido [3,2-d]pirimidin (opisan u prethodnom eksperimentalnom dijelu) (0.11 g, 0.34 mmol) dodan je u otopinu NaOMe (pripravljen dodatkom metalnog Na (31 mg, 1.38 mmol) u suhi metanol (15 mL)). Nakon zagrijavanja 3 h pri 90°C u posudi koja podnasi visoki tlak, otopina je koncentrirana do suha, a ostatak je razdijeljen između EtOAc i vode. Obradom organske faze dobiva se 4-(3-brom-anilino)-6-metoksipirido[3,2-d]pirimidin (92 mg, 82%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.73 (1H, s), 8.66 (1H, širok s), 8.18 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.83-7.80 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.83-7.80 (1H, m), 7.30-7.24 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=8.9 Hz), 4.12 (3H, s).

Primjer 10

4-Anilinopirido [4,3-d]pirimidin

4-(N-t-Butoksikarbonilamino)piridin:
Smjesi 4-aminopiridina (2 g, 21.24 mmol), kalij-hidroksida (3.57 g, 63.72 mmol), vode (10 mL) i 2-metil-2-propanola (4 mL) je u ledenoj kupelji dodan di-t-butil-dikarbonat (6.95 g, 31.87 mmol). Nastala dvofazna otopina je miješana 1 tjedan pri 25°C, te je dodano vode (20 mL). Otopina je kestrahirana 1 x CH_2Cl_2 i 2 x EtOAc. Orgnaski sloj je sušen ($MgSO_4$) i koncentriran pod sniženim tlakom, pri čemu je dobiven 4-(N-t-butoksikarbonilamino)piridin (4.08 g, 99%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.84 (1H, s), 8.35 (2H, d, J=6 Hz), 7.44 (2H, d, J= 7 Hz), 1.49 (9H,s).

4-(N-t-Butoksikarbonilamino)nikotinska kiselina: n-Butil-litij (2.18 M, 24 mL, 52.51 mmol) je dodan u otopinu 4-(N-t-butoksikarbonilamino)piridina (4.08 g, 21 mmol) u THF (50 mL) uz miješanje pri -78°C. Otopina je ostavljena da se ugrije do 0°C i miješanaje 3 h, ponovo je ohlađena do -78°C, te je ulivena u eter (100 mL) koji je sadržavao suhi led. Otopina je zagrijana do sobne temperature uz konstantno miješanje. Dodana je voda i smjesa je neutralizirana octenom kiselinom. Nastala krutina je sakupljena vakuum filtracijom i sušena u vakuum-sušioniku, pri čemu je dobivena 4-(N-t-butoksikarbonilamino)nikotinska kiselina (2.72 g, 54%) u obliku smeđe krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 11.75 (1H, širok), 8.95 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.20 (1H, d, J=6.0 Hz), 1.49 (9H, s).

4-Aminoniklotnska kiselina:

Smjesa 4-(N-t-butoksikarbonilamino)-nikotinske kiseline (2.72 g, 11.4 mmol), TFA (10 mL), i CH_2Cl_2 (20 mL) je miješana pri sobnoj temperaturi 12 h. Hlapljivi malerijal je uklonjen pod sniženim tlakom, a zaoslala sirorva 4-aminoniklotinska kiselina je korištena izravno u slijedećoj reakciji.

3H-Pirido [4,3-d]pirimidin-4-on:
Sirova 4-aminoniklotinska kiselina (2.72 g, 11.4 mmol) je zagrijavana 12 h pri 170°C u (brmamidu (20 mL). Hlapljivi materijal je oddestiliran pod sniženim tlakom (0.8 mmHg). Zaostala krutina je čišćena na silikagel koloni uz srednji tlak "engl. medium pressure", eluiranjem 10% MeOH u $CHCl_3$, pri čemu je dobiven 3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-on (780 mg, 47%) u obliku žute kruline. ^{1}H NMR (DMSO) δ 12.64 (1H, širok s), 9.28 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.30 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=5.8 Hz).

3H-Pirido [4,3-d]pirimidin-4-tion:
Fosforni pentasulfid (2.59 g, 5.83 mmol) je dodan u otopinu 3H-pirido [4,3-d]pirimidin-4-ona (780 mg, 5.3 mmol) u piridinu (5 mL). Smjesa je refluksirana 5 h. Hlađenjem se stvara talog, a supernatant je oddekantiran. Krutina je suspendirana u vodi (20 mL) i filtrirana, pri čemu je dobiven 3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-tion (676 mg, 78%) u obliku bijele krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 14.53 (1H, širok s), 9.65 (1H, s), 8.84 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.32 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=8.0Hz).

4-Metilpirido[4,3-d]pirimidin:
Smjesa 3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-tiona (676 mg, 4.14 mmol), trietilamina (1.4 mL, 10.32 mmol), DMSO (4 mL) i jodmetana (0.48 mL, 7.72 mmol) je miješana 2 h u atmosferi N_2. Smjesa je izlivena u vodu i ekstrahirana je s EtOAc. Organski eksteakti su sušeni ($MgSO_4$), otapalo je uklonjeno pod sniženim tlakom, pri čemu je dobiven 4-metilpirido[4,3-d]pirimidin (1.15 g, kvantitativno) u obliku smeđe kruline. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.52 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.95 (1H, d, J=6 Hz), 7.86 (1H, d, J=8 Hz), 2.75 (1H, s).

4-Anilinopirido[4,3-d]pirimidin:
Smjesa 4-metilpirido[4,3-d]pirimidina (174 mg, 0.97 mmol) i anilina (186.2 mg, 1.99 mmol) u EtOH (2 mL) je refluksirana 12 h u atmosferu N_2. Hlađenjem do 0°C stvara se krutina koja je otfiltrirana, pri čemu je dobiven a-Anilinopirido[4,3-d]pirimidin (34.5 mg, 16%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.29 (1 H, širok s), 9.86 (1H, s), 8.82 (1 H, d, J=5.8 Hz), 8.72 (1 H, s), 7.85 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.65 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.45 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.23 (1H, t, J=7-3 Hz).

Primjer 11

4-(3-Bromanilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (171 mg, 0.96 mmol) (vidi prethodni eksperimentalni dio) i 3-bromanilina (1 mL) je zagrijavana 2 h pri 100°C. Krutina koja se taloži hlađenjem je sakupljena vakuum filtracijom, te je prekristalizirana iz EtOH, pri čemu je dobiven 4-(3-bromanilino)pirido[4,3-d]pirimidin (30 mg, 10%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.33 (1H, s), 9.86(1H, s), 8.84 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.79 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.69 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.40 (2H, dt, J_d=8.0 Hz, J_t=1.5 Hz).

Primjer 12

4-(3-Bromanilino)-7-fluorpirido [4,3-d]pirimidin

3-Cijano-4,6-diaminopiridin:
Sirovi 2-brom-3-cijano-4,6-diaminopiridin [W. J. Middleton, US Patent 2,790,806 (30. travnja 1957), Du Pont; Chem. Abst. 51:P14829 (1957), vidi također slijedeći eksperiment] (15.1 g, 0.071 mol) je hidriran u THF/MeOH (200 mL, 2:1) koji sadiži KOAc (7.0 g, 0.071 mol) i 5% Pd/C (4 g) pri 55 psi i pri 20°C kroz 7 dana. Filtracijom preko celita, pranjem s THF/MeOH i uklanjanjem otapala, dobiva se krutina koja je otopljena u HCl i vodi. Podešavanjem otopine na pH 10 (konc. NaOH) i hlađenjem dobiva se 3-cijano-4,6-diaminopiridin (6.58 g, 69%) u obliku žute kruline, talište 197-198°C [Metzger, R.; Oberdorfer, J.; Schwager, C.; Thielceke, W.; Boldt, P Liebigs Ann. Chem. 1980, 946-953 izvekšćuje o talištu 205°C (iz benzena)]. Ekstrakcijom zaostale tekućine s EtOAc (4 x 200 mL) dobiva se daljnji produkt (2.12 g, 22%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 7.91 (1H, s), 6.26, 6,24 (2H, 2H, široki s), 5.63 (1 H, s).

4,6-Diamino-3-piridilkarboksamid:
3-cijano-4,6-diaminopiridin (4.30 g, 0.032 mol) je dodan u 90% H_2SO_4 (25 mL) i miješan je 3 h pri 60-70°C. Nastala otopina je dodana u konc. NaOH (40%), pri čemu nastaje smjesa 4,6-diamino-3-piridil-karboskamida i anorganskih soli. Analitički čisti uzorak je dobiven kromatografijom na aloksu (10-50% MeOH/$CHCl_3$), pri čemu je dobivena blijedožuta krutina. ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.15 (1H, s), 6.91 (2H, širok s), 7.7-6.3 (2H, širok m), 5.78 (2H, širok s), 5.56 (1H, s).

7-Amino-4-okso-3H-pirido[4,3-d]pirimidin:
Sirovi 4,6-diamino-3-piridil-karboskamid (9.2 g) je zagrijavan u pročišćenom $(EtO)_3CH$ (destiliran s Na, 60 mL) 1.5 dana pri 170°C. Nakon uklanjanja otapala, ostatak je otopljen u vrućem 2 M NaOH, filtriran, neutraliziran (konc. HCl) i ohlađen, pri čemu je dobiven 7-amino-4-okso-3H-pirido[4,3-d]pirimidin (3.57 g, 69% iz nitrila) u obliku svjetlosmeđe krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 11.79 (1H, širok s), 8.74 (1H, s), 7.97 (1H, m), 6.76 (2H, širok s), 6.38 (1H, s).

7-Fluor-4-okso-3H-pirido[4,3-d]pirimidin:
U otopinu 7-amino-4-okso-3H-pirido[4,3-d]pirimidina (1.00 g, 6.17 mmol) u 60% HBF4 (25 mL) je pri 0°C dodavan čvrsti $NaNO_2$ (0.85 g, 12.3 mmol, dodavan u obrocima kroz 2 h), te je miješano 30 min, pri 20°C. Nastala smjesa je ohlađena ledom, neutiralizirana zasićenom vodenom otopinom Na_2CO_3, ekstrahirana EtOAc (4 x 100 mL). Ekstrakt je pran vodom, zatim je fittriran preko silikagela (EtOAc) i dobiven je 7-fluor-4-oklso-3H-pirido[4,3-d]pirimidin (0.48 g, 47%) u obliku svijetle krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 12.69 (1H, širok s), 9.01 (1H,s),8.31 (1H,s),7.34(1H,s).

4-(3-Bromanilino)-7-fluorpirido[4,3-d]pirimidin:
Suspenzija 7-(fluor-4-okso-3H-pirido[4,3-d]pirimidina (0.23 g, 1.39 mmol) u $POCl_3$ (10 mL) je miješana 3.5 sata pod refluskom, te je uparena u vakuumu. Nastalo ulje je ohlađeno ledom, razrijeđeno CH_2Cl_2 (100 mL), zasićenom vodenom otopinom Na_2CO_3 (40 mL) i ledom, zatim je miješano 2 h pri 20°C. Ekstrakt CH_2Cl_2 je odvojen, a vodena faza je ekstrahirana CH_2Cl_2 (2 x 100 mL), te su spojeni ekstrakti sušeni (Na_2SO_4) i filtrirani, pri čemu je dobiven sirovi 4-klor-7-fluorpirido[4,3-d]pirimidin. Dodani su 3-bromanilin (1.26 g, 7.35 mmol), 3-bromanilin hidroklorid (20 mg) i suhi izopropanol (5 mL), te je nastala otopina koncentrirana u vakuumu da bi se uklonio CH_2Cl_2, te je miješana 1 h pri 20°C. Nakon dodatka razrijeđene otopine $NaHCO_3$ i vode, produkt kristalizira. Filtracijom, pranjem vodom i CH_2Cl_2 dobiva se čisti 4-(3-bromanilino)-7-fluorpirido[4,3-d]pirimidin (297 mg, 67%) u obliku svijetle krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.38 (1H, širok s), 9.59 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.38 (3H, m).

Primjer 13

7-Amino-4-anilinopirido [4,3-d]pirimidin

4,6-Diamino-2-brom-3-cijanopiridin:
HCr je propuhavan 2 h kroz smjesu malonitrila (16.3 g, 0.247 mmol) i toluena (400 mL) pri 0°C. Stvara se svjetložuli talog. Reakcijska smjesa je zatim grijana 2 h pri 100°C, pri čemu se oslobađao plin. Nakon hlađenja do sobne temperature, žuta krutina je izolirana otsisavanje, prana toluenom i sušena na zraku. Krutina (25.96 g) je miješana s vodom (500 mL), a pH suspenzije je podešen na 9-10, dodatkom NH_4OH (konc., 15 mL). Nakon miješanja pri sobnoj temperaturi 1 h, smjesa je filtrirana. Prekristalizacijom iz EtOH dobiva se žuta krutina. Nakon sušenja pri 60°C u vakuum-sušioniku, dobiven je 4,6-diamino-2-brom-3-cijano-piridin (12.95 g. 49%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 6.67 (2H, širok s), 6.55 (2H, širok s), 5.59 (1H,s).

2,4-Diamino-5-cijanopiridinij-acetat:
4,6-Diamino-2-brom-3-cijanopiridin (12.77 g, 60 mmol) je hidriran u THF/MeOH (240 mL, 2:1) koji sadrži KOAc (5.9 g, 60 mmol) i 20% Pd/C (0.5 g) 4 h pri 18 pis i 25°C. Smjesa je filtrirana preko celita, a otapalo je uklonjeno pod sniženim tlakom, pri čemu je dobivena krutina (11.15 g) koja je miješana s THF (100 mL) 20 min. pri sobnoj temperaturi. Smjesa je ponovo filtrirana i filtrat je uparen do suha, pri čemu nastaje željeni produkt. Nakon sušenja u vakuum-sušioniku, 2,4-diamino-5-cijanopiridinij-acelat (10.65 g, 92%) je sakupljen u obliku žute krutine ^{1}H NMR (DMSO) δ 7.90 (1H, s), 6.26 (4H. širok s), 5.62 (1H, s), 1.90 (3H, s).

7-Amino-4-tiono-3H-pirido[4,3-d]pirimidin:
Smjesa 2,4-diamino-5-cijanopiridinij-acetata (0.199 g, 1.0 mmol), trietil-ortoformijata (1.95 mL) i Ac_2O (1.95 mL) je refluksirana 3 h u atmosferi N_2. Zatim je otapalo upareno, a ostatak je otopljen u MeOH (10 mL) koji sadrži NaOMe (0.81 g, 15 mmol). Kroz rekcijsku smjesu je lijekom 5 min propuhavan je H_2S, a zatim je ostavljena uz refluksiranje preko noći. Nakon što je otapalo uklonjeno, ostatak je otopljen u vrućoj vodi, te je zagrijano da provrije s aktivnim ugljenom. Nakon filtracije, filtrat je neutraliziran octenom kiselinom, a žuti kristali se stvaraju već u vrućem filtratu. Nakon hlađenja, kristali su sakupljeni filtracijom i sušeni u vakuum-sušioniku preko noći. Izoliranje 7-amino-4-tiono-3H-pirido[4,3-d]pirimidin (84 mg, 51%) u obliku žute krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.82 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.38 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.12 (1H, 1, J=7.5 Hz), 6.61 (2G, širok s), 6.43 (1H,s).

7-Amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidin:
NEt_3 (6 mL, 43 mmol) je dodan u otopinu 7-amino-4-tiono-3H-pirido[4,3-d]pirimidina (0.77 g, 4.3 mmol) u DMSO (7 mL) uz miješanje u atmosferi N_3 pri 25°C. Nakon što je dvofazni sustav bio miješan 20 minuta, dodan je MeI (0.26 mL, 4.2 mmol). Nakon 2 h, reakcijska smjesa je izlivena u smjesu leda i vode uz miješanje. Krutina se odmah stvara. Nakon daljnjeg hlađenja do 0°C, kruitna je sakupljena filtracijom i sušena u vakuum-sušioniku, pri čemu je dobiven 7-amino-4-

metiltiopirido[4,3-d]pirimidin (0.564 g, 68%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.98 (1H, s), 8.71 (1 H, s), 6.94 (2H, širok s), 6.49 (1 H, s), 2.63 (3H, s).

7-Amino-4-anilinopirido [4,3-d]pirimidin:

Smjesa 7-amino-4-metiltio-pirido[4,3-d]pirimidinu (0.136 g, 0.7 mmol) i anilina (0.5 mL, 5.5 mmol) je refluksirana 2 h pri 180°C u atmosferi N_2. Reakcijska smjesa je ohlađena do 25°C i pri tom se stvara talog. Krutina je odsisana i prekristalizirana iz izopropanola, te je sušena u vakuum-sušioniku preko noći. Izoliran je 7-amino-4-anilinopirido[4,3-d]pirimidin (84 mg, 51 %) u obliku svejtložute krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.82 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.38 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.651 (2H, širok s), 6.43(1H,s).

Primjer 14

7-Amino-4-(3-hidroksianilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (299 mg, 1.56 mmol) i 3-aminofenola (1.-60 g, 14.7 mmol) je miješana 15 min pri 160°C. Nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (9% MeOH/CH_2Cl_2), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3-hidroksianilino)pirido[4,3-d]pirimidin (108 mg, 18%) u obliku blijedonarančaste krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.69 (1H, širok s), 9.44 (1H, širok s), 9.33 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.37 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.21 (1H, širok d, J=8.4 Hz), 7.14 (1H, t, J=8.0 Hz), 6.59 (2H, širok s), 6.53 (1H, ddd, J=7.9, 2.2 i 0.8 Hz), 6.43 (1H, s).

Primjer 15

7-Amino-4-(3-metoksianilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina(226 mg, 1.18 mmol) (opisan u prethodnom eksperimentalnom dijelu) i m-anisidina (1.00 mL, 8.90 mmol) je miješana 1.5 h pri 190°C. Nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (5-7% EtOH/EtOAc), pri čemu je dobiven 7-Amino-4-(3-metoksianilino)pirido[4,3-d]pirimidin (136 mg, 43%) u obliku svjetlosmeđe krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.78 (1H, širok s), 9.34 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.50 (1H, širok s), 7.44 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.28 (1H, t, J=8.2 Hz), 6.71 (1H, dd, J=8.2 i 2.3 Hz), 6.61 (2H, širok s), 6.45 (1H, s), 3.77 (3H, s).

Primjer 16

7-Amino-4-(2-metoksianilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (227 mg, 1.18 mmol) i o-anisidina (1.00 mL, 8.87 mmol) je miješana 2.5 h pri 180°C. Nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (5% EtOH/EtOAc), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(2--metoksianilino)pirido[4,3-d]pirimidin (147 mg, 47%) u obliku žute krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.44 (1H, širok s), 9.25 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J=7.7 i 1.4 Hz), 7.24 (1H, ddd, J=8.1, 7.4 i 1.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.2 i 1,2 Hz), 6.98 (1H, dt, J_d=1.3 Hz, J_t=7-5 Hz), 6.52 (2H, širok s), 3.79 (3H, s).

Primjer 17

7-Amino-4-(3-aminoanilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (307 mg, 1.60 mmol) (opisan u prethodnom eksperimentalnom dijelu) i 3-nitroanilina (2.00 g, 14.5 mmol) je miješana 1.5 h pri 200°C, a nastali produkt je suspendiran u MeOH/THF (4:1, 250 mL) i hidriran 24 h uz 5% Pd/C (2 g) pri 60 psi i 20°C. Otopina je filtrirana preko celita, izcrpno prana (vrući MeOH), te je nanešena adsorbirano na aloks i kromatografirano na aloksu (4-8% EtOH/$CHCl_3$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3-aminoanilino)pirido[4,3-d]pirimidin (136 mg, 43%) u obliku zelene krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.57 (1H, širok s), 9.30 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.04 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.99 (1H, t, J=8.0 Hz), 6.881 (1H, širok d, J=8.0 Hz), 6.55 (2H, širok s), 6.40 (1H, s), 6.34 (1H, dd, J=7.9 i 1.3 Hz), 5.10 (2H, širok s).

Primjer 18

7-Amino-4-(4-aminoanilino)pirido [4,3-d]pirimidin

7-Amino-4-(4-acetamidoanilino)pirido[4,3-d]pirimidin:

Smjesa 7-ami-no-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (138 mg, 0.72 mmol) i 4-aminoacetanilida (1.50 g, 10.0 mmol) je miješana 1 h pri 200°C u atmosferi N_2. Nastali produkt je kromatografiran na aloksu (8-10% MeOH/CH_2Cl_2), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(4-acetamido-anilino)pirido[4,3-d]pirimidin (110 mg, 52%) u obliku blijedožute krutine. ^{1}H NMR

(DMSO) δ 9.94, 9.79 (1H, 1H, dva široka s), 9.31 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.57 (2H, širok s), 6.43 (1H, s), 2.05 (2H, s).

7-Amino-4-(4-aminoanilino)pirido [4,3-d]pirimidin:

Otopina 7-amino-4-(4-acetamidoanilino)pirido [4,3-d]pirimidina(0.30g, 1.02 mmol) u vodenom NaOH (2 M, 10 mL) i MeOH (10 mL) je miješana 7 h pri 100°C. Nastali produkt je kromatografiran na aloksu (3-4% $EtOH/CHCl_3$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(4-aminoanilino)pirido[4,3-d]pirimidin (86 mg, 33%) u obliku narančaste krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 9.58 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.58 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.48 (2H, širok s), 6.39 (1 H, s), 5.00 (2H, širok s).

Primjer 19

7-Amino-4-(3-dimetilaminoanilino)pirido [4.3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (245 mg, 1.28 mmol) (opisan u prethodnom eksprerimentalnom dijelu) i N,N-dimetil-1,3-fenilendiamina (1.60 g, 11.8 mmol) je miješana 1 h pri 190°C u atmosferi N_2, a nastali produkt je kromatografiran (dva puta) na aloksu (3% $EtOH/CHCl_3$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3-dimetil-aminoanilino)pirido[4,3-d]pirimidin (113 mg, 32%) u obliku žute krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 9.33 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.22 (1H, širok d, J=7.8 Hz), 7.16 (2H, m), 6.57 (2H, širok s), 6.51 (1H, ddd, J=8.0, 2.3 i 1.2 Hz), 6.42 (1H, s), 2.91 (6H, s).

Primjer 20

7-Amino-4-(4-dimetilaminoanilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (256 mg, 1.33 mmol) i N,N-di-metil-1,4-fenilendiamina (1.95 g, 14.4 mmol) je miješana 120 min. pri 190°C u atmosferi N_2. Nastali produkt je kromatografiran na aloksu (3-7% $EtOH/CHCl_3$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(4-dimetilaminoanilino)pirido[4,3-d]pirimidin (198 mg, 53%) u obliku narančaste krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 9.67 (1H, širok s), 9.27 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.51 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.75 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.51 (21H, širok s), 6.39 (1H, s), 2.89 (6H, s).

Primjer 21

7-Amino-4-(2-nitroanilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (220 mg, 1.15 mmol) i 2-nitro-anilina (2.00 g, 14.5 mmol) je miješana zagrijana do 100°C i otopini je dodan suhi plinoviti HCl u suvišku uz miješanje, te je smjesa miješana 20 minuta. pri 160°C. Nastali produkt je neutraliziran suviškom $NaHCO_3$, otoljen u $MeOH/CHCl_3$, sušen na silikagelu i kromatografiran na silikagelu (2-4% $MeOH/CH_2Cl_2$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(2-nitroanilino)pirido [4,3-d]pirimidin (81 mg, 39%) u obliku žute krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 10.40 (1H, širok s), 9.24 (1H, širok s), 8.20 (1H, širok s), 8.12 (1H, širok s), 8.01 (2H, širok s), 7.75 (1 H, širok s), 6.70 (2H, širok s), 6.43 (1 H, s).

Primjer 22

7-Amino-4-(3-nitroanilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido [4,3-d]pirimidina (127 mg, 0.66 mmol) (opisan u prethodnom eksperimentalnom dijelu) i 3-nitroanilina (1.70 g, 12.3 mmol) je miješana 1.5 h. pri 200°C u atmosferi N_2. Nastali produkt je kromatografiran na aloksu (5-20% $EtOH/CHCl_3$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3-nitroanilino)pirido[4,3-d]pirimidin (81 mg, 39%) u obliku smeđe krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 10.17 (1H, širok s), 9.37 (1H, s), 8.87 (1H, širok s), 8.48 (1H, s), 8.33 (2H, širok d, J=7.5 Hz), 7.95 (1H, ddd, J=8.2, 2.1 i 1.0 Hz), 7.67 (1H, t, J=8.2 Hz), 6.70 (2H, širok s), 6.47 (1H, s).

Primjer 23

7-Amino-4-(3-fluoranilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (215 mg, 1.12 mmol) i 3-fluo-ranilina (1.70 g, 12.3 mmol) je miješana 30 minula pri 160°C. Nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (6-7% $MeOH/CH_2Cl_2$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3-fluoranilino)pirido[4,3-d]pirimidin (185 mg, 65%) u obliku bijele krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 9.94 (1H, širok s), 9.36 (1H, s), 8.46 (1H. s), 7.91 (1H, širok d, J=11.9 Hz), 7.63 (1H, širok d, J=8.1 Hz), 7.41 (1H, dd, J=15.7 i 7.7 Hz), 6.93 (1H, dt, J_d=8.5 Hz, J_t=2.4 Hz), 6.68 (2H, širok s), 6.38 (1H, s).

Primjer 24

7-Amino-4-(3-kloranilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (208 mg, 1.08 mmol) i 3-klor-anilina (1.21 g, 9.48 mmol) je miješana 20 minuta pri 150°C. Nastali produkt je kromatografiran na aloksu (5-10% $MeOH/CH_2Cl_2$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3-kloranilino)pirido[4,3-d]pirimidin (177 mg, 60%) u obliku bijele krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 9.92 (1H, širok s), 9.35 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.08 (1H, širok s), 7.79 (1H, širok d, J=8.0 Hz), 7.40 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.16 (1H, dd, J=7.9 i 1.3 Hz), 6.68 (2H, širok s), 6.46(1H, s).

Primjer 25

7-Amino-4-(3,4-dikloranilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (247 mg, 1.29 mmol) i 3,4-di-kloranilina (1.50 g, 9.26 mmol) je miješana 30 minuta pri 165°C. Nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (7-8% $MeOH/CH_2Cl_2$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3,4-dikloranilino)pirido[4,3-d]pirimidin (252 mg, 64%) u obliku svjetložute krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 9.97 (1H, širok s), 9.34 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.29 (1H, širok s), 7.86 (1H, širok d, J=8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.70 (2H, širok s), 6.46 (1H, s).

Primjer 26

7-Amino-4-(2-bromnilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (198 mg, 1.03 mmol) (opisan u prethodnom eksperimentalnom dijelu) i 2-bromanilina (1.00 mL, 9.18 mmol) je miješana 2.5 h pri 180°C u atmosferi N_2, a nastali produkt je kromatografiran na aloksu (1% $EtOH/CHCl_3$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(2-bromanilino)pirido[4,3-d]pirimidin (108 mg, 33%) u obliku blijedožute krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 9.91 (1H, širok s), 9.27 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.73 (1H, širok d, J=7.9 Hz), 7.50 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.25 (1H, m), 6.59 (2H, širok s), 6.42 (1H, s).

Primjer 27

7-Amino-4-(3-bromanilino)pindo [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (opisan u prethodnom eksperimentalnom dijelu) (167 mg, 0.87 mmol) i 3-bromanilina (0.75 mL, 7.8 mmol) je miješana 2.5 h pri 190°C u atmosferi N_2, a talog koji je nastao hlađenjem je prekristaliziran iz izopropanola. ^1H NMR (DMSO) δ 9.91 (1H, širok s), 9.34 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.34 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.68 (2H, širok s), 6.45 (1H, s).

Primjer 28

7-Amino-4-(4-bromnilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (261 mg, 1.36 mmol) i 4-brom-anilina (1.00 mL, 5.81 mmol) je miješana 15 minuta pri 200°C a atmosferi N_2. Nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (10-15% EtOH/EtOAc), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(4-bromanilino)pirido [4,3-d]pirimidin (200 mg, 46%) u obliku blijedožute krutine. ^1H NMR(DMSO) δ 9.88 (1H, širok s), 9.34 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.64 (2H, Širok s), 6.44 (1H, s).

Primjer 29

7-Amino-4-(3-jodanilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (72 mg, 0.37 mmol) i 3-jod-anilina (1.25 g, 5.71 mmol) je miješana 30 minuta pri 160°C. Nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (5-7% $MeOH/CH_2Cl_2$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3-jodamlino)pirido[4,3-d]pirimidin (177 mg, 60%) u obliku bijele krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 69.84 (1H, širok s), 9.34 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.30 (1H, širok s), 7.90 (1H, širok dd, J=7.9 i 0.8 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.18 (1H, t, J=8.0 Hz), 6.66 (2H, širok s), 6.46 (1H, s).

Primjer 30

7-Amino-4-(2-trifluormetilanilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (300 mg, 1.56 mmol), 2-amino-benzotrifluorid hidroklorida (1.00 g, 5.06 mmol) i 2-aminobenzotrifluorida (2.00 g, 12.4 mmol) je miješana 10 minula pri 160°C. Nastali produkt je neutraliziran sa suviškom $NaHCO_3$, otopljen u $MeOH/CHCl_3$, sušen na silikagelu i kromatografiran na silikagelu (6-7%. $MeOH/CHCl_2$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(2-trifluormetil-anilino)pirido [4,3-d]pirimidin (194 mg, 41%) u obliku svjetle krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 10.60 (1H, širok s), 9.17 (1H, širok s), 8.13 (1H, širok s), 7.76, 7.69 (1H, 1H, m, m), 7.45 (2H, m), 6.66 (2H, širok s), 6.36 (1H, s).

Primjer 31

7-Amino-4-(3-trifluormetilanilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (234 mg, 1.22 mmol) (opisan u prethodnom eksperimentalnom dijelu) i 3-aminobenzotrifluorida (2.00 mL, 16.0 mmol)je miješana 2 h pri 190-200°C u atmosferi N_2, te je nastali produkt kromatografiran na silikagelu (5-10% EtOH/EtOAc), a zatim na aloksu (5-7% $EtOH/CHCl_3$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3-trifluormetilanilino)pirido [4,3-d]pirimidin (157 mg, 42%) u obliku svjetle krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 10.04 (1H, širok s), 9.37 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.19 (1H,d, J=8.2 Hz), 7.62 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.45 (1 H, d, J=7.7 Hz), 6.69 (2H,širok s), 6.47 (1H, s).

Primjer 32

7-Amino-4-(4-trifluormetilanilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido [4,3-d]pirimidina (390 mg, 2.03 mmol), 4-amino-benzotrifluorid hidroklorida (0.40 g, 2.02 mmol) i 4-aminobenzotrifluorida (1.61 g, 10.0 mmol) je miješana 2 h pri 180°C. Nastali produkt je neutraliziran sa suviškom $NaHCO_3$, otopljen u $MeOH/CHCl_3$, sušen na aloksu i kromatografiran na silikagelu (5-10% EtOH/EtOAc), te na aloksu (5-7% $EtOH/CHCl_3$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(4-tri-fluormetilanilino)pirido[4,3-d]pirimidin (157 mg, 42%) u obliku svijetle krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 10.09 (1H, širok s), 9.40 (1H, s), 8.13 (1H, širok s), 8.48 (1H, s), 8.13 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.72 (2H, širok s), 6.40 (1H, s).

Primjer 33

4-(3-Bromanilino)-7-metilaminopirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-fluor-4-(3-bromanilino)pirido[4,3-d]pirimidina (74 mg, 0.23 mmol), trietilamina (7 mL, 50 mmol) i metilamin hidroklorida (3.0 g, 44 mmol) u izopropanolu (30 mL), koja je smještena u čeličnu bombu, je miješana 5 h pri 95°C (uljna kupelj). Nastala smjesa je koncentrirana u vakuumu, zalužena vodenom otopinom Na_2CO_3, razrijeđena vodom i ekstrahirana EtOAc (3 x 100 mL). Kromatografijom tog ekstrakta na silikagelu (3% $MeOH/CH_2Cl_2$) dobiva se 4-(3-bromanilino)-7-metilaminopirido [4,3-d]-pirimidin (50 mg, 65%) u obliku svjetložute krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 9.93 (1H, širok s), 9.37 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.34 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.30 (1H, širok d, J=8.1 Hz), 7.19 (1H, q, J=4.7 Hz), 6.35 (1H, s), 2.85 (3H, d, J=4.8 Hz).

Primjer 34

4-(3-Bromanilino)-7-dimetilaminopirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-fluor-4-(3-bromanilino)pirido[4,3-d]pirimidina (101 mg, 0.32 mmol), trietilamina (4.4 mL, 32 mmol) i dimetilamin hidroklorida (2.58 g, 32 mmol) u izopropanolu (30 mL), koja je smještena u čeličnu bombu, je miješana 4 h pri 100°C (uljna kupelj). Nastala smjesa je koncentrirana u vakuumu, zalužena vodenom otopinom Na_2CO_3 i razrijeđena vodom, a filtracijom i prekristalizacijom iz $MeOH/CHCl_3$ dobiva se 4-(3-bromanilino)-7-dimetilaminopirido[4,3-d]pirimidin (102 mg, 94%) u obliku svjetložute krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 9.93 (1H, širok s), 9.42 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.35 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.30 (1H, širok d, J=7.8 Hz), 6.53 (1H, s), 3.16 (6H,s).

Primjer 35

4-[N-(3-Bromfenil)-N-metilamino-7-metilaminopirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-fluor-4-(3-bromanilino)pirido[4,3-d]pirimidina (100 mg, 0.31 mmol), trietilamina (4.4 mL, 32 mmol) i metilamin hidroklorida (2.12 g, 32 mmol) u izopropanolu (30 mL), koja je smještena u čeličnu bombu, je miješana 5 h

pri 100°C (uljna kupelj). Nastala smjesa je koncentrirana u vakuumu, zalužena vodenom otopinom Na_2CO_3, razrijeđena vodom i ekstrahirana EtOAc (3 x 100 mL). Kromatografijom tog ekstrakta na silikagelu (1-2% MeOH/CH_2Cl_2) dobiva se 4-[N-(3-Bromfenil)-N-metil-amino-7-metilaminopirido[4,3-d]pirimidin (23 mg, 21%) u obliku svjetložute krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.14 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.30 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.20 (1H, ddd, J=7.9,1.8 i 0.8 Hz), 7.03 (1H, širok q, J=4.9 Hz<), 7.01 (1H, t, J=1.9 Hz), 6.82 (1H, ddd, J=7.8, 1.8 i 0.9 Hz), 6.25 (1H, s), 3.40 (3H, s), 2.73 (1H, d, J=4.9 Hz).

Primjer 36

7-Acetilamino-4-(3-bromanilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-(3-bromanilino)pirido[4,3-d]pirimidina (0.154 g, 0.49 mmol), acetanhidrida (0.14 mL, 1.5 mmol), trietilamina (0.14 mL, 1.0 mmol) i kataliličke količine 4-(N,N-dimetilamino)piridina je miješana 18 h pri sobnoj temperaturi u atmosferi N_2. Reakcija je "ugašena" dodatkom ledne vode. Tamni talog je sakupljen filtracijom preko Buchnerovog lijevka i čišćenje preparativnom tlc (Rf=0.25,7% MeOH, $CHCl_3$). Prekristalizacijom iz EtOH dobiva se 7-acetilamino-4-(3-bromanilino)pirido-[4,3-d]pirimidin (13.5 mg, 7.7 %). ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.92 (1H, s), 10.22 (1H, s), 9.64 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.41-7.34 (3H, m), 2.16 (3H, s).

Primjer 37

4-(3-Bromanilino)-7-metoksipirido [4,3-d]pirimidin

Otopina 7-amino-4-(3-bromanilino)pirido[4,3-d]pirimidina (100 mg, 0.31 mmol) u 1 M natrij-metoksid/metanolu (30 mL) je miješana 42 h. Nastala smjesa je koncentrirana pod sniženim tlakom, razrijeđana vodom i neutralizirana razrijeđenom HCl, pri čemu je dobiven 4-(3-bromanilino)-7-metoksipirido[4,3-d]pirimidin (92 mg, 89%) u obliku bijele krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.22 (1Hm šrok s), 9.57 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.86 (1H, širok d, J=7.9 Hz), 7.39 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J=7.9 i 1.5 Hz), 6.96 (1H, s), 4.00 (3H, s).

Primjer 38

4-Benzilaminopirido [4,3-d]pirimidin

4-Metiltiopirido[4,3-d]pirimidin (160.4 mg, 0.902 mmol) i benzilamin (106.3 mg, 0.992 mmol) u EtOH (2 mL) su zagrijavani 12 h pri 80°C, te je otapalo upareno pod sniženim tlakom. Nastala krutina je suspendirana u CH_2Cl_2, filtrirana, a nastala krutina je čišćena preparativnom tlc na silikagelu, eluiranjem 5% MeOH i CHCl3. Uklanjanjem otapala dobiva se 4-benzilaminopirido[4,3-d]pirimidin (36 mg, 17%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.60 (1H, s), 9.37 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.72 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.57 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.37 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.33 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.25 (1H, t, J=7.2 Hz), 4.81 (2H, d, J=5.8 Hz).

Primjer 39

4-([R]-1-Feniletilamino)pirido[4,3-d]pirimidin

Smjesi 4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (85 mg, 0.48 mmol) u EtOH (2.5 mL) je dokapan R-metilbenzilamin (0.13 mL, 1.0 mmol). Nastala smjesa je refluksirana 20 h pri 80°C. Otapalo je uklonjeno pod sniženim tlakom, a zaoslalo ulje je prekristalizirano iz MeOH, pri čemu je dobiven 4-([R]-1-feniletilamino)pirido[4,3-d]pirimidin (41.6 mg, 35%), talište 138-138.5°C. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.77 (1H, d, J=0.7 Hz), 9.00 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.73 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.54 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J=5.8 i 0.5 Hz), 7.45 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.23 (1H, tl, J=7.5 i 1.2 Hz), 5.63 (1H, p, J=7.2 Hz), 1.61 (3H, t, J=7.9 Hz).

Primjer 40

7-Amino-4-benzilaminopirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 2,4-diamino-5-cijanopiridinij-acetata (8.78 g, 45 mmol), mravlje kiseline (10.66 g, 0.204 mmol) i benzilamina (45 mL, 45 mmol) je zagrijavana 2 h pri 200°C u atmosferi N_2. Nakon hlađenja stvara se krutina. Dodana je voda (500 mL) i smjesa gumaste krutine i vode je miješana ≈20 minuta pri 0°C. Tekućina je dekantirana. Krutina je prana vodom i prekistalizirana iz izopropanola (25 mL). Nakon sušenja u vakuum-sušioniku preko noći, dobiven je 7-amino-4-benzilaminopirido [4,3-d]pirimidin (8.29 g, 73%) u obliku svjetložute krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.10 (1H, s), 8.85 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.25 (1H, s), 7.21-7.36 (5H, m), 6.46 (2H, širok s), 6.35 (1H, s), 4.74 (2H, d. J=6.0 Hz).

Primjer 41

7-Amino-4-([R]-1-feniletilamino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa [R]-feniletilamina (0.0.72 mL, 0.55 mmol) i 7-amino-4-metiltiopirido-[4,3-d]pirimidina (97 mg, 0.5 mmol) (opisan u prethodnom eksperimentalnom dijelu) je zgrijavana 1.5 h pri 180°C u atmosferi N_2. Hlađenjem smjese do sobne temprature nastaje talog. Smjesi je dodano vode i $CHCl_3$, sonificarano je i filitrirano. Faze su odijeljene i voden faza je ekstrahirana $CHCl_3$. Spojeni ekstrakti prani su vodom, zasićenom otopinom NaCl i sušeni ($MgSO_4$). Otapalo je uklonjeno pod sniženim tlakom, a ostatak je čišćen preparativnom tlc (5% MeOH/$CHCl_3$), a prekristalizacijom iz $CHCl_3$ dobiven je 7-amino-4-([R]-1-feniletilamino)pirido[4,3-d]pirimidin (14.5 mg, 11%), talište 231-232.1 oC. 1H NMR (DMSO) δ 9.23 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.19 (1H, s), 7.41 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.31 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.21 (1H, tt, J=7.4 i 1.2 Hz), 6.45 (2H, s), 6.33 (1H, s), 5.56 (1H, p, J=7.2 Hz), 1.55 (3H, d, J=7.0 Hz).

Primjer 42

7-Amino-4-(2-aminobenzilamino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (136 mg, 0.71 mmol) (opisan u prethodnom eksprimentalnom dijelu) i 2-aminobenziamina (1.70 g, 13.8 mmol) u izopropanolu (5 mL) je miješana 1 h uz refluksiranje, a nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (7-20% EtOH/EtOAc), te na aloksu (6-10% EtOH/EtOAc), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(2-aminobenzilamino)pirido[4,3-d]pirimidin (89 mg, 47%) u obliku bijele krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.08 (1H, s), 8.68 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.26 (1H, s). 7.05 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.96 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.63 (1H, d, J=7,9 Hz), 6.51 (1H, t, J=7.4 Hz), 6.46 (2H, širok s), 6.35 (1H, s), 5.20 (1H, širok s), 4.56 (2H, J=5.8 Hz).

Primjer 43

7-Amino-4-(3-dimetilaminobenzilamino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (236 mg, 1.23 mmol) (opisan u prethodnom eksprimentalnom dijelu) i 3-dimetilamino-benzilamina (1.36 g, 9.07 mmol) u izopropanolu (5 mL) je miješana 1 h uz refluksiranje u atmosferi N2, a nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (10-15% EtOH/EtOAc), te na aloksu (1% EtOH/$CHCl_3$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3-dimetilaminobenzilamino)pirido[4,3-d]pirimidin (145 mg, 40%) u obliku bijele krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.11 (1H, s), 8.79 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.26 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=8.0 i 7.7 Hz), 6.73 (1H, širok s), 6.63 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.60 (1H, dd. J=8.0 i 7.7 Hz), 6.44 (2H, širok s), 6.35 (1H, s), 4.67 (2H, d, J=5.8 Hz), 2.86 (6H, s).

Primjer 44

7-Amino-4-(3-nitrobenzilamino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (228 mg, 1.19 mmol) (opisan u prethodnom eksprimentalnom dijelu) i 3-nitrobenzilamina (0.81 g, 5.33 mmol) je miješana 1.5 h pri 150-160°C u atmosferi N_2, a nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (5-10%; EtOH/EtOAc), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3-nitrobenzil-amino)pirido[4,3-d]pirimidin (151 mg, 43%) u obliku žute krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.11 (1H. s), 8.98 (1H, t, J=5.5 Hz), 8.26 (1H, s), 8.22 (1H, širok s), 8.12 (1H, dd, J=8.0 i 1.8 Hz), 7.83 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.63 (1h, t, J=7.9 Hz), 6.50 (2H, širok s), 6.38 (1H,s), 4.85 (2H, d, J=5.8Hz).

Primjer 45

7-Amino-4-(3-metoksibenzilamino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (136 mg, 0.71 mmol) (opisan u prethodnom eksprimenlalnom dijelu) i 3-metoksibenzilamina (1.37 g, 10.0 mmol) u izoproanolu (3 mL) je miješana 3 h uz refluksiranje u atmosferi N_2. Uparavanjem otapala i kromatografijom na silikagelu (5-10% EtOH/EtOAc) dobiven je 7-amino-4-(3-metoksi-benzilamino)pirido[4,3-d]pirimidin (153 mg, 77%) u obliku bijele krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.11 (1H, s), 8.83 (1H, t, J=5.7 Hz), 8.26 (1H, s), 7.24 (1H, dt, J_d=0.8 Hz, J_t=8.1 Hz), 6.92 (2H, m). 6.81 (1H, dt, J_d=8.2 Hz, J_t=1.2 Hz), 6.46 (2H, širok s), 6.37 (1H, s), 4.71 (2H, d, J=5.8 Hz), 3.73 (3H, s).

Primjer 46

7-Amino-4-(4-klorbenzilamino)pirido[4,3-d]pirimidin mezilat

Slobodna baza (56 mg, 0.20 mmol) (pripravljena iz 2,4-diamino-5-cijanopiridinij--acetata, mravlje kiseline i 4-klorbenzilamina pri 200°C kao što je opisano u prethodnom primjeri) je taložena iz acetonske otopine metansulfonskom kiselinom (105 μL, 0.23 mmol), pri čemu se dobiva polimezilat. ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.59 (1H, t, J=5.6 Hz), 9.24 (1H, s), 8.69 (1H, s), 7.42 (4H, s), 6.42 (1H, s), 5.8 (!!!6H, vrlo široki s), 4.89 (2H, d, J=5.8 Hz), 2.41 (≈7.5 H, s).

Primjer 47

7-Amino-4-(2-brombenzilamino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (225 mg, 1.17 mmol) (opisan u prethodnom eksprimentalnom dijelu) i 2-brombenzilamina (0.84 g, 4.52 mmol) je miješana 1 h pri 140°C u atmosferi N_2. Nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (1-5% EtOH/EtOAc), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(2-brombenzilamino)pirido[4,3-d]-pirimidin (175 mg, 45%) u obliku svjetlosmeđe krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.16 (1H, s), 8.85 (1H, t, J=5.7 Hz), 8.24 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J=7.7 i 7.1 Hz), 7.21 (1H, ddd, J=7.8, 6.9 i 2.4 Hz), 6.50 (2H, širok s), 6.39 (1H, s), 4.74 (2H, d, J=5.7 Hz).

Primjer 48

7-Amino-4-(3-brombenzilamino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (228 mg, 1.19 mmol) (opisan u prethodnom eksprimentalnom dijelu) i 3-brombenzilamina (0.84 g, 4.52 mmol) je miješana 1 h pri 140°C u atmosferi N_2. Nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (2-10% EtOH/EtOAc), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3-brombenzilamino)pirido-[4,3-d]pirimidin (175 mg, 45%) u obliku svjetlosmeđe krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.09 (1H, s), 8.86 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.26 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.29 (1H, t, J=7.7 Hz), 6.48 (2H, s), 6.37 (1H, s), 4.73 (2H, d, J=5.8 Hz).

Primjer 49

7-Amino-4-(4-brombenzilamino)pirido[4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido [4,3-d]pirimidina (234 mg, 1.22 mmol) (opisan u prethodnom eksprimentalnorn dijelu) i 4-brombenzilamina (0.84 g, 4.52 mmol) je miješana 1 h pri 140°C u atmosferi N_2. Nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (10% EtOH/EtOAc), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(4-brombenzilamino)pirido [4,3-d]-pirimidin (175 mg, 45%) u obliku svjetlosmeđe krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.09 (1H, s), 8.87 (1H, t, J=5.7 Hz), 8.25 (1H, s), 7.51 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.46 (2H, širok s), 6.37 (1H, s), 4.70 (2H, d, J=5.8 Hz).

Primjer 50

7-Amino-4-(2-trifluormetilbenzilamino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (225 mg, 1.17 mmol) i 2-(tri-fluormetil)benzilamina (0.90 mL, 6.42 mmol) je miješana 1 h uz pri 150°C u atmosferi N_2. Nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (5% EtOH/EtOAc), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(2-trifluormetilbenzilamino)pirido[4,3-d]pirimidin (0.22 g, 59%) u obliku bijele krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.16 (1H, s), 8.88 (1H, t, J=5.7 Hz), 8.23 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.62 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.50 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.47 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.51 (2H, širok s), 6.39 (1H, s), 4.92 (2H, d, J=5.5 Hz).

Primjer 51

7-Amino-4-(3-trifluormetilbenzilamino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (225 mg, 1.17 mmol) i 3-(tri-fluormetil)benzilamina (0.63 mL, 4.40 mmol) je miješana 1 h pri 140°C u atmosferi N_2. Nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (3.5% EtOH/EtOAc), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3-trifluormetilbenzilamino)pirido[4,3-d]pirimidin (175 mg, 45%) u obliku svjetlosmeđe krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.10 (1H, s), 8.92 (1H, t, J=5.7 Hz), 8.26 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.62 (1H, d, J=7.8 Hz). 7.57 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.49 (2H, širok s), 4.82 (2H, d, J=5.8 Hz).

Primjer 52

7-Amino-4-(4-trifluormetilbenzilamino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (225 mg, 1.17 mmol) i 4-(tri-fluormetil)benzilamina (0.63 mL, 4.42 mmol) je miješana 1 h pri 140°C u atmosferi N_2. Nastali produkt je kromatografiran na aloksu (5-10% EtOH/$CHCl_3$), te na silikagelu (2-10% EtOH/EtOAc) pri čcmu je dobiven 7-amino-4-(4-trifluormetilbenzil-amino)pirido[4,3-d]pirimidin (0.21 g, 56%) u obliku svjetlosmeđe krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.12 (1H, s), 8.94 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.24 (1H, s), 7.69 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.48 (2H, širok s), 6.38 (1H. s), 4.82 (2H, d. J=5.8 Hz).

Primjer 53

7-Amino-4-(tien-2-ilmetilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-dimezilat

Spoj je pirpravljen iz 2,4-diamino-5-cijanopiridinij-acetata (190 mg, 0.98 mmol), mravlje kiseline (0.23 g, 4.4 mmol) i trietilamina (1.07 mL, 10 mmol) kao što je opisano u prethodnom eksperimentalnom dijelu. Sirovi produkt je preveden u dimezilat kao što je opisano i prekristaliziranje iz izopropanola, pri čemu je dobiven 7-amino-4-(tien-2-il-metilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-dimezilat u iskorištenju od 19%. ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.67 (1H, t, J=5.8 Hz), 9.21 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J=5.1 i 1.2 Hz), 7.16 (1H, dd, J=3.4 i 0.7 Hz), 7.02 7.48 (1H, dd, J=4.8 i 3.4 Hz), 6.42 (1H, s), 5.06 (2H, d, J=5.7 Hz), 2.41 (6H, s).

Primjer 54

7-Acetilamino-4-benzilaminopirido [4,3-d]pirimidin

7-Acetilamino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidin:
Acetil-klorid (0.70 mL, 9.84 mmol) je dodan u otopinu 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (0.20 g, 1.04 mmol) (opisan u prethodnom eksperimentalnom dijelu) i Et_3N (1.51 mL, 10.8 mmol) u THF pri 0°C, te je smjesa miješana 4 h pri 200°C. Dodana je voda (50 mL), te je otopina ekstrahirana EtOAc (3 x 50 mL). Uparavanjem i kromatografijom na aloksu (1% EtOH/$CHCl_3$) dobiva se 7-acetilamino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidin (0.12 g, 49%) u obliku žute krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 11.05 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.38 (1H, s), 2.71 (3H, s), 2.18 (3H,s).

7-Acetilamino-4-bezilaminopirido[4,3-d]pirimidin:
Smjesa 7-acetil-amino-4-metiltiopirido [4,3-d]pirimidin (0.40 g, 1.71 mmol) i benzilamina (3.0 mL, 9.154 mmol) je miješana 1 h pri 140°C u atmosferi N_2. Nastali produkt je kromatografiran na silikagelu (EtOAc) pri čemu je dobiven 7-acetilamino-4-bezilaminopindo[4,3-d]pirimidin (0.31 g, 62%) u obliku bijele krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.79 (1H, s), 9.42 (1H, s), 9.23 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.39 (2H, dt, J_d=6.9 Hz, J_t=1.7 Hz), 7.34 (1H, tt, J=7.3 i 1.7 Hz), 7.25 (1H, It, J=7.1 i 1.7 Hz), 4.8 (2H, d, J=5.8 Hz), 2.15 (3H, s).

Primjer 55

7-Anilinopirido [3,4-d]pirimidin

4-Karboksiamidoniklotinska kiselina:
Anhidrid 3,4-piridin-dikarboksilne kiseline (8.3 g, 55.6 mmol) je dodan u konc. NH_4OH (12 mL) i vodu (60 mL) i miješano je 5 min. pri 0°C. Nakon dodavanja stvara se pasta kojoj je kroz 30 minuta dovođen N_2, te je razrijeđena H_2O (10 mL), pri čemu se stvara bistra otopina. Zatim je kroz otopinu 15 minuta propuhavan SO_2 čime je pH smanjen da 2. Nakon hlađenja stvara se krutina koja je filtrirana, prana H_2O i sušena u sušioniku, pri čemu je dobvena 4-karboksiamido-nikotinska kiselina (7 g, 76%) u obliku bijele krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.93 (1 H, s), 8.76 (1H, s, J=5.0 Hz), 8.08 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=5.0 Hz).

Izokinolin-imid:
4-Karboksiamidonikotinska kiselina (280 g, 1.68 mmol) je zagrijavana 5 h pri 200°C, pri čemu nastaje izoniklotin-imid (177.2 g, 71%) u obliku bijele krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 11.68 (1H, s), 9.12-9.03 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=5.1 Hz).

3-Aminoizonikotinska kiselina:
Brom (1.71 g) je dodan u 10% KOH (30 mL) na ledu. Nastala otopina je dodana fino usitnjenom izokinolin-imidu (1.46 g, 9.86 mmol). Nakon dodavanja smjesa se počinje pjeniti. Kada je sva krutina otopljena, dodan je vodeni KOH (15%, 7 mL), te je smjesa zagrijavana 1 min pri 80°C, a zalim je ohlađena. Smjesa je neutralizirana SO_2, ohlađena do 0°C, pri čemu se stvara talog. Krutina je sakupljena odsisavanjem, prana H_2O i sušena u vakuum-sušioniku, pri čemu je dobivena 3-aminoizonikotinska kiselina (485 mg, 36%)u obliku bijele kruline. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.5-8.8 (2H, širok s), 8.20 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=5 Hz), 7.46 (1H, d, J=5 Hz).

3H-Pirido[3,4-d]pirimid-4-on:

Smjesa 3-aminoizonikolinske kiseline (485 g, 3.51 mmol) u formamidu (3 mL) je zagrijavana 12 h pri 160°C. Nakon hlađenja stvara se krutina koja je filitiirana, prana H_2O, te je sušena u vakuum-sušioniku, pri čemu je dobiven 3H-pirido[3,4-d]pirimid-4-on (373 mg, 72%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.06 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.23 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=5.1 Hz).

4-Tiopirido[3,4-d]pirimidin:
Fosforni pentasulfid (1.25 g, 2.74 mmol) je dodan otopini 3H-pirido[3,4-d]pirimid-4-ona (366 mg, 2.49 mmol) u piridinu (4 mL). Smjesa je refluksirana 4 h pod N_2. Nastali crni katran je razrijeđen H_2O, pri čemu je dobivena krutina. Krutina je filitrirana, prana vodom i sušena u vakuum-sušioniku, pri čemu je dobiven 4-tiopirido[3,4-d]pirimidin (369.8 mg, 91%) u obliku žute krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 14.48 (1H, širok s), 9.13 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.29 (1H, s), 8.27(1H,d,J=5.4Hz).

4-Metilpirido[3,4-d]pirimidin:
Smjesa 4-tiopirido[3,4-d]pirimidina (369.8 mg, 2.26 mmol), trietilamina (0.6 mL, 4.5 mmol), DMSO (2 mL) i jodmetana (0.24 mL, 3.96 mmol) je miješana 12 h pri 25°C u atmosferi N_2. Smjesa je izlivena u vodu i nastala krutina je filtrirana i sušena u vakuum-sušioniku, pri čemu je dobiven 4-metilpirido-[3,4-d]pirimidin 8222 mg, 55%) u obliku smeđe krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.51 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=8 Hz), 7.97 (1H, d, J=8 Hz).

4-Anilinopirido[3,4-d]pirimidin:
Smjesa 4-metilpirido[3,4-d]pirimidina (75 mg, 0.42 mmol) i anilina (1 mL) je zagrijavana 2 h pri 100°C u atmosferi N_2. Reakcijska smjesa je zatim kromatografirana na silikagelu koristeći MPLC i eluirano je gardijentom do 5% MeOH u $CHCl_3$, a nastala krutina je prekristalizirana iz Et_2O, pri čemu je dobiven 4-anilinopirido[3,4-d]pirimidin (21.2 mg, 232%) u obliku žute krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.09 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.46 (1H, d, J= 5.8 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.45 (2H, t, J=7.9 Hz), 7.21 (1H, t, J=7.4 Hz).

Primjer 56

4-(3-Bromanilino)pirido [3,4-d]pirimidin

Smjesa 4-metiltiopirido[3,2-d]pirimidina (75 mg, 0.42 mmol) (vidi prethodni eksperimentalni dio) i 3-bromanilina (1 mL) je zagrijavana 2 h pri 100°C. Reakcijska smjesa je kromatografirana na silikagelu korištenjem MPLC, a eluirajući gardijentom do 5% MeOH u $CHC1_3$. Frakcije su koncentrirane pod sniženim tlakom i nastala krutina je prekristalizirana iz Et_2O, pri čemu je dobiven 4-(3-bromanilino)pirido[4,3-d]pirimidin (66 mg, 52%). ^{1}H NMR(DMSO) δ 10.15 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.79(1H, s), 8.76 (1H, d J=5.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.25 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.45-7.37 (2H, m).

Primjer 57

4-(3-Bromanilino)-6-fluorpirido [3,4-d]pirimidin

5-[N-(tert-Butoksikarbonil)amino]-2-fluorpiridin:
5-Amino-2-fluorpiri-din je pripravljen hidriranjem (Pd/C) 2-fluor-5-nitropiridina (dobiven iz 2-klor-5-nitro-piridina reakcijom s KF u MeCN s Ph_4PBr [J. H. Clark i D. J. Macquarrie, Tetrahedron Lett.., 1987 28. 111-114]. Reakcijom sirovog amina i t-Boc anihidrida dobiva se 5-[N-(tert-Butoksikarbonil)amino]-2-fluorpiridin. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.07 (1H, s), 8.05 (1H, m), 6.89 (1H, dd, J=9-2 i 3.3 Hz), 6.66 (1H, m), 1.52 (9H, s).

5-[N-(tert-Butoksikarbonil)amino]-2-fluorpiridin-4-karboksilna kiselina:
Reakcijom 5-[N-(tert-butoksikarbonil)amino]-2-fluorpiridina (5.3 g, 25 mmol) s n-BuLi, a zatim CO_2, kako je opisano u slijedećem primjeru, dobiva se 5-[N-(tert-Butoksikarbonil)amino]-2-fluorpiridin-4-karboksilna kiselina (1.60 g, 25%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.83 (1H, širok s), 8.84 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=2.9 Hz), 1.47 (9H, s).

5-Amino-2-fluorpiridin-4-karboksilna kiselina:
Reakcijom 5- [N-(tert-butoksikarbonil)amino]-2-fluorpiridin-4-karboksilne kiseline (1.0 g, 3.9 mmol) s TFA kao što je gore opisano, dobiva se 5-amino-2-fluorpiridin-4-karboksilna kiselina (0.46 g, 74%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 7.85 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.23 (1H, d, J=2.5 Hz).

6-Fluor-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-on:
Reakcijom 5-amino-2-fluor-piridin-4-karboksilne kiseline i formamida pri 140°C dobiva se 6-fluor-3H-pirido-[3,4-d]pirimidin-4-on (≈20%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 12.48 (1H, m), 8.74 (1H, s), 8.16 (1H,s),7.63(1H,d,J=3Hz).

4-(3-Bromanilino)-6-fluorpirido[3,4-d]pirimidin:

Reakcijom 6-fluor-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (0.60 g, 3.6 mmol) i $POCl_3$, a zatim reakcijom sirovog 4,6-dihalo spoja i 3-bromanilina dobiva se 4-(3-bromanilino)-6-fluorpirido[3,4-d]-pirimidin (0.73 g, 63%). ^1H NMR (DMSO) δ 10.09 (1H, širok s), 8.96 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.25 (2H, m), 7.90 (1H, širok d, J=6.5 Hz), 7.44-7.34 (2H, m).

Primjer 58

4-(3-Bromanilino)-6-klorpirido [3,4-d]pirimidin

5-(N-(tert-Butoksikarbonil)amino]-2-klorpiridin:
Smjesa 5-amino-2-klorpiridina (12.86 g, 0.1 mol), di-tert-butildikarbonata (24.0 g, 0.11 mol) i Et_3N (12.1 g, 1.12 mol) u $CHCl_2$ (150 mL) je zagrijavana 12 h pod refluksom, zatim je ohlađena i talog je otfiltriran. Organski sloj je pran vodom, sušen ($CaCl_2$) i filtriran kroz kratku kolonu aloksa. Uklanjanjem otapala dobiva se 5-[N-(tert-Butoksikarbonil)amino]-2-klor-piridin. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.31 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.94 (1H, dd, J=8.6 i 2.6 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.15 (1H, m), 1.51 (9H, s).

5-[N-(tert-Butoksikarbonil)amino]-2-klorpiridin-4-karboksilna kiselina:
Otopina 5-[N-(tert-butoksikarbonil)amino]-2-klorpiridina (22.87 g, 0.1 mol) u TMEDA (47 mL, 0.31 mol) u suhom Et_2O (600 mL) je ohlađena na -78°C i dokapan je n-BuLi (10M u heksanu, 30 mL, 0.3 mol). Otopina je ostavljena da se ugrija do -10°C i čuvana je pri toj temperaturi 2 h, a zatim je ponovo ohlađena do -78°C. Propuhavan je suhi CO_2, a nastala smjesa je ostavljena da se ugrije do 20°C, prije nego je "ugašena" vodom (300 mL) koja sadrži malu količinu NH_4OH. Zatim je dobiveni vodeni sloj pran EtOAc, te je polako zakiseljen razrijeđenom HCl, pri čemu se taloži 5-[N-(tert-butoksi-karbonil)amino]-2-klorpiridin-4-karboksilna kiselina (15.5 g, 57%). ^1H NMR (DMSO) δ 10.00(1H,s), 9.13(1H, s), 7.74(1H, s), 1.47 (9H, s).

5-Amino-2-klorpiridin-4-karboksilna kiselina:
Suspenziji 5-[N-(tert-but-oksikarbonil)amino]-2-klorpiridin-4-karboksilne kiseline (1.91 g, 7 mmol) u CH_2Cl_2 (200 mL) je polagano uz miješanje dodavana trifluoroctena kiselina do homogenosti (oko 12 mL). Otopina je miješana preko noći i ekstrahirana razrijeđenom NH_4Cl, pri čemu je dobiven talog 5-amino-2-klorpiridin-4-karboksilne kiseline (1.05 g, 87% iskorištenje). ^1H NMR (DMSO) δ 9.01 (2H, m), 8.03 (1H, s), 7.48 (1H, s).

6-Klor-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-on:
Otopina 5-amino-2-klorpiridin-4--karboksilne kiseline (8.1 g, 4.7 mmol) u formamidu (100 mL) je miješana 12 h pri 140°C. Razrijeđenjem ohlađene smjese vodom dobiva se talog 6-klor-3H-pirido[3,4-d]-pirimidin-4-ona (7.3 g, iskorištenje 86%). ^1H NMR (DMSO) δ 12.73 (1H, m), 8.90 (1H, d, J=0.7 Hz), 8.23 (1H, s), 7.97 (1H. d, J=0.7 Hz).

4,6-Diklorpirido [3,4-d]pirimidin-4-on:
Suspenzija 6-klor-3H-pirido- [3,4-d]pirimidin-4-ona (1.82 g, 10 mmol) u $POCl_3$ (10 mL) je zagrijavana uz miješanje pod refluksom sve do otapanja tvari (oko 2 h), te još daljnjih 30 minuta. Suvišak reagensa je uklonjen pod sniženim tlakom, a ostatku je dodana smjesa CH_2Cl_2 i ledom hlađene vodene otopine Na_2CO_3. Nastali organski sloj je sušen (Na_2SO_4) i uparen, pri čemu nastaje kavntitativna količina 4,6-diklorpirido[3,4-d]pirimidin-4-ona, koji je izravno korišten i slijedećem koraku. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.38 (1H, d, J=0.5 Hz), 9.19 (1H, s), 8.09(1H, d, J=0.5Hz).

4-(3-Bromanilino)-6-klorpirido[3,4-d]pirimidin:
Smjesa gornjeg sirovog diklorpirimidina i 3-bromanilina (3.8 g, 22 mmol) je otopljena u i-PrOH (100 mL). Dodana je jedna kap konc. HCl da se započne reakcija, smjesa je zagrijavana pod refluksom 30 min, ohlađena i razrijeđena vodom, pri čemu se taloži 4-(3-bromanilino)-6-klorpirido [3,4-d]pirimidin (1.26 g, iskorištenje 38%). ^1H NMR (DMSO) δ 10.12 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.43-7.32 (2H, m).

Primjer 59

4-(3-Bromanilino)-6-metoksipirido [3,4-d]pirimidin

Reakcijom 4-(3-bromanilino)-6-fluorpirido[3,4-d]pirimidina (vidi prethodni eksperimentalni dio) i natrij-meoksida u metanolu pri 100°C u posudi koja podnosi visoki tlak, dobiven je 4-(3-bromanilino)-6-metoksipirido[3,4-d]pirimidin. ^1H NMR (DMSO) δ 9.93 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.26 (1H, širok s), 7.94 (1H, širok d, J=7.6 Hz), 7.88 (1H, s), 7.43-7.32 (2H, m), 4.01 (3H, s).

Primjer 60

4-(3-Bromanilino)-6-metilaminopirido [3,4-d]pirimidin

Reakcijom 4-(3-bromanilino)-6-fluorpirido[3,4-d]pirimidina (vidi prethodni eksperimenlalni dio i metilamina u etanolu) pri 100°C u posudi koja podnosi visoki tlak, dobiven je 4-(3-bromanilino)-6-metilaminopirido[3,4-d]pirimidin. 1H NMR (DMSO) δ 9.69 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.21 (1H, širok s), 7.93 (1H, širok d, J=7.6 Hz), 7.41-7.28 (2H, m), 7.06 (1H, s), 6.82 (1H, q, J=5.0 Hz), 4.95 (3H, d, J=5.0 Hz).

Primjer 61

4-(3-Bromanilino)-6-dimetilaminopirido[3,4-d]pirimidin

Reakcijom 4-(3-bromanilino)-6-fluorpirido[3,4-d]pirimidina (vidi prethodni eksperimentalni dio) i dimetilamina u etanolu pri 100°C u posudi koja podnosi visoki tlak, dobiven je 4-(3-bromanilino)-6-dimetilaminopirido[3,4-d]pirimidin. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.71 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.21 (1H, širok s), 7.94 (1H, širok d, J=7.5 Hz), 7.42-7.29 (2H, m), 7.26 (1H, s), 3-17 (6H, s).

Primjer 62

4-Benzilaminopirido [3,4-d]pirimidin

Smjesa 4-metiltiopirido[3,4-d]pirimidina (74 mg, 0.41 mmol) (vidi prethodni eksperimentalni dio) i benzilamina (1 mL) je zagrijavana 2 h pri 100°C. Nakon hlađenja smjesa je koncentrirana pod sniženim tlakom i čišćena izravno na silikagelu preparativnom tlc eluirajući s CH_2Cl_2, pri čemu je dobiven 4-benzilaminopirido[3,4-d]-pirimidin (21.2 mg, 20%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.21 (1H, t, J=5.8 Hz), 9.19 (1H, s), 8.63 (1H, d J=5.8 Hz), 8.58 (1H, s), 8.20 (1H, d. J=5.1 Hz), 7.41-7.30 (4H, m), 7.26 (1H,t,J=7.1 Hz).

Primjer 63

4-(3-Bromanilino)pirido[2,3-d]pirimidin

3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-on: 2-Aminonikotinska kiselina (15 g, 108.6 mmol) u formamidu (35 mL) je zagrijavana 3.5 h pri 165-170°C. Nakon hlađenja stvara se talog. Krutina je filitrirana, prana vodom i sušena u vakuum-sušioniku pri čemu je dobiven 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-on (7.87 g, 49%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 12.50 (1H, s), 8.97 (1H, dd, J=1.9 i 4.5 Hz), 8.53 (1H, dd, J=2.1 i 7.9 Hz), 8.34 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J=4.6 i 8.0 Hz).

4-Tioprido[2,3-d]pirimidin:
Fosforni pentasulfid (6 g, 13.5 mmol) je dodan otopini 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (2 g, 13.5 mmol) u piridinu (50 mL). Smjesa je refluksirana 3 h, a nastali talog koji se stvara hlađenje je oddekantiran. Krutina je suspendirana u vodi (20 mL), te je filitrirana i sušena u vakuum-sušioniku, pri čemu je dobiven 4-tiopirido[2,3-d]pirimidin (1.72 g, 78%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 14.48 (1H, širok s), 9.06 (1H, dd, J=1.9 i 4.3 Hz), 8.90 (1H, dd, J=1.9 i 8.2 Hz), 8.36 (1H, s), 7.65 (1H,dd, J=4.3 i 8.2 Hz).

4-Metiltiopirido[2,3-d]pirimidin:
Smjesa 4-tiopirido[2,3-d]pirimidina (100 mg, 0.76 mmol), trietilamina (154 mg, 1.52 mmol), DMSO (2 mL) i jodmetana (161 mg, 1.14 mmol) je miješana 12 h pri 25°C. Smjesa je izlivena u vodu i ekstrahirana EtOAc. Spojeni ekstrakti su prani vodom, zasićenom otopinom NaCl i sušeni ($MgSO_4$), te je otapalo uklonjeno pod sniženim tlakom, pri čemu je dobiven 4-metiltiopirido[2,3-d]-pirimidin (134 mg, kvantitativno). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.25 (1H, dd, J=1.8 i 4.2 Hz), 9.17 (1H, s), 8.59 (1H, dd, J=1.9 i 8.2 Hz), 7.75 (1H, dd, J=4.3 i 8.2 Hz), 2.73 (3H, s).

Smjesa 4-metiltiopirido[2,3-d]pirimidina (157 mg, 0.89 mmol) i 3-bromanilina (1 mL) je zagrijavana 2 h pri 100°C. Nakon hlađenja stvara se talog koji je otfiltriran, pran EtOHi sušen na zraku, pri čemu je dobiven 4-(3-bromanilino)pirido[2,3-d]pirimidin (55.5 mg. 20%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.13 (1H, s), 9.11 (1H, dd, J=1.7 i 4.3 Hz), 9.01 (1H, dd, J=1.7 i 8.2 Hz), 8.81 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.7] (1H, dd, J=4.3 i 8.0 Hz), 7.40 (2H, m).

Primjer 64

4-(3-Bromanilino)-7-fluorpirido [2,3-d]pirimidin

2,6-Difluornikotinska kiselina: 2,6-Difluorpiridin (7.89 mL, 0.087 mmol) je dokapan u otopinu litij-diizopropilamida (59.0 mL, 1.5 M otopina u cikoheksanu, 0.089 mmol) u THF (250 mL) pri -78°C u atmosferi N_2 uz miješanje. Nakon 2 h miješanja pri -78°C, kroz otopinu je provođen suhi CO_2, te je smjesa razrijeđena vodom i prana EtOAc. Vodena faza

je neutralizirana 3 M HCl, ekstrahirana EtOAc i obrađena, pri čemu je dobivena 2,6-difluornikotinska kiselina (13.4 g, 97%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.59 (1H, dd, J=9.2 i 8.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J=8.2 i 2.1 Hz), 4.03 (1H, širok s).

2,6-Difluornikotinamid:

Otopina 2,6-difluornikotinske kiseline (7.4 g, 0.046 mol) i $SOCl_2$ (20 mL) u 1,2-dikloretanu (60 mL) koji sadrži DMF (1 kap), je zagrijavana 4 h pod refluksom, te je koncentrirana do suha pod sniženim tlakom. Ostatak je otopljen u Et_2O (100 mL), ohlađen do 0°C, te je dokapan koncentrirani amonijak (10.0 mL, 0.17 mmol). Nakon 10 minuta, otopina je prana vodenom otopinom $NaHCO_3$ i obrađena, pri čemu je dobiven 2,6-difluornikotinamid (5.61 g, 76%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.70 (1H, dd, J=9.6 i 8.3 Hz), 7.00 (1H, ddd, J=8.3, 2.9 i 1.1 Hz), 6.71, 6.55 (1H, 1H, 2 široka s).

2-Amino-6-fluornikotinamid:

Otopina 2,6-difluornikotinamida (4.68 g, 0.029 mol) u suhom formamidu (30 mL) je zasićena amonijakom i ostavljena je stajati 24 h pri sobnoj temperaturi. Dodana je voda (50 mL) i nastali talog je otfiltriran i iscrpno pran vodom, pri čemu je dobiven amino-2-fluorniklotinamid (1.41 g, 31%), talište 236-237°C. ^{1}H NMR (DMSO) δ 7.89 (1H, dd, J=10.4 i 8.4 Hz), 7.31 (1H, 1H, 2 širok s), 6.93 (2H, širok s), 6.36 (1H, dd, J=8.4 i 2.4 Hz).

Filtrat i otopine dobivene pranjem su spojene i iscrpno ekstrahirane EtOAc, a ekstrakt je kromatografiran na silikagelu. Uz EtOAc/petroleter (2:1) eluira se pretfrakcija, a zatim uz EtOAc 2-amino-6-fluornikotinamid (1.57 g, 35%), talište (EtOAc/petroleter) 199-200°C [Rogers, R. B. et. al., U. S. Patent br. 4,383,851 prikazuje talište 198-200°C]. ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.13 (1H, dd, J=10.4 i 8.4 Hz), 7.90, 7.30 (1H, 1H, 2 široka s), 7.65 (2H, širok s), 6.23 (1H, dd, J=8.4 i 2.6 Hz).

Suspenzija 2-amino-6-fluomikotinamida (0.74 g, 0.77 mmol) u trietil-ortoformijatu (25 mL) je zagrijavana 8 h pod refluksom. Nakon hlađenja do sobne temperature, talog je filtriran, a filtrat je iscrpno pran petroleterom, pri čemu je dobiven 7-fluorpirido[2,3-d]-pirid-4(3H)-on (0.76 g, 96%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 12.75 (1H, širok s), 8.66 (1H, dd, J=10.4 i 8.4 Hz), 8.38 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J=8.4 i 2.5 Hz).

4-(3-Bromanilino)-7-fluorpirido[2,3-d]pirimidin:

Suspenzija 7-fluor-pirido[2,3-d]pirid-4(3H)-ona (0.20 g, 1.21 mmol) u $POCl_3$ (10 mL) je zagrijavana 2 h pod refluksom. Hlapljive tvari su uklonjene pod sniženim tlakom, a ostatak je razdijeljen između vodene otopine $NaHCO_3$ i EtOAc. Organski ekstrakt je obrađen, pri čemu je dobiven sirovi 4-klor-7-fluorpirido[2,3-d]pirimidin, koji je izravno korišten u slijedećoj reakciji. Otopina ovog produkta (0.22 g, 1.09 mmol) i 3-bromanilina (0.23 mL, 2.18 mmol) u propan-2-olu (1.0 mL) i THF (10 mL) koji sadrži trag konc. HCl je miješana 1 h pri 20°C, te je koncentrirana do suha. Ostatak je otopljen u EtOAc, pran vodenom otopinom NaHCO) i obrađen, pri čemu je dobiveno ulje, koje je kromtaografirano na silikagelu. Eluiranjem EtOAc/petroleterom (1:5) eluira se 3-bromanilin, dok se EtOAc/petroleterom (1:1) dobiva 4-(3-bromanilino)-7-fluorpirido[2,3-d]pirimidin (0.18 g, 47%), talište (MeOH) 211-213°C. ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.18 (1H, širok s), 9.17 (1H, t, J=8.6 Hz), 8.80 (1H, s), 8.17 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.85 (1H, dt, J_d=7.6 Hz, J_t=1.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.6 i 2.7 Hz), 7.41-7.34 (2H, m).

Primjer 65

7-Amino-4-(3-bromanilino)pirido [2,3-d]pirimidin

Otopina 4-(3-bromanilino)-7-fluorpirido[2,3-d]pirimidina (0.20 g, 0.63 mmol) u EtOH je zasićena amonijakom i zagrijavana 30 h pri 100°C u posudi koja podnosi visoki tlak. Otaopalo je uklonjeno pod sniženim tlakom, pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3-bromanilino)pirido[2,3-d]pirimidin (0.18 g, 90%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.97 (1H, širok s), 8.59 (1H,s), 8.51 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.11 (1H, širok s), 7.77 (1H, širok s, J=6.3 Hz), 7.44 (2H, širok s), 7.37-7.30 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=9.3 Hz).

Primjer 66

4-(3-Bromanilino)-7-metilaminopirido [2,3-d]pirimidin

Otopina 4-(3-bromanilino)-7-fluorpirido[2,3-d]pirimidina (vidi prethodni eksperimentalni dio) (0.20 g, 0.63 mmol), metilamin hidroklorida (0.13 g, 1.88 mmol) i Et_3N (0.30 mL, 2.19 mmol) u EtOH (15 mL) je zagrijavana 18 h pri 100°C u posudi koja podnosi visoki tlak. Otapalo je uklonjeno pod sniženim tlakom, a ostatak je razdijeljen između EtOAc i vode. Obradom organskog sloja dobiven je 4-(3-brom-anilino)-7-metilamino-pirido[2,3-d]pirimidin (0.16 g, 77%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.53 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.17 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.83 (1H, dd J=8.0 i 1.9 Hz), 7.66 (1H, širok s), 7.32 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.0 i 1.8 Hz), 6.77 (1H, d, J=8.1 Hz), 2.92 (3H, d, J=4.8 Hz).

Primjer 67

4-(3-Bromanilino)-7-dimetilaminopirido [2,3-d]pirimidin

Otopina 4-(3-bromanilino)-7-fluorpirido[2,3-d]pirimidina (vidi prethodni eksperimentalni dio) (0.12 g, 0.38 mmol), dimetilamin hidroklorida (92 mg, 1.13 mmol) i Et_3N (0.18 mL, 1.32 mmol) u EtOH (15 mL) je zagrijavana 18 h pri 100°C u posudi koja podnosi visoki tlak, nakon čega slijedi uparavanje otapala i obrada, pri čemu je dobiven 4-(3-bromanilino)-7-dimetilaminopirido[2,3-d]pirimidin (0.11 g, 84%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.58 (1H, širok s), 8.56 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.54 (1H, s), 8.18 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.84 (dt, Jd=8.0 Hz, Jt=1.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.1 i 8.0 Hz), 7.25 (1H, dt, J_d=9.3 Hz, J_t=1.9 Hz), 7.10 (1H, d, J=9.3 Hz), 3.18 (6H, s).

Primjer 68

4-(3-Bromanilino)-7-metoksipirido [2,3-d]pirimidin

Otopina 4-(3-bromanilino)-7-fluorpirido [2,3-d]pirimidina (vidi prethodni eksperimentalni dio) (0.26 g, 0.81 mmol) i natrij-metoksida (pripravljen iz 75 mg natrija, 3.26 mmol) u suhom MeOH (15 mL) je zagrijavana 18 h pri 90°C u posudi koja podnosi visoki tlak. Smjesa je izlivena u vodu i ekstrahirana EtOAc, pri čemu je dobiven 4-(3-bromanilino)-7-metoksipirido[2,3-d]pirimidin (0.23 g, 86%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.88 (1H, širok s), 8.82 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.71 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J=8.0 i 1.9 Hz), 7.36 (1H, dd, J=8.1 i 8.0 Hz), 7.29 (1H, ddd, J=8.1, 1.9 i 1.9 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.9 Hz), 4.01 (3H, s).

Primjer 69

4-Benzilamino-7-metilaminopirido [4,5-d]pirimidin

S-Etilizotiourea-jodid:
Otopina tiouree (3.80 g, 0.50 mol) i jodetana (4 mL, 50 mmol) u MeOH (100 mL) je refluksirana 24 h. Otapalo je uklonjeno pod sniženim tlakom, a zaostalo žuto ulje je sušeno u vakuumu, pri čemu se spontano stvara krutina. Željeni spoj (13.98 g) je dobiven kvantitalivno.

4-Amino-5-cijano-2-etiltiopirimidin:
Suspenziji NaOMe (2.7 g, 50 mmol) u EtOH (200 mL) je dodana smjesa S-etilizotiourea-hidrojodida (11.58 g, 50 mmol), etoksimetilidenmalonitrila (6.1 g, 50 mmol) i etanola (250 mL) pri 25°C. Reakcijska smjesa je refluksirana 2 h u atmosferi N_2, te je otopina koncentrirana na vrućoj ploči sve do pojavljivanja taloga. Nakon hlađenja, krutina je odsisana i miješana u vodi pri 25°C. Flitracijom i sušenjem u vakuum-sušioniku dobiven je 4-amino-5-cijano-2-etiltiopirimidin (4.02 g, 45%) u obliku smeđe krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.45 (1H, s), 7.90 (2H, širok s), 3.00 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.3 Hz).

4-Amino-2-etiltiopirimidin-5-karboksamid:
4-Amino-5-cijano-2-etilen-pirimidin (4.0 g, 22.3 mmol) je dodan u sumpornu kiselinu (konc. 4.3 mL) u malim obrocima. Smjesa je zatim miješana 1.5 h pri 40°C. Reakcija je "ugašena" ledenom vodom, a NH_4OH je korišten za podešavanje pH na 9. Krutina je odsisana i sušena u vakuum-sušioniku preko noći. 4-Amino-2-etiltiopirimidin-5-karboksamid (2.58 g, 58%) je dobiven u obliku svjetlosmeđe krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.52 (1H, s), 7.98 (2H, širok s), 7.42 (2H, širok s), 3.04 (2H, q, J=7-3 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.3 Hz).

4-Okso-7-etiltio-3H-pirimido [4,5-d]pirimidin:
Smjesa 4-amino-2-etiltio-pirimidin-5-karboksamida (4.66 g, 23.5 mmol) i trietil-ortoformijata (150 mL) je refluksirana 24 h atmosferi N_2, te je ohlađena do 25°C. Smeđa krutina je izolirana odsisavanjem i sušena je u vakuum-sušioniku, pri čemu je dobiven 4-okso-7-etiltio-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin (3.54 g, 72%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 12.80 (1H, s), 9.20 (1H, s), 8.45 (1H, s), 3.18 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.4 Hz).

4-Tiono-7-etiltio-3H-pirido[4,5-d]pirimidin:
Smjesa 4-okso-7-etiltio-3H-pirimido[4,5-d]pirimidina (1.33 g, 5.7 mmol), P_2S_5 (1.48 g, 6.6 mmol) i piridina (15 mL) je refluksirana 3 h u pod N_2. Piridin je zatim uklonjen pod sniženim tlakom, a ostatak je otopljen u otopini NaOH (0.5 M. 75 mL) i zagrijan do vrenja s aktivnim ugljenom. Nakon filtracije, filtrat je neutraliziran octenom kislinom, pri čemu nastaje zlatnosmeđa krutina. Filtracijom preko Buchnerovoh lijevka i sušenjem u vakuum-sušioniku, dobiven je 4-tiono-7-etiltio-3H-pirido[4,5-d]pirimidin (1.42 g, 95%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.47 (1H, s), 8.46 (1H, s), 3.20 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.3 Hz).

7-Etiltio-4-metiltiopirido[4,5-d]pirimidin:

Korišten je isti postupak kao za 7-amino-4-metiltiopirido[4,5-d]pirimidin u Primjeru 21. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.52 (1H, s), 9.15 (1H, s), 3.23 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.72 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=7.3 Hz).

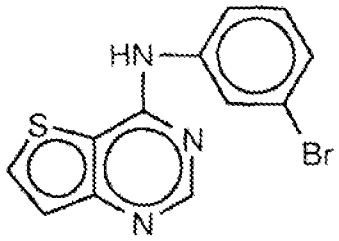
4-Benzilamino-7-etiltiopirido[4,5-d]pirimidin:
Korišten je isti postupak kao za 7-amino-4-anilinopirido[4,5-d]pirimidin u Primjeru 21.

4-Benzilamino-7-metilaminopirido[4,5-d]pirimidin:
4-Benzilamino-7-etiltiopirido [4,5-d]pirimidin u EtOH koji sadrži suvišak metilamina je zagrijavan 5 h pri 150°C u čeličnoj bombi. Krutina je otfilitrirana i sušena, pri čemu je dobiven 4-benzil-amino-7-metilaminopirido[4,5-d]pirimidin.

Primjer 70

4-Benzilamino-7-hidrazinopirido [4,5-d]pirimidin

4-Benzilamino-7-etiltiopirido[4,5-d]pirimidin u EtOH koji sadrži suvišak hidrazina je zagrijavan 5 h pri 150°C u čeličnoj bombi. Krutina je otfilitrirana i sušena, pri čemu je dobiven 4-benzilamino-7-hidrazinopirido[4,5-d]pirimidin.



Primjer 71

4-(3-Bromanilino)tieno[3,2-d]pirimidin hidroklorid

3H-Tieno[3,2-d]pirimid-4-on:
Smjesa metil-3-aminotiofen-2-karboksilata (1 g, 6.3 mmol) u formamidu (2 g) je zagrijavana 10 minuta pri 240°C. Nakon hlađenja stvara se talog. On je otopljen u EtOH i filtriran. Filtrat je koncentriran pod sniženim tlakom, a ostatak je čišćen kromatografijom na silikagelu eluiranjem 10% MeOH u CH_2Cl_2, pri čemu je dobiven 3H-tieno[3,2-d]pirimid-4-on (249 mg, 26%) u obliku krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 12.61 (1H, širok s), 8.20 (1H, s), 8.17 (1H,d, J=5 Hz), 7.41 (1H, d, J=5Hz).

4-Klortieno[3,2-d]pirimidin:
Otopini DMF (170.3 μL, 2.2 mmol) i dikloretana (1.2 mL) je pod N_2 pri 0°C polagano dodavan oksalil-klorid (279.2 mg, 3.2 mmol) i miješano je 10 min. Dodan je 3H-tieno[3,2-d]pirimid-4-on (152.2 mg, 1.0 mmol) i refluširano je 5 h. Reakcijska smjesa je izlivena u vodu i ekstrahirana CH_2Cl_2. Organski sloj je uparen pod sniženim tlakom, pri čemu je dobiven 4-klortieno[3,2-d]pirimidin (140 mg, 82%) u obliku žute krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.05 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=5 Hz),7.79(1H,d,J=5Hz).

4-(3-Bromanilino)tieno[3,2-d]pirimidin hidroklorid:
Smjesa 4-klor-tieno[3,2-d]pirimidina (135 mg, 0.79 mmol) i 3-bromanilina (95 μL, 0.89 mmol) u 2-metoksietanolu (2 mL) je zagrijavana 30 minuta pri 79°C. Nastali talog je filtriran i pran vodom, pri čemu je dobiven 4-(3-bromanilino)tieno[3,2-d]pirimidin hidroklorid (195.5 mg, 72%) u obliku žute krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 11.33 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.53 (1H, d. J=5.3 Hz), 8.07 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.6 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.48 (2H, m).

Primjer 72

4-Benzilaminotieno [3,2-d]pirimidin

Na način kako je opisano i prethodnom eksperimentu, iz 4-klortieno[3,2-d]-pirimidina (100 mg, 0.586 mmol) i benzilamin (710 μL, 0.645 mmol) u 2-metoksietanolu (2 mL), dobiven je 4-(3-bromanilino)tieno[3,2-d]pirimidin hidroklorid (37 mg, 26%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.42 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.39 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.40-7.30 (4H, m), 7.24 (1H, t. J=6.8 Hz).

Primjer 73

4-(3-Bromanilino)tieno [2,3-d]pirimidin

Metil-2-aminotiofen-3-karboksilat:
Smjesa metil-cijanoacetata (3.25 g, 32.3 mmol), 1,4-ditian-2,5-diola (5 g, 32,8 mmol), trietilamina (1 mL, 7,71 mmol) u EtOH (50 mL) je miješana 1 h pri 40°C. Ohlađena otopina je eluirana kroz umetak od silikagela uz CH_2Cl_2. Filitrat je uparen do suhom pri čemu nastaje sirovi metil-2-aminotiofen-3-karboksilat koji je korišten u slijedećem reakcijskom stupnju. ^{1}H NMR (DMSO) δ 7.26 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=5.8 Hz), 6.28 (1H, d, J=5.8 Hz), 3.69 (3H, s).

3H-Tieno[2,3-d]pirimid-4-on:
Otopina metil-2-aminotiofen-3-karboksilata (602 .1 mg, 3.83 mmol) u formamidu (5 mL)je zagrijavana 12 h pri 200°C. Nastali katran je otopljen u CH_2Cl_2 (10 mL) i nanešen je na umetak od silikagela, te je eluiran 10% MeOH u $CHCl_3$. Filtrat je uparen pod sniženim tlakom, a nastala krutina je pana EtOH, pri čemu je dobiven 3H-tieno[2,3-d]pirimid-4-on (231.4 mg, 40%) u obliku narančaste krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 12.50 (1H, širok s), 8.13 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.41 (1H,d,J=6.0Hz).

4-Klortieno[2,3-d]pirimidin:
Otopini DMF (90 μL) u CH_2Cl_2 (2 mL) je dodan oksalil-klorid (148 mg, 1.2 mmol) pri 0°C u atmosferi N_2, te je miješano 10 minuta. Dodan je kruti 3H-tieno[2,3-d]pirimid-4-on (81 mg, 0.52 mmol) i smjesa je zagrijavana fenom sve dok je nije stvorila otopina. Reakcija je miješana 12 h pri 25°C pod N_2. Reakcijska smjesa je izlivena u vodu i ekstrahirana CH_2Cl_2. Faze su odiljeljene, a organski sloj je sušen (Na_2SO_4), te je upareno pod sniženim tlakom, pri čemu je dobiven 4-klortieno[2,3-d]pirimidin (87.6 mg, 97%) u obliku krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.96 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.62 (1H, d, J=6.0 Hz).

4-(3-Bromanilino)tieno[2,3-d]pirimidin hidroklorid:
Smjesa 4-klor-ieno [2,3-d]pirimidina (135 mg, 0.79 mmol) i 3-bromanilina (95 μL, 0.89 mmol) u 2-metoksietanolu (2 mL) je zagrijavana 30 minuta pri 79°C uz miješanje. Nastala krutina je otfiltrirana i prana CH_2Cl_2, pri čemu je dobiven 4-(3-bromanilino)tieno[2,3-d]pirimidin hidroklorid (197 mg, 73%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.99 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.88 (1H, d, J=8-0 Hz), 7.79 (12H, d, J=6.0 Hz), 7.37 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.0 Hz).

Primjer 74

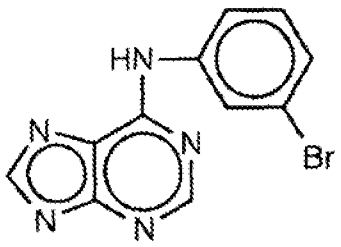
4-Benzilaminopirolo [2,3-d]pirimidin

4-Benzilaminopirolo[2,3-d]pirimidin je pripravljen kako je ranije opisano. G. H Hitchings, K. W. Leding i R. A. Eest, U. S. Patent br. 3,037,980. 1961: Chemical Abstracts 1962, 57, 1513c.

Primjer 75

N6-(3-Bromfenil)adenin

Smjesa 6-klorpurina (1.0 g, 6.47 mmol), 3-bromanilina (0.78 mL, 7.12 mmol) i konc. HCl (4 kapi) u izopropanolu (10 mL) je miješana pri 80°C 5 h. Nakon hlađenja stvara se talog. Krutina je otflitrirana, prana izopropanolom i sušena je na zraku, pri čemu je dobiven N^6-(3-bromfenil)adenin (1.93 g, 91%) u obliku svjetložute krutine. ^{1}H NMR (DMSO) δ 11.38 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.38-7.34 (2H, m).



Primjer 76

N^6-Benzilamin

N6-Benzilamin je komercijalno pristupačan od Aldrich Chemical Company, 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, Wisconsin 53233.

Primjer 77

7-Amino-4-(3-metilanilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (217 mg, 1.13 mmol) i m-toluidina (1.50 g, 14.0 mmol) je miješana 30 minuta pri 155°C. Naslali produkt je kromatografiran na silikagelu (5% $MeOH/CH_2Cl_2$), pri čemu je dobiven 7-amino-4-(3-metilanilino)pirido[4,3-d]pirimidin (190 mg, 67%) u obliku blijedožute krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 9.81 (1H, širok s), 9.34 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.60 (2H, s), 7.26 (1H, dd, J=8.5 i 7.6 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.63 (2H, širok s), 6.44 (1H, s), 2.33 (3H, s).

Primjer 78

7-Amino-4-(4-metoksianilino)pirido [4,3-d]pirimidin

Smjesa 7-amino-4-metiltiopirido[4,3-d]pirimidina (129 mg, 0.62 mmol) i 4-metoksianilina (0.15 g, 1.2 mmol) je zagrijavana 16 h u etanolu (5 mL) pri 40°C, te je zatim refluksirana 3 h. Reakcijska smjesa je hlađena pri 0°C preko noći, a krutina je sakupljena vakuum filtracijom i prekristalizirana je iz izopropanola, pri čemu je dobiven 7-amino-4-(4-metoksianilino)pirido[4,3-d]pirimidin (42 mg, 25%) u obliku žute krutine. ^1H NMR (DMSO) δ 10.00 (1H, širok s), 9.31 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=9.2 Hz), 6.96 (2H, d, J=9.2 Hz), 6.70 (2H, širok s), 6.41 (1H, s), 3.77 (3H, s).

Primjer 79

4-(3-Bromanilino)-6-(piperidin-1-il)pirido [3,4-d]pirimidin

Djelovanjem na 4-(3-bromanilino)-6-fluorpirido[3,4-d]pirimidina (vidi prethodni eksperimentalni dio) piperidinom u etanolu pri 100°C u posudi koja podnosi visoki tlak dobiven je 4-(3-bromanilino)-6-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin.

Farmaceutski pripravci iz izuma mogu biti različiti oralni i parenteralni oblici doze. Kao aktivnu komponentu oblik doze sadrži inhibitor kao što je prije definirano.

Za preparaciju farmaceutskih pripravaka, koristi se inertno, farmaceutski prihvatljivo pomoćno sredstvo koje može biti čvrsto ili tekuće. Oblici čvrstih oblika uključuju praškove, tablete, dispergivne granule, kapsule, vrećice i supozitorije. Čvrsto pomoćno sredstvo mogu sačinjavati jedna ili više tvari koje također mogu djelovati kao diluensi, sredstva za poboljšanje okusa, solubilizatori, lubrikanti, sredstva za suspendiranje, veziva ili sredstva za dezintegraciju tableta, a mogu biti i tvari za kapsuliranje. U prašcima je pomoćno sredstvo fino usitnjena čvrsta tvar koja je u smjesi s fino usitnjenim spojevima. U tabletama, aktivna tvar se miješa s pomoćnim sredstvom, koje ima nužna svojstva vezivanja i preša se u pogodnom omjeru u željeni oblik i veličinu. Praškovi i tablete preferirano sadrže 5% ili 10% do oko 70 % aktivnih tvari. Pogodna čvrsta pomoćna sredstva su magnezij-karbonat, magnezij-stearat, talk, šećer, laktoza, pektin, dekstrin, škrob, želatina, tragakant, metilceluloza, natrij-karboksimetilceluloza, vosak niskog tališta, kakao maslac i slično. Termin "pripravak" uključuje formulaciju aktivnih spojeva s tvari za kapsularanje kao pomoćnim sredstvom, kod koje je aktivna tvar (s ili bez pomoćnih sredstava) unutra okružena kapsulom. Sličan način formulacije vezanje i za vrećice. Tablete, prašci, vrećice i kapsule se mogu koristiti kao čvrsti oblici doze pogodni za oralno davanje.

Tekući oblici pripravaka uključuju otopine, suspezijc i emulzije. Kao primjer za parenteralne injekcije može se spomenuti otopina vode ili vode i propilen-glikola. Vodene otopine pogodne za oralnu upotrebu mogu se pripraviti otapanjem aktivne tvai u vodi, te dodavanjem po želji pogodnog sredstva za bojanje, poboljšanje okusa, stabilizatora i ugušćivača. Vodene suspenzije pogodne za oralnu upotrebu mogu se pripraviti dispergiranjem fino razdijeljenih aktivnih komponenti u vodi s viskoznim materijalom, npr. prirodne ili sintetske gume, smole, metil-celuloza, natrij-karboksimetilceluloza i ostala dobro poznata sredstva za suspendiranje.

Farmaceutski pripravci su preferirano u jedinicama doze. U takvom obliku pripravak je podijeljen na jedinicu doze, koja sadrži odgovarajuću količinu inhibitora i drugih anti-tumornih tvari u drugom dijelu, kao što je to slučaj s kapsulama koje se mogu podijeliti, s paketićima koji s mogu podijeliti ili u ampulama iz dva dijela, bočicama i slično.

Količina inhibitora u jedinici doze pripravka može se mijenjati i podesiti od oko 0.01 mg/kg do oko 100,0 mg/kg, preferirano 0.03 mg/kg do manje od 1.0 mg/kg inhibitora.

Farmaceutski pripravci su preferirano sastavljeni tako da se mogu davati parenteralno ili oralno. Otopine aktivnih spojeva u obliku slobodnih baza i slobodnih kiselina ili farmaceutsko prihvatljivih soli se mogu pripraviti u vodi pogodnim miješanjem s površinski aktivna sredstva kao što je hidroksipropilceluloza. Disperzije mogu biti također pripravljene u glicerolu, tekućim polietilenglikolima i njihovim smjesama, te u uljima. Za normalne uvjete skladištenja i korištenja ovi pripravci sadrže prezervative koji sprječavaju rast mikroorganizama.

Farmaceutski oblici pogodni za injektiranje uključuju sterilne vodene otopine ili disperzije sterilnih prašaka za ekstemporalnu pripravu sterilnih injekcijskih otopina ili disperzija. U svim slučajevima, oblik mora biti sterilan i mora biti dovoljno tekuć da bi lako mogao koristiti za injekcije. Mora biti stabilan pod uvjetima priprave i skladištenja i mora biti sačuvan od kontaminacije mikroorganizmima kao što su bakterije i gljivice. Pomoćno sredstvo može biti otapalo ili dispergivni medij, koji sadrži primjerice vodu, etanol, poliol (primjerice glicerol, propilen-glikol i tekući polietilenglikol i slično), ili njihove smjese, te biljne ulja. Pogodna fluidnost se može održavati primjerice presvlačenjem licitinom, održavanjem potrebne veličine čestica u slučaju disperzije dodatkom bilo koje površinski aktivne tvari. Sprječavanje djelovanja mikroorganizama može se izvesti dodatkom različitih anitibakterijskih ili antifugalnih sredstava, primjerice paragensa, klorbutanola, fenola, sorbne kiseline, timerosala i slično. U mnogim slučajevima bit će preferirano da se uključe izotonična sredstva, primjerice šećeri ili natrij-klorid. Produljena apsorpcija injektibilnog pripravaka postiže se sredstvom za odgodu apsorpcije, primjerice želatinom.

Sterilne injekcijske otopine pripravljaju se ugradnjom aktivnih spojeva u potrebnoj količini pogodnog otapala s raznim drugim gore nabrojenim sredstvima, što slijedi sterilna filtracija. Općenito, disperzije se pripravljaju ugradnjom različitih steriliziranih aktivnih tvari u sterilne vehikule koje sadrže bazni disperzni medij i druge potrebne oblike nabrojane gore. U slučaju sterilnih prašaka za pripravu sterilnih injekcijskih otopina, preferirana metoda uključuje sušenje u vakuumu i tehniku zamrznutog sušenja, kom nastaje prašak aktivnih komponenti i dodatni željeni sastojak iz prethodno sterilno filtrirane otopine.

Ovdje korišteni termin "farmaceutsko prihvatljivo pomoćno sredstvo" uključuje bilo koje i sva otapala, medije za disperziju, sredstva za presvlačenje, antibakterijska sredstva i antifugalna sredstva, sredstva za izotoničnost i odgodu apsorpcije i slično. Korištenje ovakvih medija i sredstva s farmaceutskim aktivnim tvarima je dobro poznato stručnim osobama. Za terapijske pripravke koriste se konvencionalni mediji ili sredstva, osim ako nisu inkompatibilna s aktivnom tvari. Također se u pripravke može ugraditi dodatna aktivna tvar.

Posebno je pogodno da se formuliraju parenteralni oblici jedinice doze, zbog lakog davanja i uniformilosti doze. Jedinica doze, kako je ovdje korištena, odnosi se na diskretne jedinice pogodne doze za sisavce koje su podvrgnuti tretmanu, a svaka jedinica sadrži unaprijed određenu količinu aktivne tvari za koju je proračunato da ima željeni terapijski učinak, te farmaceutski prihvatljivo pomoćno sredstvo. Specifikacija za nove jedinice doze iz izuma ovisi o (a) jedinstvenim karakteristikama aktivnih tvari i određenom terapijskom učinku koji se želi postići, te (b) ograničenju u skladu sa strukom za tretman bolesti oboljelog živog bića ugroženog zdravlja s aktivnom tvari, kao što je ovdje detaljno pokazano.

Glavne aktivne tvari miješane su u pogodnim efektivnim dozama s pogodnim farmaceutsko prihvatljivim pomoćnim sredstvima u jedinici doze kao što je prije pokazano. Jedinica parenteralne doze može, primjerice, sadržavati glavnu aktivnu tvar, tj. inhibitor u količini u rasponu od oko 0.5 do oko 100 mg, a preferirano je od oko 0.1 do oko 50 mg. Dnevna parenteralna doza za tretman sisavaca kreće se od 0.01 mg/kg do 10 mg/kg inhibitora. Preferirana dnevna doza kreće se od 0.1 mg/kg do 1.0 mg/kg.

Za oralne doze dnevna količina može se kretati od 0.01 mg aktivne tvari/kg tretiranog sisavca do 100 mg/kg, preferirano od 0.1 mg/kg do 10 mg/kg.

Gore opisani inhibitor može tvoriti uobičajene farmaceutsko prihvatljive soli kao što su soli alkalijskih metala i druge uobičajene bazne soli ili soli nastale adicijom kiseline, itd. Stoga je namjera da spomenute bazne tvari uključuju uobičajene soli koje su u suštini ekvivalentne samim bazama ili kao što su i njihovi hidrati.

Ovdje opisane aktivne tvari mogu tvoriti daljnje farmaceutski prihvatljive soli adicijom kiselina i/ili adicijom baza. Svi ti oblici su obuhvaćeni predstavljenim izumom.

Farmaceutsko prihvatljive soli nastale adicijom kiseline uključuju soli izvedene iz netoksičnih anorganskih kiselina kao što su: solna, dušična, fosforna, sumporna, bromovodična, klorovodična, fluorovodična, fosforasta kiselina i slične, te soli izvedene iz netoksičnih organskih kiselina, kao što su alifatske mono i dikarbosksilne kiseline, aromatske kiseline, fenilom supstituirane alkan kiseline, hidroksialkan kiseline, alken dikiseline, aromatske kiseline, alifatske i aromatske sulfonske kiseline, itd. Takve soli stoga uključuju sulfate, pirosulfate, bisulfate, sulfite, nisulfite, nitrate, fosfate, monohidrogenfosfate, dihirogenfosfate, metafosfate, pirofosfate, kloride, bromide, jodide, acetate, trifluoracetate, propionate, kaprilate, izobutirate, oksatate, malonate, sukcinate, suberate, fumurate, maleate, mandelate, benzoate,

klorbenzoate, metilbenzoate, dinitrobenzoate, ftalate, benzensulfonate, toluensulfonate, fenilacetale, citrate, laktate, maleate, tartarate, metansulfonate i slične. Također su razmatrane soli aminokiselina kao što su glukonati, galakturati (vidi primjerice Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL science, 66, str. 1-19 (1977)).

Soli nastale adicijom kiseline navedenih bazičnih spojeva se pripravljaju djelovanjem suviška željene kiseline na slobodnu bazu, pri čemu nastaje sol na uobičajeni način. Preferirano se aktivna tvar prevodi u sol nastalu adicijom kiseline djelovanjem vodenom otopinom željene kiseline, tako da dobiveni pH bude manji od 4. Otopina može proći kroz C18 umetak koji apsorbira spoj, te nakon ispiranja s velikom količinom vode, spoj je eluiran polarnim organskim otapalom kao što su primjerice metanol, acetonitril i slično, te je izoliran koncentriranjem pod sniženim tlakom, što slijedi liofilizacija. Oblik slobodne baze se može regenerirati na uobičajeni način. Oblik slobodne baze razlikuje se od odgovarajuće soli u nekim fizičkim svojstvima, kao što su topljivost u polarnim otapalima, ali inače su soli ekvivalentne odgovarajućoj slobodnoj bazi za svrhe predstavljene u izumu.

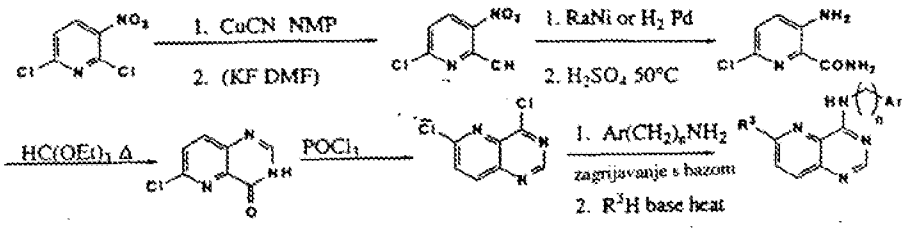
Farmaceutsko prihvatljive soli nastaje adicijom baze, ako što su soli alkalijskih i zemnoalkalijskih metala ili organskih amina. Primjeri metala su kationi natrija, kalija, magnezija, kalcija i slične. Primjeri pogodnih amina su N,N'-dibenziletilendiamin, klorprokain, kolin, dietanolamin, dicikloheksilamin, etilendiamin, N-metilglukamin, dicikloheksilamin, etilendiamin, N-metilglukamin i prokalin (vidi primjerice Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts", journal of pharmaceutical science, 66, str. 1-19 (1977)).

Soli nastale adicijom baze bazičnih spojeva se pripravljaju djelovanjem suviška željene baze na slobodnu kiselinu pri čemu nastaje sol na uobičajeni način. Preferirano se aktivna tvar provodi u sol nastalu adicijom baze, djelovanjem vodenom otopinom željene baze, tako da je dobiveni pH veći od 9. Otopina može proći kroz C18 umetak koji apsorbira spoj, te nakon ispiranja s velikom količinom vode, spoj je eluiran polarnim organskim otapalom kao što su primjerice metanol, acetonitril i slično, te je izoliran koncentriranjem pod sniženim tlakom, što slijedi liofilizacija. Oblik slobodne baze se može regenerirati na uobičajeni način. Oblik slobodne kiseline razlikuje se od odgovarajuće soli u nekim fizičkim svojstvima, kao što su topljivost u polarnim otapalima, ali inače su soli ekvivalentne odgovarajućoj slobodnoj kiselini za svrhe predstavljene u izumu.

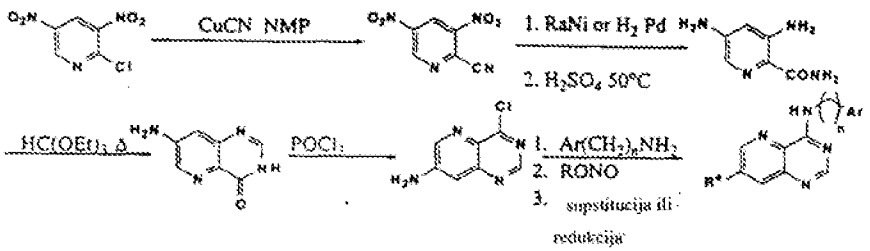
Neki spojevi iz predstavljenog izuma mogu postajati u nesolvaliziranom kao i solvatiziranom obliku, uključujući i hidrate. Općenito, solvatizirani oblici uključujući i hidrate su ekvivalentni nesolvatiziranim oblicima i dio su cjeline ovog izuma.

Neki spojevi iz predstavljenog izuma imaju jedan ili više kiralnih ugljikovih centara i takvi centri mogu imati R (D) ili S(L) konfiguraciju. Predstavljeni izum uključuje enantiomerne i epimerne oblike, kao i njihove smjese.

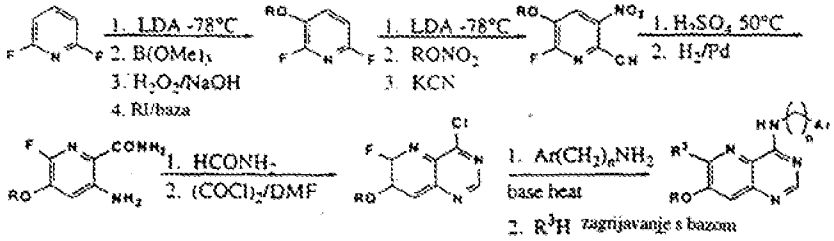
Strukture iz izuma predstavljaju preferirane cjeline, ali mogući su mnogi druge strukture. Ovdje nije nemjera da se spomenu svi ti mogući ekvivalenti ili da se izum razgranjuje. Podrazumijeva se da su ovdje korišteni termini vide opisni nego da ogranilavajući, pa se stoga mogu unijeti različite promjene bez da se skrene s duha izuma.



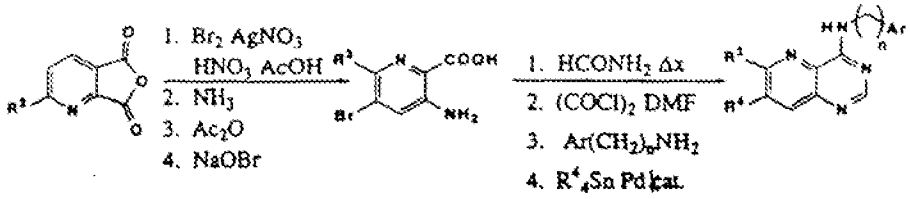
Shema 1. Sinteza preferiranih skupina 1-5: R^4=H



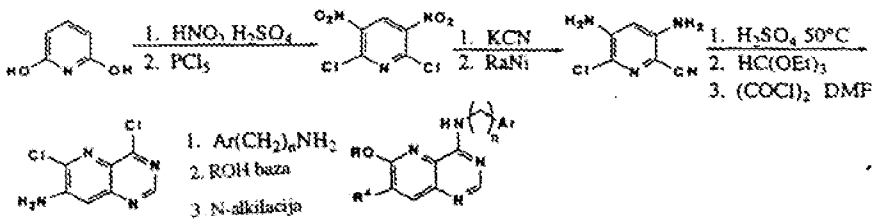
Shema 2. Sinteza preferiranih skupina 1-5, R^3=H



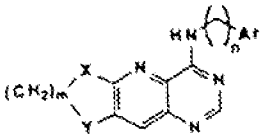
Shema 3. Sinteza preferiranih skupina 1-5, R^4=R



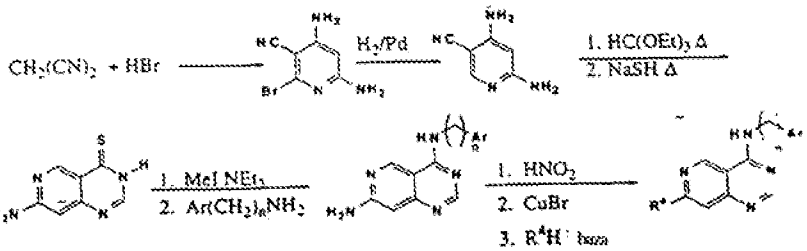
Shema 4. Sinteza preferirane skupine 7



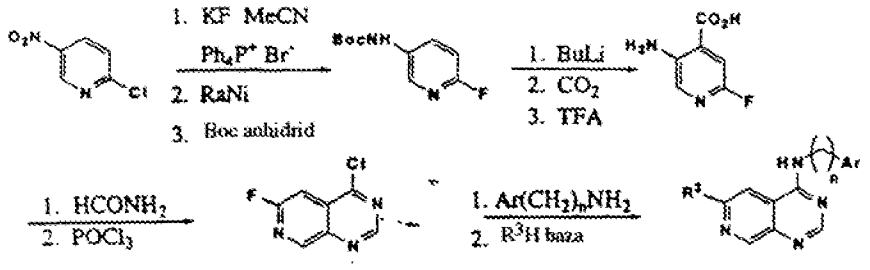
Shema 5. Sinteza preferiranih skupina 8 i 9, R^3=OR



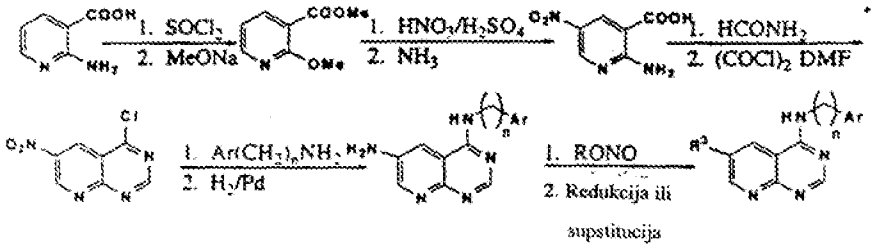
Shema 6. Sinteza preferiran skupine 11



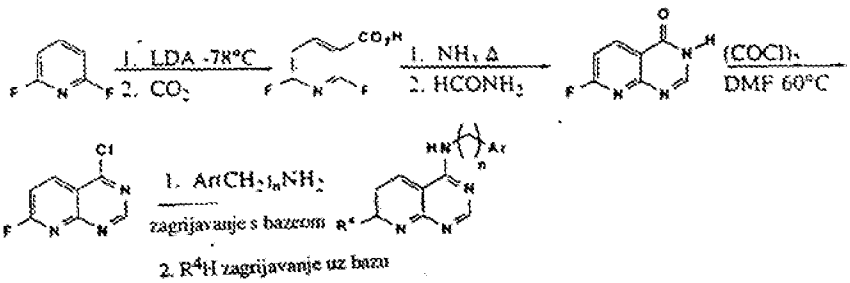
Shema 7. Sinteza preferiranih skupina 12-16



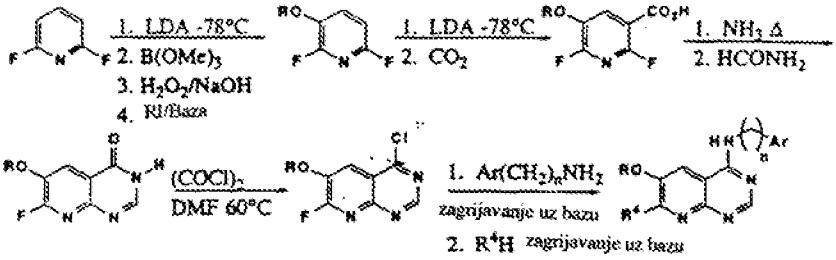
Shema 8. Sinteza preferiranih skupina 17-21



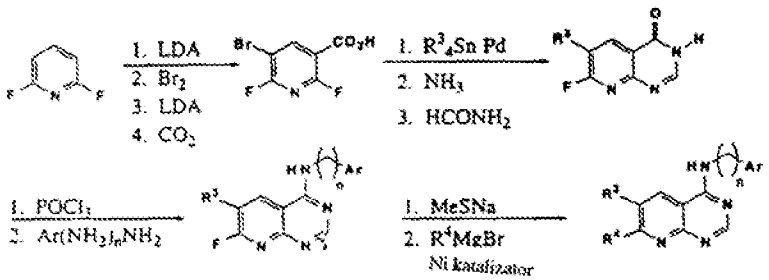
Shema 9. Sinteza preferiranih skupina 22-26 R^4=H



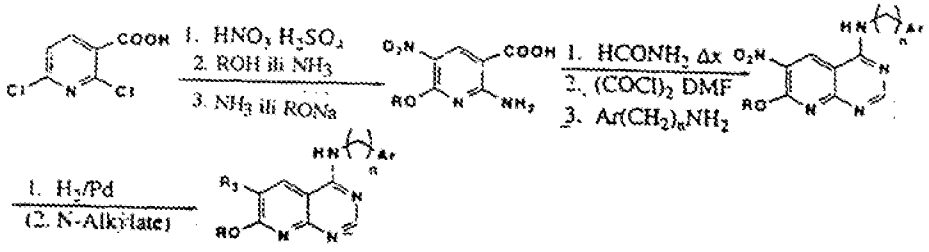
Shema 10. Sinteza preferiranih skupina 22-26 R^3=H



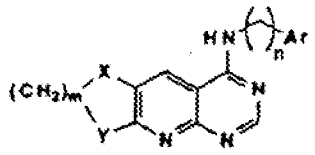
Shema 11. Sinteza preferiranih skupina 27 i 29-31, R^3=RO



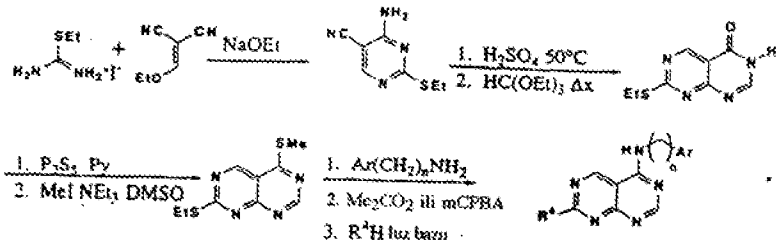
Shema 12. Sinteza preferiranih skupina 28



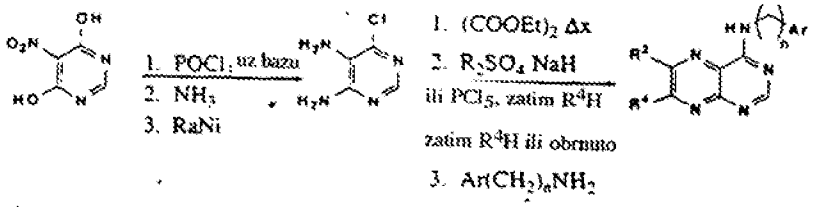
Shema 13. Sinteza preferiranih skupina 29 i 30, R=OR



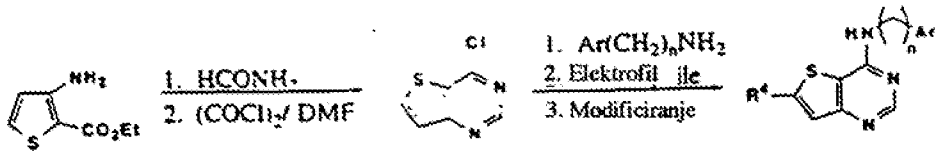
Shema 14. Preferirana skupina 32



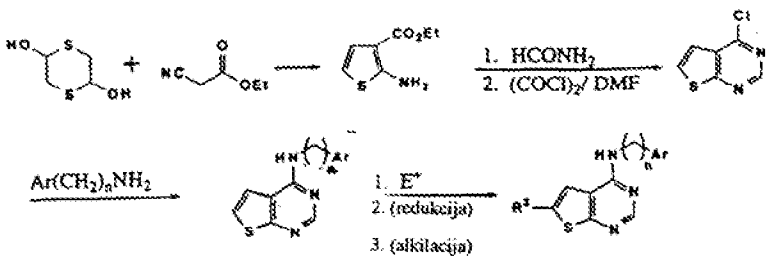
Shema 15. Sinteza preferiranih skupina 33-39



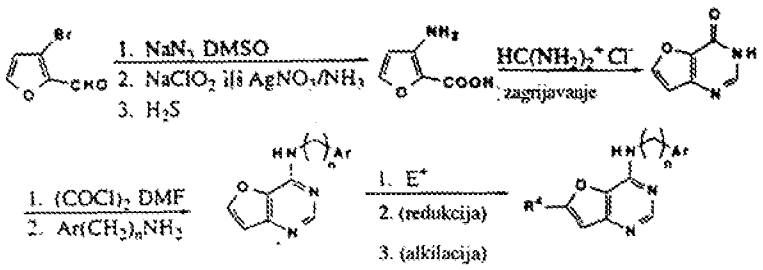
Shema 16. Sinteza preferiranih skupina 37-40



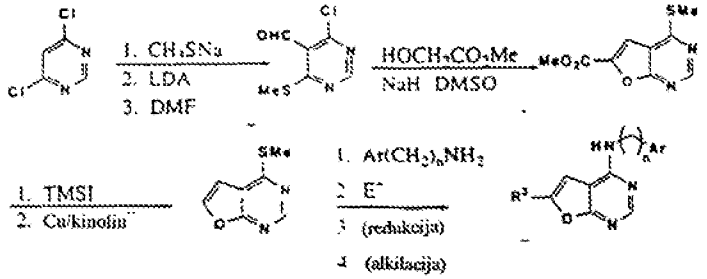
Shema 17. Sinteza preferirane skupine 41, [3,2-d] fuzija prstena



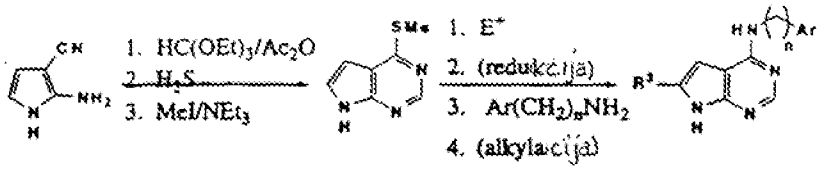
Shema 18. Sinteza preferirane skupine 41, [2,3-d] fuzija prstena



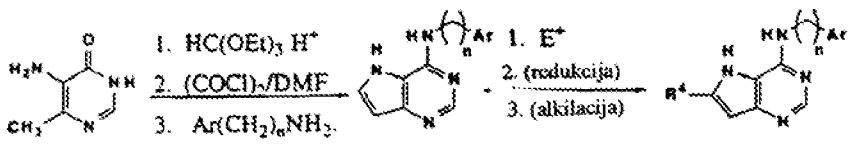
Shema 19. Sinteza preferirane skupine 41, [2,3-d] fuzija prstena



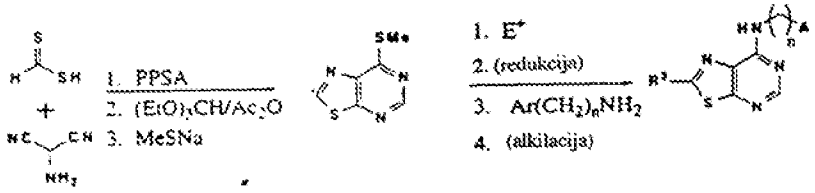
Shema 20. Sinteza preferiran skupine 42, [2,3-d] fuzija prstena



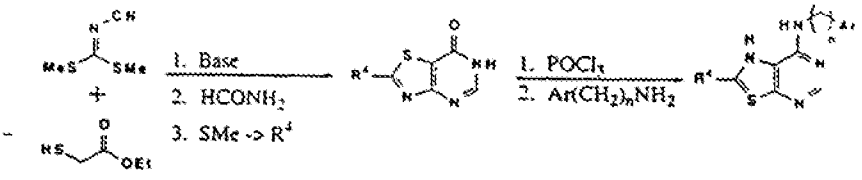
Shema 21. Sinteza preferirane skupine 43, [2,3-d] fuzija prstena



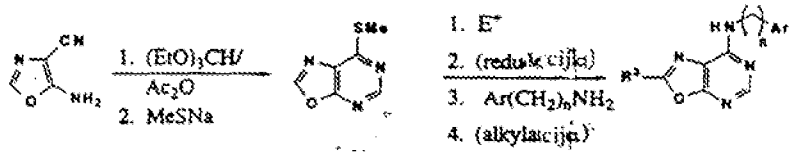
Shema 22. Sinteza preferirane skupine 43, [3,2-d] fuzija prstena



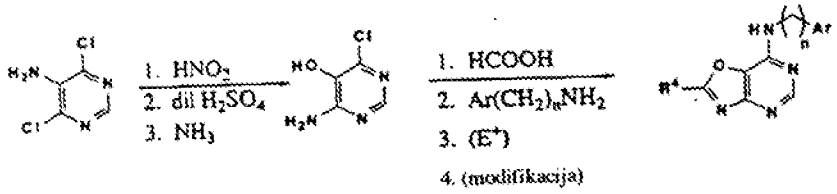
Shema 23. Sinteza preferirane skupine 44, [5,4-d] fuzija prstena



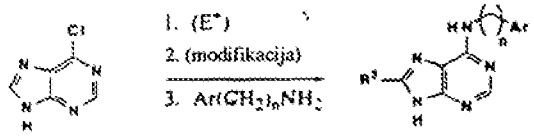
Shema 24. Sinteza preferiran skupine 44, [4,5-d] fuzija prstena



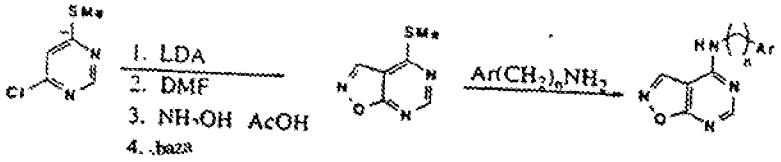
Shema 25. Sinteza preferirane skupine 45, [5,4-d] fuzija prstena



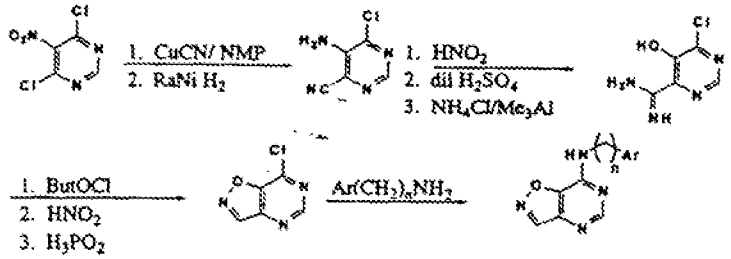
Shema 26. Sinteza preferirane skupine 45, [4,5-d] fuzija prstena



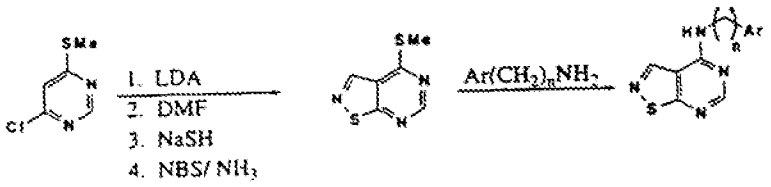
Shema 27. Sinteza preferirane skupine 46



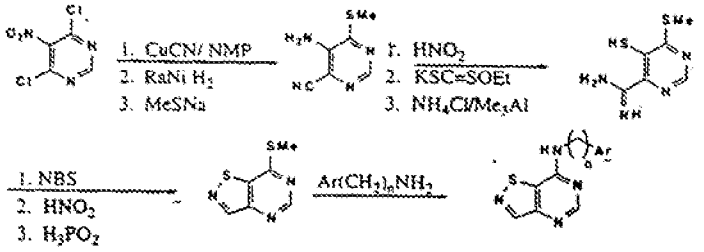
Shema 28. Sinteza preferirane skupine 47, [5,4-d] fuzija prstena



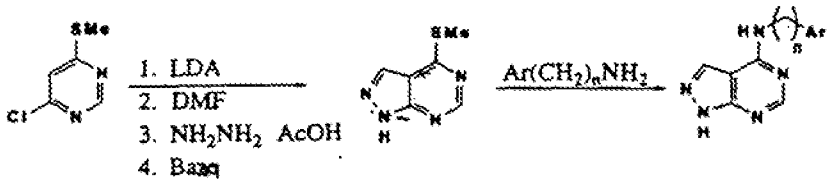
Shema 29. Sinteza preferirane skupine 47, [4,5-d] fuzija prstena



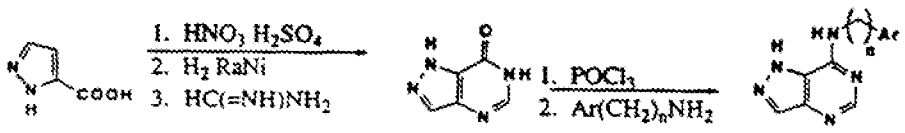
Shema30. Sinteza preferirane skupine 48, [5,4-d] fuzija prstena



Shema 31. Sinteza preferirane skupine 48, [4,5-d] fuzija prstena



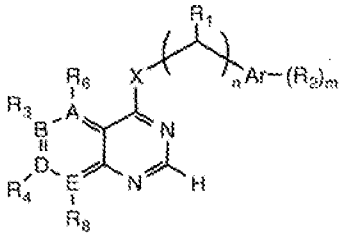
Shema 32. Sinteza preferirane skupine 49, [3,4-d] fuzija prstena



Shema 33. Sinteza preferirane skupine 49, [4,3-d] fuzija prstena

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Metoda inhibicije receptora epidermalnog faktora rasta tirozin-kinaze djelovanjem na sisavce kojima je to potrebno s učinkovitom količinom spoja formule:



formula I

naznačeno time da najmanje jedan, a do tri od A-E predstavlja dušik, a preostali atom (atomi) jesu ugljik, ili dva susjedna položaja u A-E zajedno predstavljaju jedan heteroatom, N, O ili S u kojem slučaju jedan od dva preostala mora biti ugljik, a drugi predstavlja ugljik ili dušik;
X = O, S, NH ili NR^7, pri čemu je R^7 = niži alkil (1-4 atoma ugljika), OH, NH_2 niži alkoksi (1-4 atoma ugljika) ili niži monoalkilamino (1-4 atoma ugljika);
n=0, 1 ili2;
R^1 je niži alkil (1-4 atoma ugljika); ukoliko n=2, tada R^1 može neovisno biti H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika) na bilo kojem vezanom ugljiku;

R^2 je niži alkil (1-4atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 atoma ugljika), nitro, halogen (fluor, klor, brom, jod), niži perfluoralkil (1-4 atoma ugljika), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika, -O-C(O)-R), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), hidroksilmetil, niži acil (1-4 atoma ugljika, -C(O)R), cijano, niži tioalkil (1-4atoma ugljika), niži sulfinilalkil (1-4atoma ugljika), niži sulfonilalkil (1-4atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfinilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonamido, niži mono i dialkilsulfonamido (1-4 atoma ugljika) niži mono i dicikloalkilsulfonamido (3-8 ugljikovih atoma) merkapto, karboksi, karboksiamido (-C(O)-NH_2), mono i dialkilkarboksamido (1-4 atoma ugljika), niži mono i dicikloalkilkarboksamido (3-8 ugljikovih atoma), niži alkoksikarbonil (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksikarbonil (3-8 atoma ugljika), niži alkenil (2-4 atoma ugljika), cikloalkenil (4-8 ugljikovih atoma), niži alkinil (2-4 atoma ugljika), ili R^2 zajedno sa slijedećim ugljikom može tvoriti 5-7 člani karbociklični prsten ili jedanput nezasićen prsten: 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-diokspinil, piranil, furanil, pirolidil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperizanil, morfolino, tiomorfolino prsten; te m = 0-3, pri čemu Ar predstavlja fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oksazolil, tiazolil, naftil, benzotienil, benzofuranil, indolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil;

R^3, R^4, R^5 i R^6 neovisno jedan od drugog ne postoje ili predstavljaju H, niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 ugljikovih atoma), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), niži alkil (1-4 atoma ugljika) ili cikloalkil (3-8 atoma ugljika), karbonato (-OC(O)OR), gdje je R niži alkil od 1-4 atoma ugljika ili cikloalkil od 3-8 atoma ugljika;

ili uredio ili tiouredio ili N- ili O- vezan uretan od kojih svaki može biti supstituiran mono ili di nižim alkilom (1-4 atoma ugljika), ili cikloalkilom (3-8 atoma ugljika),

niži tioalkil (1-4atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), merkapto, niži alkenil (2-4 atoma ugljika), hidrazino, N'-niži alkilhidrazino (1-4 atoma ugljika), niži acilamino (1-4 atoma ugljika), hidroksilamino, niži O-alkilhidroksilamino (1-4 atoma ugljika);

ili bilo koja dva od R^3-R^6 koji su u susjedstvu mogu zajedno mogu tvoriti karbociklični prsten s 5-7 članova ili mononezasićen 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-diokspinil, piranil, furanil, pirolodil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperazanil, morfolino ili tiomorfolino prsten;

bilo koji niži alkilni supstituent na bilo kojem od supstituenata R^3-R^6 koji sadrži takav dio, može biti supstituiran s jednim ili više hidroksi, amino, niži monoalkilamino, niži dialkilamino, N-pirolidil, N-piperidinil, N-piridinij, N-morfolino, N-tiomorfolino ili N-piperiazino skupinama;

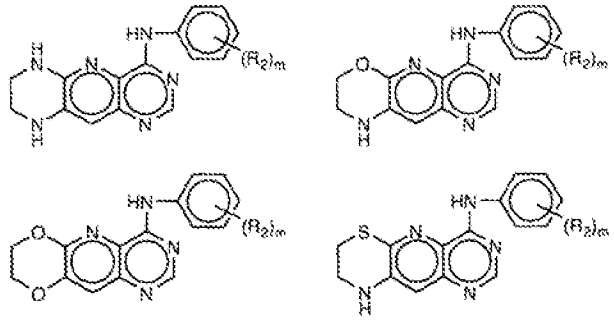
ukoliko jedan ili više od A do E predstavljaju N, te ukoliko je bilo koji od R^3-R^6 vezan na C atom u susjedstvu N atoma, tada supstituent ne može bili OH ili SH; te

ukoliko bilo koji od supstituenata R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ili R^6 sadrži kiralne centre, ili u slučaju da R^1 tvori kiralne centre na atomima na koje je vezan, tada su uključeni svi stereoizomeri i odijeljeni i racemične smjese i/ili diastereomerne smjese,

ili djelotvornom količinom odgovarajućom farmaceutskom soli ili odgovarajućim hidratom.

2. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži alkoksi ili halogen.
3. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi amino.
4. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži mono ili dialkilamino.
5. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi hidrazino.
6. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H,a drugi niži alkil.
7. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 =- H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, a R^3 i R^4 predstavljaju niži alkoksi.
8. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, a R^3 i R^4 predstavljaju niži alkil.
9. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, a R^3 ili R^4 predstavlja amino, a drugi niži alkoksi.

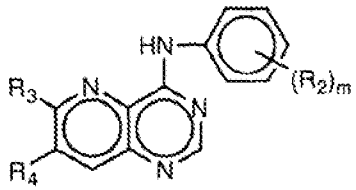
10. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, n kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja niži mono ili dialkilamino, a drugi niži alkoksi.
11. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i e jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 predstavlja niži mono ili dialkilamino, a ili R^4 hidroksi.
12. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B, D i E jesu ugljici, a A jeste dušik, te R^3 i R^4 skupa predstavljaju dioksimetilen, dioksietilen, 2,3-fuzionirani piperzin, 2,3-fuzionirani morfolin ili 2,3-fuzionirani tiomorfolin.
13. Metoda iz patentnog zahtjeva 12, **naznačeno time** da ima bilo koji od slijedećih struktura prstena:



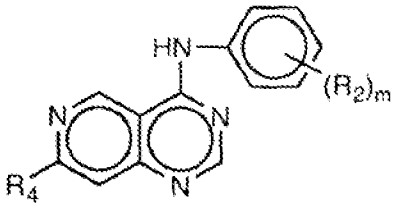
14. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja niži alkoksi ili halogen.
15. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja amino.
16. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja mono ili dialkilamino.
17. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja hidrazino.
18. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, A, D i E jesu ugljici, a B jeste dušik, te R^4 predstavlja niži alkil.
19. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i E jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja niži alkoksi ili halogen.
20. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i E jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja amino.
21. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i E jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja mono ili dialkilamino.
22. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i E jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja hidrazino.
23. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i E jesu ugljici, a D jeste dušik, te R^3 predstavlja niži alkil.
24. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, n kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži alkoksi.
25. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i d jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi amino.
26. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži mono ili dialkilamino.
27. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi hidrazino.
28. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži alkil.

29. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 i R4 predstavljaju niži alkoksi.
30. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 i R^4 predstavljaju niži alkil.
31. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja amino, a drugi niži alkoksi.
32. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 ili R^4 predstavlja dialkilamino, a drugi niži alkoksi.
33. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^4 predstavlja niži mono ili dialkilamino, a R^3 jeste hidroksi.
34. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju je R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A, B i D jesu ugljici, a E jeste dušik, te R^3 i R^4 zajedno predstavljaju dioksimetilen, dioksietilendioksietilen, 2,3-fuzionirani piperzin, 2,3-fuzionirani morfolin ili 2,3-fuzioni-rani tiomorfolin.
35. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A i D jesu ugljici, a D i E jesu dušici, te R^4 predstavlja niži alkoksi.
36. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A i D jesu ugljici, a D i E jesu dušici, te R^4 predstavlja niži mono ili dialkilamino.
37. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A i D jesu ugljici, a D i E jesu dušici, te R^4 predstavlja amino.
38. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, A i D jesu ugljici, a D i E jesu dušici, te R^4 predstavlja hidrazino.
39. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B i D jesu ugljici, a A i E jesu dušici, te R^3 i R^4 predstavljaju niže alkoksi skupine.
40. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B i D jesu ugljici, a A i E jesu dušici, te R^3 i R^4 predstavljaju mono ili dialkilamino skupine.
41. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B i D jesu ugljici, a A i E jesu dušici, te R^3 ili R^4 predstavlja niži alkoksi, a drugi niži mono ili dialkilamino.
42. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, B i D jesu ugljici, a A i E jesu dušici, te R^3 i R^4 zajedno predstavljaju dioksimetilen, dioksietilendioksietilen, 2,3-fuzionirani piperzin, 2,3-fuzionirani morfolin ili 2,3-fuzionirani tiomorfolin.
43. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te ili A i B uzeti zajedno predstavljaju atom sumpora, s tim da D i E jesu ugljici, ili su A i B atomi ugljika, a D i E uzeti zajedno predstavljaju atom sumpora, te R^3 ili R^4 predstavlja H, a drugi niži mono ili dialkilamino.
44. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te ili A i B uzeti zajedno predstavljaju atom kisika, s tim da D i E jesu ugljici, ili su A i B atomi ugljika, a D i E uzeti zajedno predstavljaju atom kisika, te R^3 ili R^4 predstavlja H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.
45. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te ili A i B uzeti zajedno predstavljaju atom dušika, s tim da D i E jesu ugljici, ili su A i B atomi ugljika, a D i E uzeli zajedno predstavljaju atom dušika, te R^3 ili R^4 predstavlja H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.
46. X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te ili A i B uzeli zajedno predstavljaju atom sumpora, dok je D ugljik, a E dušik, ili su D i E zajedno atom sumpora, dok A predstavlja dušik, a B ugljik, te R^3 i R^4 predstavljaju H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.
47. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te ili A i B uzeti zajedno predstavljaju atom kisika, dok je D ugljik, a E dušik, ili su D i E zajedno atom sumpora, dok A predstavlja dušik, a B ugljik, te R^3 i R^4 predstavljaju H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.
48. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X= NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1= H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A i B uzeti zajedno predstavljaju atom dušika, D predstavlja ugljike, a E dušik, te R^3 i R^6 predstavljaju H ili niži alkil, a R^4 predstavlja H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.

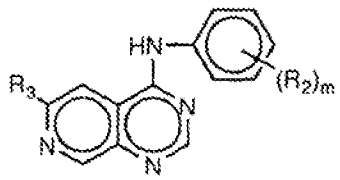
49. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A i B uzeti zajedno predstavljaju atom kisika, D predstavlja dušik, a E kisik, te R^3 i R^6 predstavljaju H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.
50. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, te A i B uzeli zajedno predstavljaju atom sumpora, D predstavlja dušik, a E sumpor, te R^3 i R^6 predstavljaju H, niži alkil, niži alkoksi, amino ili niži mono ili dialkilamino.
51. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, u kojem slučaju R^1 = H, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A i B uzeti zajedno predstavljaju atom dušika, a D i E atome dušika, te R^3 i R^6 predstavljaju H ili niži alkil ukoliko su vezani na dušik, ili H, Niži alkil, niži alkilsi ili niži mono ili dialkilamino ukoliko su vezani na ugljik.
52. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da R^1, R^2, R^3 ili R^4 sadrže kiralne centre, ili u slučaju kada R1 tvori kiralne centre s atomima na koje je vezan, tada svi stereoizomeri kako odijeljeni tako u obliku racemični i/ili diastereomernih smjesa.
53. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja niži alkoksi.
54. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja amino ili niži acilamio.
55. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja niži mono ili dialiklamino.
56. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supatituiran, te A D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja hidrazino.
57. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A D i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^4 predstavlja niži alkil.
58. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, te D B i E jesu ugljici, B jeste dušik, a R^3 predstavlja niži alkoksi.
59. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, aromatski prsten predstavlja fenil koji može bili supstituiran, te A B i E jesu ugljici, D jeste dušik, a R^3 predstavlja amino.
60. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A B i E jesu ugljici, D jeste dušik, a R^3 predstavlja mono ili dialkilamino.
61. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A B i E jesu ugljici, D jeste dušik, a R^3 predstavlja hidrazino.
62. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X = NH, n = 0 ili 1, aromatski prsten predstavlja fenil koji može biti supstituiran, te A B i E jesu ugljici, D jeste dušik, a R^3 predstavlja niži alkil.
63. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da prsten ima niže prikazanu strukturu:



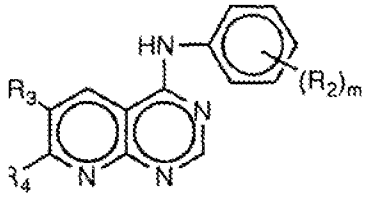
64. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da prsten ima niže prikazanu strukturu:



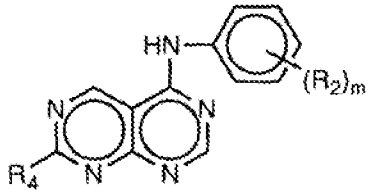
65. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da prsten ima niže prikazanu strukturu:



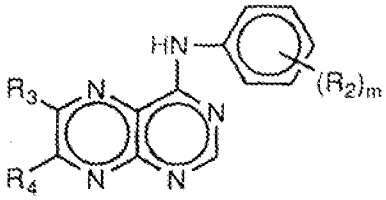
66. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da prsten ima niže prikazanu strukturu:



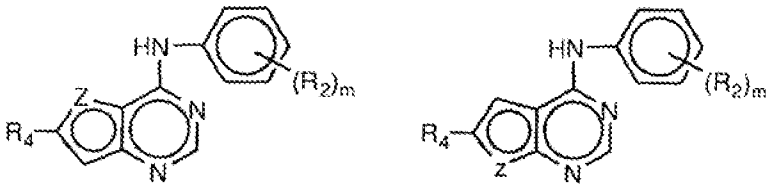
67. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da prsten ima niže prikazanu strukturu:



68. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da prsten ima niže prikazanu strukturu:



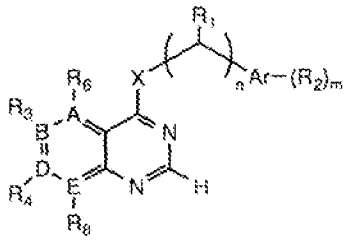
69. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da prsten ima jednu od niže prikazanih struktura:



gdje Z = dušik, kisik ili sumpor.

70. Metoda iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da je spoj odabran iz skupine koja se sastoji od slijedećih spojeva:
6-Amino-4-(3-bromanilino)pirido[3,2-d]pirimidin;
4-(3-Bromanilino)-6-metilaminopirido [3,2-d]pirimidin;
4-(3-Bromanilino)-6-dimetilaminopirido[3,2-d]pirimidin;
7-Amino-4-(3-nitroanilino)pirido[4,3-d]pirimidin;
7-Amino-4-(3-bromanilino)pirido[4,3-d]pirimidin;
7-Amino-4-(4-bromanilino)pirido[4,3-d]pirimidin;
7-Amino-4-(3-trifluormetilanilino)pirido[4,3-d]pirimidin;
7-Acetilamino-4-(3-bromanilino)pirido[4,3-d]pirimidin;
4-Benzilapindo[4,3-d]pirimidin;
7-Acetilamino-4-benzilaminopirido[4,3-d]pirimidin;
4-(3-Bromanilino)-6-klorpirido[3,4-d]pirimidin;
4-(3-Bromanilino)-6-metoksipirido[3,4-d]pirimidin;
4-(3-Bromanilino)-6-metoksipirido[3,4-d]pirimidin;
4-(3-Bromanilino)-6-metilaminopirido[3,4-d]pirimidin;
4-(3-Bromanilino)-6-dimetilaminopirido[3,4-d]pirimidin;
4-(3-Bromamlino)tieno[3,2-d]pirimidin;
4-Benzilaminotieno[3,2-d]pirimidin;
4-(3-Bromanilino)tieno[2,3-d]pirimidin; te
N^6-(3-Bromfenil)adenin.

71. Spoj formule I



formula I

naznačeno time da najmanje jedan, a do tri od A-E predstavlja dušik, a preostali atom (atomi) jesu ugljik, ili dva susjedna položaja u A-E zajedno predstavljaju jedan heteroatom, N, O ili S u kojem slučaju jedan od dva preostala mora biti ugljik, a drugi predstavlja ugljik ili dušik;

X = O, S, NH ili NR^7, pri čemu je R^7 = niži alkil (1-4 atoma ugljika), OH, NH_2, niži alkoksi (1-4 atoma ugljika) ili niži monoalkilamino (1-4atoma ugljika);

n = 0, 1 ili 2;

R^1 je niži alkil (1-4 atoma ugljika); ukoliko n=2, tada R^1 može neovisno biti H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika) na bilo kojem vezanom ugljiku;

R^2 je niži alkil (1-4atoma ugljika), cikloalkil (3-8atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 atoma ugljika), nitro, halogen (fluor, klor, brom, jod), niži perfluoralkil (1-4 atoma ugljika), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika,

-O-C(O)-R), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), hidroksilmetil, niži acil (1-4 atoma ugljika, -C(O)R), cijano, niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfinilalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfonilalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfinilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonamido, niži mono i dialkilsulfonamido (1-4 atoma ugljika) niži mono i dicikloalkilsulfonamido (3-8 ugljikovih atoma) merkapto, karboksi, karboksiamido (-C(O)-NH_2), mono i dialkil-karboksamido (1-4 atoma ugljika), niži mono i dicikloalkilkarboksamido (3-8 ugljikovih atoma), niži alkoksikarbonil (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksikarbonil (3-8 atoma ugljika), niži alkenil (2-4 atoma ugljika), cikloalkenil (4-8 ugljikovih atoma), niži alkinil (2-4 atoma ugljika), ili R2 zajedno sa slijedećim ugljikom može tvoriti 5-7 člani karbociklični prsten ili jedanput nezasićen prsten: 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolidil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperizanil. morfolino, tiomorfolino prsten; te

m = 0-3, pri čemu Ar predstavlja fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oksazolil, tiazolil, naftil, benzotienil, benzofuranil, indolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil;

R^3 R^4, R^5 i R^6 neovisno jedan od drugog ne postoje ili predstavljaju H, niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 ugljikovih atoma), hidroksi, niži aciloksi (1-4atoma ugljika), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), niži alkil (1-4 atoma ugljika) ili cikloalkil (3-8 atoma ugljika), karbonato (-OC(O)OR), gdje je R niži alkil od 1-4atoma ugljika ili cikloalkil od 3-8 atoma ugljika;

ili uredio ili tiouredio ili N- ili O- vezan uretan od kojih svaki može biti supstituiran mono ili di nižim alkilom (1-4 atoma ugljika), ili cikloalkilom (3-8 atoma ugljika),

niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), merkapto, niži alkenil (2-4 atoma ugljika), hidrazino, N'-niži alkilhidrazino (1-4 atoma ugljika), niži acilamino (1-4 atoma ugljika), hidroksilamino, niži O-alkilhidroksilamino (1-4 atoma ugljika);

ili bilo koja dva od R^3-R^6 koji su u susjedstvu mogu zajedno mogu tvoriti karbociklični prsten s 5-7 članova ili mononezasićen 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolodil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperazanil, morfolino ili tiomorfolinoprsten;

bilo koji niži alkilni supstituent na bilo kojem od supstituenata R^3-R^6 koji sadrži takav dio, može biti supstituiran s jednim ili više hidroksi, amino, niži monoalkilamino, niži dialkilamino, N-pirolidil, N-piperidinil, N-piridinij, N-morfolino, N-tiomorfolino ili N-piperiazino skupinama;

ukoliko jedan ili više od A do E predstavljaju N, te ukoliko je bilo koji od R^3-R^6 vezan na C atom u susjedstvu N atoma, tada supstituent ne može biti OH ili SH; te

ukoliko bilo koji od supstituenata R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ili R^6 sadrži kiralne centre, ili u slučaju da R^1 tvori kiralne centre na atomima na koje je vezan, tada su uključeni svi stereoizomeri i odijeljeni i racemične smjese i/ili diastereomerne smjese,

ili odgovarajuće farmaceutska sol ili odgovarajući hidrat.

72. Spoj iz patentnog zahtjeva 71, **naznačeno time** da je odabran iz skupine koja se sastoji od slijedećih spojeva:

6-Amino-4-(3-bromanilino)pirido[3,2-d]pirimidin;

4-(3-Bromanilino)-6-metilaminopirido[3,2-d]pirimidin;

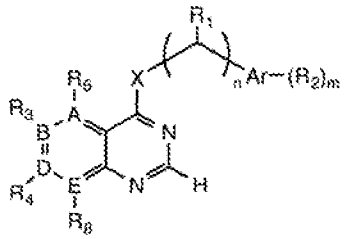
4-(3-Bromanilino)-6-dimetilaminopirido[3,2-d]pirimidin;

7-Amino-4-(3-nitroanilino)pirido[4,3-d]pirimidin;

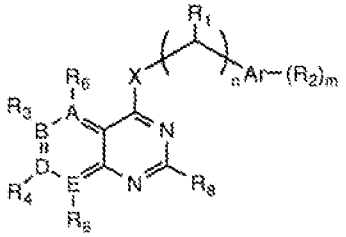
7-Amino-4-(3-bromanilino)pirido[4,3-d]pirimidin;

7-Amino-4-(4-bromanilino)pirido[4,3-d]pirimidin;
7-Amino-4-(3-trifluormetilanilino)pirido[4,3-d]pirimidin;
7-Acetilamino-4-(3-bromanilino)pirido[4,3-d]pirimidin;
7-Acetilamino-4-benzilaminopirido[4,3-d]pirimidin;
4-(3-Bromanilino)-6-metilaminopirido[3,4-d]pirimidin;
4-(3-Bromanilino)-6-dimetilaminopirido[3,4-d]pirimidin;

73. Metoda inhibicije tirozin-kinazne aktivnosti receptora Erb-B2 ili Erb-B3 ili Erb-B4, tretmanom sisavaca kojima je to potrebno učinkovitom količinom spoja formule I ili formule II:



formula I



formula II

naznačeno time da najmanje jedan, a do tri od A-E predstavlja dušik, a preostali atom (atomi) jesu ugljik, ili dva susjedna položaja u A-E zajedno predstavljaju jedan heteroatom, N, O ili S u kojem slučaju jedan od dva preostala mora biti ugljik, a drugi predstavlja ugljik ili dušik;

X = O, S, NH ili NR^7, pri čemu je R^7 = niži alkil (1-4 atoma ugljika), OH, NH_2, niži alkoksi (1-4 atoma ugljika) ili niži monoalkilamino (1-4 atoma ugljika);

n = 0, 1 ili 2;

R^1 = H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika); ukoliko n=2, tada R^1 može neovisno biti H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika) na bilo kojem vezanom ugljiku;

R^2 je niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 atoma ugljika), nitro, halogen (fluor, klor, brom, jod), niži perfluoralkil (1-4 atoma ugljika), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika,
-O-C(O)-R), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), hidroksilmetil, niži acil (1-4 atoma ugljika,
-C(O)R), cijano, niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfinilalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfonilalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfinilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonamido, niži mono i dialkilsulfonamido (1-4 atoma ugljika) niži mono i dicikloalkilsulfonamido (3-8 ugljikovih atoma) merkapto, karboksi, karboksiamido (-C(O)-NH_2), mono i dialkilkarboksamido (1-4 atoma ugljika), niži mono i dicikloalkilkarboksamido (3-8 ugljikovih atoma), niži alkoksikarbonil (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksikarbonil (3-8 atoma ugljika), niži alkenil (2-4 atoma ugljika), cikloalkenil (4-8 ugljikovih atoma), niži alkinil (2-4 atoma ugljika), ili R^2 zajedno sa slijedećim ugljikom može tvoriti 5-7 člani karbociklični prsten ili jedanput nezasićen prsten: 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolidil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperizanil, morfolino, tiomorfolino prsten; te

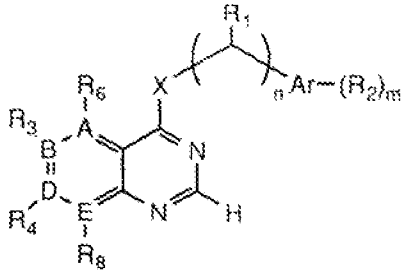
m = 0-3, pri čemu Ar predstavlja fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil. imidazoil, pirazinil, oksazolil, tiazolil, naftil, benzotienil, benzofuranil, indolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil;

R^3, R^4, R^5 i R^6 neovisno jedan od drugog ne postoje ili predstavljaju H, niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 ugljikovih atoma), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), niži alkil (1-4 atoma ugljika) ili cikloalkil (3-8 atoma ugljika), karbonato (-OC(O)OR), gdje je R niži alkil od 1-4 atoma ugljika ili cikloalkil od 3-8 atoma ugljika;

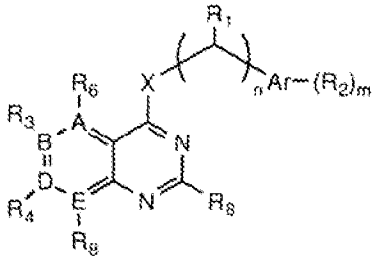
ili uredio ili tiouredio ili N- ili O- vezan uretan od kojih svaki može biti supstituiran mono ili di nižim alkilom (1-4 atoma ugljika), ili cikloalkilom (3-8 atoma ugljika),
niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), merkapto, niži alkenil (2-4 atoma ugljika), hidrazino, N'-niži alkilhidrazino (1-4 atoma ugljika), niži acilamino (1-4 atoma ugljika), hidroksilamino, niži O-alkilhidroksilamino (1-4 atoma ugljika);

ili bilo koja dva od R^3-R^6 koji su u susjedstvu mogu zajedno mogu tvoriti karbociklični prsten s 5-7 članova ili mononezasićen 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolodil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperazanil, morfolino ili tiomorfolino prsten;
bilo koji niži alkilni supstituent na bilo kojem od supstituenata R^3-R^6 koji sadrži takav dio, može biti supstituiran s jednim ili više hidroksi, amino, niži monoalkilamino, niži dialkilamino, N-pirolidil, N-piperidinil, N-piridinij, N-morfolino, N-tiomorfolino ili N-piperiazino skupinama;
ukoliko jedan ili više od A do E predstavljaju N, te ukoliko je bilo koji od R^3-R^6 vezan na C atom u susjedstvu N atoma, tada supstituent ne može biti OH ili SH; te
ukoliko bilo koji od supstituenata R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ili R^6 sadrži kiralne centre, ili u slučaju da R^1 tvori kiralne centre na atomima na koje je vezan, tada su uključeni svi stereoizomeri i odijeljeni i racemične smjese i/ili diastereomerne smjese.
R^8 predstavlja alkil s 1-4 atoma ugljika, amino, ili mono ili di niži alkil (1-4 ugljikova atoma) amino;
ili djelovanjem odgovarajućom farmaceutskom soli ili odgovarajućim hidratom.

74. Farmaceutski pripravak koji je prilagođen za davanje kao inhibilor tirozin-kinazne aktivnosti receptora iz obitelji epidermalnog faktora rasta, koji sadrži terapijski djelotvornu količinu spoja formule I ili formule II, koji je u smjesi s farmaceutski prihvatljivim ekcipijentom, otapalom ili nosačem:



formula I

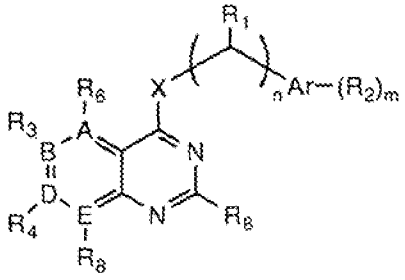


formula II

naznačeno time da najmanje jedan, a do tri od A-E predstavlja dušik, a preostali atom (atomi) jesu ugljik, ili dva susjedna položaja u A-E zajedno predstavljaju jedan heteroatom, N, O ili S u kojem slučaju jedan od dva preostala mora biti ugljik, a drugi predstavlja ugljik ili dušik;
X = O, S, NH ili NR^7, pri čemu je R^7 = niži alkil (1-4 atoma ugljika), OH, NH_2, niži alkoksi (1-4 atoma ugljika) ili niži monoalkilamino (1-4atoma ugljika);
n = 0, 1 ili 2;
R^1 = H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika); ukoliko n=2, tada R^1 može neovisno biti H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika) na bilo kojem vezanom ugljiku;
R^2 je niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 atoma ugljika), nitro, halogen (fluor, klor, brom, jod), niži perfluoralkil (1-4 atoma ugljika), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika,
-O-C(O)-R), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), hidroksilmetil, niži acil (1-4 atoma ugljika, -C(O)R), cijano, niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfinilalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfonilalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfinilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonamido, niži mono i dialkilsulfonamido (1-4 atoma ugljika) niži mono i dicikloalkilsulfonamido (3-8 ugljikovih atoma) merkapto, karboksi, karboksiamido (-C(O)-NH_2), mono i dialkilkarboksamido (1-4 atoma ugljika), niži mono i dicikloalkilkarboksamido (3-8 ugljikovih atoma), niži alkoksikarbonil (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksikarbonil (3-8 atoma ugljika), niži alkenil (2-4 atoma ugljika), cikloalkenil (4-8 ugljikovih atoma), niži alkinil (2-4 atoma ugljika), ili R^2 zajedno sa slijedećim ugljikom može tvoriti 5-7 člani karbociklični prsten ili jedanput nezasićen prsten: 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolidil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperizanil, morfolino, tiomorfolino prsten; te
m = 0-3, pri čemu Ar predstavlja fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oksazolil, tiazolil, naftil, benzotienil, benzofuranil, indolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil;
R^3, R^4, R^5 i R^6 neovisno jedan od drugog ne postoje ili predstavljaju H, niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 ugljikovih atoma), hidroksi, niži aciloksi (1-4

atoma ugljika), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), niži alkil (1-4 atoma ugljika) ili cikloalkil (3-8 atoma ugljika), karbonato (-OC(O)OR), gdje je R niži alkil od 1-4 atoma ugljika ili cikloalkil od 3-8 atoma ugljika;
ili uredio ili tiouredio ili N- ili 0- vezan uretan od kojih svaki može biti supstituiran mono ili di nižim alkilom (1-4 atoma ugljika), ili cikloalkilom (3-8 atoma ugljika),
niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), liocikloalkil (3-8 atoma ugljika), merkapto, niži alkenil (2-4 atoma ugljika), hidrazino, N'-niži alkilhidrazino (1-4 atoma ugljika), niži acilamino (1-4 atoma ugljika), hidroksilamino, niži O-alkilhidroksilamino (1-4 atoma ugljika);
ili bilo koja dva od R^3-R^6 koji su u susjedstvu mogu zajedno mogu tvoriti karbociklični prsten s 5-7 članova ili mononezasićen 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolodil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperazanil, morfolino ili tiomorfolino prsten;
bilo koji niži alkilni supstituent na bilo kojem od supstituenata R^3-R^6 koji sadrži takav dio, može biti supstituiran s jednim ili više hidroksi, amino, niži monoalkilamino, niži dialkilamino, N-pirolidil, N-piperidinil, N-piridinij, N-morfolino, N-tiomorfolino ili N-piperiazino skupinama;
ukoliko jedan ili više od A do E predstavljaju N, te ukoliko je bilo koji od R^3-R^6 vezan na C atom u susjedstvu N atoma, tada supstituent ne može biti OH ili SH; te ukoliko bilo koji od supstituenata R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ili R^6 sadrži kiralne centre, ili u slučaju da R^1 tvori kiralne centre na atomima na koje je vezan, tada su uključeni svi stereoizomeri i odijeljeni i racemične smjese i/ili diastereomerne smjese.
R^8 predstavlja alkil s 1-4 atoma ugljika, amino, ili mono ili di niži alkil (1-4 ugljikova atoma) amino;
ili djelotvornom količinom odgovarajuće farmaceutske soli ili odgovarajućeg hidrata.

75. Metoda inhibicije tirozin-kinazne aktivnosti receptora epidermalnog faktora rasta, djelovanjem na sisavce kojima je to potrebno s učinkovitom količinom spoja formule II:

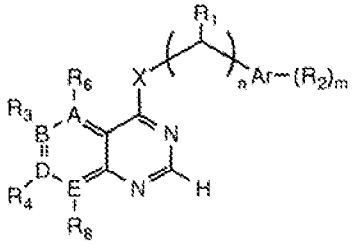


formula II

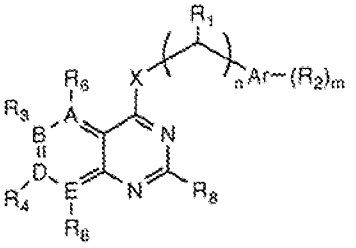
naznačeno time da najmanje jedan, a do tri od A-E predstavlja dušik, a preostali atom (atomi) jesu ugljik, ili dva susjedna položaja u A-E zajedno predstavljaju jedan heteroatom, N, O ili S u kojem slučaju jedan od dva preostala mora biti ugljik, a drugi predstavlja ugljik ili dušik;
X = O, S, NH ili NR^7, pri čemu je R^7 = niži alkil (1-4 atoma ugljika), OH, NH_2, niži alkoksi (1-4 atoma ugljika) ili niži monoalkilamino (1-4atoma ugljika);
n = 0, 1 ili 2;
R^1 = H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika); ukoliko n=2, tada R^1 može neovisno biti H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika) na bilo kojem vezanom ugljiku;
R^2 je niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 atoma ugljika), nitro, halogen (fluor, klor, brom, jod), niži perfluoralkil (1-4 atoma ugljika), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika,
-O-C(O)-R), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), hidroksilmetil, niži acil (1-4 atoma ugljika, -C(O)R), cijano, niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfinilalkil (1-4atoma ugljika), niži sulfonilalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfinilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonamido, niži mono i dialkilsulfonamido (1-4 atoma ugljika) niži mono i dicikloalkilsulfonamido (3-8 ugljikovih atoma) merkapto, karboksi, karboksiamido (-C(O)-NH_2), mono i dialkilkarboksamido (1-4 atoma ugljika), niži mono i dicikloalkilkarboksamido (3-8 ugljikovih atoma), niži alkoksikarbonil (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksikarbonil (3-8 atoma ugljika), niži alkenil (2-4 atoma ugljika), cikloalkenil (4-8 ugljikovih atoma), niži alkinil (2-4 atoma ugljika), ili R^2 zajedno sa slijedećim ugljikom može tvoriti 5-7 člani karbociklični prsten ili jedanput nezasićen prsten: 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolidil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperizanil, morfolino, tiomorfolino prsten; te
m = 0-3, pri čemu Ar predstavlja fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oksazolil, tiazolil, naftil, benzotienil, benzofuranil, indolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil;
R^3, R^4, R^5 i R^6 neovisno jedan od drugog ne postoje ili predstavljaju H, niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 ugljikovih atoma), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), niži alkil (1-4 atoma ugljika) ili cikloalkil (3-8 atoma ugljika), karbonato (-OC(O)OR), gdje je R niži alkil od 1-4 atoma ugljika ili cikloalkil od 3-8 atoma ugljika;

ili uredio ili tiouredio ili N- ili O- vezan uretan od kojih svaki može biti supstituiran mono ili di nižim alkilom (1-4 atoma ugljika), ili cikloalkilom (3-8 atoma ugljika),
niži tioalkil (1-4atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), merkapto, niži alkenil (2-4 atoma ugljika), hidrazino, N'-niži alkilhidrazino (1-4 atoma ugljika), niži acilamino (1-4 atoma ugljika), hidroksilamino, niži O-alkilhidroksilamino (1-4 atoma ugljika);
ili bilo koja dva od R^3-R^6 koji su u susjedstvu mogu zajedno mogu tvoriti karbociklični prsten s 5-7 članova ili mononezasićen 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolodil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperazanil, morfolino ili tiomorfolino prsten;
bilo koji niži alkilni supstituent na bilo kojem od supstituenata R^3-R^6 koji sadrži takav dio, može biti supstituiran s jednim ili više hidroksi, amino, niži monoalkilamino, niži dialkilamino, N-pirolidil, N-piperidinil, N-piridinij, N-morfolino, N-tiomorfolino ili N-piperiazino skupinama;
ukoliko jedan ili više od A do E predstavljaju N, te ukoliko je bilo koji od R^3-R^6 vezan na C atom u susjedstvu N atoma, tada supstituent ne može biti OH ili SH; te
ukoliko bilo koji od supstituenata R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ili R^6 sadrži kiralne centre, ili u slučaju da R^1 tvori kiralne centre na atomima na koje je vezan, tada su uključeni svi stereoizomeri i odijeljeni i racemične smjese i/ili diastereomerne smjese.
R^8 predstavlja alkil s 1-4 atoma ugljika, amino, ili mono ili di niži alkil (1-4 ugljikova atoma) amino;
ili djelotvornom količinom odgovarajućom farmaceutskom soli ili odgovarajućim hidratom.

76. Metoda tretmana karcinoma, djelovanjem na sisavce u slučaju potrebe, učinkovitom količinom inhibitora razvoja karcinoma, spojem formule I ili formule II:



formula I

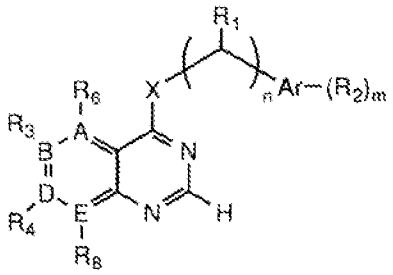


formula II

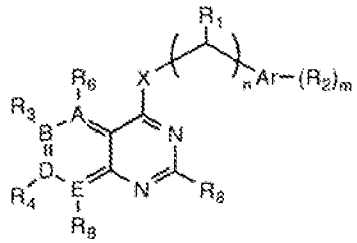
naznačeno time da najmanje jedan, a do tri od A-E predstavlja dušik, a preostali atom (atomi) jesu ugljik, ili dva susjedna položaja u A-E zajedno predstavljaju jedan heteroatom, N, O ili S u kojem slučaju jedan od dva preostala mora biti ugljik, a drugi predstavlja ugljik ili dušik;
X = O, S, NH ili NR^7, pri čemu je R^7 = niži alkil (1-4 atoma ugljika), OH, NH_2, niži alkoksi (1-4 atoma ugljika) ili niži monoalkilamino (1-4atoma ugljika);
n=0, 1 ili 2;
R^1 = H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika); ukoliko n=2, tada R^1 može neovisno biti H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika) na bilo kojem vezanom ugljiku;
R^2 je niži alkil (1-4atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 atoma ugljika), nitro, halogen (fluor, klor, brom, jod), niži perfluoralkil (1-4 atoma ugljika), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika,
-O-C(O)-R), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), hidroksilmetil, niži acil (1-4 atoma ugljika, -C(O)R), cijano, niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfinilalkil (1-4atoma ugljika), niži sulfonilalkil (1-4atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfinilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonamido, niži mono i dialkilsulfonamido (1-4 atoma ugljika) niži mono i dicikloalkilsulfonamido (3-8 ugljikovih atoma) merkapto, karboksi, karboksiamido (-C(O)-NH_2), mono i dialkilkarboksamido (1-4 atoma ugljika), niži mono i dicikloalkilkarboksamido (3-8 ugljikovih atoma), niži alkoksikarbonil (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksikarbonil (3-8 atoma ugljika), niži alkenil (2-4 atoma ugljika), cikloalkenil (4-8 ugljikovih atoma), niži alkinil (2-4 atoma ugljika), ili R2 zajedno sa slijedećim ugljikom može tvoriti 5-7 člani karbociklični prsten ili jedanput nezasićen prsten: 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolidil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperizanil, morfolino, tiomorfolino prsten; te
m = 0-3, pri čemu Ar predstavlja fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oksazolil, tiazolil, naftil, benzotienil, benzofuranil, indolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil;

R^3, R^4, R^5 i R^6 neovisno jedan od drugog ne postoje ili predstavljaju H, niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 ugljikovih atoma), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), niži alkil (1-4 atoma ugljika) ili cikloalkil (3-8 atoma ugljika), karbonato (-OC(O)OR), gdje je R niži alkil od 1-4 atoma ugljika ili cikloalkil od 3-8 atoma ugljika;
ili uredio ili tiouredio ili N- ili O- vezan uretan od kojih svaki može biti supstituiran mono ili di nižim alkilom (1-4 atoma ugljika), ili cikloalkilom (3-8 atoma ugljika), niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), merkapto, niži alkenil (2-4 atoma ugljika), hidrazino, N'-niži alkilhidrazino (1-4 atoma ugljika), niži acilamino (1-4 atoma ugljika), hidroksilamino, niži O-alkilhidroksilamino (1-4 atoma ugljika);
ili bilo koja dva od R^3-R^6 koji su u susjedstvu mogu zajedno mogu tvoriti karbociklični prsten s 5-7 članova ili mononezasićen 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolodil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperazanil, morfolino ili tiomorfolino prsten;
bilo koji niži alkilni supstituent na bilo kojem od supstituenata R^3-R^6 koji sadrži takav dio, može biti supstituiran s jednim ili više hidroksi, amino, niži monoalkilamino, niži dialkilamino, N-pirolidil, N-pipendinil, N-piridinij, N-morfolino, N-tiomorfolino ili N-piperiazino skupinama;
ukoliko jedan ili više od A do E predstavljaju N, te ukoliko je bilo koji od R^3-R^6 vezan na C atom u susjedstvu N atoma, tada supstituent ne može biti OH ili SH; te
ukoliko bilo koji od supstituenata R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ili R^6 sadrži kiralne centre, ili u slučaju da R^1 tvori kiralne centre na atomima na koje je vezan, tada su uključeni svi stereoizomeri i odijeljeni i racemične smjese i/ili diastereomerne smjese.
R^8 predstavlja alkil s 1-4 atoma ugljika, amino, ili mono ili di niži alkil (1-4 ugljikova atoma) amino;
ili učinkovitom količinom odgovarajuće farmaceutske soli ili odgovarajućeg hidrata.

77. Metoda tretmana psorijaze djelovanjem na sisavce u slučaju potrebe, učinkovitom količinom inhibitora razvoja psorijaze, spojem formule I ili formule II:



formula I

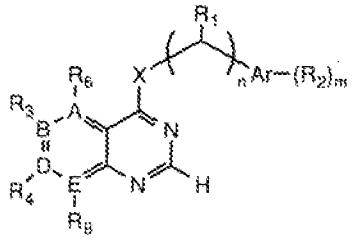


formula II

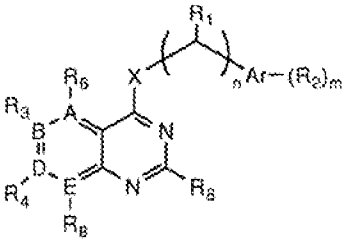
naznačeno time da najmanje jedan, a do tri od A-E predstavlja dušik, a preostali atom (atomi) jesu ugljik, ili dva susjedna položaja u A-E zajedno predstavljaju jedan heteroatom, N, O ili S u kojem slučaju jedan od dva preostala mora biti ugljik, a drugi predstavlja ugljik ili dušik;
X = O, S, NH ili NR^7, pri čemu je R^7 = niži alkil (1-4 atoma ugljika), OH, NH_3, niži alkoksi (1-4 atoma ugljika) ili niži monoalkilamino (1-4 atoma ugljika);
n= 0, 1 ili 2;
R^1 = H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika); ukoliko n=2, tada R^1 može neovisno biti H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika) na bilo kojem vezanom ugljiku;
R^2 je niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 atoma ugljika), nitro, halogen (fluor, klor, brom, jod), niži perfluoralkil (1-4 atoma ugljika), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika,
-O-C(O)-R), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), hidroksilmetil, niži acil (1-4 atoma ugljika, -C(O)R), cijano, niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfinilalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfonilalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfinilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonamido, niži mono i dialkilsulfonamido (1-4 atoma ugljika) niži mono i dicikloalkilsulfonamido (3-8 ugljikovih atoma) merkapto, karboksi, karboksiamido (-C(O)-NH_2), mono i dialkilkarboksamido (1-4 atoma ugljika), niži mono i dicikloalkilkarboksamido (3-8 ugljikovih atoma), niži alkoksikarbonil (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksikarbonil (3-8 atoma ugljika), niži alkenil (2-4 atoma ugljika), cikloalkenil (4-8 ugljikovih atoma), niži alkinil (2-4 atoma ugljika), ili R^2 zajedno sa slijedećim ugljikom može tvoriti 5-7 člani karbociklični prsten ili jedanput nezasičen

prsten: 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolidil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperizinil, morfolino, tiomorfolino prsten; te
m = 0-3, pri čemu Ar predstavlja fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oksazolil, tiazolil, naftil, benzotienil, benzofuranil, indolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil;
R^3, R^4, R^5 i R^6 neovisno jedan od drugog ne postoje ili predstavljaju H, niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 ugljikovih atoma), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), niži alkil (1-4 loma ugljika) ili cikloalkil (3-8 atoma ugljika), karbonato (-OC(O)OR), gdje je R niži alkil od 1-4 atoma ugljika ili cikloalkil od 3-8 atoma ugljika;
ili uredio ili tiouredio ili N- ili O- vezan uretan od kojih svaki može biti supstituiran mono ili di nižim alkilom (1-4 atoma ugljika), ili cikloalkilom (3-8 atoma ugljika),
niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), merkapto, niži alkenil (2-4 atoma ugljika), hidrazino, N'-niži alkilhidrazino (1-4 atoma ugljika), niži acilamino (1-4 atoma ugljika), hidroksilamino, niži O-alkilhidroksilamino (1-4 atoma ugljika);
ili bilo koja dva od R^3-R^6 koji su u susjedstvu mogu zajedno mogu tvoriti karbociklični prsten s 5-7 članova ili mononezasićen 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolodil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperazanil, morfolino ili tiomorfolino prsten;
bilo koji niži alkilni supstituent na bilo kojem od supstituenata R^3-R^6 koji sadrži takav dio, može biti supstituiran s jednim ili više hidroksi, amino, niži monoalkilamino, niži dialkilamino, N-pirolidil, N-piperidinil, N-piridinij, N-morfolino, N-tiomorfolino ili N-piperiazino skupinama;
ukoliko jedan ili više od A do E predstavljaju N, te ukoliko je bilo koji od R^3-R^6 vezan na C atom u susjedstvu N atoma, tada supstituent ne može biti OH ili SH; te
ukoliko bilo koji od supstituenata R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ili R^6 sadrži kiralne centre, ili u slučaju da R^1 tvori kiralne centre na atomima na koje je vezan, tada su uključeni svi stereoizomeri i odijeljeni i racemične smjese i/ili diastereomerne smjese.
R^8 predstavlja alkil s 1-4 atoma ugljika, amino, ili mono ili di niži alkil (1-4 ugljikova atoma) amino;
ili učinkovitom količinom odgovarajuće farmaceutske soli ili odgovarajućeg hidrata.

78. Metoda sprječavanja implantacije blastocite djelovanjem na sisavce u slučaju potrebe, učinkovitom količinom inhibitora implantacije blastocite, spojem formule I ili formule II:



formula I



formula II

naznačeno time da najmanje jedan, a do tri od A-E predstavlja dušik, a preostali atom (atomi) jesu ugljik, ili dva susjedna položaja u A-E zajedno predstavljaju jedan heteroatom, N, O ili S u kojem slučaju jedan od dva preostala mora biti ugljik, a drugi predstavlja ugljik ili dušik;
X = O, S, NH ili NR^7, pri čemu je R^7 = niži alkil (1-4 atoma ugljika), OH, NH_2, niži alkoksi (1-4 atoma ugljika) ili niži monoalkilamino (1-4 atoma ugljika);
n=0, 1 ili2;
R^1 = H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika); ukoliko n=2, tada R^1 može neovisno biti H ili niži alkil (1-4atoma ugljika) na bilo kojem vezanom ugljiku;
R^2 je niži alkil (1 -4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 atoma ugljika), nitro, halogen (fluor, klor, brom, jod), niži perfluoralkil (1-4 atoma ugljika), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika,
-O-C(O)-R), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), hidroksilmetil, niži acil (1-4 atoma ugljika, -C(O)R), cijano, niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfinilalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfonilalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfinilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonamido, niži mono i

dialkilsulfonamido (1-4 atoma ugljika) niži mono i dicikloalkilsulfonamido (3-8 ugljikovih atoma) merkapto, karboksi, karboksiamido (-C(O)-NH_2), mono i dialkilkarboksamido (1-4 atoma ugljika), niži mono i dicikloalkilkarboksamido (3-8 ugljikovih atoma), niži alkoksikarbonil (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksikarbonil (3-8 atoma ugljika), niži alkenil (2-4 atoma ugljika), cikloalkenil (4-8 ugljikovih atoma), niži alkinil (2-4 atoma ugljika), ili R^2 zajedno sa slijedećim ugljikom može tvoriti 5-7 člani karbociklični prsten ili jedanput nezasićen prsten: 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolidil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperizanil, morfolino, tiomorfolino prsten; te

m = 0-3, pri čemu Ar predstavlja fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oksazolil, tiazolil, naftil, benzotienil, benzofuranil, indolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil;

R^3, R^4, R^5 i R^6 neovisno jedan od drugog ne postoje ili predstavljaju H, niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 ugljikovih atoma), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), niži alkil (1-4 atoma ugljika) ili cikloalkil (3-8 atoma ugljika), karbonato (-OC(O)OR), gdje je R niži alkil od 1-4 atoma ugljika ili cikloalkil od 3-8 atoma ugljika;

ili uredio ili tiouredio ili N- ili O- vezan uretan od kojih svaki može biti supstituiran mono ili di nižim alkilom (1-4 atoma ugljika), ili cikloalkilom (3-8 atoma ugljika),

niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), merkapto, niži alkenil (2-4 atoma ugljika), hidrazino, N'-niži alkilhidrazino (1-4 atoma ugljika), niži acilamino (1-4 atoma ugljika), hidroksilainino, niži O-alkilhidroksilamino (1-4 atoma ugljika);

ili bilo koja dva od R^3-R^6 koji su u susjedstvu mogu zajedno mogu tvoriti karbociklični prsten s 5-7 članova ili mononezasićen 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolodil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperazanil, morfolino ili tiomorifolino prsten;

bilo koji niži alkilni supstituent na bilo kojem od supstituenata R^3-R^6 koji sadrži takav dio, može biti supstituiran s jednim ili više hidroksi, amino, niži monoalkilamino, niži dialkilamino, N-pirolidil, N-piperidinil, N-piridinij, N-morfolino, N-tiomorfolino ili N-piperiazino skupinama;

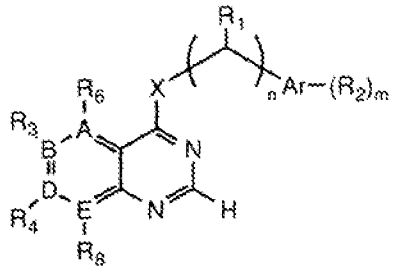
ukoliko jedan ili više od A do E predstavljaju N, te ukoliko je bilo koji od R^3-R^6 vezan na C atom u susjedstvu N atoma, tada supstituent ne može biti OH ili SH; te

ukoliko bilo koji od supstituenata R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ili R^6 sadrži kiralne centre, ili u slučaju da R^1 tvori kiralne centre na atomima na koje je vezan, tada su uključeni svi stereoizomeri i odijeljeni i racemične smjese i/ili diastereomerne smjese.

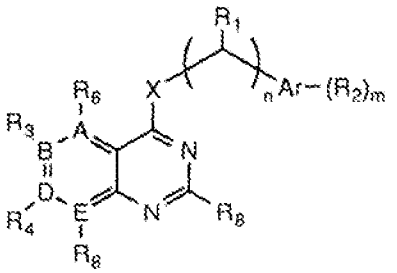
R^8 predstavlja alkil s 1-4 atoma ugljika, amino, ili mono ili di niži alkil (1-4 ugljikova atoma) amino;

ili učinkovitom količinom odgovarajuće farmaceutske soli ili odgovarajućeg hidrata.

79. Pripravak za kontracepciju koji sadrži učinkovitu količinu spoja formule I ili formule II za kontracepciju, koja je u smjesi s kontraceptivno prihvatljivim ekcipijentom, otapalom ili nosačem:



formula I



formula II

naznačeno time da najmanje jedan, a do tri od A-E predstavlja dušik, a preostali atom (atomi) jesu ugljik, ili dva susjedna položaja u A-E zajedno predstavljaju jedan heteroatom, N, O ili S u kojem slučaju jedan od dva preostala mora bili ugljik, a drugi predstavlja ugljik ili dušik;

X = O, S, NH ili NR^7, pri čemu je R^7 = niži alkil (1-4 atoma ugljika), OH, NH_2, niži alkoksi (1-4 atoma ugljika) ili niži monoalkilamino(1-4 atoma ugljika);

n = 0, 1 ili 2;

R^1 = H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika); ukoliko n=2, tada R^1 može neovisno biti H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika) na bilo kojem vezanom ugljiku;

R^2 je niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 atoma ugljika), nitro, halogen (f1uor, klor, brom, jod), niži perfluoralkil (1-4 atoma ugljika), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika,
-O-C(O)-R), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), hidroksilmetil, niži acil (1-4 atoma ugljika, -C(O)R), cijano, niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfinilalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfonilalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfinilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonamido, niži mono i diatkilsulfonamido (1-4 atoma ugljika) niži mono i dicikloalkilsulfonamido (3-8 ugljikovih atoma) merkapto, karboksi, karboksiamido (-C(O)-NH_2), mono i dialkilkarboksamido (1-4 atoma ugljika), niži mono i dicikloalkilkarboksamido (3-8 ugljikovih atoma), niži alkoksikarbonil (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksikarbonil (3-8 atoma ugljika), niži alkenil (2-4 atoma ugljika), cikloalkenil (4-8 ukljikovih atoma), niži alkinil (2-4 atoma ugljika), ili R^2 zajedno sa slijedećim ugljikom može tvoriti 5-7 člani karbociklični prsten ili jedanput nezasićen prsten: 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolidil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperizanil, morfolino, tiomorfolino prsten; te

m = 0-3, pri čemu Ar predstavlja fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oksazolil, liazolil, naftil, benzolienil, benzofuranil, indolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil;

R^3, R^4, R^5 i R^6 neovisno jedan od drugog ne postoje ili predstavljaju H, niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 ugljikovih atoma), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), niži alkil (1-4 atoma ugljika) ili cikloalkil (3-8 atoma ugljika), karbonato (-OC(O)OR), gdje je R niži alkil od 1-4 atoma ugljika ili cikloalkil od 3-8 atoma ugljika;

ili uredio ili tiouredio ili N- ili O- vezan uretan od kojih svaki može biti supstituiran mono ili di nižim alkilom (1-4 atoma ugljika), ili cikloalkilom (3-8 atoma ugljika),

niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), merkapto, niži alkenil (2-4 atoma ugljika), hidrazino, N'-niži alkilhidrazino (1-4 atoma ugljika), niži acilamino (1-4 atoma ugljika), hidroksilamino, niži O-alkilhidroksilamino (1-4 atoma ugljika);

ili bilo koja dva od R^3-R^6 koji su u susjedstvu mogu zajedno mogu tvoriti karbociklični prsten s 5-7 članova ili mononezasićen 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolodil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperazanil, morfolino ili tiomorfolino prsten;

bilo koji niži alkilni supstituent na bilo kojem od supstituenata R^3-R^6 koji sadrži takav dio, može biti supstituiran s jednim ili više hidroksi, amino, niži monoalkilamino, niži dialkilamino, N-pirolidil, N-piperidinil, N-piridinij, N-morfolino, N-tiomorfolino ili N-piperiazino skupinama;

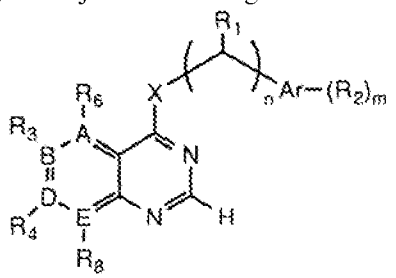
ukoliko jedan ili više od A do E predstavljaju N, te ukoliko je bilo koji od R^3-R^6 vezan na C atom u susjedstvu N atoma, tada supstituent ne može biti OH ili SH; te

ukoliko bilo koji od supstituenata R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ili R^6 sadrži kiralne centre, ili u slučaju da R^1 tvori kiralne centre na atomima na koje je vezan, tada su uključeni svi stereoizomeri i odijeljeni i racemične smjese i/ili diastereomerne smjese.

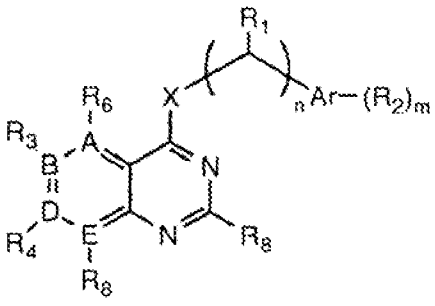
R^8 predstavlja alkil s 1-4 atoma ugljika, amino, ili mono ili di niži alkil (1-4 ukljikova atoma) amino;

ili učinkovitu količinu odgovarajuće farmaceutske soli ili odgovarajućeg hidrata.

80. Metoda tretmana bolesti bubrega djelovanjem na sisavce u slučaju potrebe, učinkovitom količinom spoja formule I ili formule II za sprejčavanje razvoja bolesti bubrega:



formula I



formula II

naznačeno time da najmanje jedan, a do tri od A-E predstavlja dušik, a preostali atom (atomi) jesu ugljik, ili dva susjedna položaja u A-E zajedno predstavljaju jedan heteroatom, N, O ili S u kojem slučaju jedan od dva preostala mora biti ugljik, a drugi predstavlja ugljik ili dušik;

X = O, S, NH ili NR^7, pri čemu je R^7 = niži alkil (1-4 atoma ugljika), OH, NH_2, niži alkoksi (1-4 atoma ugljika) ili niži monoalkilamino (1-4 atoma ugljika);

n = 0, 1 ili 2;

R^1 = H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika); ukoliko n=2, tada R^1 može neovisno biti H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika) na bilo kojem vezanom ugljiku;

R^2 je niži alkil (1-4atoma ugljika), cikioalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 atoma ugljika), nitro, halogen (fluor, klor, brom, jod), niži perfluoralkil (1-4 atoma ugljika), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika,

-O-C(O)-R), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), hidroksilmetil, niži acil (1-4 atoma ugljika,

-C(O)R), cijano, niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfinilalkil (1-4atoma ugljika), niži sulfonilalkil (1-4atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfinilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonamido, niži mono i dialkilsulfonamido (1-4 atoma ugljika) niži mono i dicikloalkilsulfonamido (3-8 ugljikovih atoma) merkapto, karboksi, karboksiamido (-C(O)-NH_2), mono i dialkilkarboksamido (1-4 atoma ugljika), niži mono i dicikloalkilkarboksamido (3-8 ugljikovih atoma), niži alkoksikarbonil (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksikarbonil (3-8 atoma ugljika), niži alkenil (2-4 atoma ugljika), cikloalkenil (4-8 ukljikovih atoma), niži alkinil (2-4 atoma ugljika), ili R^2 zajedno sa slijedećim ugljikom može tvoriti 5-7 člani karbociklični prsten ili jedanput nezasićen prsten: 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolidil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperizanil, morfolino, tiomorfolino prsten; te

m = 0-3, pri čemu Ar predstavlja fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oksazolil, liazolil, naftil, benzotienil, benzofuranil, indolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil;

R^3, R^4, R^5 i R^6 neovisno jedan od drugog ne postoje ili predstavljaju H, niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 ugljikovih atoma), hidroksi, niži aciloksi (1-4atoma ugljika), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), niži alkil (1-4 atoma ugljika) ili cikloalkil (3-8 atoma ugljika), karbonato (-OC(O)OR), gdje je R niži alkil od 1-4 atoma ugljika ili cikloalkil od 3-8 atoma ugljika;

ili uredio ili tiouredio ili N- ili O- vezan uretan od kojih svaki može biti supstituiran mono ili di nižim alkilom (1-4 atoma ugljika), ili cikloalkilom (3-8 atoma ugljika),

niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), merkapto, niži alkenil (2-4 atoma ugljika), hidrazino, N'-niži alkilhidrazino (1-4 atoma ugljika), niži acilamino (1-4 atoma ugljika), hidroksilamino, niži O-alkilhidroksilamino (1-4 atoma ugljika);

ili bilo koja dva od R^3-R^6 koji su u susjedstvu mogu zajedno mogu tvoriti karbociklični prsten s 5-7 članova ili mononezasićen 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolodil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperazanil, morfolino ili tiomorfolino prsten;

bilo koji niži alkilni supstituent na bilo kojem od supstituenata R^3-R^6 koji sadrži takav dio, može biti supstituiran s jednim ili više hidroksi, amino, niži monoalkilamino, niži dialkilamino, N-pirolidil, N-piperidinil, N-piridinij, N-morfolino, N-tiomorfolino ili N-piperiazino skupinama;

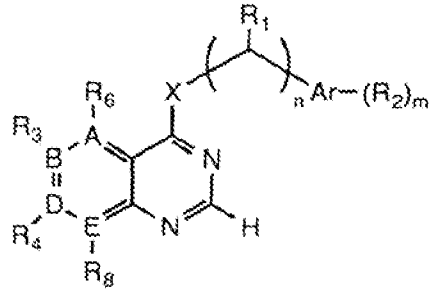
ukoliko jedan ili više od A do E predstavljaju N, te ukoliko je bilo koji od R^3-R^6 vezan na C atom u susjedstvu N atoma, tada supstituent ne može biti OH ili SH; te

ukoliko bilo koji od supstituenata R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ili R^6 sadrži kiralne centre, ili u slučaju da R^1 tvori kiralne centre na atomima na koje je vezan, tada su uključeni svi stereoizomeri i odijeljeni i racemične smjese i/ili diastereomerne smjese.

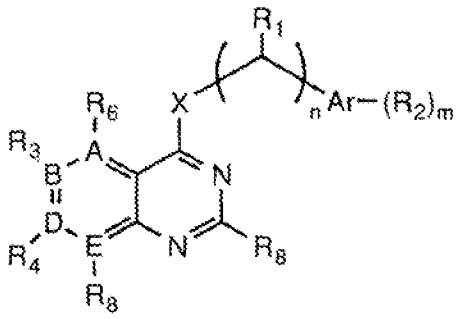
R^8 predstavlja alkil s 1-4 atoma ugljika, amino, ili mono ili di niži alkil (1-4 ukljikova atoma) amino;

ili učinkovitom količinom odgovarajuće farmaceutske soli ili odgovarajućeg hidrata.

81. Metoda tretmana pankreatitisa djelovanjem na sisavce u slučaju potrebe, učinkovitom količinom inhibitora, spojem formule I ili formule II:



formula I



formula II

naznačeno time da najmanje jedan, a do tri od A-E predstavlja dušik, a preostali atom (atomi) jesu ugljik, ili dva susjedna položaja u A-E zajedno predstavljaju jedan heteroatom, N, O ili S u kojem slučaju jedan od dva preoslala mora biti ugljik, a drugi predstavlja ugljik ili dušik;

X = O, S, NH ili NR^7, pri čemu je R^7 = niži alkil (1-4 atoma ugljika), OH, NH_2, niži alkoksi (1-4 atoma ugljika) ili niži monoalkilamino (1-4 atoma ugljika);

n=0, 1 ili 2;

R^1 = H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika); ukoliko n=2, tada R^1 može neovisno biti H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika) na bilo kojem vezanom ugljiku;

R^2 je niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 atoma ugljika), nitro, halogen (fluor, klor, brom, jod), niži perfluoralkil (1-4 atoma ugljika), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika,

-O-C(O)-R), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), hidroksilmetil, niži acil (1-4 atoma ugljika, -C(O)R), cijano, niži tioalkil (1-4atoma ugljika), niži sulfinilalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfonilalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfinilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonamido, niži mono i dialkilsulfonamido (1-4 atoma ugljika) niži mono i dicikloalkilsulfonamido (3-8 ugljikovih atoma) merkapto, karboksi, karboksiamido (-C(O)-NH_2), mono i dialkilkarboksamido (1-4 atoma ugljika), niži mono i dicikloalkilkarboksamido (3-8 ugljikovih atoma), niži alkoksikarbonil (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksikarbonil (3-8 atoma ugljika), niži alkenil (2-4 atoma ugljika), cikloalkenil (4-8 ukljikovih atoma), niži alkinil (2-4 atoma ugljika), ili R^2 zajedno sa slijedećim ugljikom može tvoriti 5-7 člani karbociklični prsten ili jedanput nezasićen prsten: 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolidil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, pipenzanil, morfolino, tiomorfolino prsten; te

m = 0-3, pri čemu Ar predstavlja fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oksazolil, tiazolil, naflil, benzolienil, benzofuranil, indolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil;

R^3, R^4, R^5 i R^6 neovisno jedan od drugog ne postoje ili predstavljaju H, niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 ugljikovih atoma), hidroksi, niži aciloksi (1-4atoma ugljika), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), niži alkil (1-4 atoma ugljika) ili cikloalkil (3-8 atoma ugljika), karbonato (-OC(O)OR), gdje je R niži alkil od 1-4 atoma ugljika ili cikloalkil od 3-8 atoma ugljika;

ili uredio ili tiouredio ili N- ili O- vezan uretan od kojih svaki može biti supstituiran mono ili di nižim alkilom (1-4 atoma ugljika), ili cikloalkilom (3-8 atoma ugljika),

niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), merkapto, niži alkenil (2-4 atoma ugljika), hidrazino, N'-niži alkilhidrazino (1-4 atoma ugljika), niži acilamino (1-4 atoma ugljika), hidroksilamino, niži O-alkilhidroksilamino (1-4 atoma ugljika);

ili bilo koja dva od R^3-R^6 koji su u susjedstvu mogu zajedno mogu tvoriti karbociklični prsten s 5-7 članova ili mononezasićen 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolodil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperazanil, morfolino ili tiomorfolino prsten;

bilo koji niži alkilni supstituent na bilo kojem od supstituenata R^3-R^6 koji sadrži takav dio, može biti supstituiran s jednim ili više hidroksi, amino, niži monoalkilamino, niži dialkilamino, N-pirolidil, N-piperidinil, N-piridinij, N-morfolino, N-tiomorfolino ili N-piperiazino skupinama;

ukoliko jedan ili više od A do E predstavljaju N, te ukoliko je bilo koji od R^3-R^6 vezan na C atom u susjedstvu N atoma, tada supstituent ne može biti OH ili SH; te

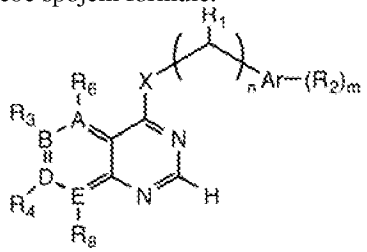
ukoliko bilo koji od supstituenata R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ili R^6 sadrži kiralne centre, ili u slučaju da R^1 tvori kiralne centre na atomima na koje je vezan, tada su uključeni svi stereoizomeri i odijeljeni i racemične smjese i/ili diastereomerne smjese.

R^8 predstavlja alkil s 1-4 atoma ugljika, amino, ili mono ili di niži alkil (1-4 ukljikova atoma) amino;

ili učinkovitom količinom odgovarajuće farmaceutske soli ili odgovarajućeg hidrata.

SAŽETAK

Opisani su heterociklični derivati pirimidina i metoda inhibicije epidermalnog faktora rasta djelovanjem s učinkovitom količinom na sisavce u slučaju potrebe spojem formule:



formula I

gdje najmanje jedan, a do tri od A-E predstavlja dušik, a preostali atom (atomi) jesu ugljik, ili dva susjedna položaja u A-E zajedno predstavljaju jedan heteroatom, N, O ili S u kojem slučaju jedan od dva preostala mora biti ugljik, a drugi predstavlja ugljik ili dušik;

X = O, S, NH ili NR^7, pri čemu je R^7 = niži alkil (1-4atoma ugljika), OH, NH_2, niži alkoksi (1-4 atoma ugljika) ili niži monoalkilamino (1-4 atoma ugljika);

n = 0, 1 ili 2;

R^1 je niži alkil (1-4 atoma ugljika); ukoliko n=2, tada R<MČ>1<D> može neovisno biti H ili niži alkil (1-4 atoma ugljika) na bilo kojem vezanom ugljiku;

R^2 je niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 atoma ugljika), nitro, halogen (fluor, klor, brom, jod), niži perfluoralkil (1-4 atoma ugljika), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika, -O-C(O)-R), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), hidroksilmetil, niži acil (1-4 atoma ugljika, -C(O)R), cijano, niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfinilalkil (1-4 atoma ugljika), niži sulfonilalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfinilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonilcikloalkil (3-8 atoma ugljika), sulfonamido, niži mono i dialkilsulfonamido (1-4 atoma ugljika) niži mono i dicikloalkilsulfonamido (3-8 ugljikovih atoma) merkapto, karboksi, karboksiamido (-C(O)-NH_2), mono i dialkilkarboksamido (1-4 atoma ugljika), niži mono i dicikloalkilkarboksamido (3-8 ugljikovih atoma), niži alkoksikarobnil (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksikarbonil (3-8 atoma ugljika), niži alkenil (2-4 atoma ugljika), cikloalkenil (4-8 ugljikovih atoma), niži alkinil (2-4 atoma ugljika), ili R^2 zajedno sa sljedećim ugljikom može tvoriti 5-7 člani arbociklični prsten ili jedanput nezasićen prsten: 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolidil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperizanil, morfolino, tiomorfolino prsten; te

m = 0-3, pri čemu Ar predstavlja fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oksazolil, tiazolil, naftil, benzotienil, benzofuranil, indolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil;

R^3, R^4, R^5 i R^6 neovisno jedan od drugog ne postoje ili predstavljaju H, niži alkil (1-4 atoma ugljika), cikloalkil (3-8 atoma ugljika), niži alkoksi (1-4 atoma ugljika), cikloalkoksi (3-8 ugljikovih atoma), hidroksi, niži aciloksi (1-4 atoma ugljika), amino, niži mono ili dialkilamino (1-4 atoma ugljika), niži mono ili dicikloalkilamino (3-8 atoma ugljika), niži alkil (1-4 atoma ugljika) ili cikloalkil (3-8 atoma ugljika), karbonato (-OC(O)OR), gdje je R niži alkil od 1-4 atoma ugljika ili cikloalkil od 3-8 atoma ugljika;

ili uredio ili tiouredio ili N- ili O- vezan uretan od kojih svaki može biti supstituiran mono ili di nižim alkilom (1-4 atoma ugljika), ili cikloalkilom (3-8 atoma ugljika),

niži tioalkil (1-4 atoma ugljika), tiocikloalkil (3-8 atoma ugljika), merkapto, niži alkenil (2-4 atoma ugljika) hidrazino, N'-niži alkilhidrazino (1-4 atoma ugljika), niži acilamino (1-4 atoma ugljika), hidroksilamino, niži O-alkilhidroksilamino (1-4 atoma ugljika);

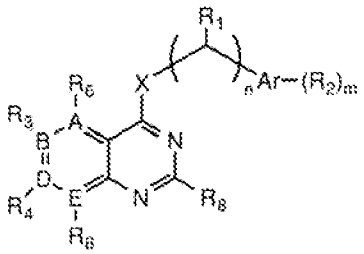
ili bilo koja dva od R^3-R^6 koji su u susjedstvu mogu zajedno tvoriti karbociklični prsten s 5-7 članova ili mononezasićen 1,3-dioksolanil, 1,4-dioksanil, 1,4-dioksepinil, piranil, furanil, pirolodil, piperidinil, tiolanil, oksazolanil, tiazolanil, diazolanil, piperazanil, morfolino ili tiomorfolino prsten;

bilo koji niži alkilni supstituent na bilo kojem od supstituenata R^3-R^6 koji sadrži takav dio, može biti supstituiran s jednim ili više hidroksi, amino, niži monoalkilamino, niži dialkilamino, N-pirolidil, N-piperidinil, N-piridinij, N-morfolino, N-tiomorfolino ili N-piperiazino skupinama;

ukoliko jedan ili više od A do E predstavljaju N, te ukoliko je bilo koji od R^3-R^6 vezan na C atom u susjedstvu N atoma, tada supstituent ne može biti OH ili SH; te

ukoliko bilo koji od supstituenata R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ili R^6 sadrži kiralne centre, ili u slučaju da R^1 tvori kiralne centre na atomima na koje je vezan, tada su uključeni svi stereoizomeri i odijeljeni i racemične smjese i/ili diastereomerne smjese.

Također je opisana slična primjena spojeva formule II:

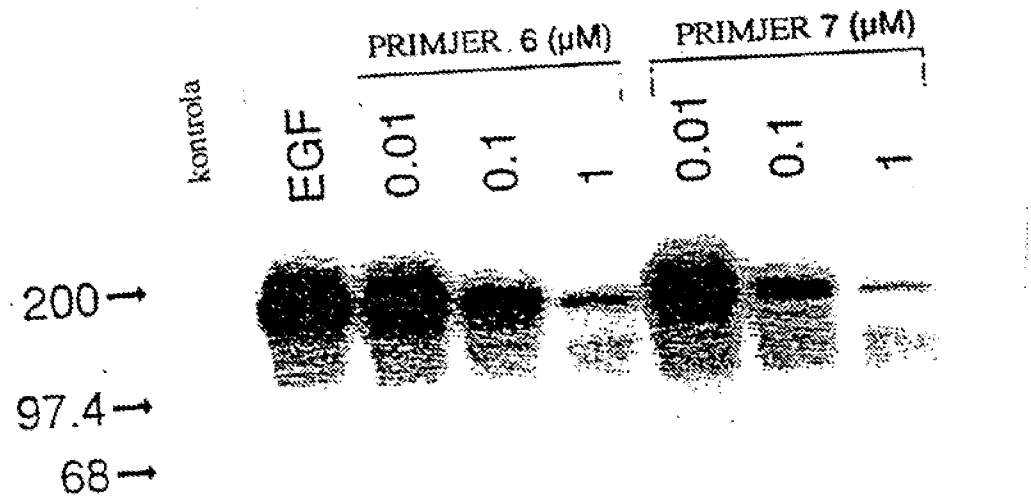


formula II

gdje
Ar, n, m, R_1/R_7 i X jesu isti kao u formuli I;
R^8 predstavlja alkil s 1-4 atoma ugljika, amino, ili mono ili di niži alkil (1-4 ugljikova atoma) amino.

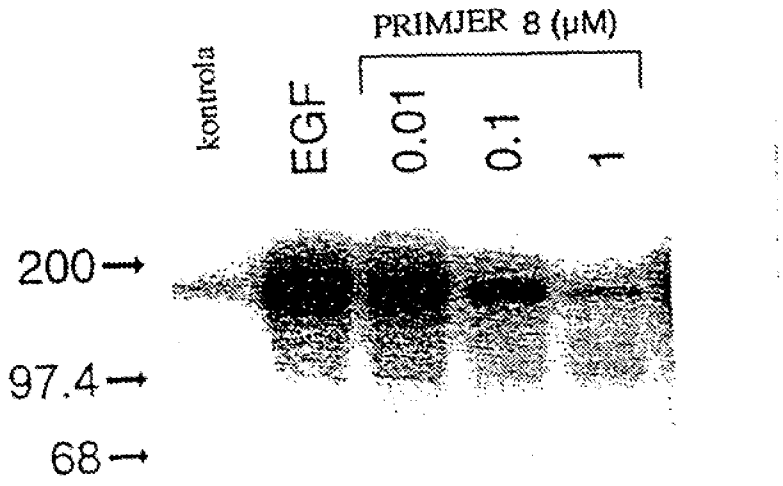
kao i odgovarajućih farmaceutskih soli i odgovarajućih hidrata.

UČINAK PRIMJERA 6 I 7 NA AUTOFOSFORILACIJU EGF RECEPTORA U STANIČNOJ LINIJI HUMANOG EPIDERMOIDNOG KARCINOMA A431



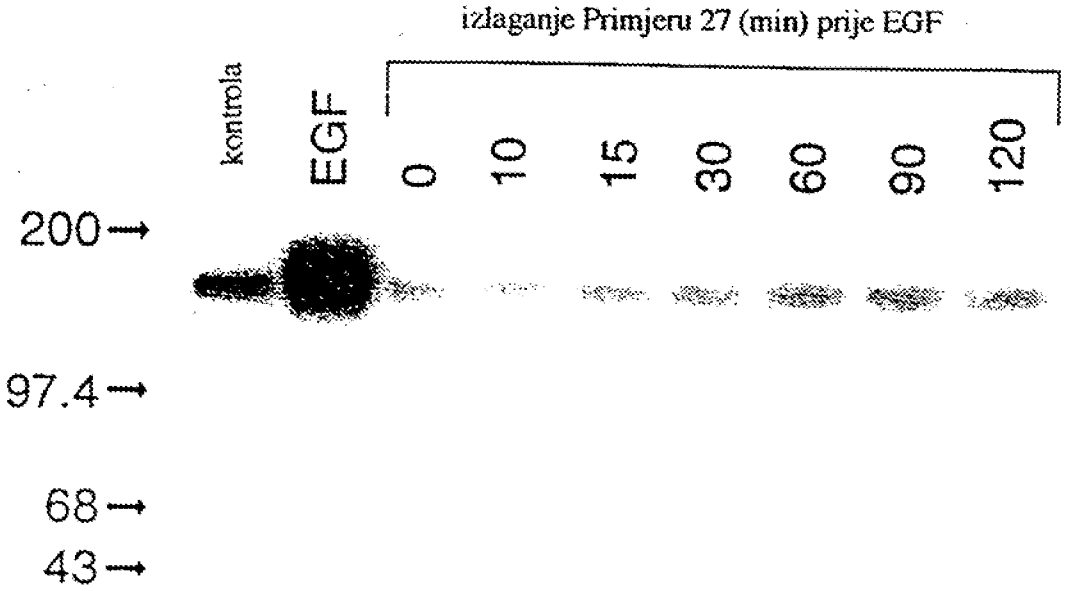
Slika 1

UČINAK PRIMJERA 8 NA AUTOFOSFORILACIJU EGF RECEPTORA U STANIČNOJ LINIJI HUMANOG EPIDERMOIDNOG KARCINOMA A431



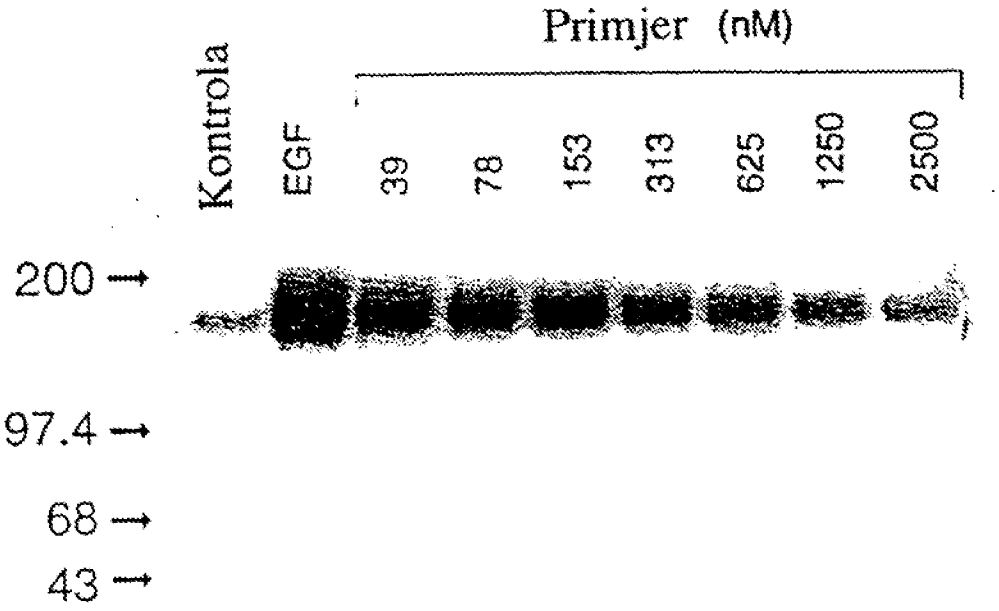
Slika 2

VREMENSKA OVISNOST INHIBICIJE AUTOFOSFORILACIJE U STNIČNOJ LINIJI A431 PRIMJEROM 27



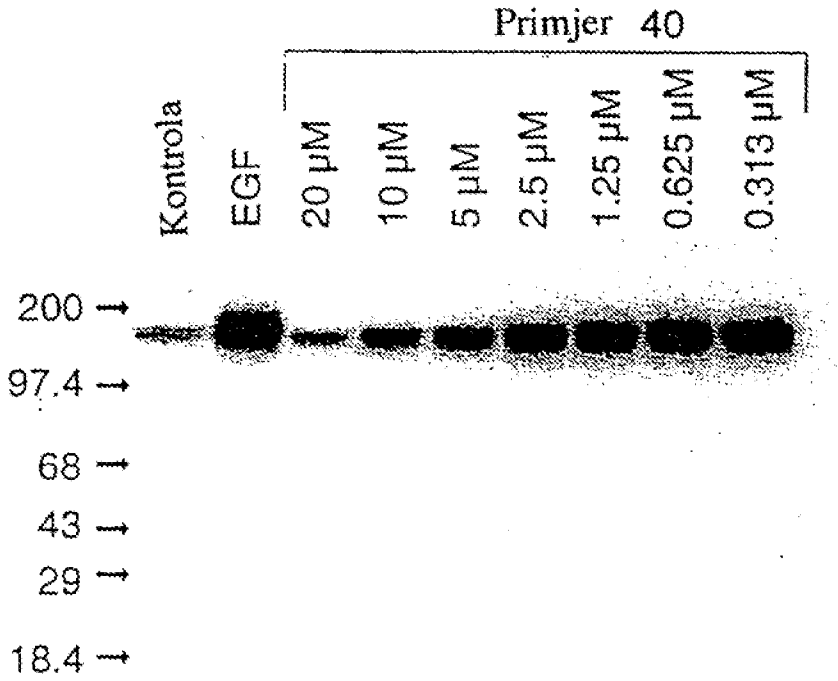
Slika 3

UČINAK PRIMJERA 27 NA AUTOFOSFORILACIJU EGF RECEPTORA U STANIČNOJ LINIJI HUMANOG EPIDERMOIDNOG KARCINOMA A431



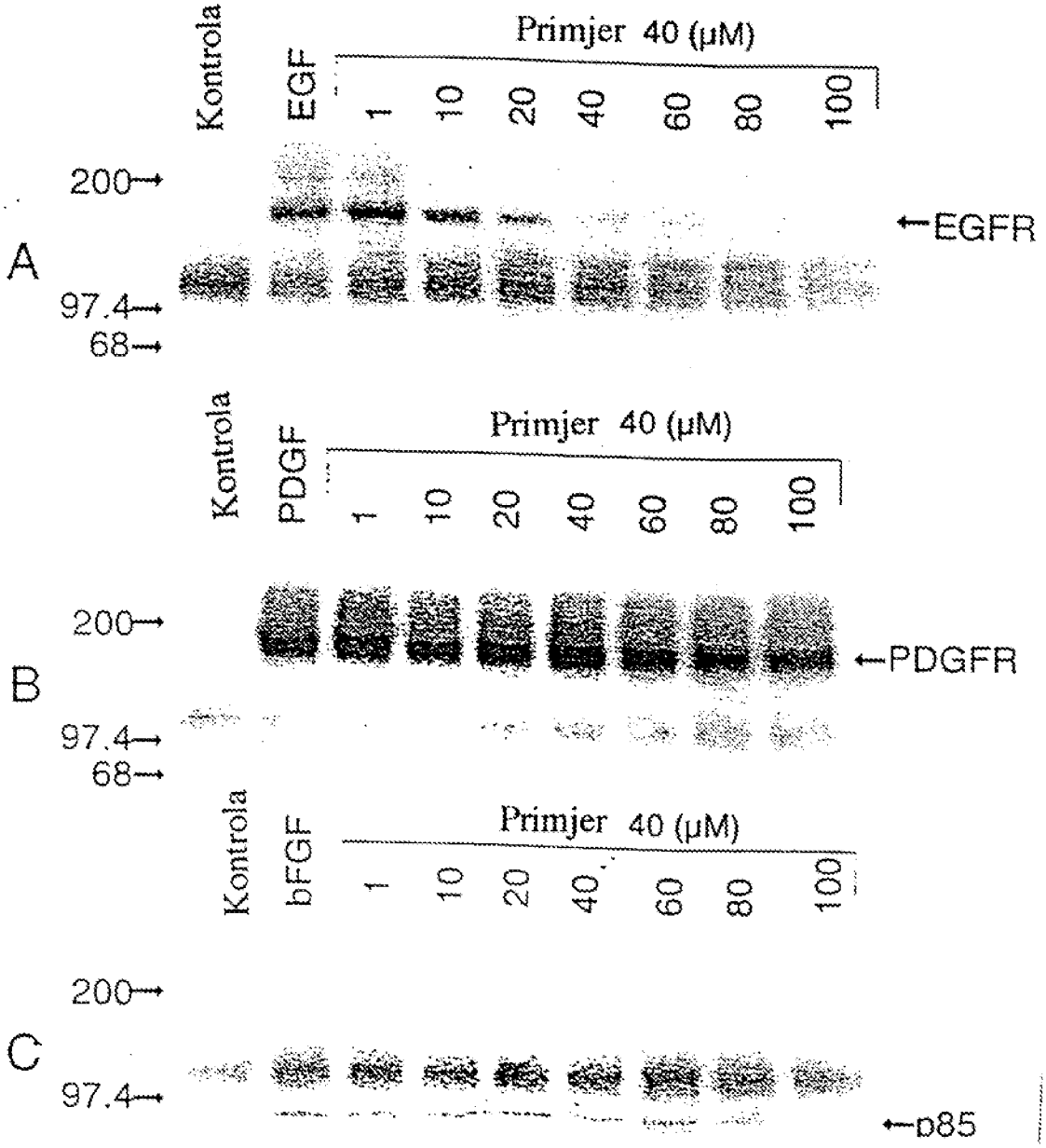
Slika 4

UČINAK PRIMJERA 40 NA AUTOFOSFORILACIJU EGF RECEPTORA U STANIČNOJ LINIJI HUMANOG EPIDERMOIDNOG KARCINOMA A431



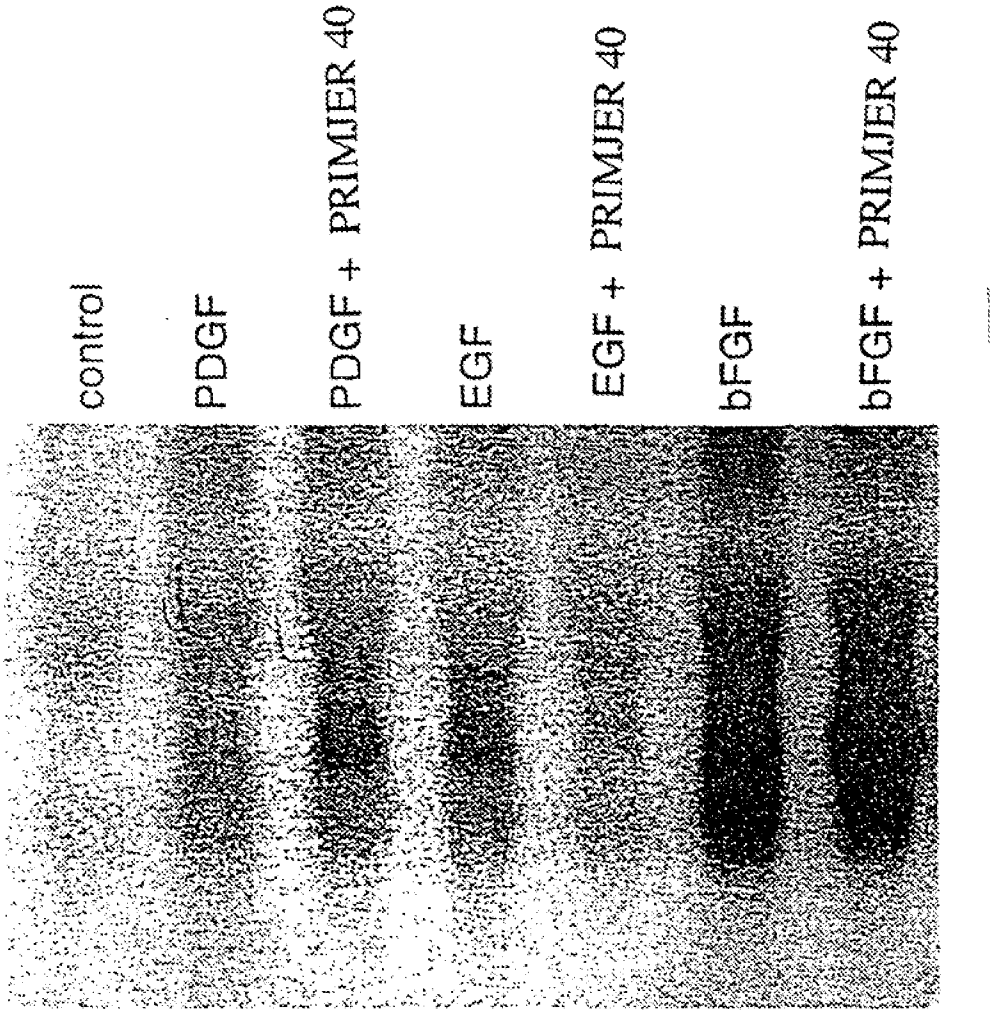
Slika 5

UČINAK PRIMJERA 40 NA FOSFORILACIJU TIROZINA POSREDOVANU FAKTOROM RASTA U SWISS 3T3;



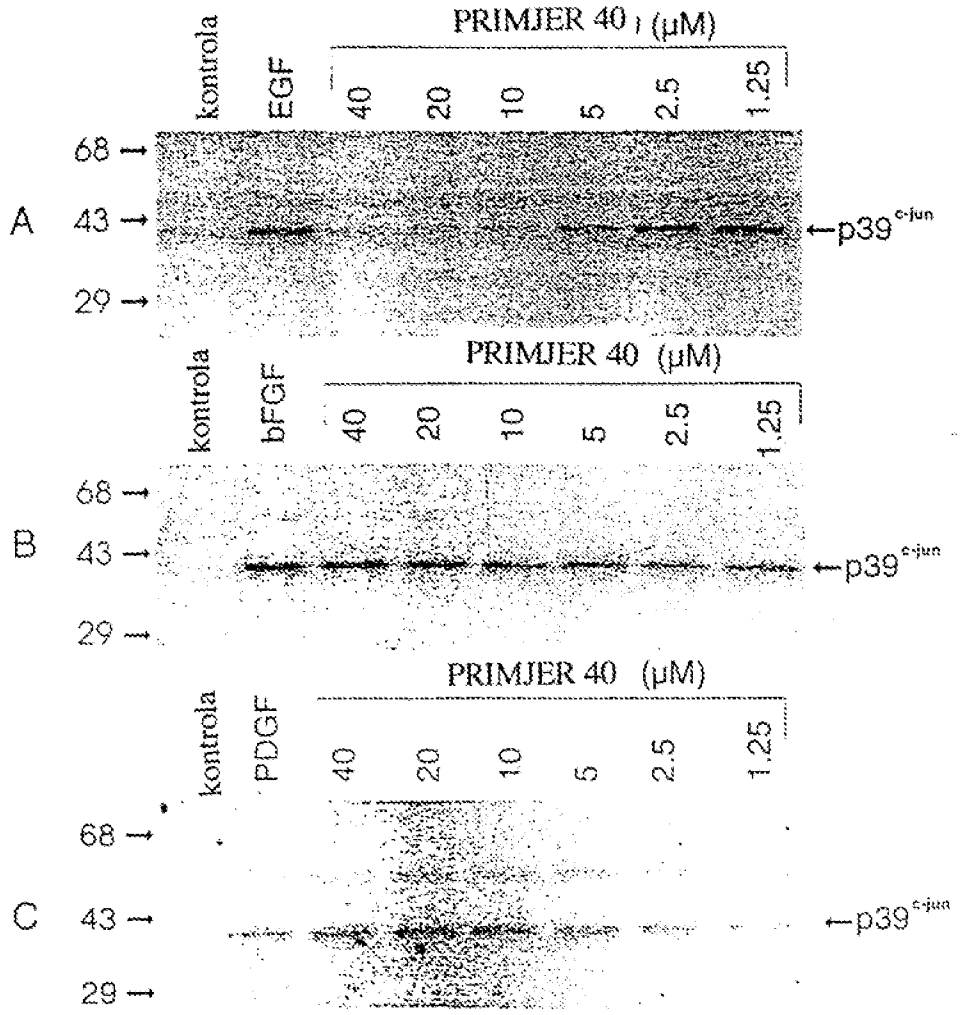
Slika 6

UTJECAJ PRIMJERA 40 NA EKSPRESIJU C-JUN MRNA KOJA OVISI O FAKTORU RASTA U SWISS 3T3 MIŠJIM FIBROBLASTIMA



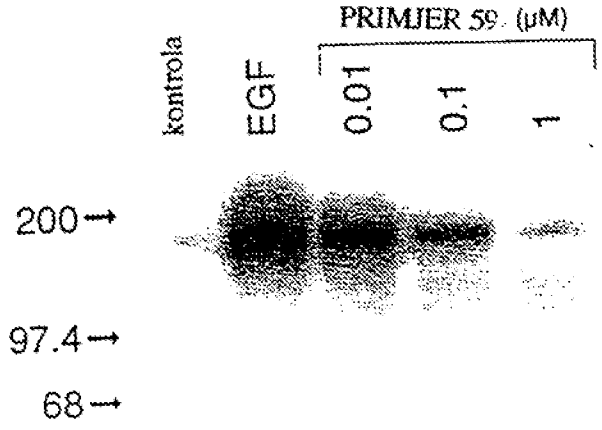
Slika 7

UČINAK PRIMJERA 40 NA EKSPRESIJU $p30^{c\text{-}jun}$ POSREDOVANU FAKTOROM RASTA



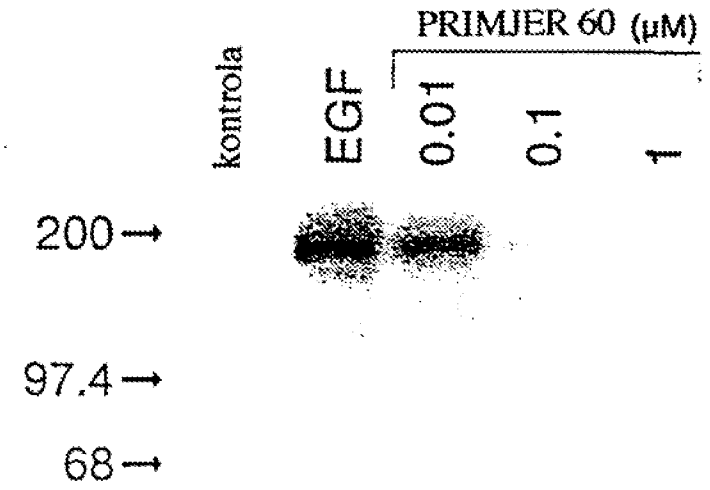
Slika 8

UČINAK PRIMJERA 59 NA AUTOFOSFORILACIJU EGF RECEPTORA U STANIČNOJ LINIJI HUMANOG EPIDERMOIDNOG KARCINOMA A431



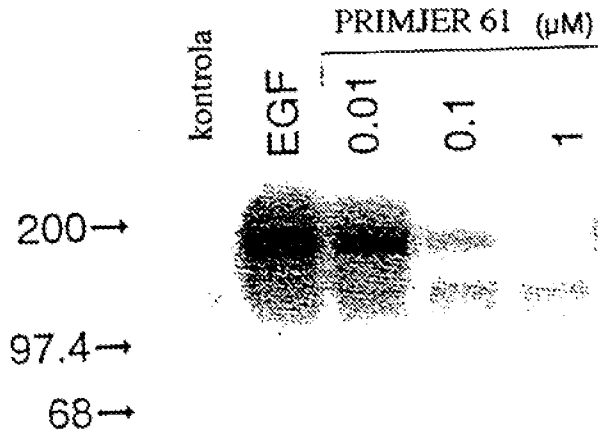
Slika 9

UČINAK PRIMJERA 60 NA AUTOFOSFORILACIJU EGF RECEPTORA U STANIČNOJ LINIJI HUMANOG EPIDERMOIDNOG KARCINOMA A431;



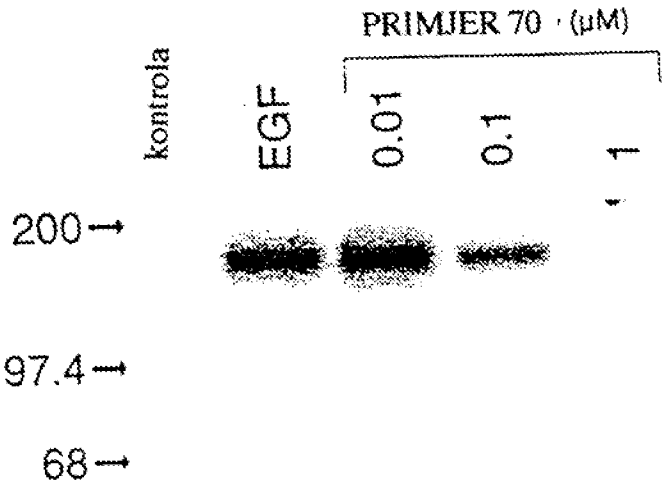
Slika 10

PRIKAZUJE UČINAK PRIMJERA 61 NA AUTOFOSFORILACIJU EGF RECEPTORA U STANIČNOJ LINIJI HUMANOG EPIDERMOIDNOG KARCINOMA A431



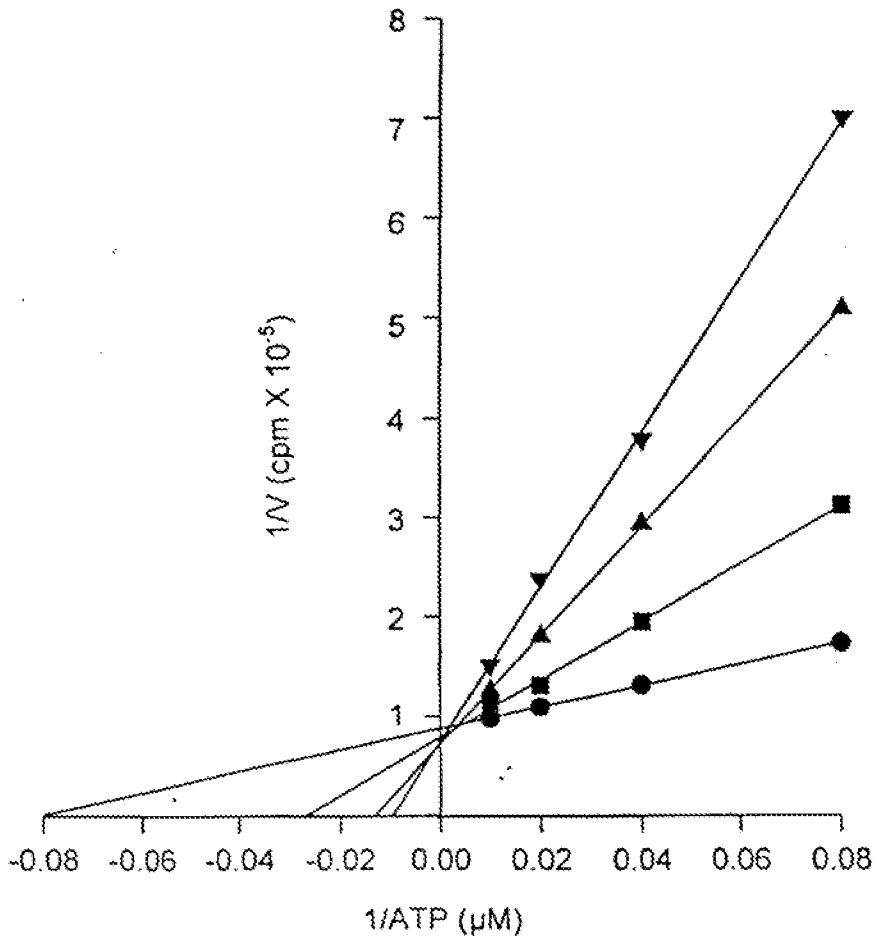
Slika 11

PRIKAZUJE UČINAK PRIMJERA 70 NA AUTOFOSFORILACIJU EGF RECEPTORA U STANIČNOJ LINIJI HUMANOG EPIDERMOIDNOG KARCINOMA A431



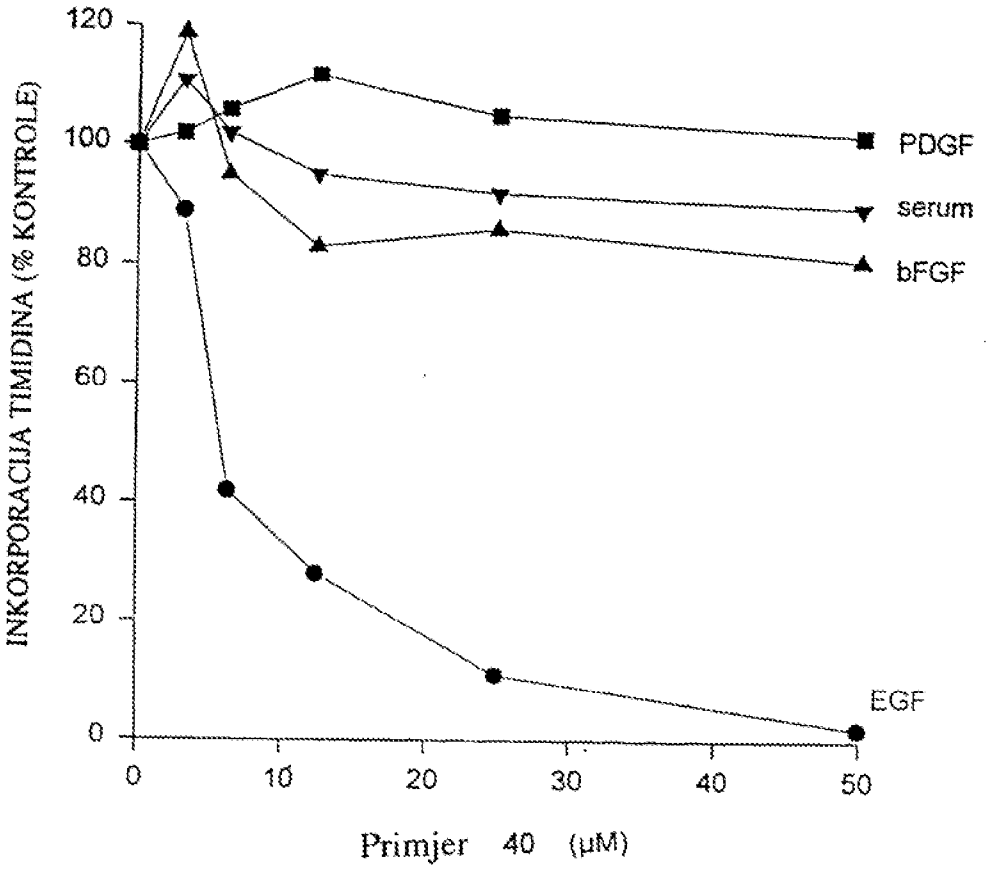
Slika 12

INHIBICIJA TIROZIN-KINAZNE AKTIVNOSTI EGF RECEPTORA PRIMJEROM 27

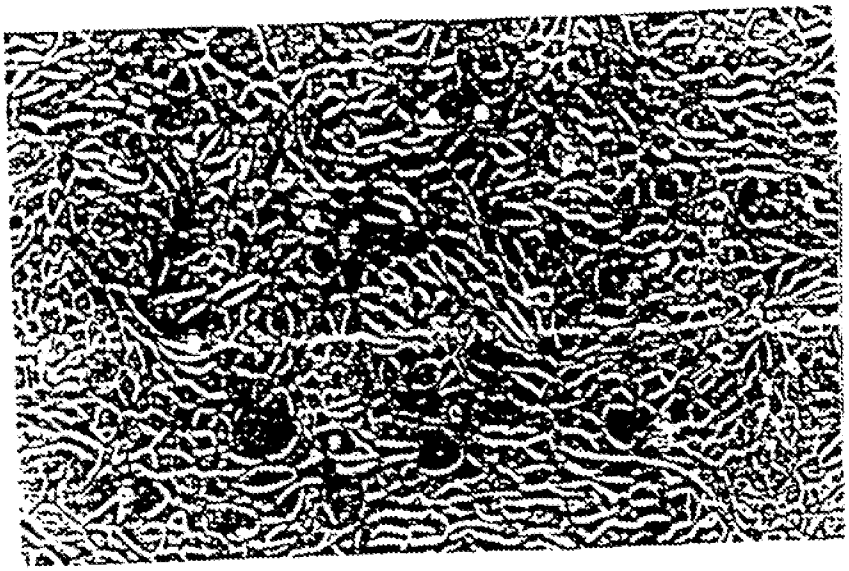


Slika 13

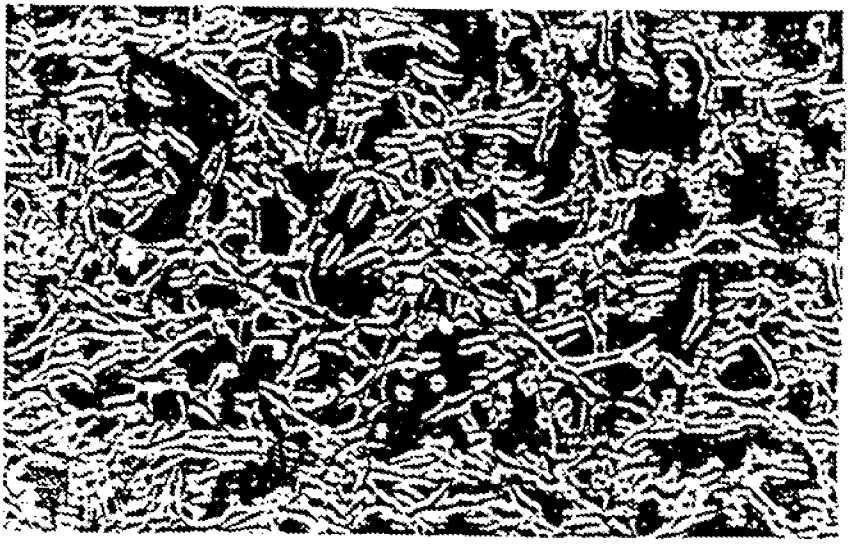
UČINAK PRIMJERA 40 NA MITOGENEZU POSREDOVANU FAKTOROM RASTA U FIBROBLASTIMA LABORATORIJSKIH MIŠEVA SWISS 3T3



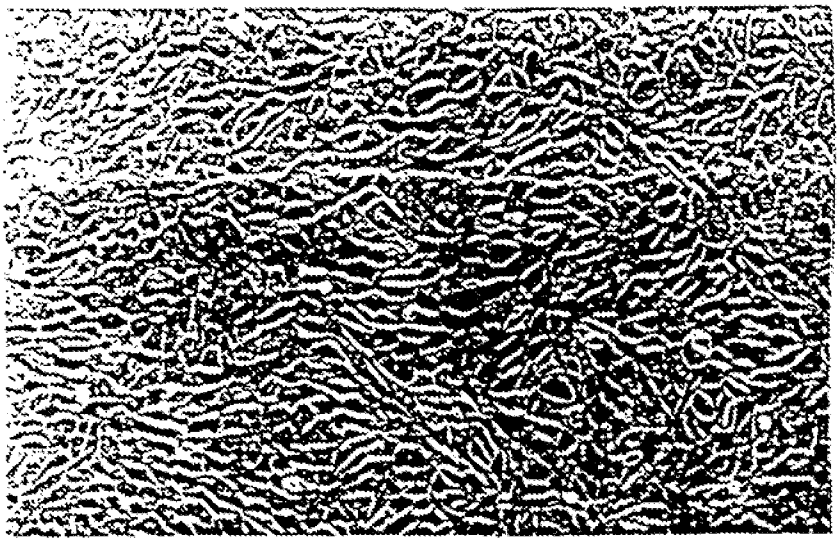
Slika 14



Slika 15



Slika 16



Slika 17