

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

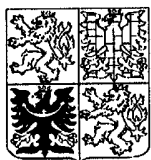
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1970-96

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23. 01. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.01.94,**
25.01.94, 23.12.94

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/186735, 94/186745,**
94/358351

(33) Země priority: **US, US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 09. 97**
(Věstník č. 9/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US95/00941**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/19774**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/505
C 07 D 471/04
C 07 D 487/04
A 61 K 31/52

// (C 07 D 471/04,
C 07 D 239:00, C 07 D 221:00),
(C 07 D 487/04, C 07 D 239:00)

(71) Přihlášovatel:

Warner-Lambert Company, Morris Plains,
NJ, US;

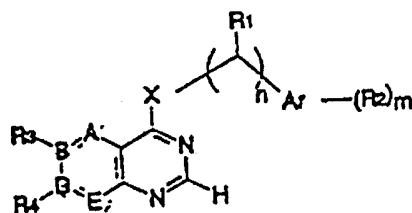
(72) Původce:

Bridges Alexander James, Saline, MI, US;
Denny William Alexander, Pakuranga, NZ;
Fry David, Ypsilanti, MI, US;
Kraker Alan, Ann Arbor, MI, US;
Meyer Robert, Ann Arbor, MI, US;
Rewcastle Gordon William, Manurewa, NZ;
Thompson Andrew Mark, Mount Eden, NZ;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

faktoru. Farmaceutické prostředky na je-
jich bázi a způsob prevence implantace
blastocytu.



(1)

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Bicyklické sloučeniny, farmaceutické
prostředky na jejich bázi a způsob preven-
ce implantace blastocytu**

(57) Anotace:

Bicyklické sloučeniny obecného vzorce 1, kde alespoň jeden a až tři ze symbolů A až E představují atomy dusíku, přičemž zbývající atom nebo atomy jsou uhlíkové, nebo kterékoliv dvě sousední polohy v A-E, brány dohromady mohou být tvořeny jediným heteroatomem, který může být dusík, kyslík nebo síra, přičemž v posledně uvedeném případě jeden ze dvou zbývajících atomů musí být uhlíkový a druhý může být buď uhlíkový nebo dusíkový; X představuje atom kyslíku, atom síry, iminoskupinu nebo skupinu NR⁷, kde R⁷ představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší monoalkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; n představuje číslo 0, 1 nebo 2 jsou inhibitory epidermálního růstového

CZ 1970-96 A3

01-1182-96-Če

1970-96

č.j.	627980
DOŠLO	11. IV. 97
URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	PŘÍL. 1

Bicyklické sloučeniny, farmaceutické prostředky na jejich bázi a způsob prevence implantace blastocytu

Oblast techniky

Vynález se týká bicyklických aromatických sloučenin, které inhibují receptor epidermálního růstového faktoru a podobné receptory a zejména pak jejich enzymatickou aktivitu tyrosin kinasy. Dále se vynález týká těchto sloučenin pro použití jako léčiv pro léčení různých chorob a farmaceutických prostředků na bázi těchto sloučenin.

Dosavadní stav techniky

Rakovina je obecně choroba intracelulárního signálního systému nebo mechanismu přenosu signálů. Buňky dostávají instrukce z mnoha extracelulárních zdrojů, aby se buď množily nebo nemnožily. Účelem systému přenosu signálů je zachytit tyto a jiné signály na povrchu buňky, dostat je do buňky a potom přenést tyto signály na jádro, cytoskeleton a do mechanismu transportu a syntézy proteinu. Nejčastější příčinou rakoviny je série defektů buď v těchto proteinech, pokud jsou mutovány, nebo v regulaci množství tohoto proteinu v buňce v tom smyslu, že dochází buď k nadprodukci nebo nedostatečné produkci tohoto proteinu. K základnímu stavu, v němž jádro buňky obdrží signál k proliferaci, přestože tento signál ve skutečnosti nebyl vydán, dochází nejčastěji v důsledku existence určitých klíčových lézí v buňce. Může k tomu dojít různými mechanismy. Někdy může buňka zahájit produkci autentického růstového faktoru pro své vlastní receptory v době, kdy by tak učinit neměla; tento mechanismus bývá označován termínem "mechanismus autokrinní smyčky". Mutace povrchových buněčných receptorů,

které obvykle do buňky přenášejí signály prostřednictvím tyrosin kinas, může vést k aktivaci kinasy za nepřítomnosti ligandu a k přenosu signálu, který zde ve skutečnosti není. Alternativně mohou být mnohé povrchové kinasy nadexprimovány na povrchu buňky, což vede k neúměrně silné odpovědi na slabý signál. Uvnitř buňky existuje řada úrovní, na nichž může mutace nebo nadexprese vést ke stejnému falešnému signálu v buňce. Kromě toho se při rakovině uplatňuje celá řada jiných druhů signalizačních defektů. Předložený vynález se vztahuje k rakovinám, které jsou poháněny třemi výše popsanými mechanismy, na nichž se podílejí povrchové buněčné receptory z třídy tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Tato třída se skládá z receptoru EGF (také známého pod označením Erb-B1), receptoru Erb-B2 a jeho konstitutivně účinného onkoproteinového mutantu Neu, receptoru Erb-B3 a receptoru Erb-B4. Za použití sloučenin podle vynálezu, které jsou popsány dále, je také možno terapeuticky ovlivňovat jiné biologické procesy poháněné členy třídy receptorů EGF.

EGFR obsahuje jako své dva nejdůležitější ligandy faktor epidermálního růstu (EGF) a transformační růstový faktor alfa (TGFalfa). Tyto receptory se zdají mít pouze vedlejší funkce u dospělého člověka, ale pravděpodobně se podílejí na chorobném procesu velké části všech rakovin, zejména rakoviny tlustého střeva a prsu. Blízce příbuzné receptory Erb-B2, Erb-B3 a Erb-B4 obsahují jako hlavní ligandy třídu Heregulinů, přičemž nadexprese a mutace těchto receptorů byla neomylně identifikována jako hlavní rizikový faktor u rakoviny prsu se špatnou prognózou. Kromě toho bylo ukázáno, že všechny čtyři členy této třídy receptorů mohou vytvářet heterodimerní signalizační komplexy s jinými členy této třídy a že tento jev může vést k synergické transformační kapacitě, pokud je při maligním jevu nadexprimován více než jeden člen z této třídy. Bylo zjištěno, že nadex-

prese více než jednoho členu z této třídy je poměrně běžná při humánních malignancích.

Psoriasis, proliferativní chorobu kůže, nelze v současné době dobře léčit. Často se léčí protirakovinovými činidly, jako je methotrexate, které mají velmi vážné vedlejší účinky a které nejsou příliš účinné při dávkování, které přichází v úvahu a které je omezeno jejich toxicitou. Předpokládá se, že TGFalfa je hlavním růstovým faktorem, který je nadměrně produkován při psoriasis, poněvadž u 50 % transgenních myší s nadexpresí TGFalfa se vyvine psoriasis. Na základě těchto skutečností se zdá být zřejmé, že dobrého inhibitoru signalizace EGFR by bylo možno použít jako anti-psoriatického činidla, přednostně, ale nikoliv nutně za použití topického dávkování.

EGF je silným mitogenem pro buňky ledvinových kanálků. U myší s časným stádiem diabetes indukované streptozoicinem bylo zjištěno čtyřnásobné zvýšení sekrece EGF v moči a přítomnosti EGF mRNA. Kromě toho byla zvýšená exprese EGFR zjištěna u pacientu s proliferativní glomerulonephritis (Roychaudhury et al., Pathology 1993, 25, 327). Sloučeniny podle vynálezu by měly být užitečné jak při léčení proliferativní glomerulonephritis, tak při léčení renální choroby indukované cukrovkou.

Chronická pankreatitis byla u pacientů korelována s velkým zvýšením exprese EGFR a TGFalfa (Korc et al., Gut, 1994, 35, 1468). U pacientů postižených prudší formou této choroby, což je obvykle zřejmé ze zvětšení hlavové části slinivky břišní, byla rovněž zjištěna nadexprese receptoru Erb-B2 (Friess et al., Ann. Surg. 1994, 220, 183). Sloučeniny podle tohoto vynálezu by proto měly být užitečné také při léčení pankreatitidy.

Při procesech maturace blastocytu, implantaci blastocytu do endometria uteru a při jiných periimplantačních jevech děložní tkáň produkuje EGF a TGFalfa (Taga Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1992, 44, 939) a vykazuje zvýšenou hladinu EGFR (Brown et al., Endocrinology, 1989, 124, 2882) a může být snadno indukována k produkci EGF vázajícího heparin sousedstvím vyvíjejícího se, ale nezařazeného blastocytu (Das et al., Development 1994, 120, 1071). Tento blastocyt vykazuje dále poměrně vysokou hladinu exprese TGFalfa a EGFR (Adamson, Mol. Reprod. Dev., 1990, 27, 16). Chirurgické odstranění submandibulárních žláz, které představují hlavní místo sekrece EGF v těle a léčení anti-EGFR monoklonálními protilátkami má v obou případech za následek významné snížení fertility myši (Tsutsumi et al., J. Endocrinology 1993, 138, 437), jehož příčinou je snížení úspěšnosti implantace blastocytu. Sloučeniny podle tohoto vynálezu by proto měly mít také užitečné kontraceptivní vlastnosti.

V PCT patentové přihlášce č. WO 92/07844 (publikované 14. května 1992) a WO 92/14716 (publikované 3. září 1992) jsou popsány 2,4-diaminochinazoliny, jako potenciátory chemoterapeutických činidel pro léčení rakoviny.

V PCT publikované přihlášce č. WO 92/20642 (datum publikace: 26. listopadu 1992) jsou popsány bis-mono- a bicyklické arylové a heteroarylové sloučeniny inhibující tyrosin kinasu receptoru EGF a/nebo PDGF.

Úkolem tohoto vynálezu je inhibovat mitogenní účinky epidermálního růstového faktoru za použití účinného množství bicyklického pyrimidinového derivátu, zejména kondenzovaného heterocyklického pyrimidinového derivátu.

Dalším úkolem tohoto vynálezu je popsat bicyklické deriváty pyrimidinu, zejména kondenzované heterocyklické deriváty pyrimidinu, jakožto inhibitory tyrosin kinas receptoru EGF, Erb-B2 a Erb-B4.

Ještě dalším úkolem tohoto vynálezu je popsat bicyklické deriváty pyrimidinu, zejména kondenzované heterocyklické deriváty pyrimidinu, které by byly užitečné v nízkých dávkách, jako inhibitory mitogenese indukované EGF. Tento aspekt vynálezu vede k řadě dalších úkolů spočívajících ve vyvinutí sloučenin s extrémně nízkou cytotoxicitou.

Ještě dalším úkolem tohoto vynálezu je popsat bicyklické deriváty pyrimidinu, zejména kondenzované heterocyklické deriváty pyrimidinu, které by byly užitečné při potlačování nádorů, zejména rakoviny prsu, kde je mitogenese silně poháněna členy třídy EGFR.

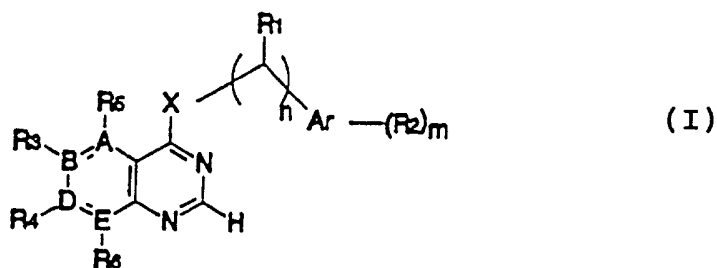
Ještě dalším úkolem tohoto vynálezu je popsat bicyklické deriváty pyrimidinu, zejména kondenzované heterocyklické deriváty pyrimidinu, které by byly užitečné při chronické terapii, jako inhibitory odpovědí indukovaných EGF.

Ještě dalším úkolem tohoto vynálezu je popsat bicyklické deriváty pyrimidinu, zejména kondenzované heterocyklické deriváty pyrimidinu, které by byly užitečné jako terapeutická činidla proti proliferativním chorobám spojeným s nadměrným růstem. Jako neomezující příklady takových proliferativních poruch je možno uvést invazi synoviálního panu při arthritidě, vaskulární restenozu, psoriasis a angiogenesi.

Jako přídatné užitečné vlastnosti sloučenin podle vynálezu je možno uvést použitelnost při pankreatitidě a chorobách ledvin, jakož i při kontracepci.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob inhibice epidermálního růstového faktoru, při němž se savci, který takové léčení potřebuje, podá účinné inhibiční množství sloučeniny obecného vzorce I



kde

alespoň jeden a až tři ze symbolů A až E představují atomy dusíku, přičemž zbývající atom nebo atomy jsou uhlíkové, nebo kterékoliv dvě sousední polohy v A-E, brány dohromady mohou být tvořeny jediným heteroatomem, kterým může být kyslík, dusík nebo síra, přičemž v posledně uvedeném případě jeden ze dvou zbývajících atomů musí být uhlíkový a druhý může být buď uhlíkový nebo dusíkový;

X představuje atom kyslíku, atom síry, iminoskupinu nebo skupinu NR^7 , kde R^7 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší monoalkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

pokud n představuje číslo 2, R^1 představuje nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku připojenou ke kterémukoliv z obou spojovacích atomů uhlíku;

R^2 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, atom halogenu (fluoru, chloru, bromu nebo jodu), nižší perfluoralkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-O-C(O)-R$, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylamino skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, nižší acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-C(O)R$, kyanoskupinu, nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfinylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfonylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonamid skupinu, nižší mono- nebo dialkylasulfonamid skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylsulfonamid skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, merkaptoskupinu, karboxyskupinu, karboxamid skupinu vzorce $-C(O)-NH_2$, nižší mono- nebo dialkylkarboxamid skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylkarboxamid skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkoxy- karbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, nižší alkinylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku;

nebo dva zbytky R^2 , brány dohromady spolu se sousedními atomy uhlíku, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbo-cyklický kruh; a nebo mononenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

m představuje číslo 0 až 3;

Ar představuje fenylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazoylskupinu, pyrazinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, naftylskupinu, benzothienylskupinu, benzofurylskupinu, indolylskupinu, chinolylskupinu, isochinolylskupinu nebo chinazolinylskupinu;

každý ze symbolů R^3 , R^4 , R^5 a R^6 vzájemně nezávisle buď chybí nebo představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylaminoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, karbonátovou skupinu vzorce $-OC(O)OR$, kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku;

nebo ureidoskupinu nebo thioureidoskupinu nebo N- nebo O-vázanou urethanovou skupinu, z nichž každá je po případě substituována mono- nebo di- nižší alkylskupinou s 1

až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku;

nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, hydrazinoskupinu, N'-nižší alkylhydrazinoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší acylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylaminoskupinu, O-nížší alkylhydroxylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

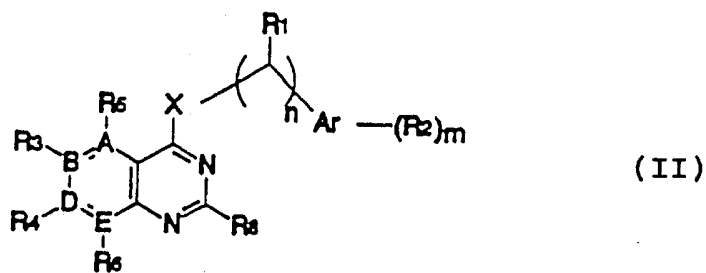
nebo kterékoliv dva ze symbolů R^3 - R^6 dohromady se sousedními atomy uhlíku mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruh; nebo mononenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

příčemž kterýkoliv nižší alkylový substituent na kterémkoliv ze substituentů v R^3 - R^6 , který takový zbytek obsahuje, je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší monoalkylaminoskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, N-pyrrolidinylskupinu, N-piperidylskupinu, N-pyridiniovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-thiomorfolinovou skupinu a N-piperazinovou skupinu;

příčemž, pokud jeden nebo více ze symbolů A až E představuje atom dusíku, potom kterýkoliv ze symbolů R^3 - R^6 na atomu uhlíku, který sousedí s jedním z atomů dusíku, nemůže představovat hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu; a

přičemž pokud kterýkoliv ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 obsahuje chirální centra, nebo pokud R^1 vytváří chirální centra na spojovacích atomech, spadají do rozsahu definovaných sloučenin všechny stereoisomery, ať již se vyskytují odděleně nebo ve formě racemických a/nebo diastereoisomerických směsí.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob inhibice epidermálního růstového faktoru, při němž se savci, který takové léčení potřebuje, podá účinné inhibiční množství sloučeniny obecného vzorce II



kde

Ar, n, m, R^1 až R^7 a X mají význam uvedený výše u obecného vzorce I a

R^8 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo amino- nebo mono- nebo di nižší alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin.

Předmětem vynálezu jsou také samotné sloučeniny obecného vzorce I a II, přičemž však alespoň jeden ze substituentů R^3 - R^6 , musí být brán odděleně a musí být odlišný od atomu vodíku, atomu halogenu, nižší alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a přičemž A, B, D a E musí být všechny brány odděleny a musí představovat atomy uhlíku nebo dusíku.

Přehled obr. na výkresech

Na obr. 1 je znázorněn účinek sloučeniny z příkladů 6 a 7 na autofosforylaci receptoru EGF v humánním epidermoidním karcinomu A431.

Na obr. 2 je znázorněn účinek sloučeniny z příkladu 8 na autofosforylaci receptoru EGF v humánním epidermoidním karcinomu A431.

Na obr. 3 je znázorněn časový průběh inhibice autofosforylace receptoru EGF v humánním epidermoidním karcinomu A431 pomocí sloučeniny z příkladu 27.

Na obr. 4 je znázorněn účinek sloučeniny z příkladu 27 na autofosforylaci receptoru EGF v humánním epidermoidním karcinomu A431.

Na obr. 5 je znázorněna inhibice autofosforylace receptoru EGF v humánním epidermoidním karcinomu A431 pomocí sloučeniny z příkladu 40.

Na obr. 6 je znázorněn účinek sloučeniny z příkladu 40 na fosforylaci tyrosinu zprostředkovanou růstovým faktorem v buňkách Swiss 3T3.

Na obr. 7 je znázorněn účinek sloučeniny z příkladu 40 na expresi c-jun mRNA, dependentní na růstovém faktoru, v myších fibroblastech Swiss 3T3.

Na obr. 8 je znázorněn účinek sloučeniny z příkladu 40 na expresi p39^{C-jun}, zprostředkovanou růstovým faktorem.

Na obr. 9 je znázorněn účinek sloučeniny z příkladu 59 na autofosforylaci receptoru EGF v humánním epidermoidním

karcinomu A431.

Na obr. 10 je znázorněn účinek sloučeniny z příkladu 60 na autofosforylaci receptoru EGF v humánním epidermoidním karcinomu A431.

Na obr. 11 je znázorněn účinek sloučeniny z příkladu 61 na autofosforylaci receptoru EGF v humánním epidermoidním karcinomu A431.

Na obr. 12 je znázorněn účinek sloučeniny z příkladu 70 na autofosforylaci receptoru EGF v humánním epidermoidním karcinomu A431.

Na obr. 13 je znázorněn diagram ukazující inhibici tyrosin kinasy receptoru EGF pomocí sloučeniny z příkladu 27.

Na obr. 14 je znázorněn graf ukazující účinek sloučeniny z příkladu 40 na mitogenesi, zprostředkovanou růstovým faktorem, v myších fibroblastech Swiss 3T3.

Na obr. 15 je uvedena fotografie myší fibroblastové linie NIH 3T3, která byla transfekována humánním genem EFGR, s normální plochou morfologií.

Na obr. 16 je uvedena fotografie stejné buněčné linie ošetřené EGF v množství 100 ng/ml, kterážto linie vykazuje typickou vřetenovitě transformovanou morfologii.

Na obr. 17 je uvedena fotografie stejné buněčné linie ošetřené současně EGF v množství 100 ng/ml a sloučeninou z příkladu 27 (5 μ M), kterážto linie vykazuje reverzi morfologie z morfologie transformovaného typu na morfologii normálního typu.

Následuje popis přednostních provedení vynálezu.

1. V přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší alkoxyskupinu nebo atom halogenu.

2. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý aminoskupinu.

3. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší mono- nebo dialkyl-aminoskupinu.

4. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý hydrazinoskupinu.

5. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě

substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší alkylskupinu.

6. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a R^3 a R^4 představují nižší alkoxykupinu.

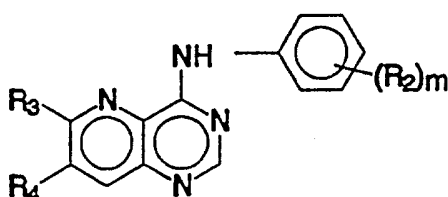
7. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a R^3 a R^4 představují nižší alkylskupinu.

8. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden ze symbolů R^3 a R^4 představuje aminoskupinu a druhý nižší alkoxykupinu.

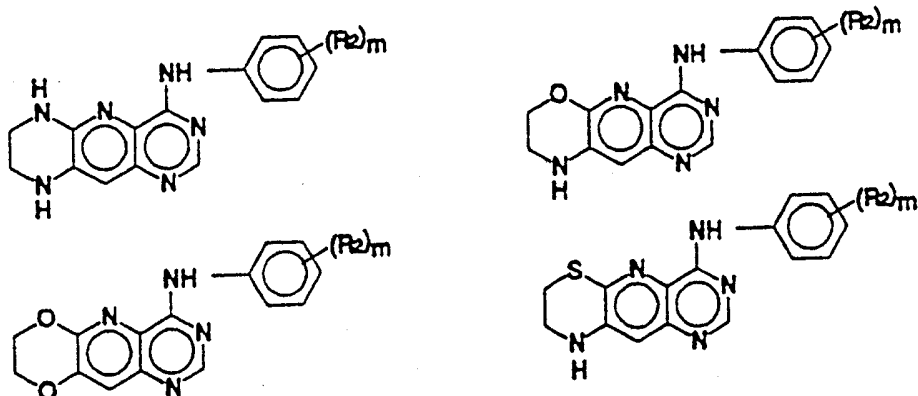
9. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden ze symbolů R^3 a R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu a druhý nižší alkoxykupinu.

10. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku, R^3 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu a R^4 představuje hydroxyskupinu.

Vhodná kruhová struktura ve skupinách 1 až 10 má vzorec



11. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku, R^3 a R^4 dohromady představují dioxymethylen, dioxyethylen, 2,3-kondenzovaný piperazin, 2,3-kondenzovaný morfolin nebo 2,3-kondenzovaný thiomorfolin. Vhodné kruhové struktury mají vzorec:



12. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje nižší alkoxykupinu nebo atom halogenu.

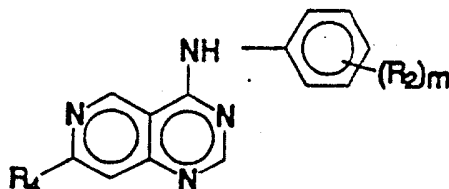
13. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje aminoskupinu.

14. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

15. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje hydrazinoskupinu.

16. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje nižší alkylskupinu.

Vhodné kruhové struktury ve skupinách 12 až 16 mají vzorec:



17. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3 představuje nižší alkoxyskupinu nebo atom halogenu.

18. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3 představuje aminoskupinu.

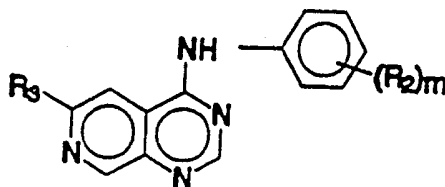
19. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

20. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy

uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3 představuje hydrazinoskupinu.

21. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3 představuje nižší alkylskupinu.

Vhodná kruhová struktura pro skupiny 17 až 21 má vzorec:



22. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší alkoxykupinu.

23. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý aminoskupinu.

24. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě

substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší mono- nebo dialkyl-aminoskupinu.

25. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý hydrazinoskupinu.

26. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší alkylskupinu.

27. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje nižší alkoxykupinu.

28. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje nižší alkylskupinu.

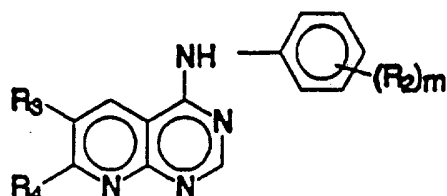
29. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž

R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje aminoskupinu a druhý nižší alkoxykupinu.

30. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu a druhý nižší alkoxykupinu.

31. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku, R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu a R^3 představuje hydroxykupinu.

Vhodná kruhová struktura pro skupiny 22 až 31 má vzorec:



32. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a R^3 a R^4 dohromady

tvoří dioxymethylenový, dioxyethylenový, 2,3-kondenzovaný piperazinový, 2,3-kondenzovaný morfolinový nebo 2,3-kondenzovaný thiomorfolinový zbytek.

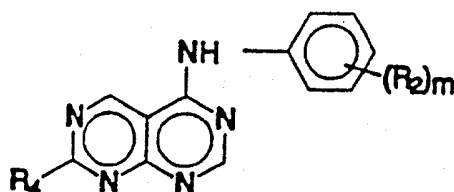
33. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a D představují atomy uhlíku zatímco B a E představují atomy dusíku a R^4 představuje nižší alkoxykupinu.

34. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a D představují atomy uhlíku zatímco B a E představují atomy dusíku a R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

35. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a D představují atomy uhlíku zatímco B a E představují atomy dusíku a R^4 představuje aminoskupinu.

36. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a D představují atomy uhlíku zatímco B a E představují atomy dusíku a R^4 představuje hydrazinoskupinu.

Vhodná kruhová struktura pro skupiny 33 až 36 má vzorec:



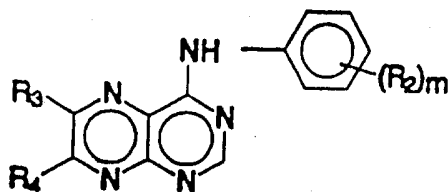
37. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B a D představují atomy uhlíku zatímco A a E představují atomy dusíku a R^3 a R^4 představují nižší alkoxyskupiny.

38. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B a D představují atomy uhlíku zatímco A a E představují atomy dusíku a R^3 a R^4 představují nižší mono- nebo dialkylaminoskupiny.

39. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B a D představují atomy uhlíku zatímco A a E představují atomy dusíku a jeden ze zbytků R^3 a R^4 představuje nižší alkoxyskupinu a druhá nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

40. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B a D představují atomy uhlíku zatímco A a E představují atomy dusíku a R^3 a R^4 dohromady představují ethylendioxylový, 2,3-kondenzovaný piperazinový, 2,3-kondenzovaný morfolinový nebo 2,3-kondenzovaný thiomorfolinový zbytek.

Vhodná kruhová struktura pro skupiny 37 až 40 má vzorec:



41. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom síry, zatímco D a E představují atomy uhlíku, nebo A a B představují atomy uhlíku a D a E dohromady představují atom síry a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxykupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

42. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom kyslíku, zatímco D a E představují atomy uhlíku, nebo A a B představují atomy uhlíku a D a E dohromady představují atom kyslíku a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxykupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

43. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom dusíku, zatímco D a E představují atomy uhlíku, nebo A a B představují atomy uhlíku a D a E dohromady představují atom dusíku a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxykupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

44. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom síry, zatímco D představuje atom uhlíku a E představuje atom

dusíku, nebo D a E představují dohromady atom síry, A představuje atom dusíku a B představuje atom uhlíku a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy skupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

45. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom kyslíku, zatímco D představuje atom uhlíku a E představuje atom dusíku, nebo D a E představují dohromady atom kyslíku, A představuje atom dusíku a B představuje atom uhlíku a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy skupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

46. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom dusíku, D představuje atom uhlíku, E představuje atom dusíku a R^3 nebo R^6 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu a R^4 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy skupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

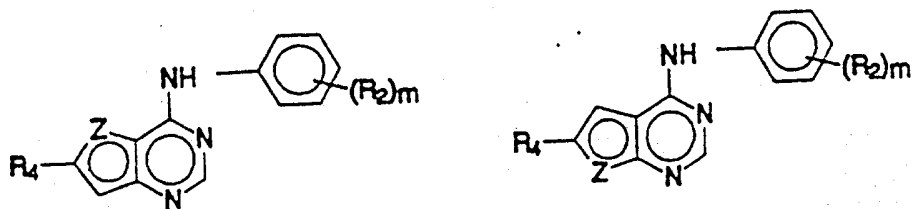
47. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom kyslíku, D představuje atom dusíku, E představuje atom uhlíku, nebo A a B dohromady představují atom uhlíku, D představuje atom dusíku, E představuje atom kyslíku, a R^3 nebo R^6 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu,

nižší alkoxyskupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

48. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom síry, D představuje atom dusíku, E představuje atom uhlíku, nebo A a B dohromady představují atom uhlíku, D představuje atom dusíku, E představuje atom síry, a R^3 nebo R^6 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxyskupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

49. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom dusíku, D představuje atom dusíku, E představuje atom uhlíku, nebo A a B dohromady představují atom uhlíku, D a E představují atomy dusíku, a R^3 nebo R^6 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu, pokud je připojen k atomu dusíku nebo atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy-skupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylamino-skupinu, pokud je připojen k atomu uhlíku.

Další vhodné kruhové struktury mají vzorec:



kde Z představuje atom dusíku, kyslíku nebo síry.

Sloučeniny podle vynálezu se připravují řadou alternativních reakčních sekvencí.

Preparativní postupy vedoucí ke sloučeninám podle vynálezu

Schema 1, sekvence pro přednostní skupiny 1 až 5, kde R^4 představuje atom vodíku

Za použití kyanidu měďného v N-methyl-2-pyrrolidinu, jako rozpouštědla, se z 2,6-dichlor-3-nitropyridinu vytěsňuje 2-chlor. S výhodou je možno v tomto stupni z nitrilu vytěsnit druhý chlorový atom fluoridem. Poté se za mírných podmínek, při nichž nedojde k hydrogenolýze halogenu, redukuje nitroskupina. Po hydrolýze nitrilu následuje cyklizace orthoformiátem a Vilsmeierova chlorace, čímž se získá dihalogenpyridopyrimidin. Reaktivnější 4-chlor se vytěsňuje vhodným aminem a poté se 6-halogen vytěsňuje vhodným nukleofilem, reakcí s amoniakem, nižším alkylaminem, hydrazinem nebo methoxidem, za vzniku konečného produktu.

1. V přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší alkoxyskupinu nebo atom halogenu.

2. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý aminoskupinu.

3. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší mono- nebo dialkyl-aminoskupinu.

4. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý hydrazinoskupinu.

5. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší alkylskupinu.

Schema 2, sekvence pro přednostní skupiny 1 až 5, kde R^3 představuje atom vodíku

Za použití kyanidu měďného v N-methyl-2-pyrrolidinu se vytěsňuje chlor z 2-chlor-3,5-dinitropyridinu. V získaném produktu se nitroskupiny redukují na aminoskupiny, načež následuje hydrolýza nitrilu na amid. Tento amid se cyklizuje působením orthoformiátu na pyrimidon, který se reakcí s oxychloridem fosforečným převede na chlorid nebo se popřípadě převede na thiomethylový derivát reakcí s sulfidem fosforečným následovanou reakcí s methyljodidem a slabou bází. Vytěsňovací reakcí s vhodným aminem se získá požadovaná 7-aminosloučenina. Aminovou funkční skupinu je možno

reduktivně alkylovat nebo aktivovat diazotací aminoskupiny za kyselých nebo zásadických podmínek, a poté redukovat za vzniku hydrazidu. Alternativně lze provést konverzi na nižší alkylether, nebo na halogenovaný derivát s následnou kopulací s kuprátem nebo Stilleho kopulací, způsoby dobře známými odborníkům v toto oboru. Alternativně je amin možno reduktivně aminovat nebo acylovat a redukovat za vzniku alkylaminového postranního řetězce.

Schema 3, sekvence pro přednostní skupiny 6 a 8 až 10, kde R^4 představuje skupinu RO

2,6-Difluorpyridin se o sobě známým způsobem podrobí dvojnásobné metalaci. Reakcí s LDA a poté s komplexem borátu a peroxidu vodíku se zavede 3-hydroxysubstituent. Pokud u pyridinu pojde ke druhé metalaci v poloze 4, je alkohol možno chránit převedením na TIPS (triisopropylsilyl) ether, který přinutí druhou metalaci, aby proběhla v poloze 5. Alternativně je možno použít nitrací, které například zahrnují převedení lithiovaného meziproduktu na stannan a reakci s tetranitromethanem nebo zpracování s NO_2BF_4 (nitroniumtetrafluorborátu). Vytěsnění v poloze C_1 je možno provést působením kyanidu měďného nebo jiného zdroje kyanidového iontu. Po hydrolýze nitrilu a redukci nitro-skupiny, se pro cyklizaci namísto formamidu může použít ethylorthoformiátu, přičemž v některých případech cyklizace bude nutné před reakcí vytěsnit atom fluoru methylsulfidovou skupinou. 4-Poloha se aktivuje chlorací, načež se zavede postranní aminový řetězec. Konečným vytěsněním za použití alkoxidových nebo aminových nukleofilů lze vyrobit různé dialkoxy- a aminoalkoxysloučeniny. Pokud se použije vhodného symbolu R, je možno na konci syntézy odblokovat 7-hydroxyskupinu. (LDA znamená lithiumdiisopropylamid).

6. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a R^3 a R^4 představují nižší alkoxy skupinu.

8. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden ze symbolů R^3 a R^4 představuje aminoskupinu a druhý nižší alkoxy skupinu.

9. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden ze symbolů R^3 a R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu a druhý nižší alkoxy skupinu.

10. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku, R^3 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu a R^4 představuje hydroxy skupinu.

Schema 4, sekvence pro přednostní skupinu 7

Za použití 6-alkylchinaldové kyseliny a následnou iontovou bromací za drastických podmínek se získá anhydrid.

Získaný anhydrid se rozštěpí amoniakem a recyklizuje na imid. Poté se provede Hoffmanova degradace na méně reaktivním karbonylu. Poté se obvyklým způsobem provede cyklizace a adice postranního řetězce kruhu následovaná Stilleho kopulací, čímž se zavede R^4 alkylskupina. Způsobem popsaným v tomto stupni je také možno za použití kopulační technologie zavést alkenylové nebo arylové substituenty.

7. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a R^3 a R^4 představují nižší alkylskupinu.

Schema 5, sekvence pro přednostní skupiny 8 a 9, kde $R^3 = OR$

2,6-Dihydroxypyridin se dinitruje a následně převede na velmi reaktivní dichlorsloučeninu. Dinitrodichlorpyridin se v jedné poloze podrobí vytěšňovací reakci s kyanidem mědným v N-methylpyrrolidonu. Poté se získaná sloučenina redukuje za mírných podmínek na diamin. Nitril se hydrolyzuje na amid, který je možno cyklizovat na pyridopyrimidon, který se obvyklým způsobem 4-chloruje. Poté se provede vytěsnění reaktivnějšího chloru postranním řetězcem v poloze 4 a následně vytěsnění 6-chloru reakcí s alkoxidem. Pro výrobu sloučenin z přednostní skupiny 9 se amin alkyluje vhodnými metodami dobře známými odborníkům v tomto oboru.

Schema 6, sekvence pro přednostní skupinu 11

Sloučeniny z přednostní skupiny 11 jsou specializovanou třídou sloučenin z přednostních skupin 6, 8, 9 a 10, kde R^3 a R^4 dohromady představují kruh. Pro výrobu těchto

sloučenin je možno použít stejných sekvencí, jaké jsou popsány pro odpovídající skupiny přednostních sloučenin, s drobnými modifikacemi, které jsou odborníkům v tomto oboru zřejmé. Tak je například možno dealkylovat vicinálně substituované alkoxyaminosloučeniny a odpovídající vicinální aminoalkoholy bisalkylovat vhodným dihalogenalkanem.

11. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku, R^3 a R^4 dohromady představují dioxymethylen, dioxyethylen, 2,3-kondenzovaný piperazin, 2,3-kondenzovaný morfolin nebo 2,3-kondenzovaný thiomorfolin.

Schema 7, sekvence pro přednostní skupiny 12 až 16

2,4-Diamino-5-kyanopyridin je možno reakcí s benzylaminem a kyselinou mravenčí při vysoké teplotě přímo cyklizovat na mnohé 4-benzylaminopyridopyrimidinové deriváty. Pro výrobu méně nukleofilních aminů se 2,4-diamino-5-kyanopyridin nechá reagovat s ethylorthoformiátem/acetanhydridem. Poté následuje cyklizace za použití hydrogensulfidového iontu za bezvodých podmínek, čímž se získá 7-amino-4-thiono-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin. S-Alkyací a vytěsněním za použití vhodného aminu se získá požadovaný produkt. Pokud R^4 nepředstavuje aminoskupinu, je amin možno acylovat nebo reduktivně alkylovat. Alternativně je možno 2,4-diamino-5-kyanopyridin hydrolyzovat na odpovídající amid a získanou sloučeninu je možno cyklizovat působením orthoformiátu na 7-amino-4-oxo-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin. Poté, co byl obvyklým způsobem zaveden C4 substituent, diazotace 7-aminu a vytěsnění fluorem umožňuje zavést jiné aminové a alkoxydové nukleofily na konci

syntézy. Diazotací a nahrazením aminu bromem se umožní Stilleho kopulace v 7-poloze.

12. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje nižší alkokyskupinu nebo atom halogenu.

13. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje aminoskupinu.

14. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

15. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje hydrazinoskupinu.

16. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy

uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje nižší alkylskupinu.

Schema 8, sekvence pro přednostní skupiny 17 až 21

2-Chlor-5-nitropyridin se převede na odpovídající 2-fluorsloučeninu působením fluoridu draselného v dimethylsulfoxidu. Redukcí nitroskupiny a následnou reakcí s Boc anhydridem se získá Boc-aminoderivát, který se může metalovat a karboxylovat v poloze 4. Odstraněním Boc reakcí s kyselinou trifluoroctovou a uzavřením pyrimidonového kruhu reakcí s formamidem se získá 6-fluor-4-oxo-3H-pyrido[3,4-d]-pyrimidin, který se obvyklým způsobem 4-chloruje. Vytěsněním za použití vhodného aminu se zavede postranní řetězec v poloze 4. Vytěsněním 6-fluoru za použití vhodného nukleofilu vzniknou různé konečné produkty. Pokud je fluor vytěsněn reakcí s thiomethoxidem, potom se mohou další alkylderiváty získat z posledně uvedené sloučeniny Grignardovým vytěsněním katalyzovaným niklem.

17. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3 představuje nižší alkoxy skupinu nebo atom halogenu.

18. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3 představuje aminoskupinu.

19. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

20. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3 představuje hydrazinoskupinu.

21. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3 představuje nižší alkylskupinu.

Schema 9, sekvence pro přednostní skupiny 22 až 26,
kde $R^4 = H$

Nitrace 2-methoxynikotinové kyseliny, následné vytěsnění aktivované methoxyskupiny a vytvoření pyrimidového kruhu se provedou buď v jednom stupni za použití formamidinu, nebo alternativně ve dvou stupních za použití amoniaku s následnou cyklizací za použití ekvivalentu formamidu. Karbonyl se převede na chlorid, obvyklým způsobem se provede jeho vytěsnění postranním řetězcem a nitroskupina se selektivně redukuje na aminoskupinu. Tu je možno alkylovat, acylovat nebo diazotovat. Diazosloučeninu je možno převést na hydroxyskupinu nebo na brom nebo jod a vzniklé sloučeniny je možno podrobit Stilleho kopulaci, při níž se

zavede nižší alkylskupina, alkenylskupina, arylskupina atd. (R^3).

22. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší alkoxykupinu.

23. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý aminoskupinu.

24. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší mono- nebo dialkyl-aminoskupinu.

25. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý hydrazinoskupinu.

26. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě

substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší alkylskupinu.

Schema 10, sekvence pro přednostní skupiny 22 až 26,
kde $R^3 = H$

Při tomto postupu se použije známého způsobu metalace a karboxylace 2,6-difluorpyridinu, načež se vytěsňuje 2-fluorový substituent. Za použití formamidu se vytvoří pyrimidonový kruh a poté se obvyklým způsobem převede karbonyl na chlorid, čímž se získá chlorfluorpyridopyrimidin. Vytěsněním reaktivnějšího chloru v pyrimidinu se zavede ar(alk)ylaminový postranní řetězec a vytěsněním fluoru se zavede substituent R^4 . Vytěsněním fluoru alkoxidem se zavede alkylskupina, načež následuje štěpení etheru na pyridon, O-trifluormethansulfonace a Stilleho kopulace.

Schema 11, sekvence pro přednostní skupiny 27 a 29 až 31,
kde $R^3 = RO$

Tento postup se opírá o metalaci 2,6-difluorpyridinu, podobně jako postup ve schematu 10. První metalace se provede za účelem zavedení kyslíku a druhá za účelem zavedení karboxylové kyseliny. Je-li to potřebné pro to, aby druhá metalace proběhla v 5-poloze, je atom kyslíku možno chránit ve formě velmi objemného TIPS etheru a v takovém případě může být nutno použít silnějších bází než LDA. Za vysoké teploty a tlaku se do 2-polohy zavede amoniak, uzavře se pyridonový kruh, obvyklým způsobem se aktivuje 4-položka a provede se vytěsnění postranním řetězcem ve 4-poloze. Následuje vytěsnění 7-fluorového substituentu reakcí s vhodným nukleofilem a konverze, popsané v souvislosti s dokončováním syntézy, jak je to popsáno v závěru popisu předchozích schemat.

27. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje nižší alkoxykupinu.

29. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje aminoskupinu a druhý nižší alkoxykupinu.

30. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu a druhý nižší alkoxykupinu.

31. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku, R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu a R^3 představuje hydroxykupinu.

Schema 12, sekvence pro přednostní skupinu 28

5-Brom-2,6-difluornikotinová kyselina se připraví postupnými lithiacemi 2,6-difluorpyridinu za použití LDA. Alkylace v poloze 5 se provede Stilleho kopulací a uzavře-

ní pyrimidonového kruhu se provede ve dvou stupních. Obvyklým způsobem se zavede substituent do polohy 4 a 7-fluorskupina se vytěsňuje reakcí s thiomethoxidem. Vzniklý thioether se dále podrobí vytěšňovací reakci s Grignardovým činidlem za přítomnosti soli niklu, jako katalyzátoru. Za použití vhodných organokovových činidel při Stilleho a Grignardově kopulaci se dále mohou zavést alkenylové, alkylylové a arylové substituenty R^3 a R^4 .

28. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje nižší alkylskupinu.

Schema 13, sekvence pro přednostní skupiny 29 a 30,
 $R^4 = RO$

Obchodně dostupná dichlornikotinová kyselina se nitruje a ve vzniklém produktu se provede vytěsnění reaktivnějšího chloru za mírných podmínek, které je následováno drastičtějším vytěsněním druhého chlorového atomu. Vzniklá 6-alkoxy-2-amino-5-nitronikotinová kyselina se cyklizuje a ve vzniklém pyrimidonu se 4-karbonylová skupina převede na chlorový zbytek, který se posléze obvyklým způsobem podrobí vytěšňovací reakci s vhodným aminem za vzniku 4-amino-7-alkoxy-6-nitropyrido[2,3-d]pyrimidinu. Požadované sloučeniny se získají redukcí nitroskupiny, po níž se provede jakákoliv požadovaná alkylace nebo acylace.

Schema 14, sekvence pro přednostní skupinu 32

Sloučeniny z přednostní skupiny 32 představují speciální případy sloučenin z přednostních skupin 27, 29, 30

a 31, v nichž jsou zbytky R^3 a R^4 spojeny do kruhu. Tyto sloučeniny je možno získat za použití stejných reakčních sekvencí, jaké byly popsány výše v souvislosti s citovanými přednostními skupinami, pouze s menšími modifikacemi. Tak například vicinálně substituované alkoxyaminosloučeniny je možno dealkylovat a odpovídající vicinální aminoalkoholy je možno bisalkylovat za použití vhodného dihalogenalkanu. Piperaziny je možno získat reakční sekvencí znázorněnou ve schematu 13, za předpokladu, že se pro vytěsnění 6-chlorového substituentu použije místo alkoxidu vhodného aminového nukleofilu.

32. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a R^3 a R^4 dohromady tvoří dioxymethylenový, dioxyethylenový, 2,3-kondenzovaný piperazinový, 2,3-kondenzovaný morfolinový nebo 2,3-kondenzovaný thiomorfolinový zbytek.

Schema 15, sekvence pro přednostní skupiny 33 až 36

Reakcí vhodné S-alkylisothiouroniové soli s methoxymethylidin malononitrilem se získá plně funkcionalizovaný pyrimidinový prekursor. Ve zpočátku vzniklém pyrimidinu se může ethylthioskupina vytěsnit zbytkem R^4 buď před nebo po hydrolýze nitrilu, pokud by byla vytěšňovací reakce nebo oxidace v pozdějších stupních problematická. Vytěsnění ethylthioskupiny se také může provést bez oxidace sloužící k aktivaci síry. Uzavření druhého pyrimidinového kruhu je následováno aktivací 4-karbonylové skupiny thiací a alkylací. I v tom případě, že 7-thioskupina nebyla v tomto okamžiku ještě vytěsněna, probíhá zavádění 4-aminového postranního řetězce přednostně.

33. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a D představují atomy uhlíku zatímco B a E představují atomy dusíku a R^4 představuje nižší alkoxyskupinu.

34. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a D představují atomy uhlíku zatímco B a E představují atomy dusíku a R^4 představuje nižší mono- nebo dialkyl-aminoskupinu.

35. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a D představují atomy uhlíku zatímco B a E představují atomy dusíku a R^4 představuje aminoskupinu.

36. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a D představují atomy uhlíku zatímco B a E představují atomy dusíku a R^4 představuje hydrazinoskupinu.

Schema 16, sekvence pro přednostní skupiny 37 až 40

Dobře zavedeným postupem se vytvoří pterinové jádro. V případě skupiny 37 se může pterindionový mezi-produkt O-alkylovat. K tomuto účelu a pro zavedení jiných skupin se může pterindion převést na trichlorpterin a potom se provedou selektivní vytěsnění halogenů v takovém pořadí, které je vhodné pro získání požadované sloučeniny.

37. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B a D představují atomy uhlíku zatímco A a E představují atomy dusíku a R^3 a R^4 představují nižší alkoxy skupiny.

38. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B a D představují atomy uhlíku zatímco A a E představují atomy dusíku a R^3 a R^4 představují nižší mono- nebo dialkylaminoskupiny.

39. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B a D představují atomy uhlíku zatímco A a E představují atomy dusíku a jeden ze zbytků R^3 a R^4 představuje nižší alkoxy skupinu a druhá nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

40. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B a D představují atomy uhlíku zatímco A a E představují atomy dusíku a R^3 a R^4 dohromady představují ethylendioxylový, 2,3-kondenzovaný piperazinový, 2,3-kondenzovaný morfolinový nebo 2,3-kondenzovaný thiomorfolinový zbytek.

Schema 17, sekvence pro přednostní skupinu 41,
kondenzace za vzniku [3,2-d]-kruhu

3H-Thieno-[3,2-d]pyrimid-4-onový kruh je možno vyrobit za použití standardních chemických metod z obchodně dostupného ethyl-3-aminothiofenkarboxylátu a formamidu. Ve vzniklém produktu se karbonylová skupina standardními tech-

nologiemi převede na chlor a poté se provede vytěsnění tohoto chloru působením vhodného aminu za vzniku požadovaného thieno[3,2-d]pyrimidinu. Pokud R^4 nepředstavuje atom vodíku, může se v této fázi nebo dříve zavést vhodný elektrofil, například nitroskupina (pro zavedení substituentů aminovou nebo diazotační chemií) nebo atom bromu (pro získání konečných produktů Stilleho kopulací), který se potom převede na R^4 například redukcí a aminací nebo Stilleho kopulací nebo jinými známými metodami. [Této technologie je možno použít také u všech přednostních skupin, u nichž je možná substituce na R^3 nebo R^4 , poněvadž všechny obsahují elektronově bohaté pětičlenné kruhy snadno manipulovatelné elektrofilní aromatickou substitucí. (DMSO = dimethylsulfoxid).

41. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom síry, zatímco D a E představují atomy uhlíku, nebo A a B představují atomy uhlíku a D a E dohromady představují atom síry a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxykupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

Schema 18, sekvence pro přednostní skupinu 41,
kondenzace za vzniku [2,3-d]-kruhu

Gewaldovou syntézou z 2,5-dihydroxy-1,4-dithianu a ethylkyanoacetátu a následnou cyklizací působením formamidu se vytvoří thieno[2,3-d]pyrimid-4-on. V této sloučenině se karbonylová skupina standardními metodami převede na chlorid, který se vytěsní působením vhodného aminu za vzniku požadovaného thieno[2,3-d]pyrimidinu.

Schema 19, sekvence pro přednostní skupinu 42,
kondenzace za vzniku [3,2-d]-kruhu

Sloučeniny s kondenzovaným [3,2-d]-kruhem se připraví z 3-bromfurfuralu způsobem znázorněným ve schematu A. Bromový zbytek se vytěsňuje působením azidu a poté se provede oxidace aldehydu za vzniku základní aminofuroové kyseliny, které je zapotřebí pro kondenzaci na pyrimidinové jádro. Může se použít znázorněná cyklizace nebo se může provést jiná manipulace. Podle toho, jakého kyselého derivátu se skutečně použije, se mohou provést jiné cyklizace a následné aktivace v poloze 4.

42. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom kyslíku, zatímco D a E představují atomy uhlíku, nebo A a B představují atomy uhlíku a D a E dohromady představují atom kyslíku a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkokyskupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

Schema 20, sekvence pro přednostní skupinu 42,
kondenzace za vzniku [2,3-d]-kruhu

Reakcí 6-chlor-4-methylthiopyrimidinu s LDA a následující reakcí vzniklého produktu s dimethylformamidem se získá odpovídající 5-aldehyd. Na tento aldehyd se působí sodnou solí vhodného glykolátového esteru, vytěsňuje se atom chloru a intramolekulární aldolovou kondenzací se in situ vytvoří furanové jádro. Rozštěpením esteru a dekarboxylace nežádoucí 7-karboxylové funkční skupiny se může provést v jednom stupni za použití dobrého nukleofilu v dipolárním aprotickém rozpouštědle při vysoké teplotě. Také se může

postupovat ve dvou stupních, přičemž se nejprve provede zmýdelnění a potom dekarboxylace za použití mědi a chinolinu. Vytěsněním 4-methylthioskupiny reakcí s příslušným aminem se získají požadované furano[2,3-d]pyrimidiny.

Schema 21, sekvence pro přednostní skupinu 43,
kondenzace za vzniku [2,3-d]-kruhu

Pro získání pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu se pyrimidinový kruh připojí ke kyanoaminopyrrolu za použití známých technik znázorněných ve schematu B. Aktivace a vytěsnění thiolového zbytku postranním řetězcem může být následováno případnou elektrofilní substitucí pyrrolového jádra. Tuto substituci lze také provést před vytěsněním thiolového zbytku.

43. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom dusíku, zatímco D a E představují atomy uhlíku, nebo A a B představují atomy uhlíku a D a E dohromady představují atom dusíku a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxyskupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

Schema 22, sekvence pro přednostní skupinu 43,
kondenzace za vzniku [3,2-d]-kruhu

Při přípravě pyrrolo[3,2-d]pyrimidinu se využívá známé kondenzace orthoformiátu s okyselením 4-methylskupiny 6-pyrimidonu za vzniku pyrrolopyrimidinu. Postranní řetězec je možno připojit standardními technikami, jako například způsobem znázorněným ve schematu 1 a substituent

R^4 je možno zavést standardní elektrofilní chemií popsanou výše.

Schema 23, sekvence pro přednostní skupinu 44,
kondenzace za vzniku [5,4-d]-kruhu

Dithiomravenčí kyselina se kondenzuje s 2-amino-malononitrilem za přítomnosti dehydratačního činidla, jako je PPA, a tak se získá 5-amino-4-kyanothiazol. Reakcí této sloučeniny s orthoformiátem a následující zpracování vzniklého produktu natriummethylsulfidem se získá derivát thiazolo[5,4-d]pyrimidinu, který po reakci s příslušným aminem poskytne požadované sloučeniny.

44. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom síry, zatímco D představuje atom uhlíku a E představuje atom dusíku, nebo D a E představují dohromady atom síry, A představuje atom dusíku a B představuje atom uhlíku a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxykupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

Schema 24, sekvence pro přednostní skupinu 44,
kondenzace za vzniku [4,5-d]-kruhu

Reakcí N-kyanobismethylthiomethyleniminu s ethyl-thioglykolátem se získá ethyl-2-methylthio-4-aminothiazol-5-karboxamid. Tato sloučenina se cyklizuje působením formamidu nebo jeho ekvivalentu a potom se methylthioskupina desulfurizuje za vzniku thiazolopyrimidonu. Tato sloučenina se aktivuje Vilsmeierovým činidlem a atom chloru v ní obsa-

žený se vytěsňuje reakcí s vhodným aminem. Získá se požadovaný thiazolo[4,5-d]pyrimidinový derivát.

Schema 25, sekvence pro přednostní skupinu 45,
kondenzace za vzniku [5,4-d]-kruhu

Známy 5-amino-4-kyanooxazol se nechá reagovat s orthoformiátem a acetanhydridem a vzniklý produkt se podrobí reakci s thiomethoxidem sodným za vzniku 4-methylthiooxazolo[5,4-d]pyrimidinu. Vytěšňovací reakcí za použití vhodného aminu se získá požadovaný oxazolo[5,4-d]pyrimidin.

45. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom kyslíku, zatímco D představuje atom uhlíku a E představuje atom dusíku, nebo D a E představují dohromady atom kyslíku, A představuje atom dusíku a B představuje atom uhlíku a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkokyskupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

Schema 26, sekvence pro přednostní skupinu 45,
kondenzace za vzniku [4,5-d]-kruhu

Známy 5-amino-4,6-dichlorpyrimidin se diazotuje a diazoniová sůl se nechá reagovat se zředěnou kyselinou sírovou za vzniku odpovídající 5-hydroxysloučeniny. Jeden z chlorových atomů se vytěsňuje reakcí s amoniakem a uzavře se oxazolový kruh za použití kyseliny mravenčí nebo jejího vhodného ekvivalentu. Vytěsněním druhého chlorového atomu reakcí s vhodným aminem se získá požadovaný oxazolo[4,5-d]pyrimidinový derivát.

Schema 27, sekvence pro přednostní skupinu 46

Sloučeniny z této přednostní skupiny je možno připravit přímým vytěsněním halogenu v odpovídajícím 6-chlor purinu způsoby dobře doloženými v tomto oboru. Substituent R^3 se může zavést snadnou elektrofilní substitucí v aktivované poloze 8 purinového jádra a poté se provedou transformace, které byly popsány ve výše uvedených příkladech.

46. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom dusíku, D představuje atom uhlíku, E představuje atom dusíku a R^3 nebo R^6 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu a R^4 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy skupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

Schema 28, sekvence pro přednostní skupinu 47,
kondenzace za vzniku [5,4-d]-kruhu

Reakcí 6-chlor-4-methylthiopyridimidinu s LDA a následnou reakcí vzniklého produktu s dimethylformamidem se získá odpovídající 5-aldehyd, na který se působí hydroxylaminem za mírně kyselých podmínek. Potom se podmínky změní na bážické, aby se dokončilo uzavření kruhu za vzniku 4-methylthioisoxazolo[5,4-d]pyrimidinu. Z této sloučeniny se vytěšňovací reakcí za použití vhodného aminu získá požadovaný isoxazolo[5,4-d]pyrimidinový derivát.

47. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom

kyslíku, D představuje atom dusíku, E představuje atom uhlíku, nebo A a B dohromady představují atom uhlíku, D představuje atom dusíku, E představuje atom kyslíku, a R^3 nebo R^6 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy skupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

Schema 29, sekvence pro přednostní skupinu 47,
kondenzace za vzniku [4,5-d]-kruhu

Reakcí 4,6-dichlor-5-nitropyrimidinu s kyanidem měďným a N-methylpyrrolidonem se získá 4-nitril. Po redukci nitroskupiny na odpovídající aminoskupinu se provede diazotace a reakce diazoniové soli se zředěnou kyselinou sírovou pro zavedení hydroxyskupiny do polohy 5. Reakcí 5-hydroxysloučeniny s trimethylhliníkem a chloridem amonným se získá amidin, který se oxidačně cyklizuje na 7-amino-4-chlorisoxazolo[4,5-d]pyrimidin. Odštěpením aminové funkční skupiny diazotací a reakcí s kyselinou fosfornou se provede vytěsnění 4-chloru reakcí s vhodným aminem za vzniku požadovaného derivátu isoxazolo[4,5-d]pyrimidinu.

Schema 30, sekvence pro přednostní skupinu 48,
kondenzace za vzniku [5,4-d]-kruhu

Reakcí 6-chlor-4-methylthiopyrimidinu s LDA a následující reakcí s dimethylformamidem se získá odpovídající 5-aldehyd, na který se postupně působí thiomethoxidem sodným NBS a amoniakem pro dokončení cyklizace za vzniku 4-methylthioisothiazolo[5,4-d]pyrimidinu. Vytěsňovací reakcí za použití vhodného aminu se tato sloučenina převede na požadovaný derivát isothiazolo[5,4-d]pyrimidinu.

48. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž

R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom síry, D představuje atom dusíku, E představuje atom uhlíku, nebo A a B dohromady představují atom uhlíku, D představuje atom dusíku, E představuje atom síry, a R^3 nebo R^6 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy skupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu.

Schema 31, sekvence pro přednostní skupinu 48,
kondenzace za vzniku [4,5-d]-kruhu

Reakcí 4,6-dichlor-5-nitropyrimidinu s kyanidem měďným a N-methylpyrrolidonem se získá 4-nitril. Nitroskupina v této sloučenině se redukuje na aminoskupinu a poté se vzniklý amin diazotuje. Thiací diazoniové soli se získá odpovídající 5-merkaptosloučenina, která se podrobí reakci s trimethylhliníkem a chloridem amonným. Vzniklý amidin se oxidačně cyklizuje působením NBS za vzniku 7-amino-4-chlor-isothiazolo[4,5-d]pyrimidinu. Odštěpením aminové funkční skupiny diazotací a reakcí s kyselinou fosfornou a vytěsněním 4-chloru ve vzniklém produktu za použití vhodného aminu se získá požadovaný isothiazolo[4,3-d]pyrimidinový derivát.

Schema 32, sekvence pro přednostní skupinu 49,
kondenzace za vzniku [3,4-d]-kruhu

Reakcí 6-chlor-4-methylthiopyrimidinu s LDA a následující reakcí s dimethylformamidem se získá odpovídající 5-aldehyd, který se podrobí reakci s hydrazinem za účelem cyklizace na 4-methylthiopyrazolo[3,4-d]pyrimidin. Vytěsňovací reakcí za použití vhodného aminu se tato sloučenina převede na požadovaný pyrazolo[3,4-d]pyrimidinový derivát.

49. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom dusíku, D představuje atom dusíku, E představuje atom uhlíku, nebo A a B dohromady představují atom uhlíku, D a E představují atomy dusíku, a R^3 nebo R^6 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu, pokud je připojen k atomu dusíku nebo atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy-skupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylamino-skupinu, pokud je připojen k atomu uhlíku.

Schema 33, sekvence pro přednostní skupinu 49,
kondenzace za vzniku [4,3-d]-kruhu

Nitrací pyrazol-3-karboxylové kyseliny a následující redukcí vzniklého produktu se získá 4-aminopyrazol-3-karboxylová kyselina. Tato sloučenina se působením hydrochloridu formamidinu cyklizuje na pyrazolo[4,3-d]pyrimid-4-onový derivát. Vytěsněním karbonylové skupiny halogenovým zbytkem za standardních podmínek a následujícím vytěsněním chlorového zbytku za použití příslušného aminu se získá požadovaný pyrazolo[4,3-d]pyrimidin.

Dále jsou uvedeny sloučeniny podle vynálezu, jimž se dává největší přednost.

1. Největší přednost se dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, B, D a E představují atomy uhlíku, A představuje atom dusíku a R^4 představuje aminoskupinu.

2. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje

číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, B, D a E představují atomy uhlíku, A představuje atom dusíku a R^4 představuje methylaminoskupinu.

3. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, B, D a E představují atomy uhlíku, A představuje atom dusíku a R^4 představuje dimethylaminoskupinu.

4. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-nitrofenylový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje aminoskupinu.

5. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje aminoskupinu.

6. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 4-bromfenylový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje aminoskupinu.

7. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-trifluormethylfenylový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje aminoskupinu.

8. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje acetylaminoskupinu.

9. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 1, R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je fenyllový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku a B představuje atom dusíku.

10. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 1, R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je fenyllový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje acetylaminoskupinu.

11. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, A, B a E představují atomy uhlíku, D představuje atom dusíku a R^3 představuje atom chloru.

12. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, D představuje atom dusíku a R^3 představuje methoxyskupinu.

13. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, D představuje atom dusíku a R^3 představuje methylaminoskupinu.

14. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, D představuje atom dusíku a R^3 představuje dimethylaminoskupinu.

15. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, D a E představují atomy uhlíku a A a B brány dohromady představují atom síry.

16. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 1, R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je fenyllový kruh, D a E představují atomy uhlíku a A a B brány dohromady představují atom síry.

17. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, A a B představují atomy uhlíku a D a E brány dohromady představují atom síry.

18. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, B představuje atom uhlíku a A představuje atom dusíku a D a E brány dohromady představují atom dusíku.

19. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, A, B a E představují atomy uhlíku, D představuje atom dusíku a R^3 představuje N-piperinylskupinu.

20. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje atom fluoru.

21. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-hydroxyfenylový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje aminoskupinu.

22. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje methylaminoskupinu.

23. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje dimethylaminoskupinu.

24. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje NMe, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje methylaminoskupinu.

25. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje methoxyskupinu.

26. Největší přednost se dále dává sloučeninám podle vynálezu, kde X představuje iminoskupinu, x představuje číslo 0, aromatickým kruhem je 3-bromfenylový kruh, A, B a D představují atomy uhlíku, E představuje atom dusíku a R⁴ představuje atom fluoru.

Biologie

Sloučeniny podle vynálezu jsou silnými a selektivními inhibitory tyrosin kinasy humánního receptoru EGF a jiných členů třídy receptorů EGF včetně kinas receptoru ERB-B2, ERB-B3 a ERB-B4, a jsou užitečné při léčení proliferativních chorob u savců. Tyto inhibitory zabraňují mitogenesi v buňkách, pokud je tato mitogeneze poháněna jednou nebo více kinasami z této třídy receptorů. Může se jednat o normální buňky, u nichž je žádoucí zabránit mitogenesi, jako například o buňky transformované nadexpresí nebo mutací této třídy kinas, jako příklad je možno uvést rakovinu prsu se špatnou prognosou, u níž je hlavním faktorem buněčné transformace nadexprese EGFR, ERB-B2 a ERB-B3 nebo mutace ERB-B2 na onkoprotein NEU. Jelikož přednostní sloučeniny podle vynálezu nejsou příliš cytotoxické, a nevykazují silné inhibiční vlastnosti na růst s ohledem na jejich vysokou specifitu vůči inhibici kinas z třídy EGFR, měly by vykazovat mnohem příznivější profil toxicity než většina protirakovinových a antiproliferativních léčiv. Jejich zřetelně odlišný způsob účinku ve srovnání se současnými protirakovinovými léčivy by měl umožnit jejich použití při terapiích za použití kombinací několika léčiv, u nichž se předpokládá synergismus se současně dostupnými činidly.

Bylo ukázáno, že sloučeniny podle vynálezu jsou velmi silnými reversibilními inhibitory tyrosin kinasy receptoru EGF, jejichž mechanismus účinku spočívá v tom, že

se s vysokou afinitou vážou k adenosintrifosfátovému (ATP) vazebnému místu kinasy. Tyto sloučeniny vykazují vysoce příznivé hodnoty IC_{50} v rozmezí od $10\mu M$ do $5pM$, vzhledem k tyrosin kinasové aktivitě enzymu, při měření zkouškou, při níž se zjišťuje fosforylace peptidu pocházejícího z fosforylačního místa proteinu PLCgamma1, což je známý EGFR fosforylační substrát. Získaná data jsou uvedena v tabulce 1.

Biologická data

Materiály a metody

Purifikace tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru

Tyrosin kinasa humánního receptoru EGF se izoluje z buněk humánního epidermoidního karcinomu A431, v nichž dochází k nadexpresi receptoru EGF za použití následujících postupů:

Buňky se nechají růst v převalovaných lahvích v 50% Dulbeccem modifikovém Eaglově médiu plus 50% HAM F-12 (Gibco) s obsahem 10% fetálního telecího séra. Přibližně 10^9 buněk se podrobí lysi ve dvou objemech pufru obsahujícího 20mM 2-(4N-[2-hydroxyethyl]piperazin-1-yl)ethansulfonovou kyselinu (hepes) o pH 7,4, 5mM ethylenglykolbis(2-aminoethylether) N,N,N',N' tetraoctovou kyselinu, 1% Triton X-100, 10% glycerol, 0,1mM orthovanadičnan sodný, 5mM fluorid sodný, 4mM difosforečnan, 4mM benzamid, 1mM dithiothreitol, aprotinin (80 $\mu g/ml$), leupeptin (40 $\mu g/ml$) a 1mM fenylmethylsulfonylfluorid. Lysát se 10 minut odstřeďuje při 25 000 x g, supernatant se 2 hodiny ekvilibruje při 4°C s 10 ml pryskyřice Sepharose s aglutininem z pšeničných klíčků, která byla před tím ekvilibrována s 50mM Hepes, 10% glycerolem, 0,1% Triton X-100 a 150mM chloridem sodným o pH

7,5 (ekvilibrační pufr). Kontaminační proteiny se z pryskyřice vymyjí 1M chloridem sodným v ekvilibračním pufru a enzym se eluuje 0,5M N-acetyl-1-D-glukosaminem v ekvilibračním pufru a poté 1mM močovinou. Enzym se eluuje s 0,1 mg/ml EGF. Receptor se zdá být homogenní podle zkoušky na elektroforetickém polyakrylamidovém gelu obarveném modří Coomassie.

Stanovení hodnot IC_{50}

Enzymatická stanovení za účelem získání hodnot IC_{50} se provádějí v celkovém objemu 0,1 ml, v němž je obsažen 25mM Hepes o pH 7,4, 5mM chlorid hořečnatý, 2mM chlorid manganatý, 50 μ M vanadičnan sodný, tyrosin kinasa receptoru EGF (5 až 10 ng), 200 μ M substrátový peptid [Ac-Lys-His-Lys-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Ser-Ala-Tyr⁴⁷²-Glu-Glu-Val-NH₂] odvozený od aminokyseliny Tyr⁴⁷²; bylo ukázáno, že Tyr⁴⁷² je jedním ze čtyř tyrosinových zbytků v PLC (fosfolipasa C)-gamma 1, které jsou fosforylovány tyrosinkinasou receptoru EGF, viz Wahl, M. I., Nishibe S., Kim J. W., Kim H., Rhee S. G., Carpenter G., J. Biol. Chem. 1990, 265, 3944 až 3948; peptidy odvozené ze sekvence enzymu obklopující toto místo jsou výbornými substráty pro tento enzym), 10 μ M ATP s obsahem 1 μ Ci [³²P]ATP a vzniklá směs se inkubuje 10 minut při teplotě místnosti. Reakce se ukončí přidavkem 2 ml 75mM kyseliny fosforečné a vzniklá směs se nechá projít 2,5cm filtračním kotoučkem z fosfocelulosy, aby se peptid navázal. Filtr se promyje 5 x 75mM kyselinou fosforečnou a umístí se do lahvičky spolu s 5 ml scintilační kapalinou (Readygel, Beckman).

T a b u l k a 1

Inhibice tyrosin kinasy receptoru EGF

Příklad č.	IC ₅₀
1	8 μ M
2	3,6 μ M
3	1,1 μ M
4	225 nM
5	1,9 μ M
6	7,6 nM
7	3,1 nM
8	9,6 nM
9	405 nM
10	6,1 μ M
11	194 nM
12	13 nM
13	250 nM
14	70 nM
15	134 nM
16	3,7 μ M
17	1,55 μ M
18	173 nM
19	1,8 μ M
20	4,9 μ M
21	1,25 μ M
22	39 nM
23	840 nM
24	123 nM
25	377 nM
26	241 nM
27	10 nM

Příklad č.	IC ₅₀
28	94 nM
29	262 nM
30	10 µM
31	15 nM
32	4,7 µM
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

Příklad č.	IC ₅₀
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
76	10 μM
77	39 nM
78	670 nM
79	6,7 nM

Buňky

Fibroblasty myši Swiss 3T3, buňky humánního epidermoidního karcinomu A431, buňky MCF-7 (buňky humánního karcinomu mléčné žlázy Michigan Cancer Foundation),

buňky SK-BR-3 (buňky humánního karcinomu mléčné žlázy), buňky MDA-MB-231 a MDA-MB-468 (buňky humánního karcinomu mléčné žlázy) byly získány ze sbírky American Type Culture Collection, Rockville, Maryland a byly uchovávány v podobě monovrstev v dMEM (Dulbeccem modifikované Eaglovo médium)/F12, 50 : 50 (Gibco)/BRL) s obsahem 10% fetálního hovězího séra. Pro získání kondiciovaného média se buňky MDA-MB-231 nechají růst do konfluence v převalované láhvi (850 cm²) a médium se nahradí 50 ml média bez séra. Po 3 dnech se kondiciované médium odstraní, rozdělí na alikvotní díly, a ty se zmrazí pro další použití jako zdroje heregulinu pro stimulaci erbB-2, 3, 4.

Protilátky

Monoklonální protilátky vypěstované proti receptoru PDGF (růstový faktor požadovaný krevními destičkami) nebo fosfotyrosinu byly získány od firmy Upstate Biotechnology Inc., Lake Placid, NY, USA. Anti-pp39^{jun} (protilátka proti transkripčnímu faktoru c-jun, kterou je 39kD fosfoprotein) a anti-EGF receptorové protilátky byly získány od firmy Oncogene Science, Uniondale, NY, USA.

Imunoprecipitace a Western Blot

Buňky se pěstují do 100% konfluence ve 100mm Petriho miskách (Corning). Na buňky se 5 minut působí buď EGF (epidermálním růstovým faktorem), PDGF nebo bFGF (bázickým fibroblastovým růstovým faktorem) (20 ng/ml) nebo 1 ml kondicionovaného média z buněk MDA-MB-231. Médium se odstraní a monovrstva se seškrábe do 1 ml ledově chladného lysačního pufru (50mM Hepes, pH 7,5, 150mM chlorid sodný, 10% glycerol, 1% Triton X-100, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 10mM difosforečnan sodný, 30mM p-nitrofenylfosfát, 1mM ortho-vanadát, 50mM fluorid sodný, 1mM fenylmethylsulfonylfluo-

rid, 10 µg/ml aprotininu a 10 µg/ml leupeptinu). Lysát se přenese do mikrocentrifugační zkumavky (pro malou odstředivku, do níž lze vložit centrifugační zkumavky z plastu o objemu 1 až 2 ml), zkumavky se položí na 15 minut na led a potom se odstřeďují 5 minut při 10 000 x g. Supernatant se přenese do čisté mikrocentrifugační zkumavky a k označeným vzorkům se přidá 5 µg protilátky. Zkumavky se nechají 2 hodiny otáčet při 4°C a potom se k nim přidá 25 µl pryskyřice Sepharose s proteinem A a v otáčení se pokračuje při nejmenším další 2 hodiny. Pryskyřice Sepharose s proteinem A se 5 x promyje 50mM Hepes o pH 7,5, 150mM chloridem sodným, 10% glycerolem a 0,02% azidem sodným. Sraženina se resuspenduje ve 30 µl Laemmliho pufru (Laemmli, Nature, sv. 727, str. 680 až 685, 1970), směs se 5 minut zahřívá na 100°C a pak se odstředí, aby se získal supernatant.

Extrakt z celých buněk se získá tak, že se buňky narostlé v jamkách šestijamkové misky seškrábou do 0,2 ml vroucího Laemmliho pufru. Extrakt se přenese do mikrocentrifugační zkumavky a 5 minut zahřívá na 100°C.

Celý supernatant z imunoprecipitace nebo 35 µl extraktu z celých buněk se nanese na polyakrylamidový gel (4-20 %) a provede se elektroforéza Laemmliho metodou (viz výše uvedená citace z roku 1970). Proteiny v gelu se elektroforeticky přenesou na nitrocelulosu a membrána se jednou opláchne v 10mM Tris pufru o pH 7,2, 150mM chloridu sodném a 0,01% azidu (TNA). Blokování se provede přes noc v TNA s obsahem 5 % hovězího sérového albuminu a 1 % vaječného albuminu (blokovací pufr). Membrána se 2 hodiny blotuje s primární protilátkou (1 µg/ml v blokovacím pufru) a potom promyje dvakrát postupně pomocí TNA, TNA obsahujícího 0,05 % smáčedla Tween 20 a 0,05 % smáčedla Nonidet P-40 (obchodně dostupné detergenty) a TNA. Potom se membrány 2 hodiny inkubují v blokovacím pufru s obsahem 0,1 mCi/ml [¹²⁵I]-

jodovaného proteinu A a znovu promyjí výše uvedeným způsobem. Když jsou bloty suché, zavedou se do kazety s filmem a exponují na rentgenový film X-AR po dobu 1 až 7 dnů. Protein A je bakteriální protein, který specificky váže určité podtypy IgG a který je užitečný pro vazbu a izolaci komplexů protilátka-antigen.

Northern blot

Úplná buněčná RNA se izoluje z neošetřených kontrolních nebo ze zpracovaných buněk Swiss 3T3 za použití RNazol-B (ochranná známka Tel Test Inc. soupravy použité pro izolaci RNA z tkání) podle protokolu popsaneho výrobcem. 40 až 50 µg RNA se nanese na 1% agarosový gel, na němž se provádí 3 až 4 hodiny elektroforéza při 65 V. RNA v gelu se vztlínáním (kapilárním účinkem) přenesse na nylonovou membránu (Hybond-N, Amersham). 40-merová c-jun próba se na konci označí [³²P]ATP za použití T4 nukleotid kinasy (Promega) a přečistí na sloupci sephadex G25 způsobem doporučeným dodavatelem, Oncogene Science. Hybridizace se provádí přes noc při 65°C (c-jun je bezprostředním počátečním faktorem transkripce; představuje jednu ze složek AP-1, zatímco FOS je druhou složkou AP-1).

Mitogenese mediovaná růstovým faktorem

Fibroblasty Swiss 3T3 se ve 24-jamkových miskách (1,7 x 1,6 cm, ploché dno) nechají růst až do konfluence 90 až 100 % a růst se na 18 hodin zastaví médiem bez séra. Do určitých jamek se 2 hodiny před přidáním růstových faktorů přidá léčivo. Poté se na buňky 24 hodin působí buď EGF, PDGF nebo bFGF (20 ng/ml) nebo 10% sérem. Do každé jamky se přidají 2 µCi [methyl-³H]thymidinu aisky se inkubují 2 hodiny při 37°C. Buňky se trypsinizují a injekční stříkačkou přenesou do 2 ml ledově chladné 15% trichloroctové kyseliny

(TCA). Vyloučená sraženina se shromáždí na filtrech ze skleněných vláken, promyje pětkrát 2ml alikvoty ledově chladné 15% TCA, vysuší a umístí do scintilační lahvičky spolu s 10 ml Ready gelu (Beckman, Irvine, Kalifornie, USA). Radioaktivita se stanoví ve scintilačním počítací Beckman LS 6800.

Zkouška inhibice růstu

Buňkami (2×10^4) se zaočkují vždy 2 ml média s určitou koncentrací léčiva nebo bez léčiva. Médium je umístěno ve 24-jamkových miskách (1,7 x 1,6 cm, ploché dno). Misky se 3 dny inkubují při 37°C ve zvlhčené atmosféře obsahující 5 % oxidu uhličitého ve vzduchu. Růst buněk se stanoví tak, že se buňky spočítají pomocí elektronického počítáče buněk Coulter model AM (Coulter Electronics Inc., Hialeah, FL, USA).

Inhibice EGF-indukované autofosforylace v buňkách epidermoidního karcinomu A431 a kondiciovaným médiem indukované autofosforylace v buňkách nádoru prsu SK-BR-3 za použití sloučenin podle vynálezu

Příklad č.	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

Příklad č.	EGFR IC ₅₀ nM	A431 IC ₅₀ nM	SKBR-3 IC ₅₀ nM
60	0,008	13	<10
61	0,006	21	39
70	11	124	<10
74	55	>1000	>1000

Antiproliferativní vlastnosti inhibitorů tyrosin kinasy
(IC₅₀, nM)

Příklad 60 Příklad 61

B104-1-1	2 100	1 000
SK-BR-3	600	900
MDA-468	3 000	12 000

B104-1-1 - NIH-3T3 myší fibroblasty transfekované NEU
onkogenem: Stern et al., Science 234, str. 321 až
324 (1987)

SK-BR-3 - buňky humánního karcinomu mléčné žlázy nadexpri-
mující erbB-2 a erbB-3

MDA-468 - buňky humánního karcinomu mléčné žlázy nadexpri-
mující receptor EGF

Výše uvedené gely, které byly vyvolány způsobem
podrobně popsáným v experimentální části, ukazují účinnost
sloučenin podle vynálezu při blokování určitých EGF-sti-
mulovaných mitogenních signalizačních jevů v úplných
buňkách. Čísla nalevo od gelů ukazují polohy standardů
molekulové hmotnosti v kD. Čára se značeným kontrolním
vzorkem ukazuje stupeň exprese signálu majícího vztah

k růstu za nepřítomnosti EGF stimulace, zatímco čára se značeným EGF (nebo PDGF nebo bFGF) ukazuje mohutnost růstovým faktorem stimulovaného signálu. Ostatní čáry ukazují účinek uvedených množství citovaného léčiva na růstovým faktorem stimulovanou aktivitu, která je předmětem měření. Z výsledku je zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu vykazují silné účinky na úplné buňky. Tyto účinky jsou konsistentní s jejich schopností inhibovat aktivitu tyrosin kinasy receptoru EGF.

Na gelu z příkladu 40 (obr. 7) se deteguje mRNA pro c-jun hybridizací se specifickou radioizotopem značenou RNA próbou pro c-jun. Tento gel ukazuje, že růstové faktory EGF, PDBF a b-FGF stimulují produkci c-jun v buňkách Swiss 3T3 a že sloučenina z příkladu 40 blokuje tuto produkci v případě EGF-stimulovaných buněk, ale nikoliv v případě PDBF- nebo b-FGF-stimulovaných buněk.

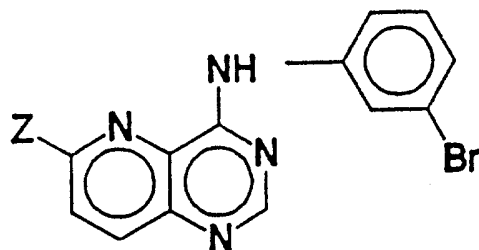
Účinek sloučeniny z příkladu 40 na růstovým faktorem mediovanou expresi p-39^{C-jun}.

Tento gel ukazuje množství c-jun indukovaného v buňkách Swiss 3T3 růstovým faktorem EGF, PDGF a b-FGF za použití kvantifikace pomocí anti-c-jun-specifické monoklonální protilátky. Tento gel ukazuje schopnost sloučeniny z příkladu 40 blokovat expresi c-jun v buňkách Swiss 3T3 v případě stimulace EGF, ale nikoliv v případě stimulace PDGF nebo bFGF.

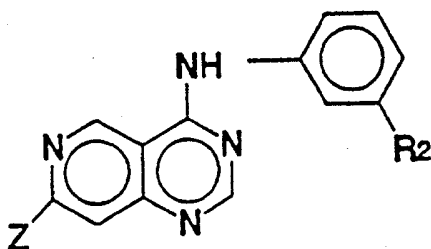
Sloučenin podle vynálezu se může použít v kombinaci s jinými složkami za účelem zvýšení jejich účinnosti. Takovými přídatnými složkami mohou být anti-neoplastické látky, jako je doxorubicin, taxol, cis platin apod.

Zjistilo se, že sloučeniny uvedené v tomto popisu mohou inhibovat jak receptory erb-B2, tak receptory erb-B4, a proto vykazují významně zvýšenou klinickou účinnost, s výhodou v kombinaci s výše uvedenými anti-neoplastickými činidly. (Viz také výsledky znázorněné na obr. 1 až 17.)

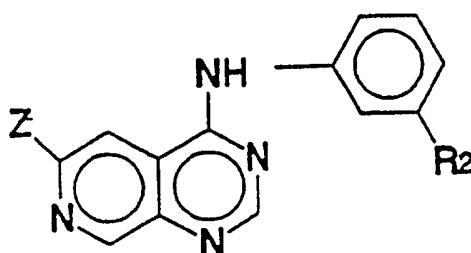
Dále jsou uvedeny které přednostní struktury



Př.č.	Z
4	- fluor
6	- NH ₂
7	- NHCH ₃
8	- N (CH ₃) ₂



Př.č.	Z	R ₂
22	NH ₂	-NO ₂
27	NH ₂	Br



Př.č.	Z	R ₂
59	- OCH ₃	Br
60	- NH CH ₃	Br
61	- N(CH ₃) ₂	Br

Vynález je dále ilustrován v příkladech provedení zaměřených na chemickou syntézu nárokových sloučenin. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Všechny díly uváděné v příkladech jsou díly hmotnostní, pokud není uvedeno jinak.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Methansulfonát 4-anilinopyrido[3,2-d]pyrimidinu

3H-Pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-on

Roztok 6-chlor-3-nitropikolinamidu (2,00 g, 9,91 mmol) ve směsi ethylacetátu a methanolu (1 : 1, 100 ml) se 6 dní hydrogenuje za přítomnosti 5% palladia na uhlíku (0,40 g) a tlaku 412,2 kPa, přičemž se k reakční směsi po 2 a 4 dnech přidá čerstvý katalyzátor. Poté se katalyzátor odstraní filtrací a získaný roztok se zkoncentruje do sucha. Získá se 3-aminopikolinamid ve formě oranžového oleje, kterého se použije přímo v následujícím stupni. Tento surový produkt se za míchání s triethylorthoformiátem (50 ml) 42 hodin zahřívá ke zpětnému toku, přičemž se vyloučí zlatohnědá sraženina. Výsledná směs se ochladí a pevná látka se oddělí filtrací, důkladně promyje petroletherem a vysuší za vakua. Získá se 3H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-on (1,27 g, 87 %) o teplotě tání 343 až 345°C [Price, C. C. a Curtin, D. Y., v J. Amer. Chem. Soc. 68, 914, 1946 uvádějí teplotu tání 346 až 347°C].

4-Chlorpyrido[3,2-d]pyrimidin

Suspenze pyrimidinonu získaného podle předchozího odstavce (1,00 g, 6,80 mmol) v oxychloridu fosforečném (30 ml) se 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a poté za sníženého tlaku zkoncentruje do sucha. Zbytek se rozdělí mezi dichlor-methan a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Zpracováním organické vrstvy se získá 4-chlorpyrido[3,2-d]pyrimidin (0,97 g, 86 %) ve formě zlatohnědé pevné látky o teplotě tání 335°C (za rozkladu), které se použije bez další identifikace.

Methansulfonát 4-anilinopyrido[3,2-d]pyrimidinu

Roztok 4-chlorpyrido[3,2-d]pyrimidinu (84 mg, 0,5 mmol), anilinu (56 mg, 0,6 mmol) a triethylaminu (62 mg, 0,6 mmol) v ethanolu (2 ml) se 2 hodiny za míchání pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku. Surová reakční směs se přečistí preparativní chromatografií na tenkých deskách se silikagelem za použití 3% methanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Hlavní pás se extrahuje a extrakt se za sníženého tlaku odpaří do sucha. Pevný zbytek se rozpustí v acetonu (5 ml), acetonový roztok se přefiltruje a za víření se k němu pomalu přidá methansulfonová kyselina (32 μ l, 0,5 mmol). Vyloučená sraženina se shromáždí vakuovou filtrací, promyje acetonem a vysuší ve vakuové sušárně. Získá se methansulfonát 4-anilinopyrido[3,2-d]pyrimidinu (91 mg, 57 %) ve formě matně žlutých jehliček.

^1H NMR (DMSO): δ 11,75 (1H, slbrs), 9,11 (1H, dd, $J = 1,5, 4,3$ Hz), 8,97 (1H, s), 8,32 (1H, dd, $J = 1,5, 4,3$ Hz), 8,97 (1H, s), 8,32 (1H, dd, $J = 1,5, 8,4$ Hz), 8,12 (1H, dd, $J = 4,3, 8,5$ 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).

P ř í k l a d 2

4-Benzylaminopyrido[3,2-d]pyridimidin

Roztok čerstvě připraveného 4-chlorpyrido[3,2-d]pyrimidinu (0,10 g, 0,60 mmol, vyrobeného podle předchozího příkladu) a benzylaminu (0,13 ml, 1,20 mmol) v propan-2-olu (15 ml), který obsahuje stopové množství koncentrované kyseliny chlorovodíkové, se 30 minut zahřívá na 50°C a zkoncentruje do sucha. Zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát, organická vrstva se zpracuje a podrobí chromatografii na silikagelu. Ethylacetátem se eluuje přední frakce, zatímco směsí methanolu a ethylacetátu v poměru 1 : 9 se eluuje

4-(benzylamino)pyrido[3,2-d]pyrimidin (0,11 g, 77 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,67 (1H, s), 6,50 (1H, dd, $J = 4,3, 1,5$ Hz), 8,10 (1H, dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz), 7,55 (1H, brs), 7,41 - 7,29 (5H, m), 4,86 (2H, d, $J = 5,9$ Hz).

P ř í k l a d 3

4-(3-Bromanilino)pyrido[3,2-d]pyrimidin

Reakcí 4-chlorpyrido[3,2-d]pyrimidinu (vyrobeného podle předchozího příkladu) s 3-bromanilinem v propan-2-olu obsahujícím stopové množství kyseliny chlorovodíkové během 30 minut při 50°C a následnou chromatografií na silikagelu se získá 4-(3-bromfenyl)aminopyrido[3,2-d]pyrimidin (výtěžek 87 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,19 (1H, brs), 8,83 (1H, s), 8,80 (1H, dd, $J = 4,3, 1,5$ Hz), 8,29 (1H, brs), 8,19 (1H, dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz), 8,29 (1H, brs), 8,19 (1H, dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz), 7,83 (1H, m), 7,76 (1H, dd, $J = 8,5, 4,3$ Hz), 7,29 - 7,27 (2H, m).

P ř í k l a d 4

4-(3-Bromanilino)-6-fluorpyrido[3,2-d]pyrimidin

2-Kyano-6-fluor-3-nitropyridin

Směs 6-chlor-2-kyano-3-nitropyridinu [Colbry, N. L.; Elslager, E. F.; Werbel, L. M.; J. Het. Chem., 1984, 21, 1521-1525] (10,0 g, 0,054 mol) a fluoridu draselného (9,48 g, 0,163 mol) v acetonitrilu (200 ml) se 18 hodin za míchání zahřívá ke zpětnému toku a nalije do vody. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou a zpracuje. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití

ethylacetátu a petroletheru v poměru 3 : 7, jako elučního činidla. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se 2-kyano-6-fluor-3-nitropyridin (7,2 g, 79 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,79 (1H, dd, $J = 9,0, 6,0$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz).

6-Fluor-3-nitropyridin-2-karboxamid

Roztok 2-kyano-6-fluor-3-nitropyridinu (1,40 g, 8,39 mmol) v 90% kyselině sírové (30 ml) se 90 minut zahřívá na 70°C, poté ochladí a nalije na led a zalkalizuje koncentrovaným roztokem amoniaku. Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem a extrakt se zpracuje. Získá se 6-fluor-3-nitropyridin-2-karboxamid (0,94 g, 61 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,70 (1H, dd, $J = 8,9, 6,5$ Hz), 8,30, 8,03 (1H, 1H, brs), 7,62 (1H, dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz).

6-Fluor-3H-pyrido[3,2-d]pyrimid-4-on

Roztok 6-fluor-3-nitropyridin-2-karboxamidu (1,5 g, 8,10 mmol) v ethylacetátu (80 ml) se hydrogenuje 2 hodiny za přítomnosti 5% palladia na uhlíku (0,30 g) a tlaku 412,2 kPa. Poté se odfiltruje katalyzátor a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytku, surového 3-amino-6-fluor-pyridin-2-karboxamidu, se použije přímo v následujícím stupni. K této látce se přidá triethylorthoformiát (60 ml) a výsledná směs se 18 hodin za intenzivního míchání zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a zředí stejným objemem petroletheru. Vyloučená sraženina se shromáždí filtrací a dobře promyje petroletherem. Získá se 6-fluor-3H-pyrido[3,2-d]pyrimid-4-on (1,26 g, 84 %).

^1H NMR (DMSO): δ 12,72 (1H, brs), 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)-6-fluorpyrido[3,2-d]pyrimidin

Suspenze 6-fluor-3H-pyrido[3,2-d]pyrimid-4-onu (0,20 g, 1,21 mmol) v oxychloridu fosforečném (30 ml) se za míchání zahřívá ke zpětnému toku, dokud nevznikne homogenní směs (2 hodiny) a poté ještě 1 hodinu. Přebytek oxychloridu fosforečného se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný. Organická vrstva se zpracuje a získá se surový 4-chlor-6-fluorpyrido[3,2-d]pyrimidin (100 %) ve formě nestálé bílé pevné látky, které se použije přímo v následujícím stupni.

Roztok 4-chlor-6-fluorpyrido[3,2-d]pyrimidinu (0,20 g, 1,1 mmol) a 3-bromanilinu (0,12 ml, 2,18 mmol) v propan-2-olu (20 ml), který obsahuje koncentrovanou kyselinu chlorovodíkovou (1 kapku), se 15 minut zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a nalije do vody. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se zpracuje a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petrol-etheru v poměru 1 : 2, jako elučního činidla a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Získá se 4-(3-bromanilino)-6-fluorpyrido[3,2-d]pyrimidin (0,18 g, 52 %).
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,82 (1H, s), 8,65 (1H, brs), 8,31 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 8,27 (1H, brs), 7,77 (1H, m), 7,41 (1H, dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz), 7,29 (2H, brs).

P ř í k l a d 5

4-(3-Bromanilino)-6-chlorpyrido[3,2-d]pyrimidin

6-chlor-3-nitropikolinamid

Roztok 6-chlor-3-nitropikolinonitrilu (1,00 g, 4,45 mmol) v 90% kyselině sírové (15 ml) se 3,5 hodiny zahřívá na

70°C a poté nalije do směsi ledu a vody. Vodná směs se extrahuje čtyřikrát ethylacetátem a spojené organické extrakty se zpracují. Získá se 6-chlor-3-nitrokopikolinamid (0,80 g, 73 %).

^1H NMR (DMSO): δ 8,55 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,31, 8,04 (1H, 1H, 2 hrs), 7,93 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

6-chlor-3H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-on

Roztok 6-chlor-3-nitropikolinamidu (0,30 g, 1,49 mmol) v ethylacetátu (30 ml) se 20 minut hydrogenuje za tlaku 412,2 kPa a za přítomnosti 5% palladia na uhlíku (0,10 g). Poté se filtrací odstraní katalyzátor a filtrát se zkoncentruje do sucha. Získá se 3-amino-6-chlorpikolinamid ve formě žlutého oleje, kterého se použije přímo v následujícím stupni. 3-amino-6-chlorpikolinamid se rozpustí v triethylorthoformiátu (30 ml) a vzniklá směs se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a přidá se k ní petrol-ether (30 ml). Vysrážený 6-chlor-3H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-on (0,27 g, 99 %) se odfiltruje a vysuší ve vakuové sušárně.

4-(3-Bromanilino)-6-chlorpyrido[3,2-d]pyrimidin

Suspenze chinazonu získaného podle předchozího odstavce (0,20 g, 1,10 mmol) v oxychloridu fosforečném (30 ml) se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a poté zkoncentruje do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se zpracuje, čímž se získá 4,6-dichlorpyrido[3,2-d]pyrimidin (0,16 g, 73 %) ve formě zlatohnědé pevné látky, které se použije přímo v následujícím stupni. Roztok surového dichlorpyridopyrimidinu (0,16 g, 0,80 mmol) a 3-bromanilinu (0,17 ml, 1,60 mmol) v propan-2-olu (25 ml), který obsahuje stopové množství koncentrované kyseliny

chlorovodíkové, se 30 minut zahřívá na 50°C, ochladí a nalije do nasyceného hydrogenuhlíčitanu sodného. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem a extrakt se zpracuje. Zbytek se chromatografuje na silikagelu, kdy se za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 4, jako elučního činidla, získá 3-bromanilin a za použití směsi ethylacetátu v petroletheru v poměru 1 : 1, jako elučního činidla, se získá 4-(3-bromanilino)-6-chlorpyrido[3,2-d]pyrimidin (0,17 g, 63 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,90 (1H, brs), 8,84 (1H, s), 8,30 (1H, dd, $J = 1,2, 2,0$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,8 - 7,78 (1H, m), 7,73 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,32 - 7,29 (2H, m).

P ř í k l a d 6

4-(3-Bromanilino)-6-aminopyrido[3,2-d]pyrimidin

4-(3-bromanilino)-6-fluorpyrido[3,2-d]pyrimidin (0,12 g, 0,38 mmol) (viz předchozí příklad) se v tlakové nádobě při 100°C nechá 18 hodin reagovat s nasyceným roztokem amoniaku v ethanolu. Získá se 6-amino-4-(3-bromanilino)pyrido[3,2-d]pyrimidin (87 mg, 72 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,76 (1H, brs), 8,64 (1H, s), 8,23 (1H, brs), 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, brs).

P ř í k l a d 7

4-(3-Bromanilino)-6-methylaminopyrido[3,2-d]pyrimidin

4-(3-bromanilino)-6-fluorpyrido[3,2-d]pyrimidin (50 mg, 0,16 mmol) (viz předchozí příklad) se v tlakové nádobě při 100°C nechá 18 hodin reagovat s hydrochloridem methylaminu (32 mg, 0,47 mmol) a triethylaminem

(70 μ l, 0,55 mmol) v ethanolu (10 ml). Získá se 6-methyl-amino-4-(3-bromanilino)pyrido[3,2-d]pyrimidin (43 mg, 81 %). ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,81 (1H, brs), 8,61 (1H, s), 8,19 (1H, $J = 1,8$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,83 (1, dt, $J_d = 7,7$ 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).

P ř í k l a d 8

4-(3-Bromanilino)-6-dimethylaminopyrido[3,2-d]pyrimidin

Směs 4-(3-bromanilino)-6-fluorpyrido[3,2-d]pyrimidinu (0,15 g, 0,47 mmol) (viz předchozí příklad), hydrochloridu dimethylaminu (0,11 g, 1,41 mmol) a triethylaminu (0,23 ml, 1,64 mmol) v ethanolu (15 ml) se 18 hodin v tlakové nádobě zahřívá na 100°C. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se zpracuje a zbytek se chromatografuje na silikagelu. Za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1, jako elučního činidla, se získá přední frakce zatímco za použití ethylacetátu, jako elučního činidla, se získá 4-(3-bromanilino)-6-dimethylaminopyrido[3,2-d]pyrimidin (0,14 g, 86 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,72 (1H, brs), 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).

P ř í k l a d 9

4-(3-Bromanilino)-6-methoxypyrido[3,2-d]pyrimidin

4-(3-Bromanilino)-6-fluorpyrido[3,2-d]pyrimidin (viz výše) (0,11 g, 0,34 mmol) se přidá k roztoku methoxidu sodného (připraveného přidavkem kovového sodíku (31 mg,

1,38 mmol) k suchému methanolu (15 ml)). Vzniklá směs se 3 hodiny v tlakové nádobě zahřívá na 90°C a výsledný roztok se zkoncentruje dosucha. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se zpracuje, čímž se získá 4-(3-brom-fenyl)amino-6-methoxypyrido[3,2-d]pyrimidin (92 mg, 82 %).
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,73 (1H, s) 8,66 (1H, brs), 8,18 (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).

P ř í k l a d 1 0

4-Anilinopyrido[4,3-d]pyrimidin

4-(N-terc.butoxykarbonylamino)pyridin

Ke směsi 4-aminopyridinu (2 g, 21,24 mmol), hydroxidu draselného (3,57 g, 63,72 mmol), vody (10 ml) a 2-methyl-2-propanolu (4 ml) na ledu se přidá diterc.butyl-dikarbonát (6,95 g, 31,87 mmol). Vzniklý dvoufázový roztok se míchá 1 týden při 25°C, načež se k němu přidá voda (20 ml). Vzniklý roztok se extrahuje 1 x dichlormethanem a 2x ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 4-(N-terc.butoxykarbonylamino)pyridin (4,08 g, 99 %).

^1H 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-terc.butoxykarbonylamino)nikotinová kyselina

Roztok n-butyllithia (2,18M, 24 ml, 52,51 mmol) se pomalu přidá k roztoku 4-(N-terc.butoxykarbonylamino)pyridinu (4,08 g, 21 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml) míchanému pod atmosférou dusíku při -78°C. Vzniklý roztok se nechá ohřát na 0°C, 3 hodiny míchá, poté ochladí znovu na -78°C a nalije do etheru (100 ml), který obsahuje suchý led.

Reakční roztok se za stálého míchání zahřeje na teplotu místnosti a přidá se k němu voda. Vodná směs se neutralizuje kyselinovou octovou. Vyloučená pevná látka se shromáždí vakuovou filtrací a vysuší ve vakuové sušárně. Získá se 4-(N-terc.butoxykarbonylamino)nikotinová kyselina (2,72 g, 54 %) ve formě hnědé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 11,75 (1H, brs), 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-Aminonikotinová kyselina

Směs 4-(N-terc.butoxykarbonylamino)nikotinové kyseliny (2,72 g, 11,4 mmol), trifluoroctové kyseliny (10 ml) a dichlormethanu (20 ml) se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Těkavé látky se odsadí za sníženého tlaku a surová 4-aminonikotinová kyselina se použije přímo pro následující reakci.

3H-Pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-on

Surová 4-aminonikotinová kyselina (2,72 g, 11,4 mmol) ve formamidu (20 ml) se 12 hodin zahřívá na 170 °C. Těkavé látky se oddestilují za sníženého tlaku (1 Pa). Pevný zbytek se přečistí střednětlakou kapalinovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití 10% methanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-on (780 mg, 47 %) ve formě bělavé žluté pevné látky. ^1H NMR (DMSO): δ 12,64 (1H, brs), 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-Pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-thion

Sulfid fosforečný (2,59 g, 5,83 mmol) se přidá k roztoku 3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-onu (780 mg, 5,3 mmol) v pyridinu (5 ml). Vzniklá směs se 5 hodin zahřívá ke

zpětnému toku a ochladí, přičemž se vyloučí sraženina. Supernatant se dekantuje, oddělená pevná látka se suspenduje ve vodě (20 ml) a vodná suspenze se přefiltruje, čímž se získá 3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-thion (676 mg, 78 %) ve formě černé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 14,53 (1H, brs), 9,65 (1H, s), 8,84 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 8,32 (1H, s), 7,64 (1H, dm $J = 8,0$ Hz).

4-Methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-thionu (676 mg, 4,14 mmol), triethylaminu (1,4 ml, 10,31 mmol), dimethylsulfoxidu (4 ml) a jodmethanu (0,48 ml, 7,72 mmol) se 12 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá na 25°C. Reakční směs se nalije do vody a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Získá se 4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidin (1,15 g, v kvantitativním výtěžku) ve formě hnědé pevné látky.

^1H 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-Anilinopyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (174 mg, 0,97 mmol) a anilinu (186,2 mg, 1,99 mmol) v ethanolu (2 ml) se 12 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku a poté ochladí na 0°C. Vyloučená pevná látka se odfiltruje. Získá se 4-anilinopyrido[4,3-d]pyrimidin (34,5 mg, 16 %).

^1H NMR (DMSO): δ 10,29 (1H, brs), 9,86 (1H, s), 8,82 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 8,72 (1H, s), 7,85 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,45 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,23 (1H, t, $J = 7,3$ Hz).

P ř í k l a d 1 1

4-(3-Bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (171 mg, 0,96 mmol) (viz předchozí příklad) a 3-bromanilinu (1 ml) se 2 hodiny zahřívá na 100°C a poté ochladí. Vysrážená pevná látka se shromáždí vakuovou filtrací a překrystaluje z ethanolu. Získá se 4-(3-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (30 mg, 10 %).

¹H 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).

P ř í k l a d 1 2

4-(3-bromanilino)-7-fluorpyrido[4,3-d]pyrimidin

3-Kyano-4,6-diaminopyridin

Surový 2-brom-3-kyano-4,6-diaminopyridin [W. J. Middleton, US patent č. 2 790 806, 30. dubna 1957, DuPont; Chem. Abstr. 51:P14829 (1957), viz také následující příklad] (15,1 g, 0,071 mol) ve směsi tetrahydrofuranu a methanolu (200 ml, 2 : 1), která obsahuje octan draselný (7,0 g, 0,071 mol) a 5% palladium na uhlíku (4 g) se 7 dní hydrogenuje za tlaku 377,85 kPa při teplotě 20°C. Reakční směs se přefiltruje přes celit, filtrát se promyje tetrahydrofuranem a methanolem a odstraní se rozpouštědlo. Získaná pevná látka se rozpustí ve zředěné kyselině chlorovodíkové a vodě. Koncentrovaným hydroxidem sodným se pH roztoku nastaví na 10 a vzniklá směs se ochladí. Získá se 3-kyano-4,6-diaminopyridin (6,58 g, 69 %) ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 197 až 198°C [Metzger, R.,

Oberdorfer, J., Schwager, C., Thielecke, W., Boldt, P., Liebigs Ann. Chem., 1980, 946 až 953 uvádějí teplotu tání (po překrystalování z benzenu)] 205°C. Zbylý matečný louh se extrahuje ethylacetátem (4 x 200 ml), čímž se získá další produkt (2,12 g, 22 %).

^1H NMR (DMSO): δ 7,91 (1H, s), 6,26, 6,24 (2H, 2H, brs), 5,63 (1H, s).

4,6-Diamino-3-pyridylkarboxamid

3-Kyano-4,6-diaminopyridin (4,30 g, 0,032 mol) se přidá k 90% kyselině sírové (25 ml). Vzniklá směs se míchá 3 hodiny při 60 až 70°C a vzniklý roztok se přidá k chladnému koncentrovanému (40%) roztoku hydroxidu sodného, přičemž se získá směs 4,6-diamino-3-pyridylkarboxamidu a anorganických solí. Vzorek o analytické čistotě se získá chromatografií na oxidu hlinitém za použití 10 až 50% methanolu v chloroformu, jako elučního činidla, ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 8,15 (1H, s), 6,91 (2H, brs), 7,7 - 6,3 (2H, brm), 5,78 (2H, brs), 5,56 (1H, s)

7-Amino-4-oxo-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin

Surový 4,6-diamino-3-pyridylkarboxamid (9,2 g) se 1,5 dne zahřívá v přečištěném triethoxymethanu (destilovaný za přítomnosti sodíku, 60 ml) na 170°C. Rozpouštědlo se poté odstraní a zbytek se rozpustí v horkém 2M hydroxidu sodného, vzniklý roztok se přefiltruje, neutralizuje koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a ochladí. Získá se 7-amino-4-oxo-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin (3,57 g, 69 % vzhledem k nitrilu) ve formě světle hnědé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 11,79 (1H, brs), 8,74 (1H, s), 7,97 (1H, s), 6,76 (2H, brs), 6,38 (1H, s).

7-Fluor-4-oxo-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin

Roztok 7-amino-4-oxo-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidinu (1,00 g, 6,17 mmol) v 60% kyselině fluoroborité (25 ml) se při 0°C smísí s pevným dusitanem sodným (0,85 g, 12,3 mmol), který se přidává po částech během dvou hodin. Vzniklá směs se míchá při 0°C další 1 hodinu a 30 minut při 20°C. Výsledná směs se ochladí ledem, neutralizuje nasyceným vodným uhličitánem sodným a extrahuje ethylacetátem (4 x 100 ml). Extrakt se promyje vodou a přefiltruje přes silikagel za použití ethylacetátu. Získá se 7-fluor-4-oxo-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin (0,48 g, 47 %) v formě krémově zbarvené pevné látky.

¹H NMR (DMSO): δ 12,69 (1H, brs), 9,01 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,34 (1H, s)

4-(3-Bromanilino)-7-fluorpyrido[4,3-d]pyrimidin

Suspenze 7-fluor-4-oxo-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidinu (0,23 g, 1,39 mmol) v oxychloridu fosforečném (10 ml) se 3,5 hodiny za míchání zahřívá ke zpětnému toku a poté za vakua zkoncentruje. Olejovitý zbytek se ochladí ledem a zředí dichlormethanem (100 ml), nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (40 ml) a ledem. Výsledná směs se míchá 2 hodiny při 20°C. Oddělí se dichlormethanový extrakt a vodná vrstva se dále extrahuje dichlormethanem (2 x 100 ml). Poté se extrakty spojí, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Získá se surový 4-chlor-7-fluorpyrido[4,3-d]pyrimidin. K této látce se přidá 3-bromanilin (1,26 g, 7,35 mmol), hydrochlorid 3-bromanilinu (20 mg) a suchý isopropylalkohol (5 ml). Vzniklý roztok se zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž se odstraní dichlormethan. Zbytek se míchá 1 hodinu při 20°C. Po přidavku zředěného hydrogenuhlíčitane sodného a vody vykrystaluje produkt. Vytvořená suspenze se přefiltruje a odfiltrovaný produkt se promyje vodou a dichlormethanem.

Získá se čistý 4-(3-bromanilino)-7-fluorpyrido[4,3-d]pyrimidin (297 mg, 67 %) ve formě krémově zabarvené pevné látky. ^1H NMR (DMSO): δ 10,38 (1H, brs), 9,59 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, m), 7,38 (3H, m).

P ř í k l a d 1 3

7-Amino-4-anilinopyrido[4.3-d]pyrimidin

4,6-Diamino-2-brom-3-kyanopyridin

Směsí malononitrilu (16,3 g, 0,247 mol) a toluenu (400 ml) se při 0°C nechá 2 hodiny probublávat bromovodík, přičemž se vyloučí světle žlutá sraženina. Reakční směs se poté 2 hodiny zahřívá na 100°C, což je doprovázeno vývojem velkého množství plynu. Po ochlazení na teplotu místnosti se žlutá pevná látka izoluje vakuovou filtrací, promyje toluenem a vysuší na vzduchu. Oddělená pevná látka (25,96 g) se smísí s vodou (500 ml). Hodnota pH vodné suspenze se koncentrovaným hydroxidem amonným (asi 15 ml) nastaví na 9 až 10. Výsledná směs se poté míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a přefiltruje. Surový produkt se překrystaluje z ethanolu. Vzniklá žlutá pevná látka se vysuší při 60°C ve vakuové sušárně. Získá se 4,6-diamino-2-brom-3-kyanopyridin (12,95 g, 49 %).

^1H NMR (DMSO): δ 6,67 (2H, brs), 6,55 (2H, brs), 5,59 (1H, s)

2,4-Diamino-5-kyanopyridiniumacetát

4,6-Diamino-2-brom-3-kyanopyridin (12,77 g, 60 mmol) ve směsi tetrahydrofuranu a methanolu v poměru 2 : 1 (240 ml), která obsahuje octan draselný (5,9 g, 60 mmol) a 20% palladium na uhlíku (0,5 g), se 4 hodiny hydrogenuje při 123,66 kPa a 25°C. Reakční směs se přefiltruje přes celit a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaná

pevná látka (11,15 g) se míchá s tetrahydrofuranem (100 ml) 20 minut při teplotě místnosti. Vzniklá směs se přefiltruje a filtrát se odpaří do sucha, čímž se získá požadovaný produkt. Tento produkt se vysuší ve vakuové sušárně a shromáždí se 2,4-diamino-5-kyanopyridiniumacetát (10,65 g, 92 %) ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 7,90 (1H, s), 6,26 (4H, brs), 5,62 (1H, s), 1,90 (3H, s).

7-Amino-4-thiono-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 2,4-diamino-5-kyanopyridiniumacetátu (0,199 g, 1,0 mmol), triethylorthoformiátu (1,95 ml) a acetanhydridu (1,95 ml) pod atmosférou dusíku se za míchání 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Ze směsi se oddestiluje rozpouštědlo a zbytek se rozpustí v methanolu (10 ml), který obsahuje methoxid sodný (0,81 g, 15 mmol). Výslednou směsí se asi 5 minut nechá probublávat sirovodík. Poté se směs přes noc zahřívá ke zpětnému toku a oddestiluje se rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v horké vodě a vodný roztok se vaří za přítomnosti aktivního uhlí a přefiltruje. Filtrát se za horka neutralizuje kyselinou octovou, aby se vyloučila žlutá pevná látka. Výsledná suspenze se ochladí, pevná látka se shromáždí vakuovou filtrací a vysuší přes noc ve vakuové sušárně. Izoluje se 7-amino-4-thiono-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin (84 mg, 51 %) ve formě světle žluté pevné látky.

^1H 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), 6,62 (2H, brs), 6,43 (1H, s)

7-Amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidin

Triethylamin (6 ml, 43 mmol) se za míchání pod atmosférou dusíku při 25°C přidá k roztoku 7-amino-4-thiono-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidinu (0,77 g, 4,3 mmol) v di-

methylsulfoxidu (7 ml). Po vzniku dvou fází se směs míchá 20 minut a přidá se k ní methyljodid (0,26 ml, 4,2 mmol). Po 2 hodinách se reakční směs nalije do míchané směsi ledu a vody. Okamžitě se vytvoří pevná látka. Vzniklá suspenze se ochladí na 0°C a pevná látka se shromáždí vakuovou filtrací a vysuší ve vakuové sušárně. Získá se 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidin (0,564 g, 68 %).

^1H NMR (DMSO): δ 8,98 (1H, s), 8,71 (1H, s), 6,94 (2H, brs), 6,49 (1H, s), 2,63 (3H, s).

7-Amino-4-anilinopyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (0,136 g, 0,7 mmol) a anilinu (0,5 ml, 5,5 mmol) se 2 hodiny při 180°C pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se ochladí na 25°C, přičemž se vysráží. Pevná látka se shromáždí vakuovou filtrací, překrystaluje z isopropylalkoholu a přes noc vysuší ve vakuové sušárně. Získá se 7-amino-4-anilinopyrido[4,3-d]pyrimidin (84 mg, 51 %) ve formě světle žluté pevné látky.

^1H 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), 6,61 (2H, brs), 6,43 (1H, s).

P ř í k l a d 1 4

7-Amino-4-(3-hydroxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (299 mg, 1,56 mmol) a 3-aminofenolu (1,60 g, 14,7 mmol) se míchá 15 minut při 160°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 9% methanolu v dichlormetanu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(3-hydroxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (108 mg, 18 %) ve formě světle oranžové pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,69 (1H, brs), 9,44 (1H, brs), 9,33 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,37 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,21 (1H, brd, $J = 8,4$ Hz), 7,14 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 6,59 (2H, brs), 6,53 (1H, ddd, $J = 7,9, 2,2, 0,8$ Hz), 6,43 (1H, s)

P ř í k l a d 1 5

7-Amino-4-(3-methoxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (226 mg, 1,18 mmol) (vyrobeného podle výše uvedeného příkladu) a m-anisidinu (1,00 ml, 8,90 mmol) se 1,5 hodiny pod atmosférou dusíku zahřívá na 190°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 5 až 7% ethanolu v ethylacetátu. Získá se 7-amino-4-(3-methoxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (136 mg, 43 %) ve formě světle hnědé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,78 (1H, brs), 9,34 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,50 (1H, brs), 7,44 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,28 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 6,71 (1H, dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz), 6,61 (2H, brs), 6,45 (1H, s), 3,77 (3H, s)

P ř í k l a d 1 6

7-Amino-4-(2-methoxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (227 mg, 1,18 mmol) a o-anisidinu (1,00 ml, 8,87 mmol) se pod atmosférou dusíku 2,5 hodiny míchá při 180°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 5% ethanolu v ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(2-methoxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (147 mg, 47 %) ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,44 (1H, brs), 9,25 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,54 (1H, dd, $J = 7,7, 1,4$ Hz), 7,24 (1H, ddd, $J = 8,1, 7,4,$

1,5 Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz), 6,98 (1H, dt, $J_d = 1,3$ Hz, $J_t = 7,5$ Hz), 6,52 (2H, brs), 6,41 (1H, s), 3,79 (3H, s)

P ř í k l a d 1 7

7-Amino-4-(3-aminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (307 mg, 1,60 mmol) (viz výše uvedený příklad) a 3-nitroanilin (2,00 g, 14,5 mmol) se 1,5 hodiny míchá při 200°C. Surový produkt se suspenduje ve směsi methanolu a tetrahydrofuranu v poměru 4 : 1 (250 ml). Vzniklá suspenze se za přítomnosti 5% palladia na uhlíku (2 g) 24 hodin hydrogenuje za tlaku 412,2 kPa a při teplotě 20°C. Reakční roztok se přefiltruje přes celit, filtrát se promyje důkladně horkým methanolem a poté absorbuje v oxidu hlinitém a na oxidu hlinitém chromatografuje za použití 4 až 8% ethanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(3-aminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (66 mg, 16 %) ve formě zelené pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,57 (1H, brs), 9,30 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,04 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,99 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 6,88 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 6,55 (2H, brs), 6,40 (1H, s), 6,34 (1H, dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz), 5,10 (2H, brs).

P ř í k l a d 1 8

7-Amino-4-(4-aminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

7-Amino-4-(4-acetamidoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (138 mg, 0,72 mmol) a 4-aminoacetanilidu (1,50 g, 10,0 mmol) se 1 hodinu míchá pod atmosférou dusíku při 200°C. Vzniklý

produkt se chromatografuje na oxidu hlinitém za použití 8 až 10% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(4-acetamidoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (110 mg, 52 %) ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,94, 9,79 (1H, 1H, 2 brs), 9,31 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,69 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,57 (2H, brs), 6,43 (1H, s), 2,05 (3H, s).

7-Amino-4-(4-aminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Roztok 7-amino-4-(4-acetamidoanilino)pyrido[4,3-d]-pyrimidinu (0,30 g, 1,02 mmol) ve vodném hydroxidu sodném (2M, 10 ml) a methanolu (10 ml) se 7 hodin míchá při 100°C. Výsledný produkt se chromatografuje na oxidu hlinitém za použití 3 až 4% ethanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(4-aminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (86 mg, 33 %) ve formě oranžové pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,58 (1H, brs), 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, brs), 6,39 (1H, s), 5,00 (2H, brs).

P ř í k l a d 1 9

7-Amino-4-(3-dimethylaminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (245 mg, 1,28 mmol) (viz výše uvedený příklad) a N,N-dimethyl-1,3-fenylendiaminu (1,60 g, 11,8 mmol) se pod atmosférou dusíku míchá 1 hodinu při 190°C. Výsledný produkt se chromatografuje (dvakrát) na oxidu hlinitém za použití 3% ethanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(3-dimethylaminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (113 mg, 32 %) ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,66 (1H, brs), 9,33 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,22 (1H, brd, $J = 7,8$ Hz), 7,16 (2H, m), 6,57 (2H, brs),

6,51 (1H, ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,2$ Hz), 6,42 (1H, s), 2,91 (6H, s).

P ř í k l a d 2 0

7-Amino-4-(4-dimethylaminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (256 mg, 1,33 mmol) a N,N-dimethyl-1,4-fenylendiaminu (1,95 g, 14,4 mmol) se míchá 20 minut pod atmosférou dusíku při teplotě 190°C. Výsledný produkt se chromatografuje na oxidu hlinitém za použití 3 až 7% ethanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(4-dimethylaminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (198 mg, 53 %) ve formě oranžové pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,67 (1H, brs), 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 (2H, brs), 6,39 (1H, s), 2,89 (6H, s).

P ř í k l a d 2 1

7-Amino-4-(2-nitroanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (220 mg, 1,15 mmol) a 2-nitroanilinu (2,00 g, 14,5 mmol) se zahřeje na 100°C, načež se ke vzniklému horkému míchanému roztoku přidá přebytek suchého plynného chlorovodíku.

Výsledná směs se míchá 20 minut při 160°C. Vzniklý produkt se neutralizuje přebytkem hydrogenuhličitanu sodného, rozpustí ve směsi methanolu a chloroformu. Organický roztok se odpaří se silikagelem a chromatografuje na silikagelu za použití 2 až 4% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(2-nitroanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (108 mg, 33 %) ve formě žlutohnědé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 10,40 (1H, brs), 9,24 (1H, brs), 8,20 (1H,

brs), 8,12 (1H, brs), 8,01 (2H, brs), 7,75 (1H, brs), 6,70 (2H, brs), 6,43 (1H, brs).

P ř í k l a d 2 2

7-Amino-4-(3-nitroanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (127 mg, 0,66 mmol) (viz výše uvedený příklad) a 3-nitroanilinu (1,70 mg, 12,3 mmol) se 1,5 hodiny míchá pod atmosférou dusíku při 200°C. Výsledný produkt se chromatografuje na oxidu hlinitém za použití 5 až 20% ethanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(3-nitroanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (81 mg, 39 %) ve formě hnědé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 10,17 (1H, brs), 9,37 (1H, s), 8,87 (1H, brs), 8,48 (1H, s), 8,33 (1H, brd, $J = 7,5$ Hz), 7,95 (1H, ddd, $J = 8,2, 2,1, 1,0$ Hz), 7,67 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 6,70 (2H, brs), 6,47 (1H, s)

P ř í k l a d 2 3

7-Amino-4-(3-fluoranilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4m,3-d]pyrimidinu (215 mg, 1,12 mmol) a 3-fluoranilinu (1,16 g, 10,4 mmol) se 30 minut míchá při 160°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 6 až 7% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(3-fluoranilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (185 mg, 65 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,94 (1H, brs), 9,36 (1H, s), 8,46 (1H, s), 7,91 (1H, brd, $J = 11,9$ Hz), 7,63 (1H, brd, $J = 8,1$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 15,7, 7,7$ Hz), 6,93 (1H, dt, $J_t = 8,5$ Hz, $J_d = 2,4$ Hz), 6,68 (2H, brs), 6,38 (1H, s)

P ř í k l a d 2 4

7-Amino-4-(3-chloranilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (208 mg, 1,08 mmol) a 3-chloranilinu (1,21 g, 9,48 mmol) se 20 minut míchá při 150°C. Výsledný produkt se chromatografuje na oxidu hlinitém za použití 5 až 10% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(3-chloranilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (177 mg, 60 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,91 (1H, brs), 9,35 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,08 (1H, brs), 7,79 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 7,40 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,16 (1H, dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz), 6,6á (2H, brs), 6,46 (1H, s)

P ř í k l a d 2 5

7-Amino-4-(3,4-dichloranilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (247 mg, 1,29 mmol) a 3,4-dichloranilinu (1,50 g, 9,26 mmol) se míchá 30 minut při 165°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 7 až 8% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(3,4-dichloranilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (252 mg, 64 %) ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,97 (1H, brs), 9,34 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,29 (1H, brs), 7,86 (1H, brd, $J = 8,6$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,70 (2H, brs), 6,46 (1H, s)

P ř í k l a d 2 6

7-Amino-4-(2-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (198 mg, 1,03 mmol) (viz výše) a 2-bromanilinu (1,00 ml, 9,18 mmol) se 2,5 hodiny míchá pod atmosférou dusíku při 180°C. Výsledný produkt se chromatografuje na oxidu hlinitém za použití 1% ethanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(2-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (108 mg, 33 %) ve formě světle žluté pevné látky.
¹H NMR (DMSO): δ 9,91 (1H, brs), 9,27 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,50 (1H, m), 7,44 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,25 (1H, m), 6,59 (2H, brs), 6,42 (1H, s).

P ř í k l a d 2 7

7-Amino-4-(3-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (167 mg, 0,87 mmol) (viz výše) a 3-bromanilinu (0,75 ml, 7,8 mmol) se míchá 2,5 hodiny pod atmosférou dusíku při 190°C. Reakční směs se ochladí, čímž vznikne sraženina, která se překrystaluje z isopropylalkoholu.
¹H NMR (DMSO): δ 9,91 (1H, brs), 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, brs), 6,45 (1H, s).

P ř í k l a d 2 8

7-Amino-4-(4-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (261 mg, 1,36 mmol) a 4-bromanilinu (1,00 g, 5,81 mmol) se

15 minut míchá pod atmosférou dusíku při 200°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 10 až 15% ethanolu v ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(4-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (200 mg, 46 %) ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,88 (1H, brs), 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, brs), 6,44 (1H, s)

P ř í k l a d 2 9

7-Amino-4-(3-jodanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (72 mg, 0,37 mmol) a 3-jodanilinu (1,25 g, 5,71 mmol) se 30 minut míchá při 160°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 5 až 7% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(3-jodanilino)-pyrido[4,3-d]pyrimidin (83 mg, 61 %) ve formě světle hnědých roset.

^1H NMR (DMSO): δ 9,84 (1H, brs), 9,34 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,30 (1H, brs), 7,90 (1H, dd, $J = 7,9, 0,8$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,18 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 6,66 (2H, brs), 6,46 (1H, s)

P ř í k l a d 3 0

7-Amino-4-(2-trifluormethylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (300 mg, 1,56 mmol), hydrochloridu 2-aminobenzotrifluoridu (1,00 g, 5,06 mmol) a 2-aminobenzotrifluoridu (2,00 g, 12,4 mmol) se 10 minut míchá při 160°C. Výsledný produkt se neutralizuje přebytkem hydrogenuhlčitanu sodného a rozpustí ve směsi methanolu a dichlormethanu. Organický roztok

se odpaří se silikagelem a chromatografuje na silikagelu za použití 6 až 7% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(2-trifluormethylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (194 mg, 41 %) ve formě krémově zbarvené pevné látky o teplotě tání 126 až 130°C (za rozkladu) (po překrystalování ze směsi methanolu, chloroformu a petroletheru).

¹H NMR (DMSO): δ 10,60 (1H, brs), 9,17 (1H, brs), 8,13 (1H, brs), 7,76, 7,69 (1H, 1H, m, m,), 7,45 (2H, m), 6,66 (2H, brs), 6,36 (1H, s)

P ř í k l a d 3 1

7-Amino-4-(3-trifluormethylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (234 mg, 1,22 mmol) (viz výše) a 3-aminobenzotrifluoridu (2,00 ml, 16,0 mmol) se 2 hodiny míchá pod atmosférou dusíku při 190 až 200°C. Výsledný produkt se poté chromatografuje na silikagelu za použití 5 až 10% ethanolu v ethylacetátu, jako elučního činidla a poté na oxidu hlinitém za použití 5 až 7% ethanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(3-trifluormethylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (157 mg, 42 %) ve formě krémově zbarvené pevné látky.

¹H NMR (DMSO): δ 10,04 (1H, 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 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,69 (2H, brs), 6,47 (1H, s)

P ř í k l a d 3 2

7-Amino-4-(4-trifluormethylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (390 mg, 2,03 mmol), hydrochloridu 4-aminobenzotrifluoridu (0,40 g, 2,02 mmol) a 4-aminobenzotrifluoridu (1,61 g, 10,0

mmol) se 2 minuty míchá při 180°C. Výsledný produkt se neutralizuje přebytkem hydrogenuhličitanu sodného a rozpustí ve směsi methanolu a chloroformu. Organický roztok se odpaří na oxidu hlinitém a chromatografuje na oxidu hlinitém za použití 4 až 7% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(4-trifluormethylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (390 mg, 63 %) ve formě krémově zbarvené pevné látky. Další chromatografií na silikagelu za použití 5% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla, se získá produkt v analytické čistotě ve formě světle žlutých jehliček.

^1H NMR (DMSO): δ 10,09 (1H, brs), 9,40 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,13 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,74 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,72 (2H, brs), 6,40 (1H, s)

P ř í k l a d 3 3

4-(3-Bromanilino)-7-methylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-fluor-4-(3-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidinu (74 mg, 0,23 mmol), triethylaminu (7 ml, 50 mmol) a hydrochloridu methylaminu (3,0 g, 44 mmol) v isopropylalkoholu (30 ml) umístěná v ocelové tlakové nádobě (bombě) se 5 hodin míchá při 95°C (olejová lázeň). Vzniklá směs se zkoncentruje za sníženého tlaku, zbytek se zalkalizuje vodným uhličitanem sodným a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené ethylacetátové extrakty se chromatografují na silikagelu za použití 3% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 4-(3-bromanilino)-7-methylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin (50 mg, 65 %) ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,93 (1H, brs), 9,37 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,84 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,34 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,30 (1H, brd, $J = 8,1$ Hz), 7,19 (1H, q, $J = 4,7$ Hz), 6,35 (1H, s), 2,85 (3H, d, $J = 4,8$ Hz)

P ř í k l a d 3 4

4-(3-Bromanilino)-7-dimethylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-fluor-4-(3-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidinu (101 mg, 0,32 mmol), triethylaminu (4,4 ml, 32 mmol) a hydrochloridu dimethylaminu (2,58 g, 32 mmol) v isopropylalkoholu (30 ml) umístěná v ocelové tlakové nádobě (bombě) se 4 hodiny míchá při 100°C (olejová lázeň). Výsledný roztok se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se zalkalizuje vodným uhličitanem sodným a zředí vodou. Vyloučená pevná látka se oddělí filtrací a překrystaluje ze směsi methanolu a chloroformu. Získá se 4-(3-bromanilino)-7-dimethylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin (102 mg, 94 %) ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,93 (1H, brs), 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, brd, $J = 7,8$ Hz), 6,53 (1H, s), 3,16 (6H, s)

P ř í k l a d 3 5

4-[N-(3-Bromfenyl)-N-methylamino]-7-methylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-fluor-4-(3-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidinu (100 mg, 0,31 mmol), triethylaminu (4,4 ml, 32 mmol) a hydrochloridu methylaminu (2,12 g, 32 mmol) v isopropylalkoholu (30 ml) umístěná v ocelové tlakové nádobě (bombě) se 5 hodin míchá při 100°C (olejová lázeň). Výsledná směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se zalkalizuje vodným uhličitanem sodným a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené ethylacetátové extrakty se chromatografují na silikagelu za použití 1 až 2% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 4-[N-(3-bromfenyl)-N-methylamino]-7-methylamino-

pyrido[4,3-d]pyrimidin (23 mg, 21 %) ve formě světle žluté pevné látky.

^1H 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, 0,8 Hz), 7,03 (1H, brq, J = 4,9 Hz), 7,01 (1H, t, J = 1,9 Hz), 6,82 (1H, ddd, J = 7,8, 1,8, 0,9 Hz), 6,25 (1H, s), 3,40 (3H, s), 2,73 (3H, d, J = 4,9 Hz).

P ř í k l a d 3 6

7-Acetylamino-4-(3-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-(3-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidinu (0,154 g, 0,49 mmol), acetanhydridu (0,14 ml, 1,5 mmol), triethylaminu (0,14 ml, 1,0 mmol) a katalytického množství 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu se pod atmosférou dusíku 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží přidávkem ledové vody. Vyloučená tmavá sraženina se shromáždí filtrací přes Büchnerovu nálevku a přečistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě (R_f = 0,25, 7% methanol v chloroformu) a překrystalováním z ethanolu. Získá se 7-acetylamino-4-(3-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (13,5 mg, 7,7 %).

^1H 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)

P ř í k l a d 3 7

4-(3-Bromanilino)-7-methoxypyrido[4,3-d]pyrimidin

Roztok 7-fluor-4-(3-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidinu (100 mg, 0,31 mmol) v 1M roztoku methoxidu sodného v methanolu (30 ml) se za míchání 42 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Výsledná směs se zkoncentruje za sníženého

tlaku, zbytek se zředí vodou a vodná směs se neutralizuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Získá se 7-methoxy-4-(3-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (92 mg, 89 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 10,22 (1H, brs), 9,57 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,86 (1H, brd, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz), 6,96 (1H, s), 4,00 (3H, s).

P ř í k l a d 3 8

4-Benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin

4-Methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidin (160,4 mg, 0,902 mmol) a benzylamin (106,3 mg, 0,992 mmol) v ethanolu (2 ml) se 12 hodin zahřívá na 80°C. Poté se z reakční směsi za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Pevný zbytek se suspenduje v dichlormethanu, suspenze se přefiltruje a oddělená pevná látka se přečistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu za použití 5% methanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 4-benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin (36 mg, 17 %).

^1H 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, $J = 7,0$ 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)

P ř í k l a d 3 9

4-([R]-1-Fenylethylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Ke směsi 4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (85 mg, 0,48 mmol) v ethanolu (2,5 ml) se přikape R-methylbenzylamin (0,13 ml, 1,0 mmol). Vzniklá směs se 20 hodin při 80°C

zahřívá ke zpětnému toku. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a olejovitý zbytek se překrystaluje z methanolu.

Získá se 4-([R]-1-fenylethylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (41,6 mg, 35 %) o teplotě tání 138 až 138,5°C.

^1H 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, $J = 5,8, 0,5$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,33 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,23 (1H, tt, $J = 7,5, 1,2$ Hz), 5,63 (1H, p, $J = 7,2$ Hz), 1,61 (3H, t, $J = 7,0$ Hz)

P ř í k l a d 4 0

7-Amino-4-benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 2,4-diamino-5-kyanopyridiniumacetátu (8,78 g, 45 mmol), kyseliny mravenčí (10,66 g, 0,204 mol) a benzylaminu (45 ml, 0,41 mol) se pod atmosférou dusíku 2 hodiny zahřívá na 200°C a poté ochladí, přičemž ztuhne. Poté se ke směsi přidá voda (500 ml) a směs pryskyřičné pevné látky a vody se asi 20 minut míchá při 0°C. Kapalina se dekantuje a pevná látka promyje vodou, poté překrystaluje z isopropylalkoholu (25 ml) a vysuší přes noc ve vakuové sušárně. Získá se 7-amino-2-benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin (8,29 g, 73 %) ve formě světle žluté pevné látky.

^1H 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, brs), 6,35 (1H, s), 4,74 (2H, d, $J = 6,0$ Hz)

P ř í k l a d 4 1

7-Amino-4-([R]-1-fenylethylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs [R]-1-fenylethylaminu (0,072 ml, 0,55 mmol) a 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (97 mg, 0,5 mmol) (získaný podle výše uvedeného příkladu) se pod atmo-

sférou dusíku 1,5 hodiny zahřívá na 180°C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přičemž se vyloučí sraženina. Směs se a přidá k vodě a chloroformu. Vzniklá směs se podrobí sonikaci a přefiltruje. Fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje chloroformem. Spojené extrakty se promyjí vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se odstraní rozpouštědlo. Zbytek se přečistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě za použití 5% methanolu v chloroformu, jako elučního činidla a překrystalováním z chloroformu. Získá se 7-amino-4-([R]-1-fenylethylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (14,5 mg, 11 %) o teplotě tání 231,8 až 232,1°C.

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, 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)

P ř í k l a d 4 2

7-Amino-4-(2-aminobenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (136 mg, 0,71 mmol) (viz výše) a 2-aminobenzylaminu (1,70 g, 13,8 mmol) v isopropylalkoholu (5 ml) se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 7 až 20% ethanolu v ethylacetátu, jako elučního činidla a na oxidu hlinitém za použití 6 až 10% ethanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(2-aminobenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (89 mg, 47 %) ve formě bílé pevné látky.

¹H 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, brs), 6,35 (1H, s), 5,20 (2H, brs), 4,56 (2H, d, J = 5,8 Hz)

P ř í k l a d 4 3

7-Amino-4-(3-dimethylaminobenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (236 mg, 1,23 mmol) (viz výše) a 3-dimethylaminobenzylaminu (1,36 g, 9,07 mmol) v isopropylalkoholu (5 ml) se pod atmosférou dusíku 1 hodinu za míchání zahřívá ke zpětnému toku. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 10 až 15% ethanolu v ethylacetátu, jako elučního činidla a na oxidu hlinitém za použití 1% ethanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(3-dimethylaminobenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (145 mg, 40 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,11 (1H, s), 8,79 (1H, t, $J = 5,9$ Hz), 8,26 (1H, s), 7,11 (1H, dd, $J = 8,0, 7,7$ Hz), 6,73 (1H, brs), 6,63 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,60 (1H, dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz), 6,44 (2H, brs), 6,35 (1H, s), 4,67 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 2,86 (6H, s)

P ř í k l a d 4 4

7-Amino-4-(3-nitrobenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (228 mg, 1,19 mmol) (viz výše) s 3-nitrobenzylaminu (0,81 g, 5,33 mmol) se pod atmosférou dusíku 1,5 hodiny míchá při 150 až 160°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 5 až 10% ethanolu v ethylacetátu. Získá se 7-amino-4-(3-nitrobenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (151 mg, 43 %) ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,11 (1H, s), 8,98 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 8,26 (1H, s), 8,22 (1H, brs), 8,12 (1H, dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,63 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 6,50 (2H, brs), 6,38 (1H, s), 4,85 (2H, d, $J = 5,8$ Hz)

P ř í k l a d 4 5

7-Amino-4-(3-methoxybenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (136 mg, 0,71 mmol) (viz výše) a 3-methoxybenzylaminu (1,37 g, 10,0 mmol) v isopropylalkoholu (3 ml) se pod atmosférou dusíku 3 hodiny za míchání zahřívá ke zpětnému toku. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití 5 až 10% ethanolu v ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(3-methoxybenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (153 mg, 77 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H 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, brs), 6,37 (1H, s), 4,71 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 3,73 (3H, s)

P ř í k l a d 4 6

Methansulfonát 7-amino-4-(4-chlorbenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidinu

Volná báze (56 mg, 0,20 mmol) (vyrobená z 2,4-diamino-5-kyanopyridiniumacetátu, kyseliny mravenčí a 4-chlorbenzylaminu při 200°C výše popsáním způsobem) se rozpustí v acetonu. K acetonovému roztoku se přidá methansulfonová kyselina (105 μl , 0,23 mmol), čímž se vysráží polymethansulfonátová sůl.

^1H 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 (asi 6H, vbrs), 4,89 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 2,41 (asi 7,5 Hz, s)

P ř í k l a d 4 7

7-Amino-4-(2-brombenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (225 mg, 1,17 mmol) (viz výše) a 2-brombenzylaminu (0,84 g, 4,52 mmol) se pod atmosférou dusíku 1 hodinu míchá při 140°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 1 až 5% ethanolu v ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(2-brombenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (175 mg, 45 %) ve formě světle hnědé pevné látky.

^1H 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, $J = 7,7, 7,1$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 7,7, 2,4$ Hz), 7,21 (1H, ddd, $J = 7,8, 6,9, 2,4$ Hz), 6,50 (2H, brs), 6,39 (1H, s), 4,74 (2H, d, $J = 5,7$ Hz)

P ř í k l a d 4 8

7-Amino-4-(3-brombenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (228 mg, 1,19 mmol) (viz výše) a 3-brombenzylaminu (0,84 g, 4,52 mmol) se pod atmosférou dusíku 1 hodinu míchá při 140°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 2 až 10% ethanolu v ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-[(3-bromfenyl)methylamino]pyrido[4,3-d]pyrimidin (203 mg, 52 %) ve formě světle hnědé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,09 (1H, s), 8,86 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 8,25 (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)

P ř í k l a d 4 9

7-Amino-4-(4-brombenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (234 mg, 1,22 mmol) (viz výše) a 4-brombenzylaminu (0,84 g, 4,52 mmol) se pod atmosférou dusíku 1 hodinu míchá při 140°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 10% ethanolu v ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(4-brombenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (192 mg, 48 %) ve formě krémově zabarvené pevné látky.

^1H 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), 7,31 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,46 (2H, brs), 6,37 (1H, s), 4,70 (2H, d, $J = 5,8$ Hz)

P ř í k l a d 5 0

7-Amino-4-(2-trifluormethylbenzylamino)pyrido[4,3-d]-pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (225 mg, 1,17 mmol) a 2-(trifluormethyl)benzylaminu (0,90 ml, 6,42 mmol) se pod atmosférou dusíku 1 hodinu míchá při 150°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 5% ethanolu v ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(2-trifluormethylbenzylamino)pyrido[4,3-d]-pyrimidin (0,22 g, 59 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H 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, brs), 6,39 (1H, s), 4,92 (2H, d, $J = 5,5$ Hz)

P ř í k l a d 5 1

7-Amino-4-(3-trifluormethylbenzylamino)pyrido[4,3-d]-
pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (225 mg, 1,17 mmol) a 3-(trifluormethyl)benzylaminu (0,63 ml, 4,40 mmol) se pod atmosférou dusíku 1 hodinu míchá při 140°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 3 až 5% ethanolu v ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(3-trifluormethylbenzylamino)pyrido[4,3-d]-pyrimidin (0,24 g, 63 %) ve formě světle hnědé pevné látky. ^1H 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, brs), 6,38 (1H, s), 4,82 (2H, d, $J = 5,8$ Hz).

P ř í k l a d 5 2

7-Amino-4-(4-trifluormethylbenzylamino)pyrido[4,3-d]-
pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (225 mg, 1,17 mmol) a 4-(trifluormethyl)benzylaminu (0,63 ml, 4,42 mmol) se pod atmosférou dusíku 1 hodinu míchá při 140°C. Výsledný produkt se chromatografuje na oxidu hlinitém za použití 5 až 10% ethanolu v chloroformu a poté na silikagelu za použití 2 až 10% ethanolu v ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(4-trifluormethylbenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (0,21 g, 56 %) ve formě světle hnědé pevné látky. ^1H 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, brs), 6,38 (1H, s), 4,82 (2H, d, $J = 5,8$ Hz)

P ř í k l a d 5 3

Dimethansulfonát 7-amino-4-(thien-2-ylmethylamino)pyrido-
[4,3-d]pyrimidinu

Z 2,4-diamino-5-kyanopyridiniumacetátu (190 mg, 0,98 mmol), kyseliny mravenčí (0,23 g, 4,4 mmol) a thienylmethylaminu (1,07 ml, 10 mmol) se výše popsáním postupem získá volná báze. Tento surový produkt se převede na dimethansulfonátovou sůl výše popsáním postupem a poté překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se dimethansulfonát 7-amino-4-(thien-2-ylmethylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidinu v 19% výtěžku.

¹H 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, 1,2 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 3,4, 0,7 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 4,8, 3,4 Hz), 6,42 (1H, s), 5,06 (2H, d, J = 5,7 Hz), 2,41 (6H, s)

P ř í k l a d 5 4

7-Acetylamino-4-benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin

7-Acetylamino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidin

Acetylchlorid (0,70 ml, 9,84 mmol) se při 0°C přidá k roztoku 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (0,20 g, 1,04 mmol) (viz výše) a triethylaminu (1,51 ml, 10,8 mmol) v tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se míchá 4 hodiny při 20°C, načež se k ní přidá voda (50 ml). Zředěný roztok se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty se odpaří a chromatografují na oxidu hlinitém za použití 1% ethanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 7-acetylamino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidin (0,12 g, 49 %) ve formě žluté pevné látky.

^1H 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-Acetylamino-4-benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-acetylamino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (0,40 g, 1,71 mmol) a benzylaminu (3,0 ml, 9,15 mmol) se pod atmosférou dusíku 1 hodinu míchá při 140°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 7-acetylamino-4-benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin (0,31 g, 62 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 10,79 (1H, s), 9,42 (1H, s), 9,42 (1H, s), 9,23 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 8,49 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,39 (1H, dt, $J_d = 6,9$ Hz, $J_t = 1,7$ Hz), 7,34 (1H, tt, $J = 7,3$, 1,7 Hz), 7,25 (1H, tt, $J = 7,1$, 1,7 Hz), 4,80 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 2,15 (3H, s)

P ř í k l a d 5 5

4-Anilinopyrido[3,4-d]pyrimidin

4-Karboxamidonikotinová kyselina

Anhydrid 3,4-pyridindikarboxylové kyseliny (8,3 g, 55,6 mmol) se během 5 minut přidá ke koncentrovanému hydroxidu amonnému (12 ml) ve vodě (60 ml) za míchání při 0°C. Během přidavku vznikne pasta, která se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Získaná bílá pasta se 30 minut probublává plynným dusíkem a zředí vodou (10 ml). Výsledným čirým roztokem se 15 minut probublává oxid siřičitý, čímž se pH roztoku sníží na 2. Po ochlazení se ze směsi odfiltruje pevná látka, která se promyje vodou a vysuší v sušárně. Získá se 4-karboxamidonikotinová kyselina (7 g, 76 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 8,93 (1H, s), 8,76 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,08 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,45 (1H, d, $J = 5,0$ Hz)

Imid isochinolinové kyseliny

4-karboxamidonikotinová kyselina (280 mg, 1,68 mmol) se in substantia zahřívá 5 hodin na 200°C , čímž se získá imid isochinolinové kyseliny (177,2 mg, 71 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 11,68 (1H, s), 9,12 - 9,03 (2H, m), 7,80 (1H, d, $J = 5,1$ Hz)

3-Aminoisonikotinová kyselina

Brom (1,71 g) se přidá k 10% hydroxidu draselnému (30 ml) na ledu. Vzniklý roztok se přidá k jemně rozmělněnému imidu isochinolinové kyseliny (1,46 g, 9,86 mmol). Během přidavku směs začne pění. Po rozpuštění celého množství pevné látky se ke směsi přidá 15% vodný hydroxid draselný (7 ml). Výsledná směs se 1 minutu zahřívá na 80°C , poté ochladí, neutralizuje oxidem siřičitým a chladí na 0°C , dokud nedojde k jejímu vysrážení. Vyloučená pevná látka se shromáždí vakuovou filtrací, promyje vodou a vysuší ve vakuové sušárně. Získá se 3-aminoisonikotinová kyselina (485 mg, 36 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,5 - 8,8 (2H, brs), 8,20 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 5$ Hz)

3H-Pyrido[3,4-d]pyrimid-4-on

Směs 3-aminoisonikotinové kyseliny (485 mg, 3,51 mmol) ve formamidu (3 ml) se 12 hodin zahřívá na 160°C . Za chlazení se vyloučí pevná látka, která se odfiltruje, promyje vodou a vysuší ve vakuové sušárně. Získá se 3H-pyrido[3,4-d]pyrimid-4-on (373 mg, 72 %).

^1H NMR (DMSO): δ 12,60 (1H, brs), 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-Thiopyrido[3,4-d]pyrimidin

Sulfid fosforečný (1,25 g, 2,74 mmol) se přidá k roztoku 3H-pyrido[3,4-d]pyrimid-4-onu (366 mg, 2,49 mmol) v pyridinu (4 ml). Výsledná směs se 4 hodiny pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku. Vzniklý černý dehet se rozpustí ve vodě a přitom se vyloučí se pevná látka. Tato pevná látka se odfiltruje, promyje vodou a vysuší ve vakuové sušárně. Získá se 4-thiopyrido[3,4-d]pyrimidin (369,8 mg, 91 %) ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 14,48 (1H, brs), 9,13 (1H, s), 8,70 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 8,29 (1H, s), 8,27 (1H, d, $J = 5,4$ Hz)

4-Methylthiopyrido[3,4-d]pyrimidin

Směs 4-thiopyrido[3,4-d]pyrimidinu (369,8 mg, 2,26 mmol), triethylaminu (0,6 ml, 4,5 mmol), dimethylsulfoxidu (2 ml) a jodmethanu (0,24 ml, 3,96 mmol) se 12 hodin pod atmosférou dusíku míchá při 25°C a nalije do vody. Vzniklá pevná látka se odfiltruje a vysuší ve vakuové sušárně. Získá se 4-methylthiopyrido[3,4-d]pyrimidin (222 mg, 55 %) ve formě hnědé pevné látky.

^1H 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-Anilinopyrido[3,4-d]pyrimidin

Směs 4-methylthiopyrido[3,4-d]pyrimidinu (75 mg, 0,42 mmol) a anilinu (1 ml) se 2 hodiny pod atmosférou dusíku zahřívá na 100°C. Poté se reakční směs podrobí střednětlaké kapalinové chromatografii na silikagelu za použití gradientu 0 až 5% methanolu v chloroformu, jako

elučního činidla. Frakce se zkoncentrují za sníženého tlaku a pevný zbytek se překrystaluje z diethyletheru. Získá se 4-anilinopyrido[3,4-d]pyrimidin (21,2 mg, 23 %) ve formě žluté pevné látky.

^1H 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), 7,4 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,4 Hz)

P ř í k l a d 5 6

4-(3-Bromanilino)pyrido[3,4-d]pyrimidin

Směs 4-methylthiopyrido[3,4-d]pyrimidinu (75 mg, 0,42 mmol) (viz výše) a 3-bromanilinu (1 ml) se pod atmosférou dusíku 2 hodiny zahřívá na 100°C. Reakční směs se poté podrobí střednětlaké kapalinové chromatografii na siikagelu za použití gradientu 0 až 5% methanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Frakce se zkoncentrují za sníženého tlaku a pevný zbytek se překrystaluje z diethyletheru. Získá se 4-(3-bromanilino)pyrido[3,4-d]pyrimidin (66 mg, 52,7 %) ve formě světle hnědé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 10,15 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,80 (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), 7,4ř - 7,37 (2H, m)

P ř í k l a d 5 7

4-(3-Bromanilino)-6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidin

5-[N-(terc.Butoxykarbonyl)amino]-2-fluorpyridin

5-Amino-2-fluorpyridin se vyrobí hydrogenací 2-fluor-5-nitropyridinu (získaného z 2-chlor-5-nitropyridinu reakcí s fluoridem draselným v acetonitrilu za přítomnosti tetrafenylfosfoniumbromidu (Ph_4PBr) [J. H. Clark

a D. J. Macquarrie, Tetrahedron Lett., 1987, 28, 111 až 114]) katalyzovanou palladiem na uhlíku. Získaný surový amin se nechá reagovat s t-Boc anhydridem za vzniku

5-[N-(terc.butoxykarbonyl)amino]-2-fluorpyridinu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07 (1H, s), 8,05 (1H, m), 6,89 (1H, dd, $J = 9,2, 3,3$ Hz), 6,66 (1H, m), 1,52 (9H, s)

5-[N-(terc.butoxykarbonyl)amino]-2-fluorpyridin-4-karboxylová kyselina

Reakcí 5-[N-(terc.butoxykarbonyl)amino]-2-fluorpyridinu (5,3 g, 25 mmol) postupně s n-butyllithiem a oxidem uhličitým, jak je to popsáno v následujícím příkladu, se získá 5-[N-(terc.butoxykarbonyl)amino]-2-fluorpyridin-4-karboxylová kyselina (1,60 g, 25 %)

^1H NMR (DMSO): δ 9,83 (1H, brs), 8,84 (1H, s), 7,49 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 1,47 (9H, s)

5-Amino-2-fluorpyridin-4-karboxylová kyselina

Reakcí 5-[N-(terc.butoxykarbonyl)amino]-2-fluorpyridin-4-karboxylové kyseliny (1,0 g, 3,9 mmol) s tri-fluoroctovou kyselinou se výše popsáním způsobem získá 5-amino-2-fluorpyridin-4-karboxylová kyselina (0,46 g, 74 %).

^1H NMR (DMSO): δ 7,85 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 2,5$ Hz)

6-Fluor-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-on

Reakcí 5-amino-2-fluorpyridin-4-karboxylové kyseliny s formamidem při 140°C se výše popsáním způsobem získá 6-fluor-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-on (asi 20 %).

^1H NMR (DMSO): δ 12,48 (1H, m), 8,74 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,63 (1H, d, $J = 3$ Hz)

4-(3-Bromanilino)-6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidin

Reakcí 6-fluor-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-onu (0,60 g, 3,6 mmol) s oxychloridem fosforečným a následnou reakcí surové 4,6-dihalogenované sloučeniny s 3-bromanilinem se získá 4-(3-bromanilino)-6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidin (0,73 g, 63 %).

^1H NMR (DMSO): δ 10,09 (1H, brs), 8,96 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,25 (2H, m), 7,90 (1H, brd, $J = 6,5$ Hz), 7,44 - 7,34 (2H, m)

P ř í k l a d 5 8

4-(3-Bromanilino)-6-chlorpyrido[3,4-d]pyrimidin

5-[N-(terc.butoxykarbonyl)amino]-2-chlorpyridin

Směs 5-amino-2-chlorpyridinu (12,86 g, 0,1 mol), diterc.butylidikarbonátu (24,0 g, 0,11 mol) a triethylaminu (12,1 g, 1,12 mol) v dichlormethanu (150 ml) se 12 hodin zahřívá ke zpětnému toku a ochladí. Vyloučená sraženina se odfiltruje. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší chloridem vápenatým a přefiltruje přes krátký sloupec oxidu hlinitého. Po odstranění rozpouštědla se získá 5-[N-(terc.-butoxykarbonyl)amino]-2-chlorpyridin (11,9 g, 52 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,31 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,94 (1H, dd, $J = 8,6$, $2,6$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,15 (1H, m), 1,51 (9H, s)

5-[N-(terc.Butoxykarbonyl)amino]-2-chlorpyridin-4-karboxylová kyselina

Roztok 5-[N-(terc.butoxykarbonyl)amino]-2-chlorpyridinu (22,87 g, 0,1 mol) a TMEDA (47 ml, 0,31 mol) v suchém diethyletheru (600 ml) se ochladí na -78°C a přika-

pe se k němu roztok n-butyllithia (10M v hexanech, 30 ml, 0,3 mol). Výsledný roztok se nechá ohřát na -10°C , 2 hodiny udržuje při této teplotě a poté znovu ochladí na -78°C . Reakční směs se nechá probublávat oxid uhličitý a vzniklá směs se nechá ohřát na 20°C a rozloží vodou (300 ml), která obsahuje malé množství hydroxidu amonného. Vodná vrstva se promyje ethylacetátem a okyslí pomalým přidáním zředěné kyseliny chlorovodíkové, čímž se vysráží 5-[N-(terc.butoxykarbonyl)amino]-2-chlorpyridin-4-karboxylová kyselina (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-chlorpyridin-4-karboxylová kyselina

Míchaná suspenze 5-[N-(terc.butoxykarbonyl)amino]-2-chlorpyridin-4-karboxylové kyseliny (1,91 g, 7 mmol) v dichlormethanu (200 ml) se pomalu mísí s trifluoroctovou kyselinou až do dosažení homogenity (asi 12 ml). Vzniklý roztok se míchá přes noc a poté extrahuje zředěným hydroxidem amonným. Vodná vrstva se poté okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Jako sraženina se získá 5-amino-2-chlorpyridin-4-karboxylová kyselina (1,05 g, 87% výtěžek). ^1H NMR (DMSO): δ 9,01 (2H, m), 8,03 (1H, s), 7,48 (1H, s)

6-Chlor-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-on

Roztok 5-amino-2-chlorpyridin-4-karboxylové kyseliny (8,1 g, 4,7 mmol) ve formamidu (100 ml) se míchá 12 hodin při 140°C . Vzniklá směs se ochladí a zředí vodou, čímž se vysráží 6-chlor-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-on (7,3 g, 86% výtěžek).

^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-Dichlorpyrido[3,4-d]pyrimidin

Míchaná suspenze 6-chlorpyrido[3,4-d]pyrimidin-4-onu (1,82 g, 10 mmol) v oxychloridu fosforečném (10 ml) se zahřívá ke zpětnému toku až do rozpuštění (asi 2 hodiny) a poté dalších 30 minut. Přebytek reakčního činidla se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se smísí s dichlor-methanem a ledově chladným vodným uhličitánem sodným. Oddělená organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se surový nestálý 4,6-dichlorpyrido[3,4-d]pyrimidin v kvantitativním výtěžku, kterého se použije přímo v dalším stupni.

^1H NMR (DMSO): δ 9,38 (1H, d, $J = 0,5$ Hz), 9,19 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 0,5$ Hz)

4-(3-Bromanilino)-6-chlorpyrido[3,4-d]pyrimidin

Směs surového dichlorpyrimidinu z předchozího odstavce a 3-bromanilinu (3,8 g, 22 mmol) se rozpustí v isopropylalkoholu (100 ml). Ke směsi se přidá jedna kapka koncentrované kyseliny chlorovodíkové, aby se iniciovala reakce. Výsledná směs se 30 minut zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a zředí vodou, čímž se vysráží 4-(3-bromanilino)-6-chlorpyrido[3,4-d]pyrimidin (1,26 g, 38% výtěžek).

^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)

P ř í k l a d 5 9

4-(3-Bromanilino)-6-methoxypyrido[3,4-d]pyrimidin

Reakcí 4-(3-bromanilino)-6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidinu (viz výše uvedený příklad) s methoxidem sodným v methanolu v tlakové nádobě při 100°C se získá 4-(3-brom-

anilino)-6-methoxypyrido[3,4-d]pyrimidin.

^1H NMR (DMSO): δ 9,93 (1H, s), 8,94 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,26 (1H, brs), 7,94 (1H, brd, $J = 7,6$ Hz), 7,88 (1H, s), 7,43 - 7,32 (2H, m), 4,01 (3H, s).

P ř í k l a d 6 0

4-(3-Bromanilino)-6-methylaminopyrido[3,4-d]pyrimidin

Reakcí 4-(3-bromanilino)-6-fluorpyrido[3,4-d]-pyrimidinu (0,20 g, 0,63 mmol) (viz výše uvedený příklad) s methylaminem v ethanolu v tlakové nádobě při 100°C a následnou chromatografií na oxidu hlinitém za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 99 : 1, jako elučního činidla, se získá 4-(3-bromanilino)-6-methylaminopyrido[3,4-d]pyrimidin (0,07 g, 34 %).

^1H NMR (DMSO): δ 9,69 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,21 (1H, brs), 7,93 (1H, brd, $J = 7,6$ 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)

P ř í k l a d 6 1

4-(3-Bromanilino)-6-dimethylaminopyrido[3,4-d]pyrimidin

Reakcí 4-(3-bromanilino)-6-fluorpyrido[3,4-d]-pyrimidinu (viz výše uvedený příklad) s dimethylaminem v ethanolu v tlakové nádobě při 100°C se získá 4-(3-bromanilino)-6-dimethylaminopyrido[3,4-d]pyrimidin.

^1H NMR (DMSO): δ 9,71 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,21 (1H, brs), 7,94 (1H, brd, $J = 7,5$ Hz), 7,42 - 7,29 (2H, m), 7,26 (1H, s), 3,17 (6H, s)

P ř í k l a d 6 2

4-(Benzylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin

Směs 4-methylthiopyrido[3,4-d]pyrimidinu (74 mg, 0,41 mmol) (viz výše uvedený příklad) a benzylaminu (1 ml) se 2 hodiny zahřívá na 100°C. Po ochlazení se reakční směs zkoncentruje za sníženého tlaku a přečistí přímo preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu za použití dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 4-(benzylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin (21,2 mg, 20% výtěžek).

^1H 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).

P ř í k l a d 6 3

4-(3-Bromanilino)pyrido[2,3-d]pyrimidin

3H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-on

2-Aminonikotinová kyselina (15 g, 108,6 mmol) ve formamidu (35 ml) se 3,5 hodiny zahřívá na 165 až 170°C. Za chlazení se vysráží pevná látka, která se odfiltruje, promyje vodou a vysuší ve vakuové sušárně. Získá se 3H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-on (7,87 g, 49,4 %).

^1H NMR (DMSO): δ 12,50 (1H, s), 8,97 (1H, dd, $J = 1,9, 4,5$ Hz), 8,53 (1H, dd, $J = 2,1, 7,9$ Hz), 8,34 (1H, s), 7,57 (1H, dd, $J = 4,6, 8,0$ Hz).

4-Thiopyrido[2,3-d]pyrimidin

Sulfid fosforečný (6 g, 13,5 mmol) se přidá k roztoku 3H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-onu (2 g, 13,5 mmol) v pyridinu (50 ml). Vzniklá směs se 3 hodiny zahřívá ke

zpětnému toku. Za chlazení se vyloučí pevná látka a pyridin se dekantuje. Oddělená pevná látka se suspenduje ve vodě (20 ml), vodná suspenze se přefiltruje a filtrační koláč se vysuší ve vakuové sušárně. Získá se 4-thiopyrido[2,3-d]pyrimidin (1,72 g, 78 %).

^1H NMR (DMSO): δ 9,06 (1H, dd, $J = 1,9, 4,3$ Hz), 8,90 (1H, dd, $J = 1,9, 8,2$ Hz), 8,36 (1H, s), 7,65 (1H, dd, $J = 4,3, 8,2$ Hz).

4-Methylthiopyrido[2,3-d]pyrimidin

Směs 4-thiopyrido[2,3-d]pyrimidinu (100 mg, 0,76 mmol), triethylaminu (154 mg, 1,52 mmol), dimethylsulfoxidu (2 ml) a jodmethanu (161 mg, 1,14 mmol) se míchá 12 hodin při 25°C. Vzniklá směs se nalije do vody a vodná směs extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se odstraní rozpouštědlo. Získá se 4-methylthiopyrido[2,3-d]pyrimidin (134 mg, v kvantitativním výtěžku).

^1H NMR (DMSO): δ 9,25 (1H, dd, $J = 1,8, 4,2$ Hz), 9,17 (1H, s), 8,59 (1H, dd, $J = 1,9, 8,2$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 4,3, 8,2$ Hz), 2,73 (3H, s)

4-(3-Bromanilino)pyrido[2,3-d]pyrimidin

Směs 4-methylthiopyrido[2,3-d]pyrimidinu (157 mg, 0,89 mmol) a 3-bromanilinu (1 ml) se 2 hodiny zahřívá na 100°C. Za chlazení se vyloučí sraženina, která se oddělí filtrací, promyje ethanolem a vysuší na vzduchu. Získá se 4-(3-bromanilino)pyrido[2,3-d]pyrimidin (55,5 mg, 20 %).

^1H NMR (DMSO): δ 10,13 (1H, s), 9,11 (1H, dd, $J = 1,7, 4,3$ Hz), 9,01 (1H, dd, $J = 1,7, 8,2$ Hz), 8,81 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,90 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 4,3, 8,0$ Hz), 7,40 (2H, m)

P ř í k l a d 6 4

4-(3-Bromanilino)-7-fluorpyrido[2,3-d]pyrimidin

2,6-Difluornikotinová kyselina

2,6-Difluorpyridin (7,89 ml, 0,087 mmol) se pod atmosférou dusíku při 78°C přikape k míchanému roztoku lithiundiisopropylamidu (59,0 ml 1,5N roztoku v cyklohexanu, 0,089 mmol) v tetrahydrofuranu (250 ml). Po 2 hodinách při 78°C se roztokem vede proud suchého oxidu uhličitého a poté se směs zředí vodou a vodná směs promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se neutralizuje 3N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se podrobí zpracování, čímž se získá 2,6-difluornikotinová kyselina (13,4 g, 97 %).

^1H NMR (DMSO): δ 8,59 (1H, dd, $J = 9,2, 8,2$ Hz), 7,30 (1H, dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz), 4,03 (1H, brs)

2,6-Difluornikotinamid

Roztok 2,6-difluornikotinové kyseliny (7,4 g, 0,046 mmol) a thionylchlorid (20 ml) v 1,2-dichlorethanu (60 ml), který obsahuje 1 kapku dimethylformamidu, se 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a poté za sníženého tlaku zkoncentruje do sucha. Zbytek se rozpustí v diethyletheru (100 ml), roztok se ochladí na 0°C a po kapkách smísí s koncentrovaným amoniakem (10,0 ml, 0,17 mmol). Po 10 minutách se roztok promyje vodným hydrogenuhličitánem sodným a zpracuje. Získá se 2,6-difluornikotinamid (5,61 g, 76 %).

^1H NMR (DMSO): δ 8,70 (1H, dd, $J = 9,6, 8,3$ Hz), 7,00 (1H, ddd, $J = 8,3, 2,9, 1,1$ Hz), 6,71, 6,55 (1H, 1H, 2 brs)

2-Amino-6-fluornikotinamid

Roztok 2,6-difluornikotinamidu (4,68 g, 0,029 mmol) v suchém formamidu (30 ml) se nasytí amoniakem, nechá stát 24 hodin při teplotě místnosti, načež se k němu přidá voda (50 ml). Vyloučená sraženina se odfiltruje a důkladně promyje vodou. Získá se 6-amino-2-fluornikotinamid (1,41 g, 31 %) o teplotě tání 236 až 237°C.

^1H NMR (DMSO): δ 7,89 (1H, dd, $J = 10,4, 8,4$ Hz), 7,31, 7,16 (1H, 1H, 2 brs), 6,93 (2H, brs), 6,36 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz).

Filtrát a promývací louhy se spojí a podrobí vyčerpávající extrakci ethylacetátem. Extrakt se chromatografuje na silikagelu. Za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 se eluuje přední frakce, zatímto za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 2 : 1 a poté ethylacetátu, jako elučního činidla, se získá 2-amino-6-fluornikotinamid (1,57 g, 35 %) o teplotě tání 199 až 200°C (ethylacetát/petrolether) [Rogers R. B. et al. v US patentu č. 4 383 851 uvádějí teplotu tání 198 až 200°C].

^1H NMR (DMSO): δ 8,13 (1H, dd, $J = 10,4, 8,4$ Hz), 7,90, 7,30 (1H, 1H, 2 brs), 7,65 (2H, brs), 6,23 (1H, dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz)

7-Fluorpyrido[2,3-d]pyrimid-4(3H)-on

Suspenze 2-amino-6-fluornikotinamidu (0,74 g, 4,77 mmol) v triethylorthoformiátu (25 ml) se 8 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Po ochlazení na teplotu místnosti se odfiltruje vyloučená sraženina, která se důkladně promyje petroletherem. Získá se 7-fluorpyrido[2,3-d]pyrimid-4(3H)-on (0,76 g, 96 %).

^1H NMR (DMSO): δ 12,75 (1H, brs), 8,66 (1H, dd, $J = 10,4, 8,4$ Hz), 8,38 (1H, s), 7,33 (1H, dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz)

4-(3-Bromanilino)-7-fluorpyrido[2,3-d]pyrimidin

Suspenze 7-fluorpyrido[2,3-d]pyrimid-4(3H)onu (0,20 g, 1,21 mmol) v oxychloridu fosforečném (10 ml) se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Poté se ze směsi za sníženého tlaku odstraní těkavé látky a zbytek se rozdělí mezi vodný hydrogenuhličitan sodný a ethylacetát. Zpracováním organického extraktu se získá surový 4-chlor-7-fluorpyrido[2,3-d]pyrimidin, kterého se použije přímo pro následující reakci. Roztok tohoto produktu (0,20 g, 1,09 mmol) a 3-bromanilinu (0,23 ml, 2,18 mmol) v propan-2-olu (1,0 ml) a tetrahydrofuranu (10 ml), který obsahuje stopové množství koncentrované kyseliny chlorovodíkové se 1 hodinu míchá při 20°C a poté zkoncentruje do sucha. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu, ethylacetátový roztok se promyje vodným hydrogenuhličitanem sodným a zpracuje. Olejovitý zbytek se chromatografuje na silikagelu. Elucí za použití směsi ethylacetátu a petrol-etheru v poměru 1 : 5 se získá 3-bromanilin, zatímco za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 se získá 4-(3-bromanilino)-7-fluorpyrido[2,3-d]pyrimidin (0,18 g, 47 %) o teplotě tání 211 až 213°C (methanol). ^1H NMR (DMSO): δ 10,18 (1H, brs), 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, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 7,41 - 7,34 (2H, m)

P ř í k l a d 6 5

7-Amino-4-(3-bromanilino)pyrido[2,3-d]pyrimidin

Roztok 4-(3-bromanilino)-7-fluorpyrido[2,3-d]pyrimidinu (0,20 g, 0,63 mmol) v ethanolu (20 ml) se nasytí amoniakem a v tlakové nádobě 30 hodin zahřívá na 100°C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 7-amino-4-(3-bromanilino)pyrido[2,3-d]pyrimidin (0,18 g, 90 %).

^1H NMR (DMSO): δ 9,97 (1H, brs), 8,59 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,11 (1H, sl brs), 7,77 (1H, brd, $J = 6,3$ Hz), 7,44 (2H, brs), 7,37 - 7,30 (2H, m), 6,81 (1H, d, $J = 9,3$ Hz).

P ř í k l a d 6 6

4-(3-Bromanilino)-7-methylaminopyrido[2,3-d]pyrimidin

Roztok 4-(3-bromanilino)-7-fluorpyrido[2,3-d]pyrimidinu (viz výše uvedený příklad) (0,20 g, 0,63 mmol), hydrochloridu methylaminu (0,13 g, 1,88 mmol) a triethylaminu (0,30 ml, 2,19 mmol) v ethanolu (15 ml) se v tlakové nádobě 18 hodin zahřívá na 100°C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu.

Zpracováním organické vrstvy se získá 4-(3-bromanilino)-7-(methylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin (0,16 g, 77 %).

^1H 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, $J = 8,0, 1,9$ Hz), 7,66 (1H, brs), 7,32 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,24 (1H, dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz), 6,77 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 2,92 (3H, d, $J = 4,8$ Hz)

P ř í k l a d 6 7

4-(3-Bromanilino)-7-dimethylaminopyrido[2,3-d]pyrimidin

Směs 4-(3-bromanilino)-7-fluorpyrido[2,3-d]pyrimidinu (viz výše uvedený příklad) (0,12 g, 0,38 mmol) v hydrochloridu dimethylaminu (92 mg, 1,13 mmol) a triethylaminu (0,18 ml, 1,32 mmol) v ethanolu (15 ml) se 18 hodin v tlakové nádobě zahřívá na 100°C, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zpracováním zbytku se získá 4-(3-bromanilino)-7-dimethylaminopyrido[2,3-d]pyrimidin (0,11 g, 84 %).

^1H NMR (DMSO): δ 9,58 (1H, brs), 8,56 (1H, d, $J = 9,3$ Hz),

8,54 (1H, s), 8,18 (1H, t, $J = 1,9$ Hz), 7,84 (dt, $J_d = 8,0$, Hz, $J_t = 1,9$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 8,1$, $8,0$ 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)

P ř í k l a d 6 8

4-(3-Bromanilino)-7-methoxypyrido[2,3-d]pyrimidin

Roztok 4-(3-bromanilino)-7-fluorpyrido[2,3-d]pyrimidinu (0,26 g, 0,81 mmol) a methoxidu sodného (vyrobeného ze 75 mg sodíku, 3,26 mmol) v suchém methanolu (15 ml) se 18 hodin v tlakové nádobě zahřívá na 90°C. Výsledná směs se nalije do vody a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Získá se 4-(3-bromanilino)-7-methoxypyrido[2,3-d]pyrimidin (0,23 g, 86 %).

^1H NMR (DMSO): δ 9,88 (1H, brs), 8,82 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,71 (1H, s), 8,18 (1H, dd, $J = 8,0$, $1,9$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 8,1$, $8,0$ Hz), 7,29 (1H, ddd, $J = 8,1$, $1,9$, $1,9$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 4,01 (3H, s)

P ř í k l a d 6 9

4-Benzylamino-7-methylaminopyrimido[4,5-d]pyrimidin

S-Ethylisothiouroniumjodid

Roztok thiomocoviny (3,80 g, 50 mmol) a jodethanu (4 ml, 50 mmol) v methanolu (100 ml) se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Světle žlutý olejovitý zbytek, který se vysuší za sníženého tlaku, spontánně ztuhne. Získá se požadovaná sloučenina (13,98 g) v kvantitativním výtěžku.

4-Amino-5-kyano-2-ethylthiopyrimidin

Suspenze methoxidu sodného (2,7 g, 50 mmol) v ethanolu (200 ml) se při 25°C přidá ke směsi hydrojodidu S-ethylisothiomočoviny (11,58 g, 50 mmol), ethoxymethyliden-malononitrilu (6,1 g, 50 mmol) a ethanolu (250 ml). Reakční směs se 2 hodiny pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku a výsledný roztok se koncentruje v zahřívané misce, dokud není pozorováno srážení. Po ochlazení se vakuovou filtrací shromáždí pevná látka, která se při 25°C míchá s vodou. Vodná směs se přefiltruje a filtrační koláč se vysuší ve vakuové sušárně. Získá se 4-amino-5-kyano-2-ethylthiopyrimidin (4,02 g, 45 % ve formě hnědé pevné látky).

^1H NMR (DMSO): δ 8,45 (1H, s), 7,90 (2H, brs), 3,00 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,27 (3H, t, $J = 7,3$ Hz)

4-Amino-2-ethylthiopyrimidin-5-karboxamid

4-Amino-5-kyano-2-ethylthiopyrimidin (4,0 g, 22,3 mmol) se po malých částech přidá ke koncentrované kyselině sírové (4,3 ml). Vzniklá směs se poté 1,5 hodiny pod atmosférou dusíku míchá při 40°C a rozloží ledovou vodou. Hodnota pH vodné směsi se hydroxidem amonným nastaví na asi 9. Vakuovou filtrací se shromáždí pevná látka, která se vysuší přes noc ve vakuové sušárně. Získá se 4-amino-2-ethylthiopyrimidin-5-karboxamid (2,58 g, 58 %) ve formě světle hnědé pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 8,52 (1H, s), 7,98 (2H, brs), 7,42 (2H, brs), 3,04 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,27 (3H, t, $J = 7,3$ Hz)

4-Oxo-7-ethylthio-3H-pyrimido[4,5-d]pyrimidin

Směs 4-amino-2-ethylthiopyrimidin-5-karboxamidu (4,66 g, 23,5 mmol) a triethylorthoformiátu (150 ml) se 24 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku a poté

ochladí na 25°C. Vakuovou filtrací se izoluje hnědá pevná látka, která se vysuší ve vakuové sušárně. Získá se 4-oxo-7-ethylthio-3H-pyrimido[4,5-d]pyrimidin (3,54 g, 72 %).

^1H NMR (DMSO): δ 12,80 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,45 (1H, s), 3,81 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 1,35 (3H, t, $J = 7,4$ Hz)

4-Thiono-7-ethylthio-3H-pyrimido[4,5-d]pyrimidin

Směs 4-oxo-7-ethylthio-3H-pyrimido[4,5-d]pyrimidinu (1,33 g, 6,7 mmol), sulfidu fosforečného (1,48 g, 6,6 mmol) a pyridinu (15 ml) se 3 hodiny pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku. Poté se za sníženého tlaku oddestiluje pyridin a zbytek se rozpustí v 0,5M roztoku hydroxidu sodného (75 ml). Výsledný roztok se vaří s aktivním uhlím, přefiltruje a filtrát se neutralizuje přidávkem kyseliny octové za vzniku zlatohnědé pevné látky. Vyloučená pevná látka se oddělí filtrací přes Büchnerovu nálevku a vysuší ve vakuové sušárně. Získá se 4-thiono-7-ethylthio-3H-pyrimido[4,5-d]pyrimidin (1,42 g, 95 %).

^1H 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-Ethylthio-4-methylthiopyrimido[4,5-d]pyrimidin

Požadovaná sloučenina se vyrobí stejným způsobem, jaký je popsán v příkladu 21 pro výrobu 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu.

^1H 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-Benzylamino-7-ethylthiopyrimido[4,5-d]pyrimidin

Požadovaná sloučenina se vyrobí stejným způsobem, jaký je popsán v příkladu 21 pro výrobu 7-amino-4-anilino-pyrido[4,3-d]pyrimidinu.

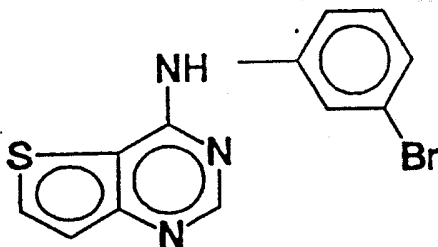
4-Benzylamino-7-methylaminopyrimido[4,5-d]pyrimidin

4-Benzylamino-7-ethylthiopyrimido[4,5-d]pyrimidin v ethanolu obsahujícím přebytek methylaminu se v tlakové nádobě (bombě) z nerezové oceli 5 hodin zahřívá na 150°C. Vyloučená pevná látka se odfiltruje a vysuší. Získá se 4-benzylamino-7-methylaminopyrimido[4,5-d]pyrimidin.

P ř í k l a d 7 0

4-Benzylamino-7-hydrazinopyrimido[4,5-d]pyrimidin

4-Benzylamino-7-ethylthiopyrimido[4,5-d]pyrimidin v ethanolu obsahujícím přebytek hydrazinu v tlakové nádobě (bombě) z nerezové oceli 5 hodin se zahřívá na 150°C. Vyloučená pevná látka se odfiltruje a vysuší. Získá se 4-benzylamino-7-hydrazinopyrimido[4,5-d]pyrimidin.



P ř í k l a d 7 1

Hydrochlorid 4-(3-bromanilino)thieno[3,2-d]pyrimidinu

3H-Thieno[3,2-d]pyrimid-4-on

Směs methyl-3-aminothiofen-2-karboxylátu (1 g, 6,3 mmol) a formamidu (2 g) se 10 minut zahřívá na 240°C. Během chlazení se vyloučí sraženina, která se rozpustí v ethanolu. Ethanolický roztok se přefiltruje a filtrát se zkoncentruje

za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití 10% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 3H-thieno[3,2-d]pyrimid-4-on (249 mg, 26 %) ve formě pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 12,61 (1H, brs), 8,20 (1H, s), 8,17 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 5$ Hz)

4-Chlorthieno[3,2-d]pyrimidin

K roztoku dimethylformamidu (170,3 μl , 2,2 mmol) a dichlorethanu (1,2 ml) se při 0°C pod atmosférou dusíku pomalu přidá oxalylchlorid (279,2 mg, 3,2 mmol). Výsledná směs se 10 minut míchá, načež se k ní přidá 3H-thieno[3,2-d]pyrimid-4-on (152,2 mg, 1,0 mmol). Vzniklá směs se 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku, nalije do vody a vodná směs se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 4-chlorthieno[3,2-d]pyrimidin (140 mg, 82 %) ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 9,05 (1H, s), 8,62 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 5$ Hz)

Hydrochlorid 4-(3-bromanilino)thieno[3,2-d]pyrimidinu

Směs 4-chlorthieno[3,2-d]pyrimidinu (135 mg, 0,79 mmol) a 3-bromanilinu (95 μl , 0,89 mmol) v 2-methoxyethanolu (2 ml) se 30 minut zahřívá na 79°C. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje dichlormethanem. Získá se hydrochlorid 4-(3-bromanilino)thieno[3,2-d]pyrimidinu (195,5 mg, 72 %) ve formě světle žluté pevné látky.

^1H 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)

P ř í k l a d 7 2

4-Benzylaminothieno[3,2-d]pyrimidin

Postupem popsaným v předchozím příkladu se z 4-chlorthieno[3,2-d]pyrimidinu (100 mg, 0,586 mmol) a benzylaminu (710 μ l, 0,645 mmol) ve 2-methoxyethanolu (2 ml) získá 4-benzylaminothieno[3,2-d]pyrimidin (37 mg, 26 %).

^1H 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).

P ř í k l a d 7 3

4-(3-Bromanilino)thieno[2,3-d]pyrimidin

Methyl-2-aminothiofen-3-karboxylát

Směs methylkyanoacetátu (3,25 g, 32,3 mmol), 1,4-dithian-2,5-diolu (5 g, 32,8 mmol), triethylaminu (1 ml, 7,71 mmol) v ethanolu (50 ml) se 1 hodinu míchá při 40°C. Vzniklý roztok se ochladí a přefiltruje přes vrstvu silikagelu za použití dichlormethanu, jako elučního činidla. Filtrát se zkoncentruje do sucha, čímž se získá surový methyl-2-aminothiofen-3-karboxylát, kterého se použije při následující reakci.

^1H 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-Thieno[2,3-d]pyrimid-4-on

Roztok methyl-2-aminothiofen-3-karboxylátu (602,1 mg, 3,83 mmol) ve formamidu (5 ml) se 12 hodin zahřívá na 200°C. Vzniklý dehet se rozpustí v dichlormethanu (10 ml), dichlormethanový roztok se nanese na vrstvu silikagelu a

eluuje 10% methanolem v dichlormethanu. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a pevný zbytek se promyje ethanolem. Získá se 3H-thieno[2,3-d]pyrimid-4-on (231,4 mg, 40 %) ve formě oranžové pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 12,50 (1H, brs), 8,13 (1H, s), 7,60 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 6,0$ Hz)

4-Chlorthieno[2,3-d]pyrimidin

K roztoku dimethylformamidu (90 μl) a dichlormethanu (2 ml) se při 0°C pod atmosférou dusíku pomalu přidá oxalylchlorid (148 mg, 1,2 mmol). Vzniklá směs se 10 minut míchá a k výslednému roztoku se přidá 3H-thieno[2,3-d]pyrimid-4-on (81 mg, 0,52 mmol) ve formě pevné látky a vzniklá směs se teplometem zahřívá tak dlouho, dokud se pevná látka nerozpustí. Reakční směs se 12 hodin míchá při 25°C pod atmosférou dusíku, nalije se do vody a vodná směs se extrahuje dichlormethanem. Oddělí se fáze a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zbaví rozpouštědla za sníženého tlaku. Získá se 4-chlor-thieno[2,3-d]pyrimidin (87,6 mg, 97 %) ve formě pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 8,96 (1H, s), 8,17 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 6,0$ Hz)

Hydrochlorid 4-(3-bromanilino)thieno[2,3-d]pyrimidinu

Směs 4-chlorthieno[2,3-d]pyrimidinu (135 mg, 0,79 mmol) a 3-bromanilinu (95 μl , 0,89 mmol) ve 2-methoxyethanolu (2 ml) se 30 minut za míchání zahřívá na 79°C. Vyloučená pevná látka se odfiltruje a promyje dichlormethanem. Získá se hydrochlorid 4-(3-bromanilino)thieno[2,3-d]pyrimidinu (197 mg, 73 %).

^1H 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 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,37 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)

P ř í k l a d 7 4

4-Benzylaminopyrrolo[2,3-d]pyrimidin

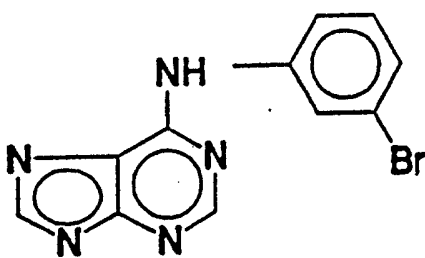
4-Benzylaminopyrrolo[2,3-d]pyrimidin se vyrobí výše popsaným způsobem [G. H. Hitchings, K. W. Ledig a R. A. West, US patent č. 3 037 980, 1962; Chemical Abstracts 1962, 57, 15130c].

P ř í k l a d 7 5

N⁶-(3-Bromfenyl)adenin

Směs 6-chlorpurinu (1,0 g, 6,47 mmol), 3-bromanilinu (0,78 ml, 7,12 mmol) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (4 kapky) v isopropylalkoholu (10 ml) se míchá 5 hodin při 80°C a poté za chlazení vysráží produkt. Pevná látka se odfiltruje, promyje isopropylalkoholem a vysuší na vzduchu. Získá se N⁶-(3-bromfenyl)adenin (1,93 g, 91 %) ve formě světle žluté pevné látky.

¹H 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)



P ř í k l a d 7 6

N⁶-Benzyladenin

N⁶-Benzyladenin je obchodně dostupný od firmy Aldrich Chemical Company, 1001, West Saint Paul Avenue, Milwaukee, Wisconsin 53233, USA.

P ř í k l a d 7 7

7-Amino-4-(3-methylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (217 mg, 1,13 mmol) a m-toluidinu (1,50 g, 14,0 mmol) se 30 minut míchá při 155°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 5% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 7-amino-4-(3-methylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (190 mg, 67 %) ve formě světle žluté pevné látky.

¹H NMR (DMSO): δ 9,81 (1H, brs), 9,34 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,60 (2H, s), 7,26 (1H, dd, J = 8,5, 7,6 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,63 (2H, brs), 6,44 (1H, s), 2,33 (3H, s)

P ř í k l a d 7 8

7-Amino-4-(4-methoxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin

Směs 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidinu (129 mg, 0,62 mmol) a 4-methoxyanilinu (0,15 g, 1,2 mmol) v ethanolu (5 ml) se zahřívá 16 hodin na 40°C, 3 hodiny ke zpětnému toku a poté přes noc ochladí na 0°C. Vyloučená pevná látka se shromáždí vakuovou filtrací a překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 7-amino-4-(4-methoxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin (42 mg, 25 %) ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (DMSO): δ 10,00 (1H, brs), 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, slbrs), 6,41 (1H, s), 3,77 (3H, s)

P ř í k l a d 7 9

4-(3-Bromanilino)-6-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin

Reakcí 4-(3-bromanilino)-6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidinu (viz výše uvedený příklad) s piperidinem v ethanolu v tlakové nádobě při 100°C se získá 4-(3-bromanilino)-6-dimethylaminopyrido[3,4-d]pyrimidin.

Předmětem vynálezu jsou dále také farmaceutické prostředky. Tyto prostředky mohou mít nejrozličnější podobu vhodnou pro orální a parenterální podávání. Dávkovací formy, na něž se takové farmaceutické prostředky zpracovávají, obsahují jako účinnou složku výše popsany inhibitor.

Při výrobě farmaceutických prostředků ze sloučenin podle vynálezu se používá inertních farmaceuticky vhodných nosičů, které mohou být pevné nebo kapalné. Jako pevné farmaceutické prostředky je možno uvést prášky, tablety, dispergovatelné granule, kapsle, oplatky a čípky. Jako pevných nosičů se může používat jedné nebo více látek, které mohou také působit jako ředidla, ochucovadla, solubilizátory, mazadla, suspenzní činidla, pojiva nebo činidla způsobující rozpad tablety. Do rozsahu pojmu "nosič" se též zahrnují zapouzdřující látky. V práscích se jako nosiče používá jemně rozdělené pevné látky, která je smísena s jemně rozdělenou účinnou složkou. V tabletách je účinná složka smísena s vhodným množstvím nosiče, který má potřebné pojivové vlastnosti a slisována na požadovanou velikost a tvar. Prášky a tablety přednostně obsahují 5 až 10 až asi 70 % hmotnostních účinné přísady. Jako vhodné pevné nosiče

je možno uvést uhličitan hořečnatý, stearan hořečnatý, mastek, cukr, laktózu, pektin, dextrin, škrob, želatinu, tragant, methylcelulózu, sodnou sůl karboxymethylcelulosy, nízkotající vosk, kakaové máslo apod. Prostředky mohou mít též podobu zapouzdřené účinné sloučeniny a v tomto případě se do pojmu "nosič" zahrnuje též kapsle, v níž je účinná složka (popřípadě ve směsi s nosiči) zapouzdřena. Oplatky představují podobný případ. Tablety, prášky, oplatky a kapsle mohou být používány jako pevné dávkovací formy pro orální podávání.

Prostředky v kapalně formě zahrnují roztoky, suspenze a emulze, například roztoky ve vodě nebo ve směsi vody a propylenglykolu. Takové prostředky se hodí pro parenterální podávání ve formě injekcí. Pro tento druh podávání se také může používat roztoků ve vodném polyethylenglykolu. Vodné roztoky, které se hodí pro orální podávání, je možno vyrábět rozpuštěním účinné složky ve vodě, přičemž se podle potřeby mohou přidat vhodné barvicí látky, příchutě, stabilizátory a zahušťovadla. Vodné suspenze, které se hodí pro orální podávání, je možno vyrábět dispergací jemně rozdělené účinné složky ve vodě za přítomnosti viskosní látky, jako jsou přírodní nebo syntetické pryskyřice, methylcelulosa, sodná sůl karboxymethylcelulosy a jiná dobře známá suspenzní činidla.

Farmaceutické prostředky se přednostně vyrábějí jako jednotkové dávkovací formy. V takové formě je prostředek rozdělen do jednotkových dávek obsahujících vhodné množství inhibitoru a jiné protirakovinové látky, jednotlivě, nebo ve formě kombinace, tj. směsi. Prostředek obsahující jednotkové dávkovací formy může mít podobu obalu obsahujícího oddělená množství prostředku, například tablet, kapslí nebo prášků v lahvičkách nebo injekcích. Pod pojmem "jednotková dávkovací forma" se rozumí samotná kapsle, oplatka nebo

tableta nebo též větší počet kapslí, oplátek nebo tablet umístěných v obalu. Kromě toho může mít jednotková dávkovací forma rozdělenou podobu, přičemž inhibitor je v jedné části a jiná protirakovinová látka ve druhé části dávkovací formy. Takovou rozdělenou dávkovací formou je například rozdělená kapsle, rozdělený obal nebo ampule, či lahvička, skládající se ze dvou částí apod.

Množství inhibitoru v jednotkové dávkovací formě prostředku podle vynálezu se může měnit a může být nastaveno od asi 0,01 do asi 100,0 mg/kg, přednostně na asi 0,03 až do méně než 1,0 mg/kg.

Farmaceutické prostředky jsou přednostně upraveny tak, aby je bylo možno podávat parenterálně nebo orálně. Roztoky účinných sloučenin ve formě volných bází, volných kyselin nebo farmaceuticky vhodných solí, je možno připravovat ve vodě, účelně obsahující přísadu povrchově aktivní látky, jako je hydroxypropylcelulosa. Disperze lze také připravovat v glycerolu, kapalných polyethylenglykolech a jejich směsích, nebo také v olejích. Za obvyklých podmínek skladování a použití budou takové prostředky obsahovat konzervační činidlo pro zabránění růstu mikroorganismů.

Farmaceutické formy vhodné pro injekční podávání obsahují sterilní vodné roztoky nebo disperse nebo též sterilní prášky pro pozdější přípravu sterilních injekčních roztoků nebo dispersí. Ve všech případech musí být výsledná forma sterilní a dostatečně tekutá, aby ji bylo možno podávat injekční stříkačkou. Musí být stálá za podmínek výroby a skladování a musí být chráněna proti kontaminačnímu působení mikroorganismů, jako jsou bakterie a houby. Nosičem může být rozpouštědlo nebo dispergační médium obsahující například vodu, ethanol, polyol (například glycerol, propylenglykol, kapalně polyethylenglykoly apod.), jejich

vhodná směs nebo rostlinný olej. Vhodné tekutosti se například může dosahovat za použití potahovacích látek, jako je lecithin, udržováním požadované velikosti částic (v případě dispersí) nebo používáním smáčedel. Působení mikroorganismů se může zabránit přísadou různých antibakteriálních a antifungálních činidel, jako jsou například parageny, chlorbutanol, fenol, kyselina sorbová, thimerosal apod. V mnoha případech se také budou přednostně přidávat izotonizační činidla, například cukry nebo chlorid sodný. Prodloužené absorpce injekčních prostředků se může dosáhnout přidavkem činidel zpozdujících absorpci, jako je například želatina.

Sterilní injekční roztoky se připravují tak, že se účinné sloučeniny přidají k požadovanému množství vhodného rozpouštědla popřípadě obsahujícího různé jiné přísady vyjmenované výše a potom se provede sterilizační filtrace. Disperse se obvykle připravují tak, že se různé sterilizované účinné přísady vnesou do sterilního vehikula obsahujícího základní dispergační médium a požadované další přísady zvolené ze souboru uvedeného výše. V případě sterilních prášků vhodných pro přípravu sterilních injekčních roztoků se přednostně používá lyofilizace, pomocí které lze získat prášek obsahující účinné přísady ve směsi s případnými dalšími přísadami z původního roztoku sterilizovaného filtrací.

Pod označením "farmaceuticky vhodný nosič" se rozumějí jakákoliv farmaceuticky vhodná rozpouštědla, dispergační média, potahovací povlakotvorné látky, antibakteriální a antifungální činidla, isotonizační přísady, činidla zpozdující absorpci atd., ať již jednotlivě nebo ve směsích. Používání takových médií a činidel v souvislosti s farmaceuticky účinnými látkami je dobře známo v tomto oboru. Do rozsahu tohoto vynálezu spadá použití jakéhokoliv konvenčního média nebo činidla, pokud není inkompatibilní s

účinnou přísadou nebo jejím použitím v terapeutickém prostředku. Farmaceutické prostředky mohou také obsahovat přídatné účinné přísady.

Obzvláště vhodné je zpracovávat parenterální prostředky na jednotkové dávkovací formy, poněvadž se tím usnadní podávání a zlepší se rovnoměrnost dávkování. Pod označením "jednotková dávkovací forma" se rozumí fyzicky oddělená jednotka vhodná jako dávkovací jednotka pro savce, kteří mají být léčeni. Každá taková jednotka obsahuje předem určené množství účinných látek vypočtené tak, aby se s ním dosáhlo požadovaného terapeutického účinku ve spojení s požadovaným farmaceutickým nosičem. Charakteristika nových jednotkových dávkovacích forem podle vynálezu je diktována a je přímo závislá na a) jedinečných vlastnostech účinných přísad a zejména na terapeutickém účinku, který má být dosažen a b) na omezeních, která jsou vlastní způsobům mísení takových účinných látek.

Hlavní účinné přísady se mísí s vhodnými farmaceutickými nosiči za vzniku výše popsaných jednotkových dávkovacích forem. Přitom se účinných přísad používá v účinných množstvích pro dosažení optimálního terapeutického účinku. Parenterální jednotková dávkovací forma může například obsahovat hlavní účinnou přísadu, tj. inhibitor, v množství v rozmezí od asi 0,5 do asi 100 mg, přednostně v množství od asi 0,1 do asi 50 mg. Denní parenterální dávka v případě léčení savců leží v rozmezí od 0,01 do 10 mg/kg inhibitoru. Přednostní denní dávka leží v rozmezí od 0,1 do 1,0 mg/kg.

V případě orálního dávkování může ležet denní dávka v rozmezí od 0,01 do 100, přednostně od 0,1 do 10 mg účinné sloučeniny na kg tělesné hmotnosti savce.

Inhibitory popsané výše mohou tvořit běžné známé farmaceuticky vhodné soli, jako jsou soli s alkalickými kovy nebo jiné běžné soli s bázemi nebo též adiční soli s kyselinami atd. Pokud se v tomto popisu uvádějí základní látky, rozumějí se pod nimi také všechny takové obvyklé soli, o nichž je známo, že jsou v podstatě ekvivalentní rodičovským sloučeninám, a jejich hydráty.

Účinné sloučeniny definované v tomto popisu jsou dále schopny tvořit farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami a/nebo soli s bázemi. Všechny tyto formy spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Farmaceuticky vhodné adiční soli účinných sloučenin s kyselinami zahrnují soli netoxických anorganických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina fluorovodíková, kyselina fosforečná apod. a soli netoxických organických kyselin, jako například alifatických monokarboxylových a dikarboxylových kyselin, fenylsubstituovaných alkanových kyselin, hydroxyalkanových kyselin, alkandiových kyselin, aromatických kyselin, alifatických a aromatických sulfonových kyselin atd. Tyto soli tedy zahrnují sulfáty, disulfáty, hydrogensulfáty, sulfity, hydrogensulfity, nitráty, fosfáty, monohydrogenfosfáty, dihydrogenfosfáty, metafosfáty, difosfáty, chloridy, bromidy, jodidy, acetáty, trifluoracetáty, propionáty, kapryláty, isobutyryáty, oxaláty, malonáty, sukcináty, suberáty, sebakáty, fumaráty, maleáty, mandeláty, benzoáty, chlorbenzoáty, methylbenzoáty, dinitrobenzoáty, ftaláty, benzensulfonáty, toluensulfonáty, fenylacetáty, citráty, laktáty, maleáty, tartráty, methansulfonáty apod. Do rozsahu solí spadají též soli odvozené od aminokyselin, jako jsou argináty apod. a glukonáty a galakturonáty (viz například Berge, S. M. et al. "Pharmaceutical

Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66, strana 1 až 19 (1977)).

Adiční soli bázeických sloučenin s kyselinami se konvenčním způsobem připravují tak, že se volná báze uvede do styku s dostatečným množstvím požadované kyseliny pro vznik požadované soli. Účinná sloučenina se může na sůl s kyselinou přednostně převést tak, že se na ni působí vodným roztokem požadované kyseliny při nižší výsledné hodnotě pH než 4. Roztok se může nechat projít patronou s náplní C-18, aby došlo k absorpci sloučeniny, poté se patrona promyje dostatečným množstvím vody a sloučenina se eluuje polárním organickým rozpouštědlem, jako je například methanol, acetonitril apod. a izoluje zkoncentrováním za sníženého tlaku, po němž následuje lyofilizace. Volnou bázi lze ze soli regenerovat přidávkem báze. Izolace volné báze se provádí obvyklým způsobem. Volné báze se od příslušných solných forem poněkud liší některými ze svých fyzikálních vlastností, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale jinak jsou pro účely tohoto vynálezu solné formy ekvivalentní volným bázím.

Farmaceuticky vhodné adiční soli s bázemi vznikají s kovy nebo aminy, jako například s alkalickými kovy a kovy alkalických zemin nebo organickými aminy. Jako příklady kovů, kterých se může používat jako kationtů, je možno uvést sodík, draslík, hořčík, vápník apod. Jako příklady vhodných aminů je možno uvést N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, cholin, diethanolamin, dicyklohexylamin, ethylen-diamin, N-methylglukamin a prokain (viz například Berge, S. M. et al. "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66, strana 1 až 19 (1977)).

Adiční soli kyselých sloučenin s bázemi se konvenčním způsobem připravují tak, že se volná kyselina uvede

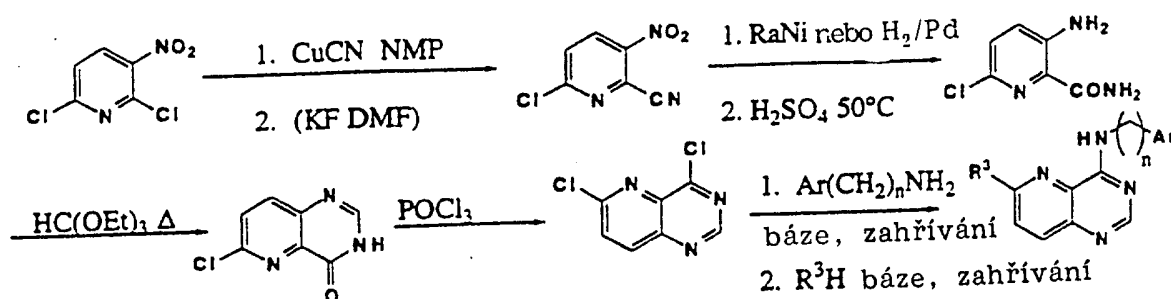
do styku s dostatečným množstvím požadované báze, přičemž vznikne sůl. Účinná sloučenina se může na sůl s bází přednostně převést tak, že se na ni působí vodným roztokem požadované báze při vyšší výsledné hodnotě pH než 9. Roztok se může nechat projít patronou s náplní C-18, aby došlo k absorpci sloučeniny, poté se patrona promyje dostatečným množstvím vody a sloučenina se eluuje polárním organickým rozpouštědlem, jako je například methanol, acetonitril apod. a izoluje zkoncentrováním za sníženého tlaku, po němž následuje lyofilizace. Volnou kyselinu lze ze soli regenerovat přidavkem kyseliny. Izolace volné kyseliny se provádí obvyklým způsobem. Volné kyseliny se od příslušných solných forem poněkud liší některými ze svých fyzikálních vlastností, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale jinak jsou pro účely tohoto vynálezu solné formy ekvivalentní volným kyselinám.

Některé ze sloučenin podle tohoto vynálezu mohou existovat v nesolvatovaných formách i v solvatovaných formách, jako jsou například hydratované formy. Obecně jsou solvatované formy, včetně hydratovaných forem, ekvivalentní nesolvatovaným formám a spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

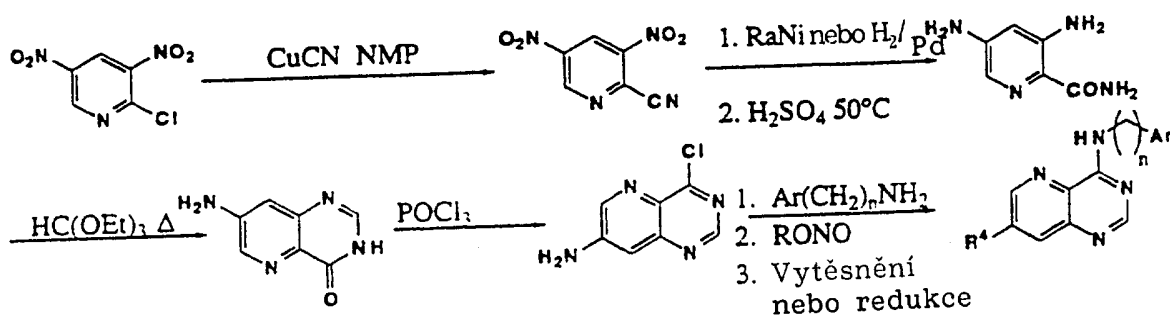
Některé ze sloučenin podle vynálezu obsahují jedno nebo více center chiralit a každé z těchto center může existovat v konfiguraci R(D) nebo S(L). Do rozsahu tohoto vynálezu spadají všechny enantiomerní a epimerní formy, jakož i jejich směsi.

Vynález byl popsán na provedeních, kterým se v současné době dává přednost. Je však možná i řada dalších provedení. Účelem tohoto popisu nebylo uvést všechna možná ekvivalentní provedení nebo aplikace vynálezu. Popis má charakter pouze ilustrativní a do rozsahu ochrany náleží všechny modifikace, které se neodchylují od ducha vynálezu.

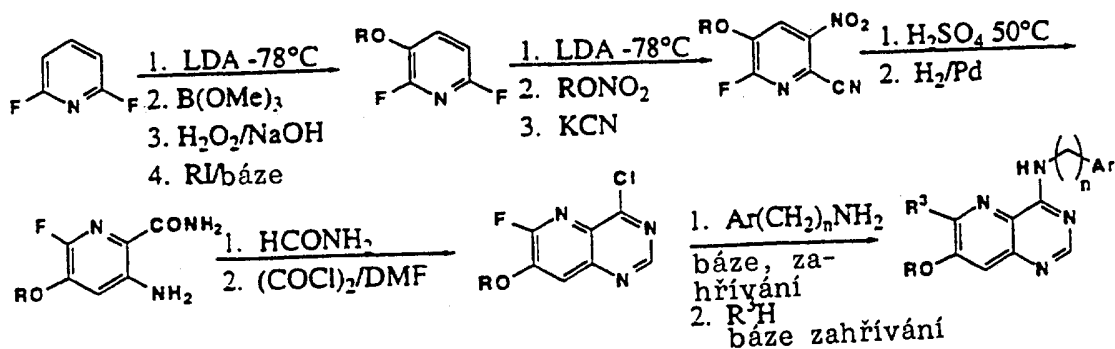
Pro rozsah ochrany jsou především důležité patentové nároky, které je třeba vykládat na podkladě ekvivalentů.



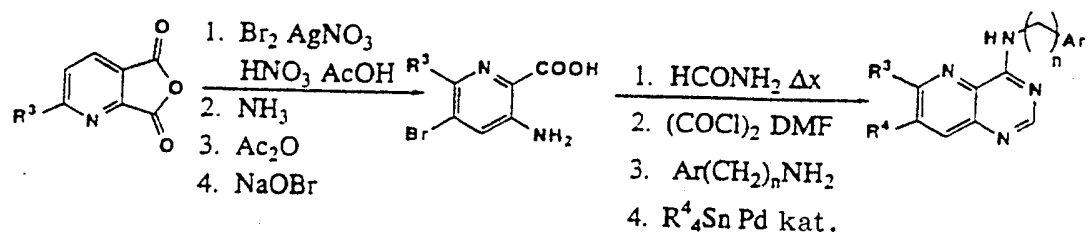
Schema 1: Syntéza sloučenin z přednostních skupin 1 až 5;
R⁴ = H



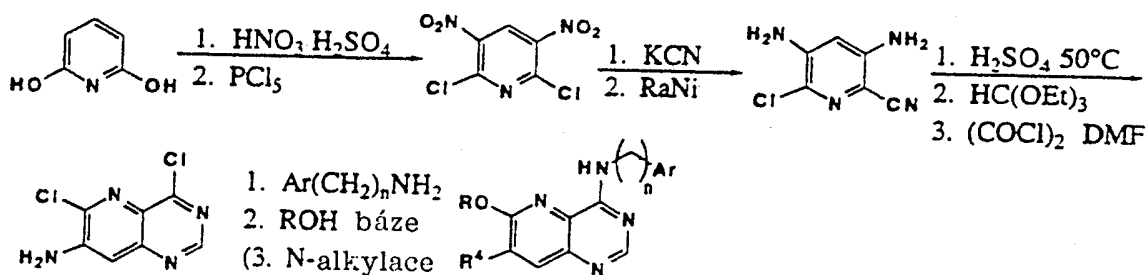
Schema 2: Syntéza sloučenin z přednostních skupin 1 až 5;
R³ = H



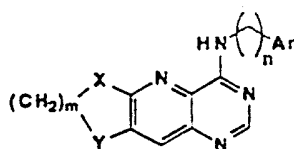
Schema 3: Syntéza sloučenin z přednostních skupin 6 a 8 až 10; R⁴ = RO



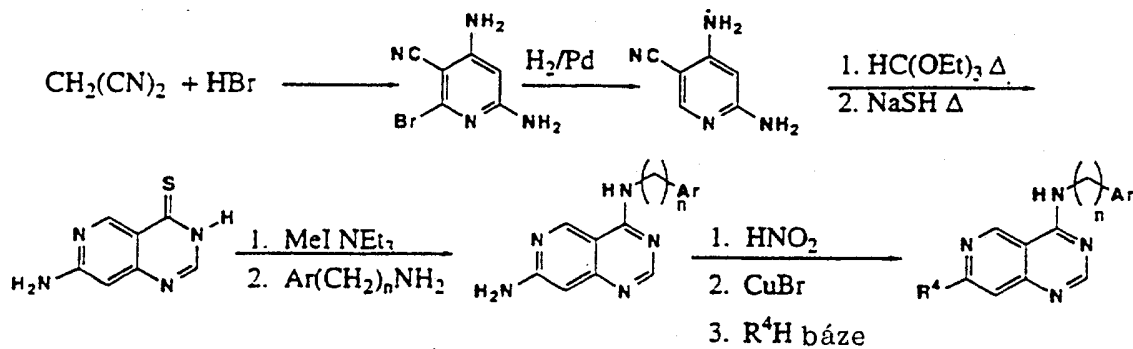
Schema 4: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 7



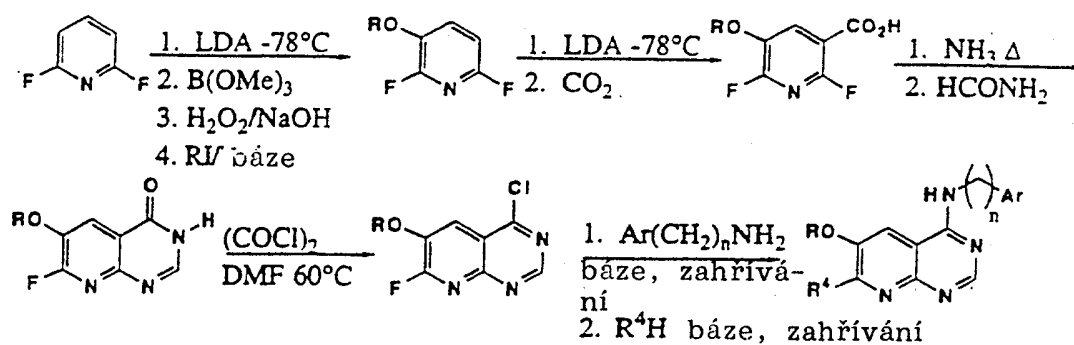
Schema 5: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 8 a 9;
 $\text{R}^3 = \text{OR}$



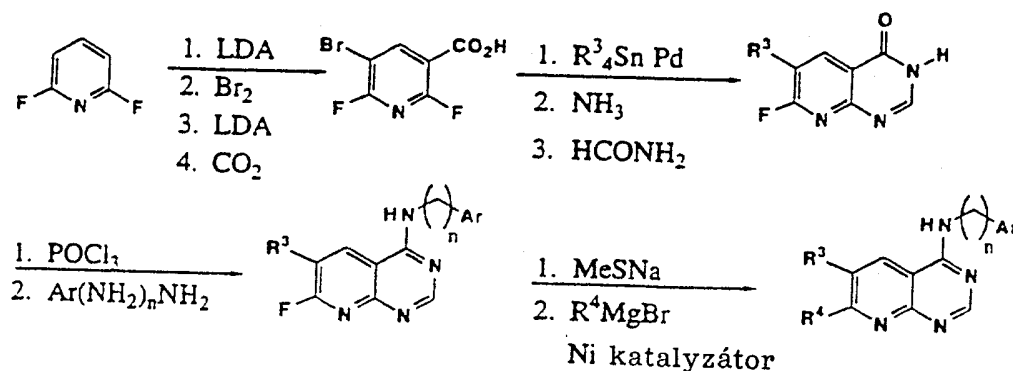
Schema 6: Sloučeniny z přednostní skupiny 11



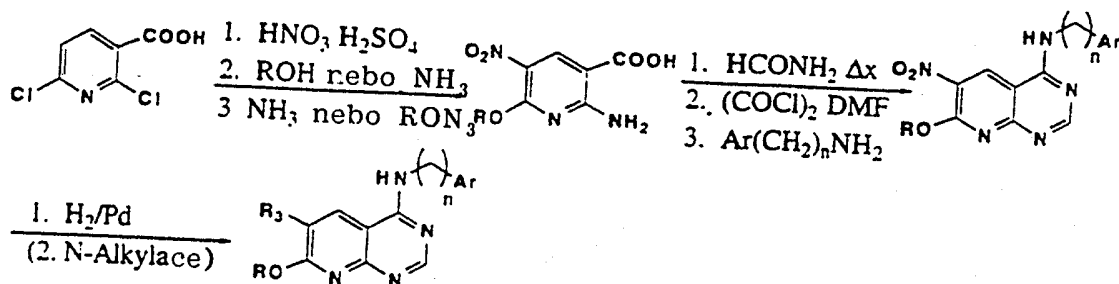
Schema 7: Syntéza sloučenin z přednostních skupin 12 až 16



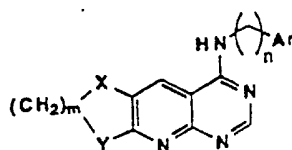
Schema 11: Syntéza sloučenin z přednostních skupin 27 a 29 až 31; $R^3 = RO$



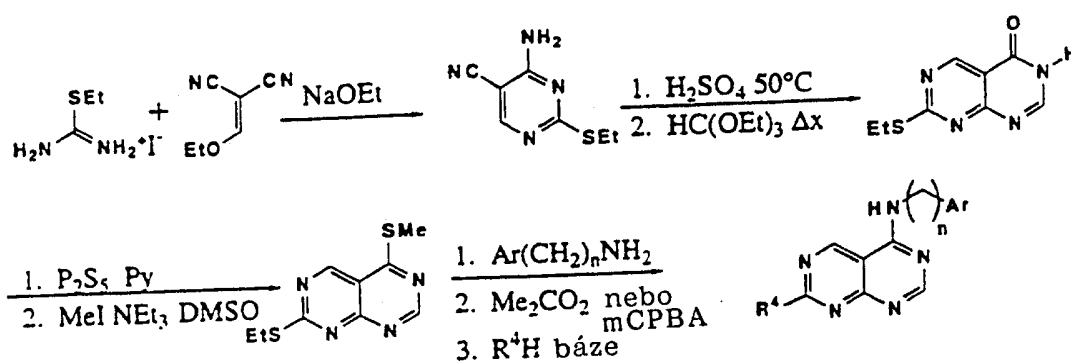
Schema 12: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 28



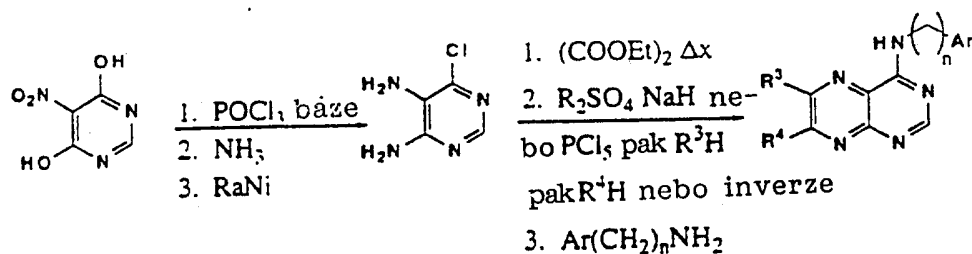
Schema 13: Syntéza sloučenin z přednostních skupin 29 a 30;
 $R^4 = OR$



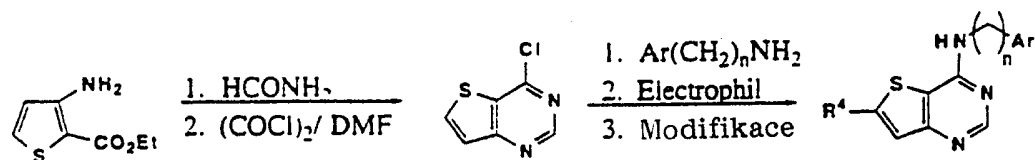
Schema 14: Sloučeniny z přednostní skupiny 32



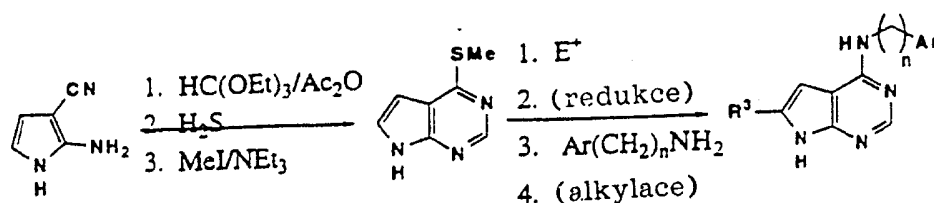
Schema 15: Syntéza sloučenin z přednostních skupin 33 až 36



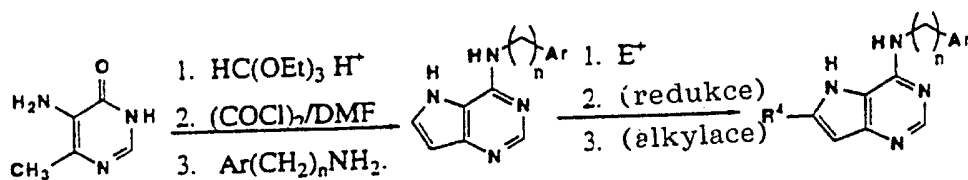
Schema 16: Syntéza sloučenin z přednostních skupin 37 až 40



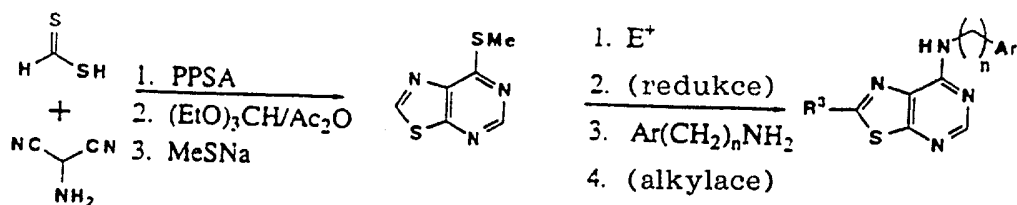
Schema 17: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 41;
kondenzace za vzniku [3,2-d]kruhu



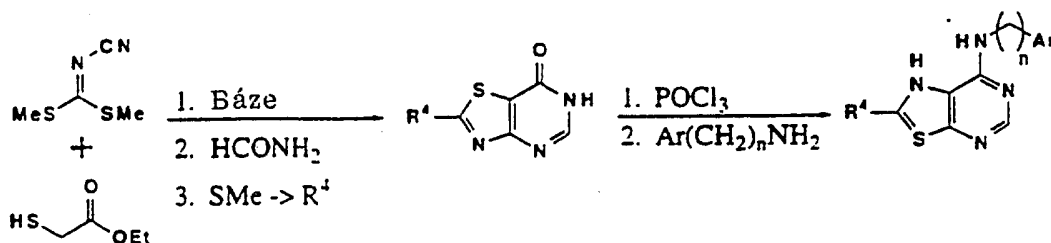
Schema 21: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 43;
 kondenzace za vzniku [2,3-d]kruhu



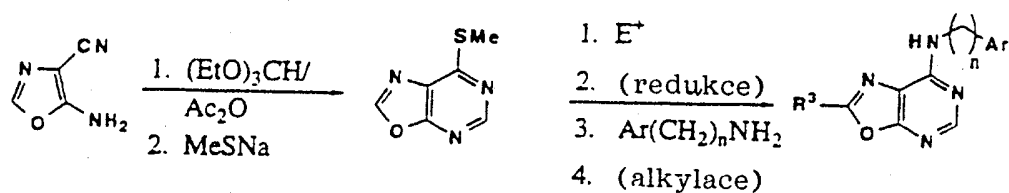
Schema 22: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 43;
 kondenzace za vzniku [3,2-d]kruhu



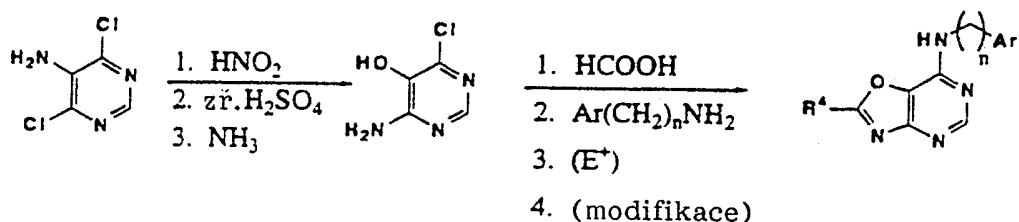
Schema 23: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 44;
 kondenzace za vzniku [5,4-d]kruhu



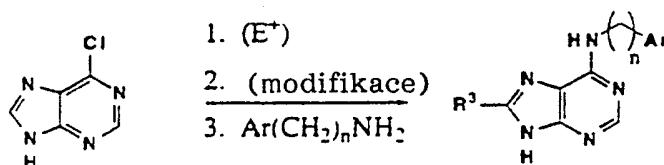
Schema 24: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 44;
 kondenzace za vzniku [4,5-d]kruhu



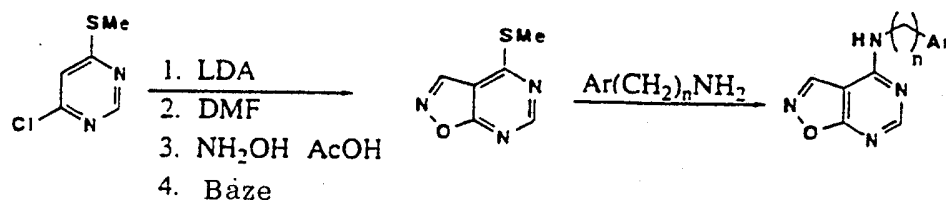
Schema 25: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 45;
kondenzace za vzniku [5,4-d]kruhu



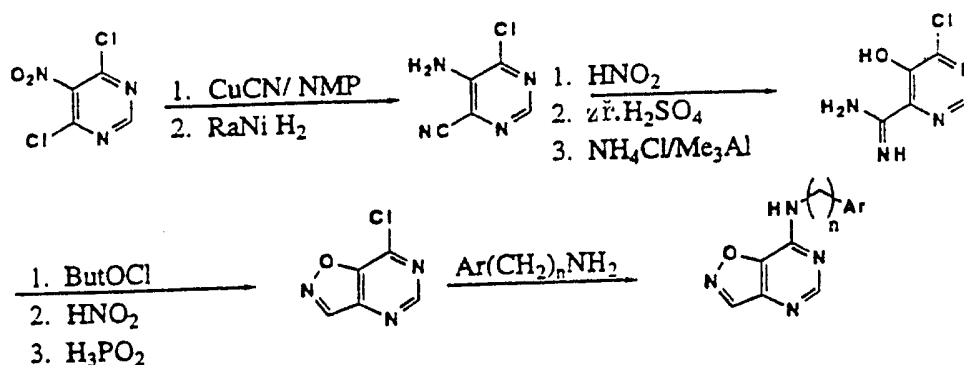
Schema 26: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 45;
kondenzace za vzniku [4,5-d]kruhu



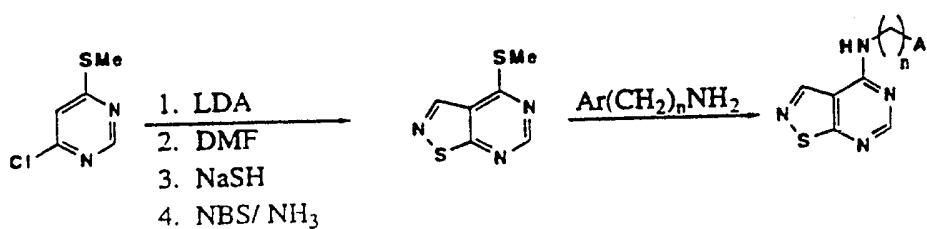
Schema 27: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 46



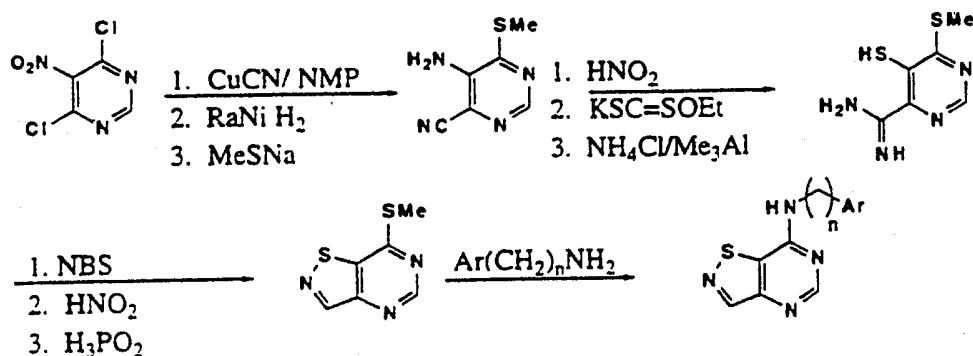
Schema 28: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 47;
kondenzace za vzniku [5,4-d]kruhu



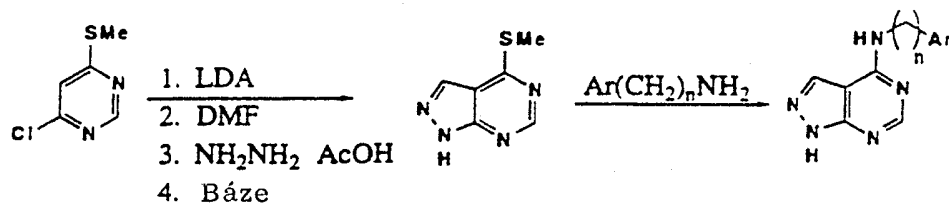
Schema 29: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 47;
kondenzace za vzniku [4,5-d]kruhu



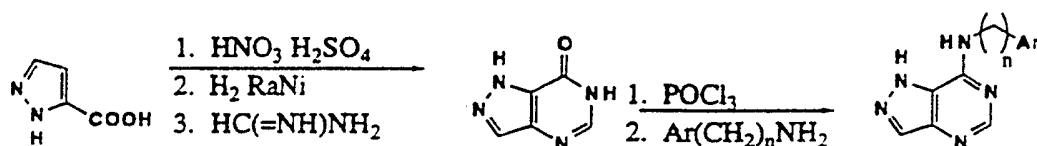
Schema 30: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 48;
kondenzace za vzniku [5,4-d]kruhu



Schema 31: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 48;
kondenzace za vzniku [4,5-d]kruhu



Schema 32: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 49;
kondenzace za vzniku [3,4-d]kruhu



Schema 33: Syntéza sloučenin z přednostní skupiny 49;
kondenzace za vzniku [4,3-d]kruhu

P A T E N T O V É

N Á R O Č K Y

Příl.

URAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

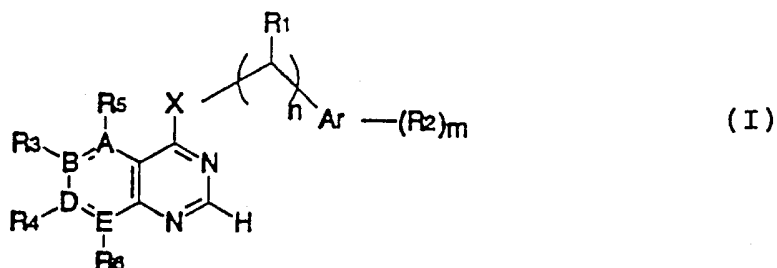
11. IV. 97

DOŠLO

11 27980

č.j.

1. Bicyklické sloučeniny obecného vzorce I



kde

alespoň jeden a až tři ze symbolů A až E představují atomy dusíku, přičemž zbývající atom nebo atomy jsou uhlíkové, nebo kterékoliv dvě sousední polohy v A-E, brány dohromady mohou být tvořeny jediným heteroatomem, kterým může být dusík, kyslík nebo síra, přičemž v posledně uvedeném případě jeden ze dvou zbývajících atomů musí být uhlíkový a druhý může být buď uhlíkový nebo dusíkový;

X představuje atom kyslíku, atom síry, iminoskupinu nebo skupinu NR^7 , kde R^7 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší monoalkyl-aminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

pokud n představuje číslo 2, R^1 představuje nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku připojenou ke kterémukoliv z obou spojovacích atomů uhlíku;

R^2 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, atom halogenu, tedy fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nižší perfluoralkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-O-C(O)-R$, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylamino skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, nižší acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-C(O)R$, kyanoskupinu, nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfinylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfonylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonamidoskupinu, nižší mono- nebo dialkylsulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylsulfonamidoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, merkaptoskupinu, karboxyskupinu, karboxamidoskupinu vzorce $-C(O)-NH_2$, nižší mono- nebo dialkylkarboxamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylkarboxamidoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, nižší alkynylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; nebo dva zbytky R^2 , brány dohromady spolu se sousedními atomy uhlíku, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbo-cyklický kruh; a nebo mono- nenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový,

thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový
nebo thiomorfolinový kruh;

m představuje číslo 0 až 3;

Ar představuje fenylskupinu, thienylskupinu,
furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinyl-
skupinu, imidazolylskupinu, pyrazinylskupinu, oxazolylsku-
pinu, thiazolylskupinu, naftylskupinu, benzothienylskupinu,
benzofurylskupinu, indolylskupinu, chinolylskupinu, isochi-
nolylskupinu nebo chinazolinylskupinu;

každý ze symbolů R^3 , R^4 , R^5 a R^6 vzájemně nezávisle
buď chybí nebo představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu s
1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy
uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklo-
alkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, nižší
acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší
mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé
z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylaminoskupi-
nu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí,
nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkyl-
skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, karbonátovou skupinu vzorce
-OC(O)OR, kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy
uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku;

nebo ureidoskupinu nebo thioureidoskupinu nebo N-
nebo O-vázanou urethanovou skupinu, z nichž každá je po-
případě substituována mono- nebo di- nižší alkylskupinou s 1
až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo
cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku;

nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkapto-
skupinu, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

hydrazinoskupinu, N'-nižší alkylhydrazinoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší acylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylaminoskupinu, O-nížší alkylhydroxylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

nebo kterékoliv dva ze symbolů R^3 - R^6 dohromady se sousedními atomy uhlíku mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruh; nebo mononenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

příčemž kterýkoliv nižší alkylový substituent na kterémkoliv ze substituentů v R^3 - R^6 , který takový zbytek obsahuje, je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší monoalkylaminoskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, N-pyrrolidinylskupinu, N-piperidylskupinu, N-pyridiniovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-thiomorfolinovou skupinu a N-piperazinovou skupinu;

příčemž, pokud jeden nebo více ze symbolů A až E představuje atom dusíku, potom kterýkoliv ze symbolů R^3 - R^6 na atomu uhlíku, který sousedí s jedním z atomů dusíku, nemůže představovat hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu; a

příčemž pokud kterýkoliv ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 obsahuje chirální centra, nebo pokud R^1 vytváří chirální centra na spojovacích atomech, spadají do rozsahu definovaných sloučenin všechny stereoisomery, ať již se vyskytují odděleně nebo ve formě racemických a/nebo diastereoisomerických směsí;

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

2. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší alkoxyskupinu nebo atom halogenu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

3. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý aminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

4. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

5. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý hydrazinoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

6. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší alkylskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

7. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a R^3 a R^4 představují nižší alkoxyskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

8. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a R^3 a R^4

představují nižší alkylskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

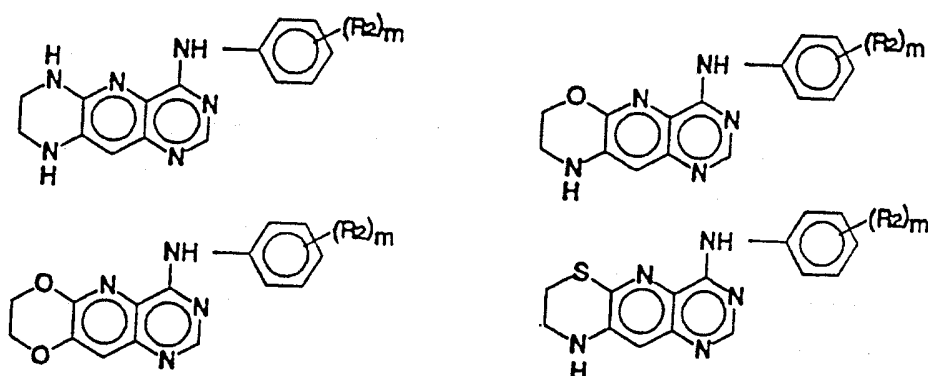
9. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden ze symbolů R^3 a R^4 představuje aminoskupinu a druhý nižší alkoxy skupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

10. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku a jeden ze symbolů R^3 a R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylamino skupinu a druhý nižší alkoxy skupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

11. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku, R^3 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu a R^4 představuje hydroxyskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

12. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B, D a E představují atomy uhlíku zatímco A představuje atom dusíku, R^3 a R^4 dohromady představují dioxymethylen, dioxyethylen, 2,3-kondenzovaný piperazin, 2,3-kondenzovaný morfolin nebo 2,3-kondenzovaný thiomorfolin, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

13. Bicyklické sloučeniny podle nároku 12 obecného vzorce



kde jednotlivé obecné symboly mají význam uvedený v nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

14. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje nižší alkoxyskupinu nebo atom halogenu, jakož

i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

15. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje aminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

16. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

17. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje hydrazinoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

18. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku zatímco B představuje atom dusíku a R^4 představuje nižší alkylskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

19. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3 představuje nižší alkoxyskupinu nebo atom halogenu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

20. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3 představuje aminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

21. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3

představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

22. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3 představuje hydrazinoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

23. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku zatímco D představuje atom dusíku a R^3 představuje nižší alkylskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

24. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší alkoxykupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

25. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý aminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

26. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

27. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje atom vodíku a druhý hydrazinoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

28. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3

a R^4 představuje atom vodíku a druhý nižší alkylskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

29. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje nižší alkoxy skupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

30. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje nižší alkylskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

31. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje aminoskupinu a druhý nižší alkoxy skupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

32. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a jeden z R^3 a R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu a druhý nižší alkoxyskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

33. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku, R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu a R^3 představuje hydroxyskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

34. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a D představují atomy uhlíku zatímco E představuje atom dusíku a R^3 a R^4 dohromady tvoří dioxymethylenový, dioxyethylenový, 2,3-kondenzovaný piperazinový, 2,3-kondenzovaný morfolinový nebo 2,3-kondenzovaný thiomorfolinový zbytek, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

35. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a D představují atomy uhlíku zatímco B a E představují atomy dusíku a R^4 představuje nižší alkoxy skupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

36. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a D představují atomy uhlíku zatímco B a E představují atomy dusíku a R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

37. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a D představují atomy uhlíku zatímco B a E představují atomy dusíku a R^4 představuje amino-skupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

38. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a D představují atomy uhlíku zatímco B a E představují atomy dusíku a R^4 představuje hydrazino-skupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

39. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B a D představují atomy uhlíku zatímco A a E představují atomy dusíku a R^3 a R^4 představují nižší alkoxy skupiny, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

40. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B a D představují atomy uhlíku zatímco A a E představují atomy dusíku a R^3 a R^4 představují nižší mono- nebo dialkylaminoskupiny, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

41. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B a D představují atomy uhlíku zatímco A a E představují atomy dusíku a jeden ze zbytků R^3 a R^4 představuje nižší alkoxy skupinu a druhý nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

42. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0, přičemž aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, B a D představují atomy uhlíku zatímco A a E představují atomy dusíku a R^3 a R^4 dohromady představují ethylendioxylový, 2,3-kondenzovaný piperazinový,

2,3-kondenzovaný morfolinový nebo 2,3-kondenzovaný thiomorfolinový zbytek, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

43. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom síry, zatímco D a E představují atomy uhlíku, nebo A a B představují atomy uhlíku a D a E dohromady představují atom síry a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxyskupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

44. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom kyslíku, zatímco D a E představují atomy uhlíku, nebo A a B představují atomy uhlíku a D a E dohromady představují atom kyslíku a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxyskupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

45. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady před-

stavují atom dusíku, zatímco D a E představují atomy uhlíku, nebo A a B představují atomy uhlíku a D a E dohromady představují atom dusíku a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy skupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

46. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom síry, zatímco D představuje atom uhlíku a E představuje atom dusíku, nebo D a E představují dohromady atom síry, A představuje atom dusíku a B představuje atom uhlíku a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy skupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

47. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom kyslíku, zatímco D představuje atom uhlíku a E představuje atom dusíku, nebo D a E představují dohromady atom kyslíku, A představuje atom dusíku a B představuje atom uhlíku a R^4 nebo R^3 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy skupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro

inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

48. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom dusíku, D představuje atom uhlíku, E představuje atom dusíku a R^3 nebo R^6 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu a R^4 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxykupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

49. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom kyslíku, D představuje atom dusíku, E představuje atom uhlíku, nebo A a B dohromady představují atom uhlíku, D představuje atom dusíku, E představuje atom kyslíku, a R^3 nebo R^6 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxykupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

50. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom síry, D představuje atom dusíku, E předsta-

vuje atom uhlíku, nebo A a B dohromady představují atom uhlíku, D představuje atom dusíku, E představuje atom síry, a R^3 nebo R^6 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy skupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

51. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n je číslo 0 nebo 1, přičemž R^1 představuje atom vodíku, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A a B dohromady představují atom dusíku, D představuje atom dusíku, E představuje atom uhlíku, nebo A a B dohromady představují atom uhlíku, D a E představují atomy dusíku, a R^3 nebo R^6 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu, pokud je připojen k atomu dusíku nebo atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy skupinu, aminoskupinu nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, pokud je připojen k atomu uhlíku, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

52. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 nebo R^4 obsahují chirální centra nebo kde R^1 vytváří chirální centra na spojovacích atomech, ve formě všech stereoisomerů, ať již jednotlivě nebo v podobě racemických a/nebo diastereoisomerických směsí, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

53. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n představuje číslo 0 nebo 1, aromatickým kruhem je popřípadě substitu-

vaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje nižší alkoxykupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

54. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n představuje číslo 0 nebo 1, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje aminoskupinu nebo nižší acylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

55. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n představuje číslo 0 nebo 1, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

56. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n představuje číslo 0 nebo 1, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje hydrazinoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

57. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n představuje

číslo 0 nebo 1, aromatickým kruhem je popřípadě substitutovaná fenylskupina, A, D a E představují atomy uhlíku, B představuje atom dusíku a R^4 představuje nižší alkylskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

58. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n představuje číslo 0 nebo 1, aromatickým kruhem je popřípadě substitutovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku, D představuje atom dusíku a R^3 představuje nižší alkyloxy-skupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

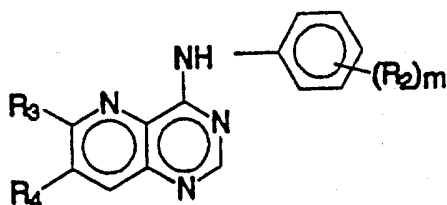
59. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n představuje číslo 0 nebo 1, aromatickým kruhem je popřípadě substitutovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku, D představuje atom dusíku a R^3 představuje aminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

60. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n představuje číslo 0 nebo 1, aromatickým kruhem je popřípadě substitutovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku, D představuje atom dusíku a R^3 představuje nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

61. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n představuje číslo 0 nebo 1, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku, D představuje atom dusíku a R^3 představuje hydrazinoskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

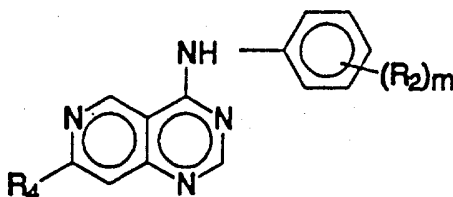
62. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje iminoskupinu, n představuje číslo 0 nebo 1, aromatickým kruhem je popřípadě substituovaná fenylskupina, A, B a E představují atomy uhlíku, D představuje atom dusíku a R^3 představuje nižší alkylskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

63. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce



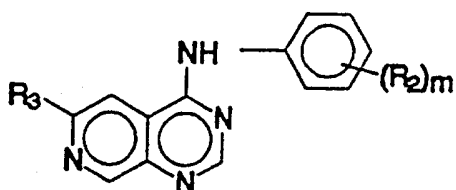
kde jednotlivé obecné symboly mají význam uvedený v nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

64. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce



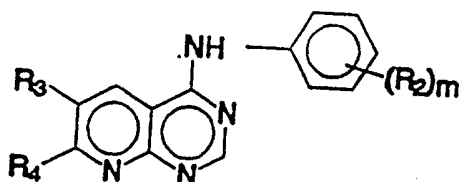
kde jednotlivé obecné symboly mají význam uvedený v nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

65. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce



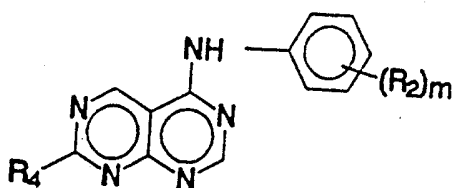
kde jednotlivé obecné symboly mají význam uvedený v nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

66. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce



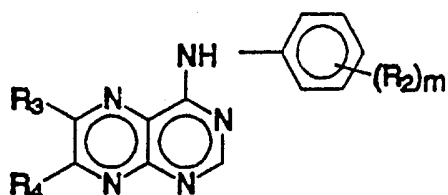
kde jednotlivé obecné symboly mají význam uvedený v nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

67. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce



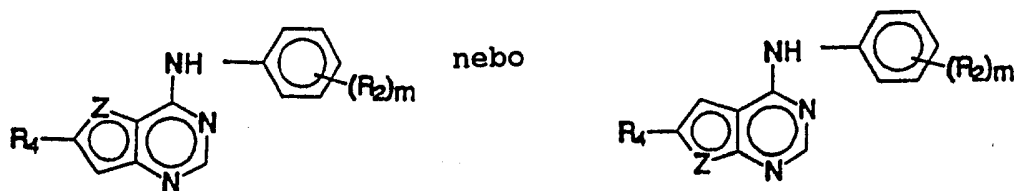
kde jednotlivé obecné symboly mají význam uvedený v nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

68. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce



kde jednotlivé obecné symboly mají význam uvedený v nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

69. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce



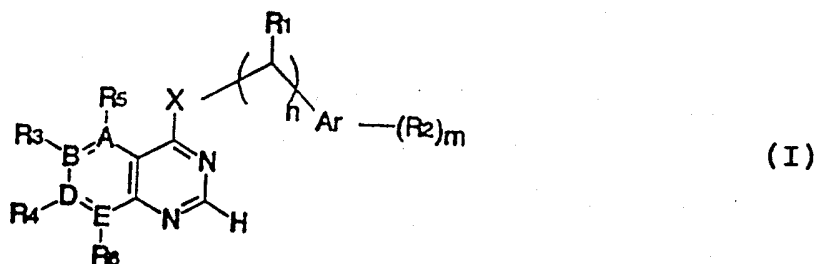
kde Z představuje atom dusíku, kyslíku nebo síry a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

70. Bicyklické sloučeniny podle nároku 1 zvolené ze souboru zahrnujícího

6-amino-4-(3-bromanilino)pyrido[3,2-d]pyrimidin;
 4-(3-bromanilino)-6-methylaminopyrido[3,2-d]pyrimidin;
 4-(3-bromanilino)-6-dimethylaminopyrido[3,2-d]pyrimidin;
 7-amino-4-(3-nitroanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 7-amino-4-(3-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 7-amino-4-(4-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 7-amino-4-(3-trifluormethylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 7-acetylamino-4-(3-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin;
 7-acetamido-4-benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(3-bromanilino)-6-chlorpyrido[3,4-d]pyrimidin;
 4-(3-bromanilino)-6-methoxypyrido[3,4-d]pyrimidin;
 4-(3-bromanilino)-6-methylaminopyrido[3,4-d]pyrimidin;
 4-(3-bromanilino)-6-dimethylaminopyrido[3,4-d]pyrimidin;
 4-(3-bromanilino)thieno[3,2-d]pyrimidin;
 4-benzylaminothieno[3,2-d]pyrimidin;
 4-(3-bromanilino)thieno[2,3-d]pyrimidin; a
 N^6 -(3-bromfenyl)adenin,

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

71. Bicyklické sloučeniny obecného vzorce I



kde

alespoň jeden a až tři ze symbolů A až E představují atomy dusíku, přičemž zbývající atom nebo atomy jsou uhlíkové,

X představuje atom kyslíku, atom síry, iminoskupinu nebo skupinu NR^7 , kde R^7 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší monoalkyl-aminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

pokud n představuje číslo 2, R^1 představuje nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku připojenou ke kterémukoliv z obou spojovacích atomů uhlíku;

R^2 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, atom halogenu, tedy fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nižší perfluoralkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší acyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylamino-skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, nižší acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, kyanoskupinu, nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfinylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfonylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonamidoskupinu, nižší mono- nebo dialkylsulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo

dicykloalkylsulfonamidorskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, merkaptorskupinu, karboxyskupinu, karboxamidorskupinu vzorce $-C(O)-NH_2$, nižší mono- nebo dialkylkarboxamidorskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylkarboxamidorskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, nižší alkynylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; nebo dva zbytky R^2 , brány dohromady spolu se sousedními atomy uhlíku, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbo-cyklický kruh; a nebo mono- nenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

m představuje číslo 0 až 3;

Ar představuje fenylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, naftylskupinu, benzothienylskupinu, benzofurylskupinu, indolylskupinu, chinolylskupinu, isochinolylskupinu nebo chinazolinylskupinu;

každý ze symbolů R^3 , R^4 , R^5 a R^6 vzájemně nezávisle buď chybí nebo představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší acyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé

z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylaminoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, karbonátovou skupinu vzorce $-OC(O)OR$, kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku;

nebo ureidoskupinu nebo thioureidoskupinu nebo N- nebo O-vázanou urethanovou skupinu, z nichž každá je popřípadě substituována mono- nebo di- nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku;

nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, hydrazinoskupinu, N'-nižší alkylhydrazinoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší acylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylaminoskupinu, nebo O-nížší alkylhydroxylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

nebo kterékoliv dva ze symbolů R^3-R^6 dohromady se sousedními atomy uhlíku mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruh; nebo mononenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

příčemž kterýkoliv nižší alkylový substituent na kterémkoliv ze substituentů v R^3-R^6 , který takový zbytek obsahuje, je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší monoalkylaminoskupinu, nižší dialkyldiaminoskupinu, N-pyrrolidinylskupinu, N-piperidylskupinu,

N-pyridiniovou skupinu, N-morfolinovou skupinu,
N-thiomorfolinovou skupinu a N-piperazinovou skupinu;

příčemž pokud jeden nebo více ze symbolů A až E představuje atom dusíku, potom kterýkoliv ze symbolů R^3 - R^6 na atomu uhlíku, který sousedí s jedním z atomů dusíku, nemůže představovat hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu;

příčemž pokud kterýkoliv ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 obsahuje chirální centra, nebo pokud R^1 vytváří chirální centra na spojovacích atomech, spadají do rozsahu definovaných sloučenin všechny stereoisomery, ať již se vyskytují odděleně nebo ve formě racemických a/nebo diastereoisomerických směsí; a

příčemž alespoň jeden ze substituentů R^3 až R^6 musí být odlišný od vodíku, halogenu, nižší alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxykskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty.

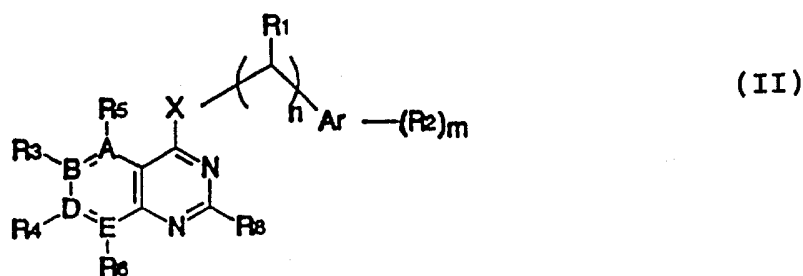
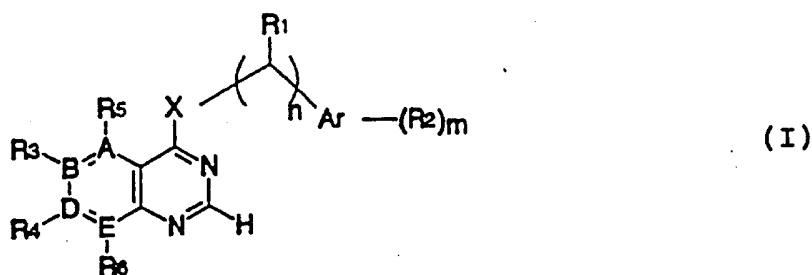
72. Bicyklické sloučeniny podle nároku 71 zvolené ze souboru zahrnujícího

6-amino-4-(3-bromanilino)pyrido[3,2-d]pyrimidin;
4-(3-bromanilino)-6-methylaminopyrido[3,2-d]pyrimidin;
4-(3-bromanilino)-6-dimethylaminopyrido[3,2-d]pyrimidin;
7-amino-4-(3-nitroanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin;
7-amino-4-(3-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin;
7-amino-4-(4-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin;
7-amino-4-(3-trifluormethylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin;
7-acetyl-amino-4-(3-bromanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidin;
7-acetamido-4-benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidin;

4-(3-bromanilino)-6-methylaminopyrido[3,4-d]pyrimidin a
4-(3-bromanilino)-6-dimethylaminopyrido[3,4-d]pyrimidin.

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty.

73. Bicyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo II



kde

alespoň jeden a až tři ze symbolů A až E představují atomy dusíku, přičemž zbývající atom nebo atomy jsou uhlíkové, nebo kterékoliv dvě sousední polohy v A-E, brány dohromady mohou být tvořeny jediným heteroatomem, kterým může být dusík, kyslík nebo síra, přičemž v posledně uvedeném případě jeden ze dvou zbývajících atomů musí být uhlíkový a druhý může být buď uhlíkový nebo dusíkový;

X představuje atom kyslíku, atom síry, iminoskupinu nebo skupinu NR^7 , kde R^7 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší monoalkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

pokud n představuje číslo 2, R^1 představuje nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku připojenou ke kterémukoliv z obou spojovacích atomů uhlíku;

R^2 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, atom halogenu, tedy fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nižší perfluoralkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-O-C(O)-R$, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylamino- skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, nižší acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-C(O)R$, kyanoskupinu, nižší thioalkyl- skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfinylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfonylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfon- amidoskupinu, nižší mono- nebo dialkylsulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylsulfonamidoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, merkaptoskupinu, karboxyskupinu, karboxamidoskupinu vzorce $-C(O)-NH_2$, nižší mono- nebo dialkylkarboxamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylkarbox- amidoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylo-

vých částí, nižší alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, nižší alkynylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; nebo dva zbytky R^2 , brány dohromady spolu se sousedními atomy uhlíku, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbo-cyklický kruh; a nebo mono- nenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyransylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

m představuje číslo 0 až 3;

Ar představuje fenylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazoyletskupinu, pyrazinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, naftylskupinu, benzothienylskupinu, benzofurylskupinu, indolylskupinu, chinolylskupinu, isochinolylskupinu nebo chinazolinylskupinu;

každý ze symbolů R^3 , R^4 , R^5 a R^6 vzájemně nezávisle buď chybí nebo představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylaminoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, karbonátovou skupinu vzorce $-OC(O)OR$, kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku;

nebo ureidoskupinu nebo thioureidoskupinu nebo N- nebo O-vázanou urethanovou skupinu, z nichž každá je popřípadě substituována mono- nebo di- nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku;

nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, hydrazinoskupinu, N'-nižší alkylhydrazinoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší acylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylaminoskupinu, O-nížší alkylhydroxylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

nebo kterékoliv dva ze symbolů R^3 - R^6 dohromady se sousedními atomy uhlíku mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruh; nebo mononenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

příčemž kterýkoliv nižší alkylový substituent na kterémkoliv ze substituentů v R^3 - R^6 , který takový zbytek obsahuje, je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší monoalkylaminoskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, N-pyrrolidinylskupinu, N-piperidylskupinu, N-pyridiniovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-thiomorfolinovou skupinu a N-piperazinovou skupinu;

příčemž, pokud jeden nebo více ze symbolů A až E představuje atom dusíku, potom kterýkoliv ze symbolů R^3 - R^6 na atomu uhlíku, který sousedí s jedním z atomů

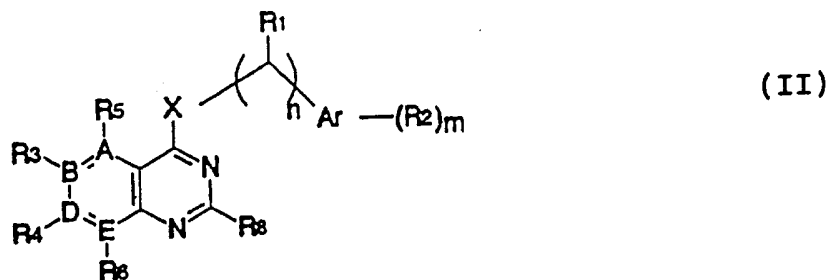
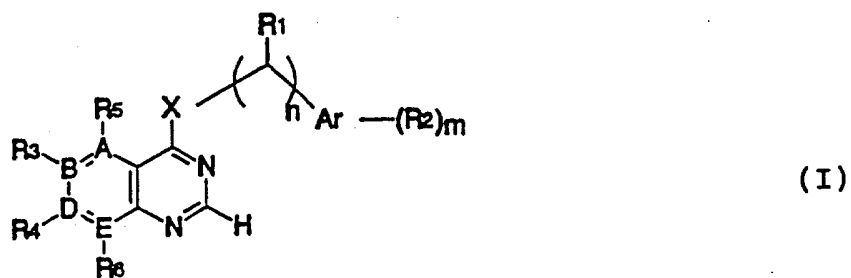
dusíku, nemůže představovat hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu; a

příčemž pokud kterýkoliv ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 obsahuje chirální centra, nebo pokud R^1 vytváří chirální centra na spojovacích atomech, spadají do rozsahu definovaných sloučenin všechny stereoisomery, ať již se vyskytují odděleně nebo ve formě racemických a/nebo diastereoisomerických směsí;

R^8 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo amino- nebo mono- nebo di nižší alkylamino-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin,

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru Erb-B2 nebo Erb-B3 nebo Erb-B4.

74. Farmaceutický prostředek pro inhibici tyrosin kinas receptoru epidermálního růstového faktoru, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství bicyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo II



kde

alespoň jeden a až tři ze symbolů A až E představují atomy dusíku, přičemž zbývající atom nebo atomy jsou uhlikové, nebo kterékoliv dvě sousední polohy v A-E, brány dohromady mohou být tvořeny jediným heteroatomem, kterým může být dusík, kyslík nebo síra, přičemž v posledně uvedeném případě jeden ze dvou zbývajících atomů musí být uhlikový a druhý může být buď uhlikový nebo dusíkový;

X představuje atom kyslíku, atom síry, iminoskupinu nebo skupinu NR^7 , kde R^7 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší monoalkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

pokud n představuje číslo 2, R^1 představuje nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku připojenou ke kterémukoliv z obou spojovacích atomů uhlíku;

R^2 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, atom halogenu, tedy fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nižší perfluoralkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší acyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylamino-

skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, nižší acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-C(O)R$, kyanoskupinu, nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfinylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfonylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonamidokupinu, nižší mono- nebo dialkylsulfonamidokupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylsulfonamidokupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, merkaptoskupinu, karboxyskupinu, karboxamidokupinu vzorce $-C(O)-NH_2$, nižší mono- nebo dialkylkarboxamidokupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylkarboxamidokupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, nižší alkynylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; nebo dva zbytky R^2 , brány dohromady spolu se sousedními atomy uhlíku, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbo- cyklický kruh; a nebo mono- nenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

m představuje číslo 0 až 3;

Ar představuje fenylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazoyle skupinu, pyrazinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, naftylskupinu, benzothienylskupinu,

benzofurylskupinu, indolylskupinu, chinolylskupinu, isochinolylskupinu nebo chinazolinylskupinu;

každý ze symbolů R^3 , R^4 , R^5 a R^6 vzájemně nezávisle buď chybí nebo představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylaminoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, karbonátovou skupinu vzorce $-OC(O)OR$, kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku;

nebo ureidoskupinu nebo thioureidoskupinu nebo N- nebo O-vázanou urethanovou skupinu, z nichž každá je popřípadě substituována mono- nebo di- nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku;

nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, hydrazinoskupinu, N'-nižší alkylhydrazinoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší acylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylaminoskupinu, O-nížší alkylhydroxylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

nebo kterékoliv dva ze symbolů R^3 - R^6 dohromady se sousedními atomy uhlíku mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruh; nebo mononenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranský, furylový,

pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

příčemž kterýkoliv nižší alkylový substituent na kterémkoliv ze substituentů v R^3 - R^6 , který takový zbytek obsahuje, je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší monoalkylaminoskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, N-pyrrolidinylskupinu, N-piperidylskupinu, N-pyridiniovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-thiomorfolinovou skupinu a N-piperazinovou skupinu;

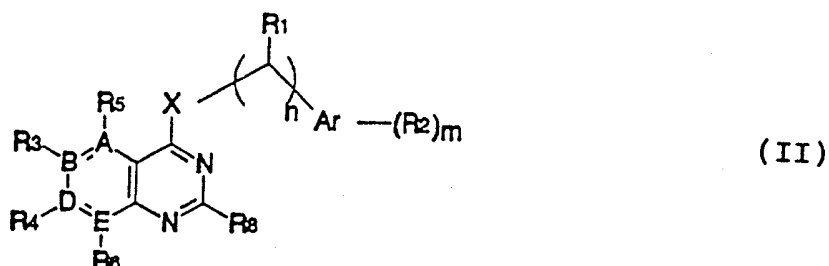
příčemž, pokud jeden nebo více ze symbolů A až E představuje atom dusíku, potom kterýkoliv ze symbolů R^3 - R^6 na atomu uhlíku, který sousedí s jedním z atomů dusíku, nemůže představovat hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu; a

příčemž pokud kterýkoliv ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 obsahuje chirální centra, nebo pokud R^1 vytváří chirální centra na spojovacích atomech, spadají do rozsahu definovaných sloučenin všechny stereoisomery, ať již se vyskytují odděleně nebo ve formě racemických a/nebo diastereoisomerických směsí;

R^8 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo amino- nebo mono- nebo di nižší alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin,

nebo její farmaceuticky vhodné soli nebo hydrátu ve směsi s farmaceuticky vhodným excipientem, ředidlem nebo nosičem.

75. Bicyklické sloučeniny obecného vzorce II



kde

alespoň jeden a až tři ze symbolů A až E představují atomy dusíku, přičemž zbývající atom nebo atomy jsou uhlíkové, nebo kterékoliv dvě sousední polohy v A-E, brány dohromady mohou být tvořeny jediným heteroatomem, kterým může být dusík, kyslík nebo síra, přičemž v posledně uvedeném případě jeden ze dvou zbývajících atomů musí být uhlíkový a druhý může být buď uhlíkový nebo dusíkový;

X představuje atom kyslíku, atom síry, iminoskupinu nebo skupinu NR^7 , kde R^7 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší monoalkyl-aminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

pokud n představuje číslo 2, R^1 představuje nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku připojenou ke kterémukoliv z obou spojovacích atomů uhlíku;

R^2 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, atom halogenu, tedy fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nižší perfluoralkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-O-C(O)-R$, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylaminoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, nižší acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-C(O)R$, kyanoskupinu, nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfinylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfonylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonamidoskupinu, nižší mono- nebo dialkylsulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylsulfonamidoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, merkaptoskupinu, karboxyskupinu, karboxamidoskupinu vzorce $-C(O)-NH_2$, nižší mono- nebo dialkylkarboxamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylkarboxamidoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, nižší alkynylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; nebo dva zbytky R^2 , brány dohromady spolu se sousedními atomy uhlíku, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbo- cyklický kruh; a nebo mono- nenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový,

thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

m představuje číslo 0 až 3;

Ar představuje fenylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazoylskupinu, pyrazinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, naftylskupinu, benzothienylskupinu, benzofurylskupinu, indolylskupinu, chinolylskupinu, isochinolylskupinu nebo chinazolinylskupinu;

každý ze symbolů R^3 , R^4 , R^5 a R^6 vzájemně nezávisle buď chybí nebo představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylaminoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, karbonátovou skupinu vzorce $-OC(O)OR$, kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku;

nebo ureidoskupinu nebo thioureidoskupinu nebo N- nebo O-vázanou urethanovou skupinu, z nichž každá je popřípadě substituována mono- nebo di- nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku;

nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

hydrazinoskupinu, N'-nižší alkylhydrazinoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší acylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylaminoskupinu, O-nížší alkylhydroxylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

nebo kterékoliv dva ze symbolů R^3 - R^6 dohromady se sousedními atomy uhlíku mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruh; nebo mononenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranský, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

příčemž kterýkoliv nižší alkylový substituent na kterémkoliv ze substituentů v R^3 - R^6 , který takový zbytek obsahuje, je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší monoalkylaminoskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, N-pyrrolidinylskupinu, N-piperidylskupinu, N-pyridiniovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-thiomorfolinovou skupinu a N-piperazinovou skupinu;

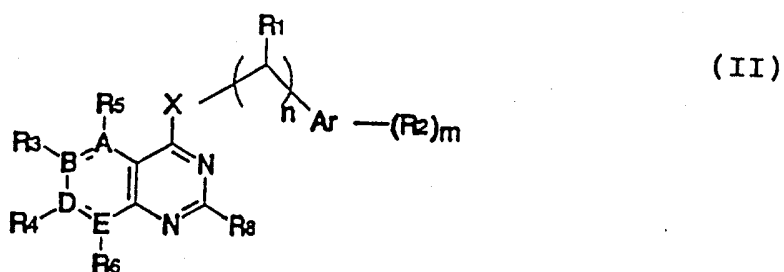
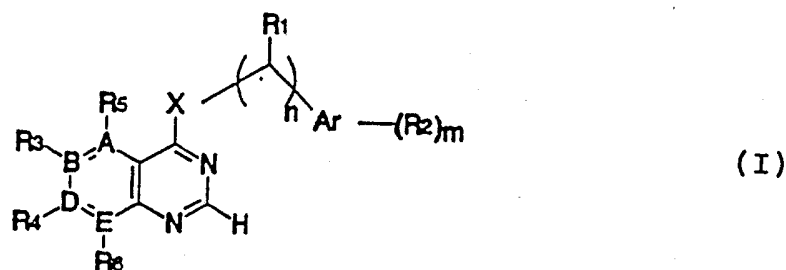
příčemž, pokud jeden nebo více ze symbolů A až E představuje atom dusíku, potom kterýkoliv ze symbolů R^3 - R^6 na atomu uhlíku, který sousedí s jedním z atomů dusíku, nemůže představovat hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu; a

příčemž pokud kterýkoliv ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 obsahuje chirální centra, nebo pokud R^1 vytváří chirální centra na spojovacích atomech, spadají do rozsahu definovaných sloučenin všechny stereoisomery, ať již se vyskytují odděleně nebo ve formě racemických a/nebo diastereoisomerických směsí;

R^8 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo amino- nebo mono- nebo di nižší alkylamino-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin,

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro inhibici tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru.

76. Bicyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo II



kde

alespoň jeden a až tři ze symbolů A až E představují atomy dusíku, přičemž zbývající atom nebo atomy jsou uhlíkové, nebo kterékoliv dvě sousední polohy v A-E, brány dohromady mohou být tvořeny jediným heteroatomem, kterým může být dusík, kyslík nebo síra, přičemž v posledně uvedeném případě jeden ze dvou zbývajících atomů musí být uhlíkový a druhý může být buď uhlíkový nebo dusíkový;

X představuje atom kyslíku, atom síry, iminoskupinu nebo skupinu NR^7 , kde R^7 představuje nižší alkylskupinu s 1

až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší monoalkyl- aminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

pokud n představuje číslo 2, R^1 představuje nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku připojenou ke kterémukoliv z obou spojovacích atomů uhlíku;

R^2 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxykupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, atom halogenu, tedy fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nižší perfluoralkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší acyloxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-O-C(O)-R$, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylamino- skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, nižší acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-C(O)R$, kyanoskupinu, nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfinylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfonylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonamidoskupinu, nižší mono- nebo dialkylsulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylsulfonamidoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, merkaptoskupinu,

karboxyskupinu, karboxamidoskupinu vzorce $-C(O)-NH_2$, nižší mono- nebo dialkylkarboxamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylkarboxamidoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, nižší alkynylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; nebo dva zbytky R^2 , brány dohromady spolu se sousedními atomy uhlíku, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbo-cyklický kruh; a nebo mono- nenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranýlový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

m představuje číslo 0 až 3;

Ar představuje fenylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazoylskupinu, pyrazinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, naftylskupinu, benzothienylskupinu, benzofurylskupinu, indolylskupinu, chinolylskupinu, isochinolylskupinu nebo chinazolinylskupinu;

každý ze symbolů R^3 , R^4 , R^5 a R^6 vzájemně nezávisle buď chybí nebo představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylaminoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí,

nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, karbonátovou skupinu vzorce $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku;

nebo ureidoskupinu nebo thioureidoskupinu nebo N- nebo O-vázanou urethanovou skupinu, z nichž každá je popřípadě substituována mono- nebo di- nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku;

nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, hydrazinoskupinu, N'-nižší alkylhydrazinoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší acylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylaminoskupinu, O-nížší alkylhydroxylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

nebo kterékoliv dva ze symbolů R^3 - R^6 dohromady se sousedními atomy uhlíku mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruh; nebo mononenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyransylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

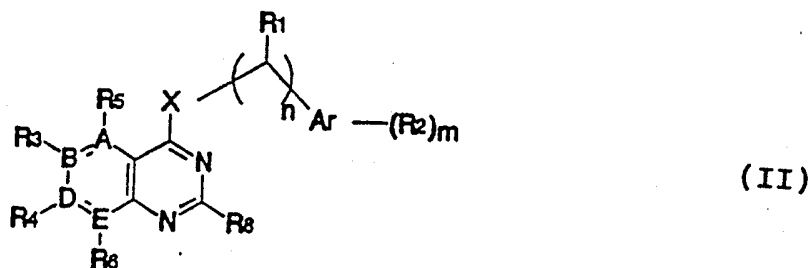
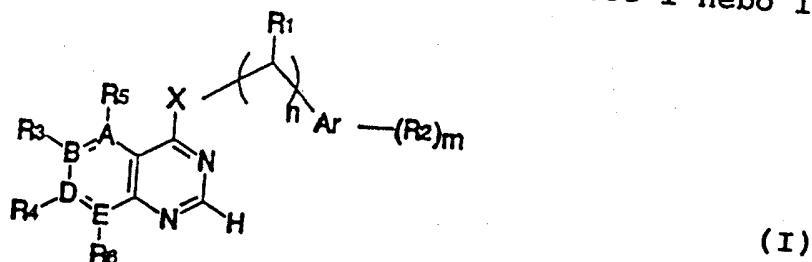
příčemž kterýkoliv nižší alkylový substituent na kterémkoliv ze substituentů v R^3 - R^6 , který takový zbytek obsahuje, je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší monoalkylaminoskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, N-pyrrolidinylskupinu, N-piperidylskupinu, N-pyridiniovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-thiomorfolinovou skupinu a N-piperazinovou skupinu;

příčemž, pokud jeden nebo více ze symbolů A až E představuje atom dusíku, potom kterýkoliv ze symbolů R^3 - R^6 na atomu uhlíku, který sousedí s jedním z atomů dusíku, nemůže představovat hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu; a

příčemž pokud kterýkoliv ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 obsahuje chirální centra, nebo pokud R^1 vytváří chirální centra na spojovacích atomech, spadají do rozsahu definovaných sloučenin všechny stereoisomery, ať již se vyskytují odděleně nebo ve formě racemických a/nebo diastereoisomerických směsí;

R^8 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo amino- nebo mono- nebo di nižší alkylamino-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro léčení rakoviny u savců.

77. Bicyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo II



kde

alespoň jeden a až tři ze symbolů A až E představují atomy dusíku, přičemž zbývající atom nebo atomy jsou uhlikové, nebo kterékoliv dvě sousední polohy v A-E, brány dohromady mohou být tvořeny jediným heteroatomem, kterým může být dusík, kyslík nebo síra, přičemž v posledně uvedeném případě jeden ze dvou zbývajících atomů musí být uhlikový a druhý může být buď uhlikový nebo dusíkový;

X představuje atom kyslíku, atom síry, iminoskupinu nebo skupinu NR^7 , kde R^7 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší monoalkyl-aminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

pokud n představuje číslo 2, R^1 představuje nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku připojenou ke kterémukoliv z obou spojovacích atomů uhlíku;

R^2 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, atom halogenu, tedy fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nižší perfluoralkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší acyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-O-C(O)-R$, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylamino-

skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, nižší acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-C(O)R$, kyanoskupinu, nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfinylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfonylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonamid skupinu, nižší mono- nebo dialkylsulfonamid skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylsulfonamid skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, merkaptoskupinu, karboxyskupinu, karboxamid skupinu vzorce $-C(O)-NH_2$, nižší mono- nebo dialkylkarboxamid skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylkarboxamid skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, nižší alkynylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; nebo dva zbytky R^2 , brány dohromady spolu se sousedními atomy uhlíku, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbo- cyklický kruh; a nebo mono- nenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

m představuje číslo 0 až 3;

Ar představuje fenylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazoylskupinu, pyrazinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, naftylskupinu, benzothienylskupinu,

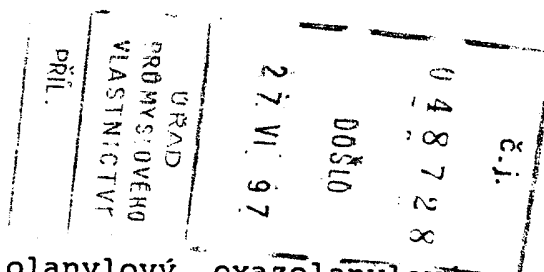
benzofurylskupinu, indolylskupinu, chinolylskupinu, isochinolylskupinu nebo chinazolinylskupinu;

každý ze symbolů R^3 , R^4 , R^5 a R^6 vzájemně nezávisle buď chybí nebo představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylaminoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, karbonátovou skupinu vzorce $-OC(O)OR$, kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku;

nebo ureidoskupinu nebo thioureidoskupinu nebo N- nebo O-vázanou urethanovou skupinu, z nichž každá je popřípadě substituována mono- nebo di- nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku;

nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, hydrazinoskupinu, N'-nižší alkylhydrazinoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší acylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylaminoskupinu, O-nížší alkylhydroxylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

nebo kterékoliv dva ze symbolů R^3 - R^6 dohromady se sousedními atomy uhlíku mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruh; nebo mononenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranský, furylový,



pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

příčemž kterýkoliv nižší alkylový substituent na kterémkoliv ze substituentů v R^3 - R^6 , který takový zbytek obsahuje, je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší monoalkylaminoskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, N-pyrrolidinylskupinu, N-piperidylskupinu, N-pyridiniovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-thiomorfolinovou skupinu a N-piperazinovou skupinu;

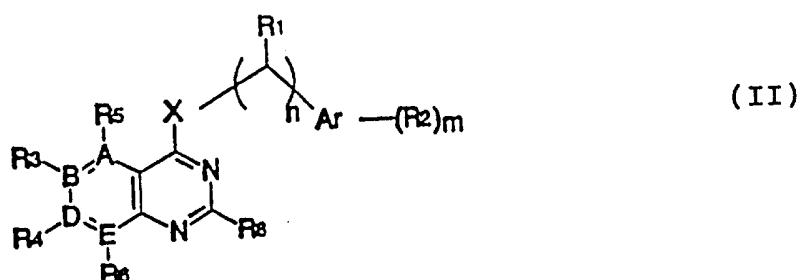
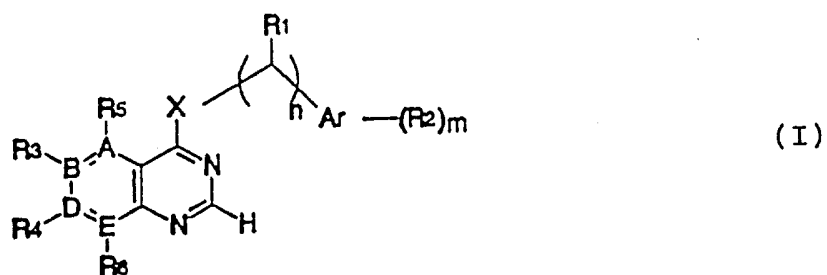
příčemž, pokud jeden nebo více ze symbolů A až E představuje atom dusíku, potom kterýkoliv ze symbolů R^3 - R^6 na atomu uhlíku, který sousedí s jedním z atomů dusíku, nemůže představovat hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu; a

příčemž pokud kterýkoliv ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 obsahuje chirální centra, nebo pokud R^1 vytváří chirální centra na spojovacích atomech, spadají do rozsahu definovaných sloučenin všechny stereoisomery, ať již se vyskytují odděleně nebo ve formě racemických a/nebo diastereoisomerických směsí;

R^8 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo amino- nebo mono- nebo di nižší alkylamino-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin,

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro léčení psoriasis u savců.

78. Bicyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo II



kde

alespoň jeden a až tři ze symbolů A až E představují atomy dusíku, přičemž zbývající atom nebo atomy jsou uhlikové, nebo kterékoliv dvě sousední polohy v A-E, brány dohromady mohou být tvořeny jediným heteroatomem, kterým může být dusík, kyslík nebo síra, přičemž v posledně uvedeném případě jeden ze dvou zbývajících atomů musí být uhlikový a druhý může být buď uhlikový nebo dusíkový;

X představuje atom kyslíku, atom síry, iminoskupinu nebo skupinu NR⁷, kde R⁷ představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší monoalkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

pokud n představuje číslo 2, R^1 představuje nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku připojenou ke kterémukoliv z obou spojovacích atomů uhlíku;

R^2 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, atom halogenu, tedy fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nižší perfluoralkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-O-C(O)-R$, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylamino skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, nižší acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-C(O)R$, kyanoskupinu, nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfinylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfonylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonamid skupinu, nižší mono- nebo dialkylsulfonamid skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylsulfonamid skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, merkaptoskupinu, karboxyskupinu, karboxamid skupinu vzorce $-C(O)-NH_2$, nižší mono- nebo dialkylkarboxamid skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylkarboxamid skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkoxykarbonyl skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonyl skupinu se 3

až 8 atomů uhlíku v cykloalkoxylové části, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, nižší alkynylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; nebo dva zbytky R^2 , brány dohromady spolu se sousedními atomy uhlíku, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbo-cyklický kruh; a nebo mono- nenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyransylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

m představuje číslo 0 až 3;

Ar představuje fenylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazoylskupinu, pyrazinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, naftylskupinu, benzothienylskupinu, benzofurylskupinu, indolylskupinu, chinolylskupinu, isochinolylskupinu nebo chinazolinylskupinu;

každý ze symbolů R^3 , R^4 , R^5 a R^6 vzájemně nezávisle buď chybí nebo představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší acyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylaminoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, karbonátovou skupinu vzorce $-OC(O)OR$, kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku;

nebo ureidoskupinu nebo thioureidoskupinu nebo N- nebo O-vázanou urethanovou skupinu, z nichž každá je popřípadě substituována mono- nebo di- nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku;

nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, hydrazinoskupinu, N'-nižší alkylhydrazinoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší acylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylaminoskupinu, O-nížší alkylhydroxylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

nebo kterékoliv dva ze symbolů R^3 - R^6 dohromady se sousedními atomy uhlíku mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruh; nebo mononenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranský, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

příčemž kterýkoliv nižší alkylový substituent na kterémkoliv ze substituentů v R^3 - R^6 , který takový zbytek obsahuje, je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší monoalkylaminoskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, N-pyrrolidinylskupinu, N-piperidylskupinu, N-pyridiniovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-thiomorfolinovou skupinu a N-piperazinovou skupinu;

příčemž, pokud jeden nebo více ze symbolů A až E představuje atom dusíku, potom kterýkoliv ze symbolů R^3 - R^6 na atomu uhlíku, který sousedí s jedním z atomů

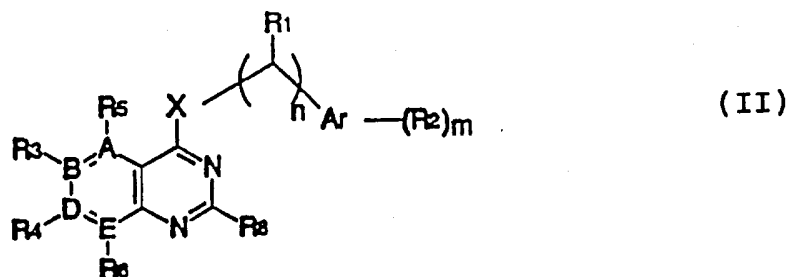
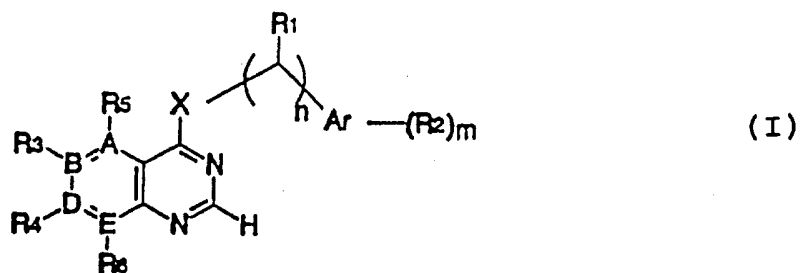
dusíku, nemůže představovat hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu; a

příčemž pokud kterýkoliv ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 obsahuje chirální centra, nebo pokud R^1 vytváří chirální centra na spojovacích atomech, spadají do rozsahu definovaných sloučenin všechny stereoisomery, ať již se vyskytují odděleně nebo ve formě racemických a/nebo diastereoisomerických směsí;

R^8 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo amino- nebo mono- nebo di nižší alkylamino-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin,

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako činidla pro zabránění implantace blastocytu u savců.

79. Kontracepční prostředek, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že obsahuje kontracepčně účinné množství bicyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo II



kde

alespoň jeden a až tři ze symbolů A až E představují atomy dusíku, přičemž zbývající atom nebo atomy jsou uhlikové, nebo kterékoliv dvě sousední polohy v A-E, brány dohromady mohou být tvořeny jediným heteroatomem, kterým může být dusík, kyslík nebo síra, přičemž v posledně uvedeném případě jeden ze dvou zbývajících atomů musí být uhlikový a druhý může být buď uhlikový nebo dusíkový;

X představuje atom kyslíku, atom síry, iminoskupinu nebo skupinu NR^7 , kde R^7 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší monoalkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

pokud n představuje číslo 2, R^1 představuje nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku připojenou ke kterémukoliv z obou spojovacích atomů uhlíku;

R^2 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, atom halogenu, tedy fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nižší perfluoralkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší acyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-O-C(O)-R$, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylaminoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, nižší acylskupinu s 1 až 4

atomy uhlíku vzorce $-C(O)R$, kyanoskupinu, nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfinylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfonylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonamid skupinu, nižší mono- nebo dialkylsulfonamid skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylsulfonamid skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, merkaptoskupinu, karboxyskupinu, karboxamid skupinu vzorce $-C(O)-NH_2$, nižší mono- nebo dialkylkarboxamid skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylkarboxamid skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, nižší alkynylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; nebo dva zbytky R^2 , brány dohromady spolu se sousedními atomy uhlíku, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbo- cyklický kruh; a nebo mono- nenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

m představuje číslo 0 až 3;

Ar představuje fenylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, naftylskupinu, benzothienylskupinu, benzofurylskupinu, indolylskupinu, chinolylskupinu, isochinolylskupinu nebo chinazolinylskupinu;

každý ze symbolů R^3 , R^4 , R^5 a R^6 vzájemně nezávisle buď chybí nebo představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylaminoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, karbonátovou skupinu vzorce $-OC(O)OR$, kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku;

nebo ureidoskupinu nebo thioureidoskupinu nebo N- nebo O-vázanou urethanovou skupinu, z nichž každá je popřípadě substituována mono- nebo di- nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku;

nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, hydrazinoskupinu, N'-nižší alkylhydrazinoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší acylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylaminoskupinu, O-nížší alkylhydroxylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

nebo kterékoliv dva ze symbolů R^3 - R^6 dohromady se sousedními atomy uhlíku mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruh; nebo mononenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranský, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

příčemž kterýkoliv nižší alkylový substituent na kterémkoliv ze substituentů v R^3 - R^6 , který takový zbytek obsahuje, je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší monoalkylaminoskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, N-pyrrolidinylskupinu, N-piperidylskupinu, N-pyridiniovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-thiomorfolinovou skupinu a N-piperazinovou skupinu;

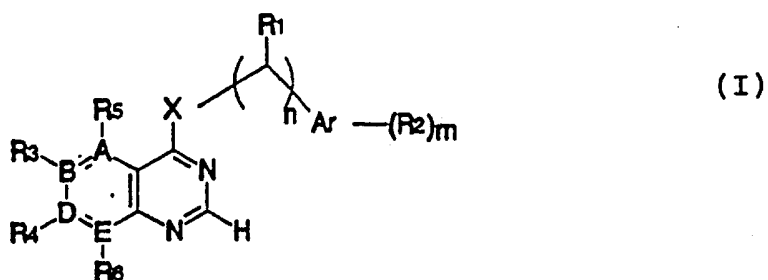
příčemž, pokud jeden nebo více ze symbolů A až E představuje atom dusíku, potom kterýkoliv ze symbolů R^3 - R^6 na atomu uhlíku, který sousedí s jedním z atomů dusíku, nemůže představovat hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu; a

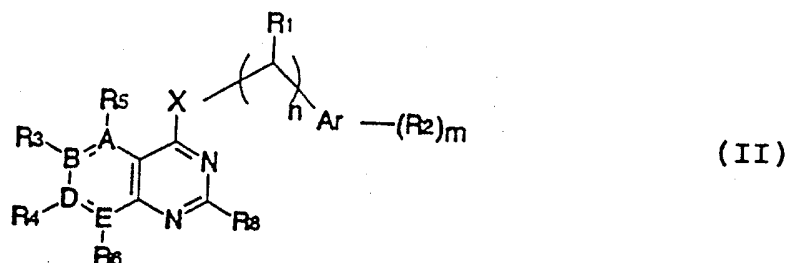
příčemž pokud kterýkoliv ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 obsahuje chirální centra, nebo pokud R^1 vytváří chirální centra na spojovacích atomech, spadají do rozsahu definovaných sloučenin všechny stereoisomery, ať již se vyskytují odděleně nebo ve formě racemických a/nebo diastereoisomerických směsí;

R^8 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo amino- nebo mono- nebo di nižší alkylamino-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin,

nebo její farmaceuticky vhodné soli nebo hydrátu ve směsi s kontracepčně vhodným excipientem, ředidlem nebo nosičem.

80. Bicyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo II





kde

alespoň jeden a až tři ze symbolů A až E představují atomy dusíku, přičemž zbývající atom nebo atomy jsou uhlíkové, nebo kterékoliv dvě sousední polohy v A-E, brány dohromady mohou být tvořeny jediným heteroatomem, kterým může být dusík, kyslík nebo síra, přičemž v posledně uvedeném případě jeden ze dvou zbývajících atomů musí být uhlíkový a druhý může být buď uhlíkový nebo dusíkový;

X představuje atom kyslíku, atom síry, iminoskupinu nebo skupinu NR^7 , kde R^7 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší monoalkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

pokud n představuje číslo 2, R^1 představuje nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku připojenou ke kterémukoliv z obou spojovacích atomů uhlíku;

R^2 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitro skupinu, atom halogenu, tedy fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nižší perfluoralkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-O-C(O)-R$, amino skupinu, nižší mono- nebo dialkylamino skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylamino skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, nižší acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-C(O)R$, kyanoskupinu, nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfinylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfonylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonamid skupinu, nižší mono- nebo dialkylsulfonamid skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylsulfonamid skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, merkaptoskupinu, karboxy skupinu, karboxamid skupinu vzorce $-C(O)-NH_2$, nižší mono- nebo dialkylkarboxamid skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylkarboxamid skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkoxykarbonyl skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonyl skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, nižší alkynylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; nebo dva zbytky R^2 , brány dohromady spolu se sousedními atomy uhlíku, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbo- cyklický kruh; a nebo mono- nenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyransylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový,

thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

m představuje číslo 0 až 3;

Ar představuje fenylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazoyle skupinu, pyrazinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, naftylskupinu, benzothienylskupinu, benzofurylskupinu, indolylskupinu, chinolylskupinu, isochinolylskupinu nebo chinazolinylskupinu;

každý ze symbolů R^3 , R^4 , R^5 a R^6 vzájemně nezávisle buď chybí nebo představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylaminoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, karbonátovou skupinu vzorce $-OC(O)OR$, kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku;

nebo ureidoskupinu nebo thioureidoskupinu nebo N- nebo O-vázanou urethanovou skupinu, z nichž každá je popřípadě substituována mono- nebo di- nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku;

nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

hydrazinoskupinu, N'-nižší alkylhydrazinoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší acylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylaminoskupinu, O-nížší alkylhydroxylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

nebo kterékoliv dva ze symbolů R^3 - R^6 dohromady se sousedními atomy uhlíku mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruh; nebo mononenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

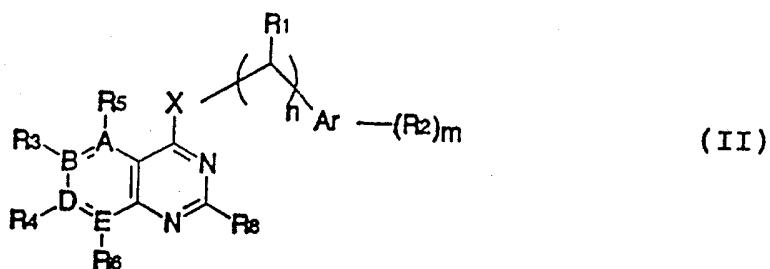
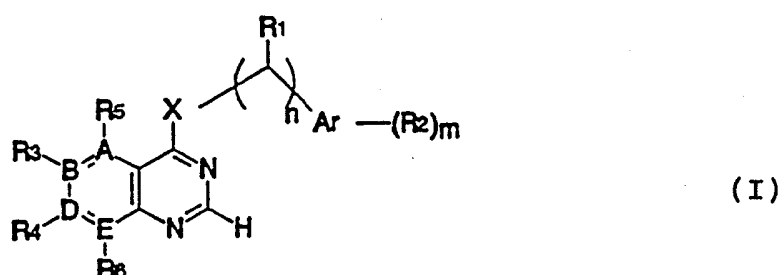
příčemž kterýkoliv nižší alkylový substituent na kterémkoliv ze substituentů v R^3 - R^6 , který takový zbytek obsahuje, je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší monoalkylaminoskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, N-pyrrolidinylskupinu, N-piperidylskupinu, N-pyridiniovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-thiomorfolinovou skupinu a N-piperazinovou skupinu;

příčemž, pokud jeden nebo více ze symbolů A až E představuje atom dusíku, potom kterýkoliv ze symbolů R^3 - R^6 na atomu uhlíku, který sousedí s jedním z atomů dusíku, nemůže představovat hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu; a

příčemž pokud kterýkoliv ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 obsahuje chirální centra, nebo pokud R^1 vytváří chirální centra na spojovacích atomech, spadají do rozsahu definovaných sloučenin všechny stereoisomery, ať již se vyskytují odděleně nebo ve formě racemických a/nebo diastereoisomerických směsí;

R^8 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo amino- nebo mono- nebo di nižší alkylamino-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro léčení chorob ledvin u savců.

81. Bicyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo II



kde

alespoň jeden a až tři ze symbolů A až E představují atomy dusíku, přičemž zbývající atom nebo atomy jsou uhlíkové, nebo kterékoliv dvě sousední polohy v A-E, brány dohromady mohou být tvořeny jediným heteroatomem, kterým může být dusík, kyslík nebo síra, přičemž v posledně uvedeném případě jeden ze dvou zbývajících atomů musí být uhlíkový a druhý může být buď uhlíkový nebo dusíkový;

X představuje atom kyslíku, atom síry, iminoskupinu nebo skupinu NR^7 , kde R^7 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší

alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší monoalkyl-aminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

pokud n představuje číslo 2, R^1 představuje nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku připojenou ke kterémukoliv z obou spojovacích atomů uhlíku;

R^2 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, atom halogenu, tedy fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nižší perfluoralkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-O-C(O)-R$, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylamino skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, nižší acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vzorce $-C(O)R$, kyanoskupinu, nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfinylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší sulfonylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonamid skupinu, nižší mono- nebo dialkylsulfonamid skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylsulfonamid skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, merkaptoskupinu, karboxyskupinu, karboxamid skupinu vzorce $-C(O)-NH_2$, nižší

mono- nebo dialkylkarboxamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono- nebo dicykloalkylkarboxamidoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, nižší alkinylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; nebo dva zbytky R^2 , brány dohromady spolu se sousedními atomy uhlíku, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbo-cyklický kruh; a nebo mono- nenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyransylový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

m představuje číslo 0 až 3;

Ar představuje fenylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, naftylskupinu, benzothienylskupinu, benzofurylskupinu, indolylskupinu, chinolylskupinu, isochinolylskupinu nebo chinazolinylskupinu;

každý ze symbolů R^3 , R^4 , R^5 a R^6 vzájemně nezávisle buď chybí nebo představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, nižší acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nižší mono- nebo dicykloalkylaminoskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkyl-

skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, karbonátovou skupinu vzorce $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku;

nebo ureidoskupinu nebo thioureidoskupinu nebo N- nebo O-vázanou urethanovou skupinu, z nichž každá je popřípadě substituována mono- nebo di- nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku;

nižší thioalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, nižší alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, hydrazinoskupinu, N'-nižší alkylhydrazinoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší acylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylaminoskupinu, O-nížší alkylhydroxylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

nebo kterékoliv dva ze symbolů R^3 - R^6 dohromady se sousedními atomy uhlíku mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruh; nebo mononenasycený 1,3-dioxolanylový, 1,4-dioxanylový, 1,4-dioxepinylový, pyranýlový, furylový, pyrrolidinylový, piperidylový, thiolanylový, oxazolanylový, thiazolanylový, diazolanylový, piperazinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh;

příčemž kterýkoliv nižší alkylový substituent na kterémkoliv ze substituentů v R^3 - R^6 , který takový zbytek obsahuje, je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižší monoalkylaminoskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, N-pyrrolidinylskupinu, N-piperidylskupinu, N-pyridiniovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-thiomorfolinovou skupinu a N-piperazinovou skupinu;

příčemž, pokud jeden nebo více ze symbolů A až E představuje atom dusíku, potom kterýkoliv ze symbolů R^3 - R^6 na atomu uhlíku, který sousedí s jedním z atomů dusíku, nemůže představovat hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu; a

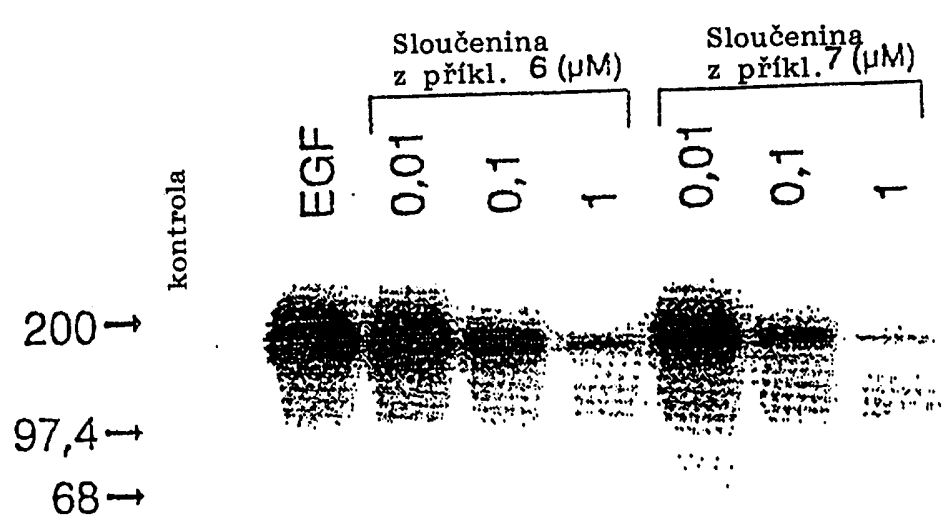
příčemž pokud kterýkoliv ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 obsahuje chirální centra, nebo pokud R^1 vytváří chirální centra na spojovacích atomech, spadají do rozsahu definovaných sloučenin všechny stereoisomery, ať již se vyskytují odděleně nebo ve formě racemických a/nebo diastereoisomerických směsí;

R^8 představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo amino- nebo mono- nebo di nižší alkylamino-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin,

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli nebo hydráty, pro použití jako léčiva pro léčení pankreatitis u savců.

1970-96

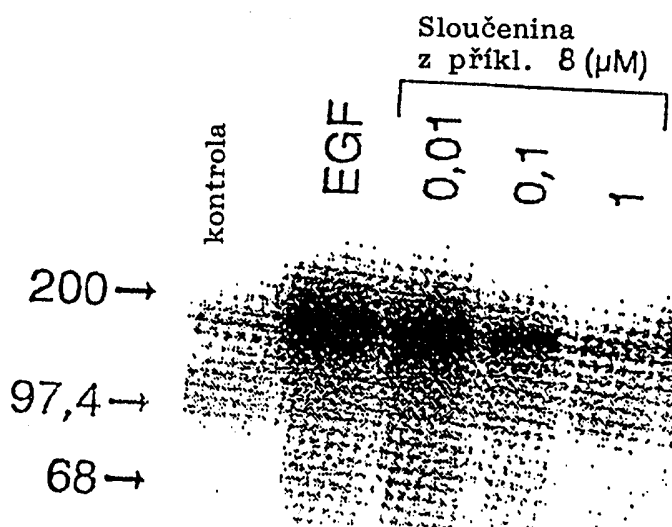
č.j.	0 2 7 9 8 0
DOŠLO	1 1. IV. 97
URAD	
PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	
Přil.	



Obr. 1

1970-96

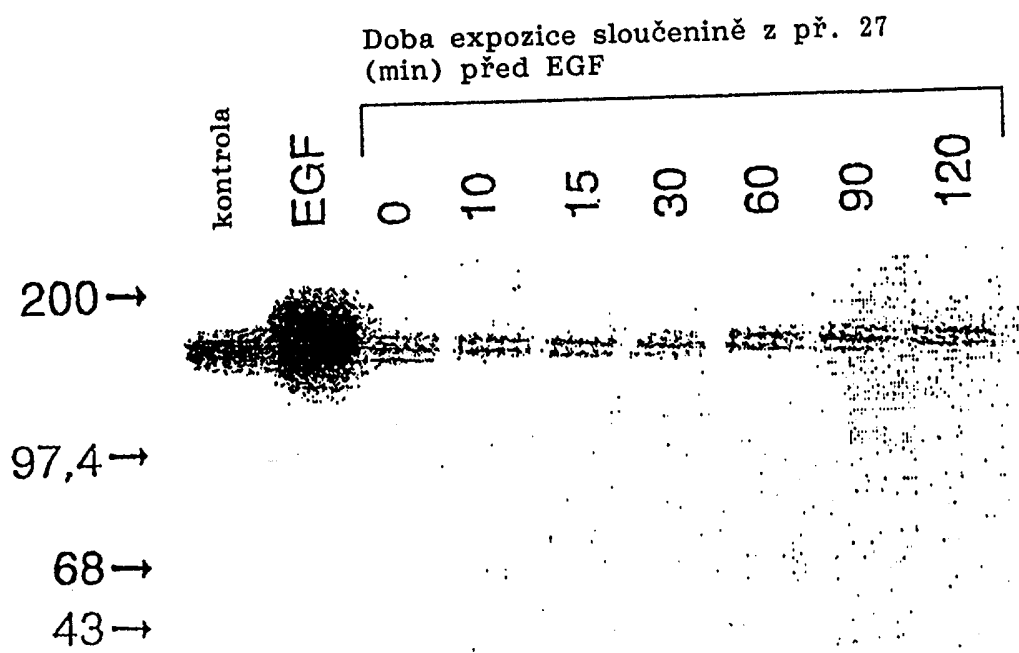
č.j.	027980
DOŠLO	
11. IV. 97	
URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	
PŘÍL.	



Obr. 2

1970-96

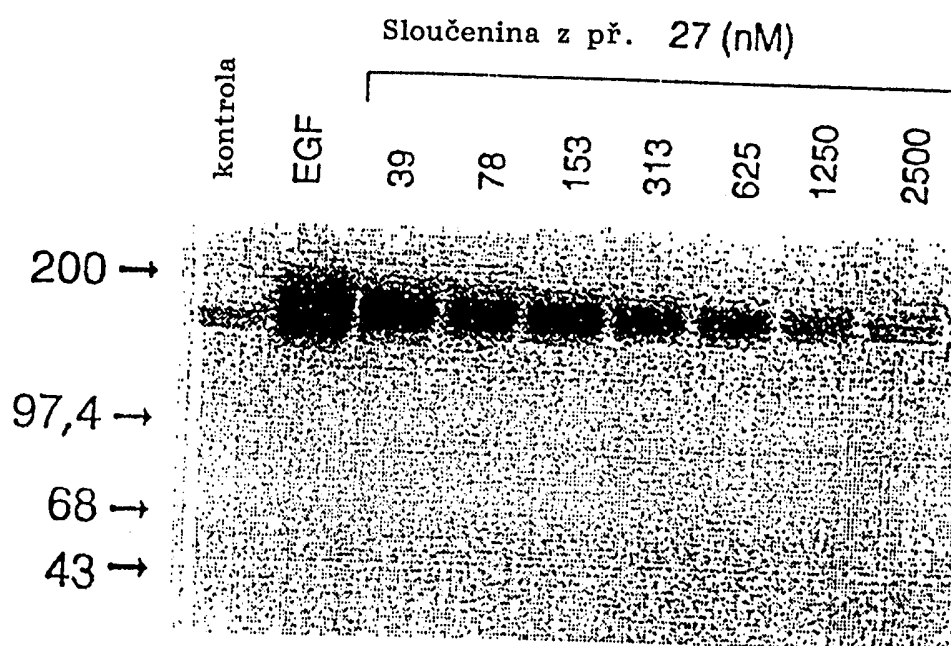
č.j.	027980
DOŠLO	11. IV. 97
UŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	
PŘÍL.	



Obr. 3

1970-96

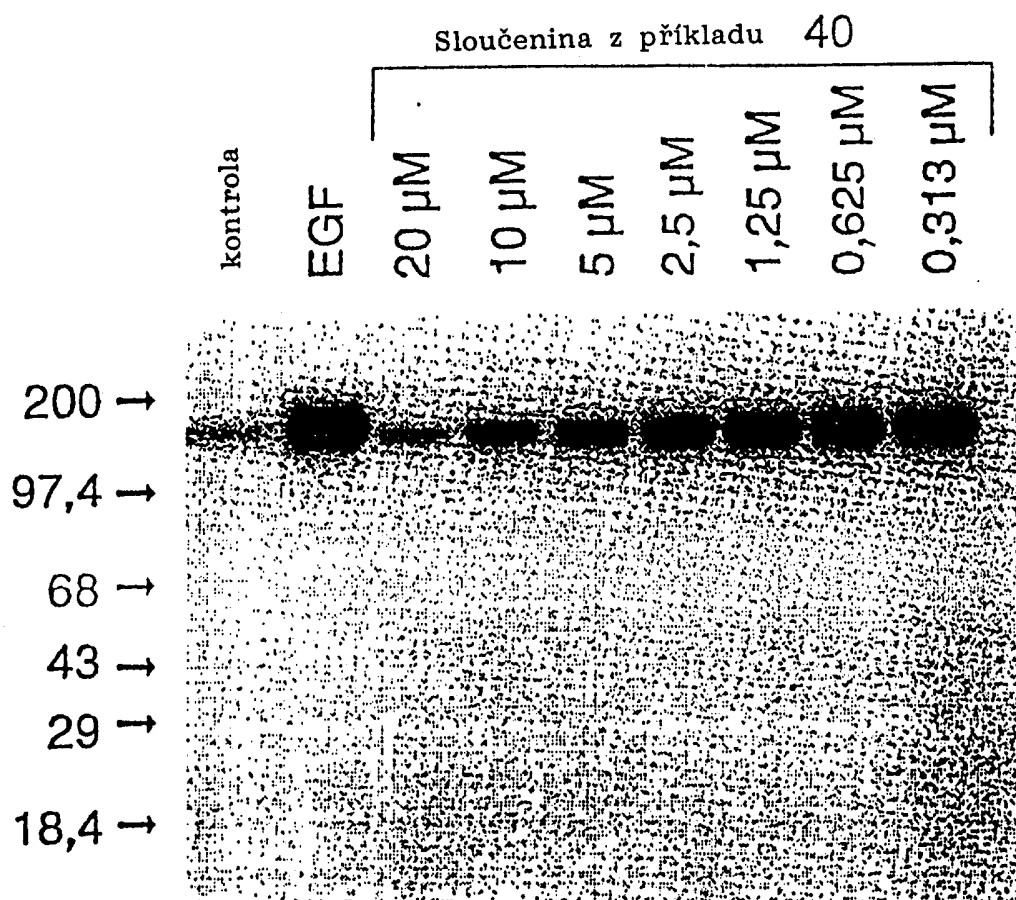
č.j.	0 2 7 9 8 0
DOŠLO	
11. IV 97	
UŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	
PŘÍL.	



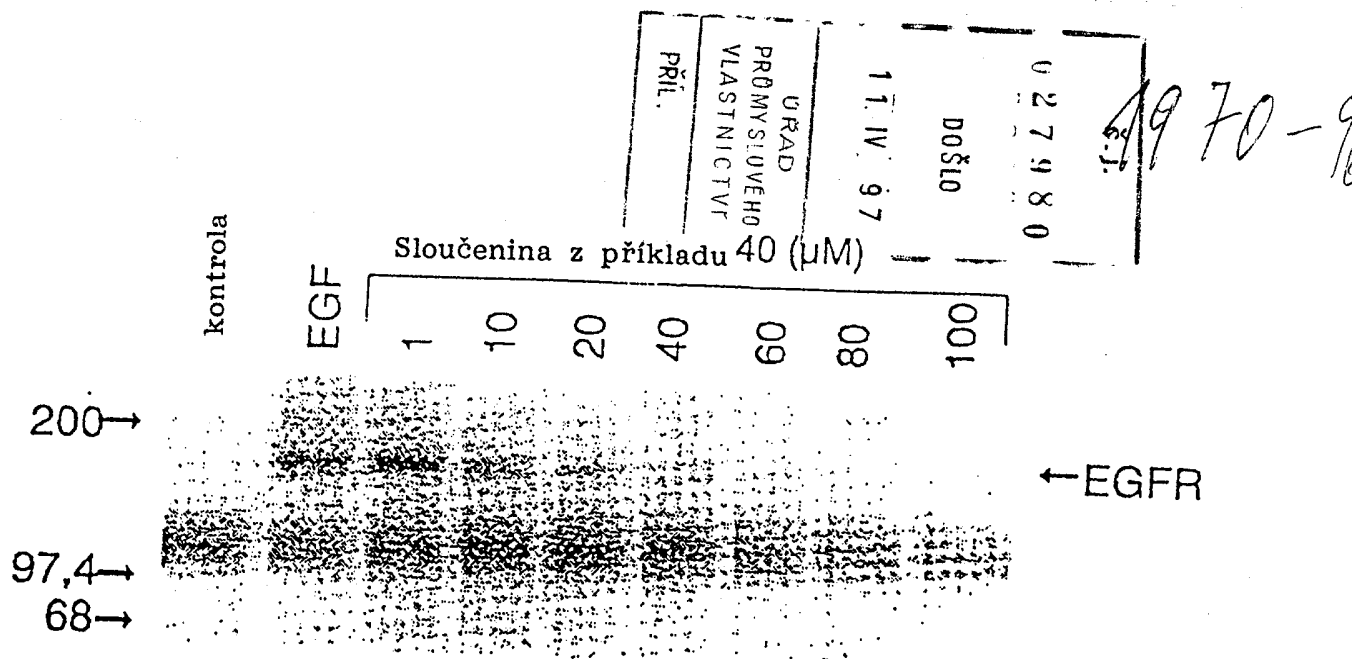
Obr. 4

1970-96

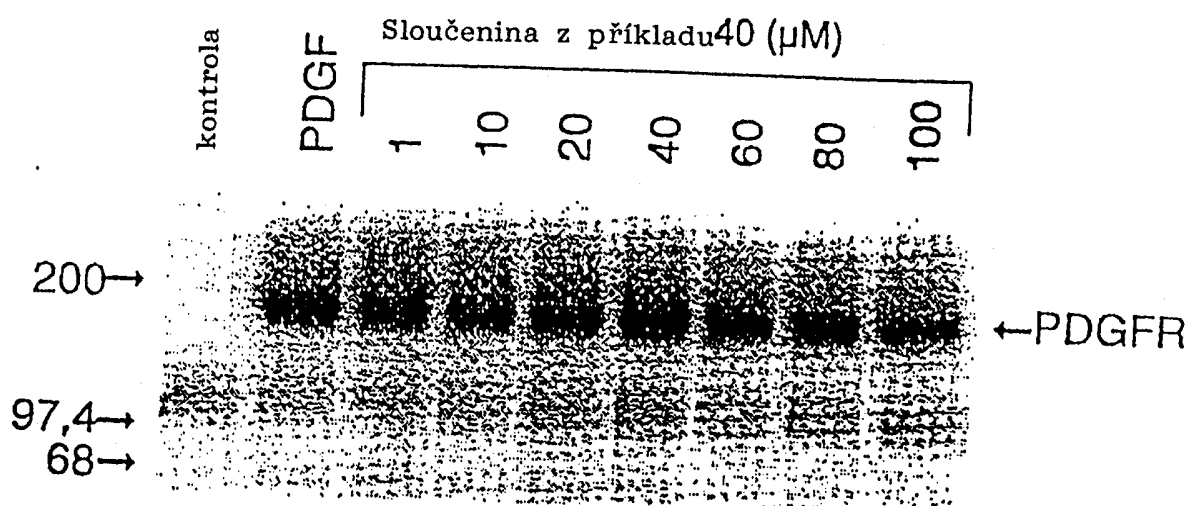
č.j.	027980
DOŠLO	11. IV. 97
URAD PRO MYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	
PŘÍL.	



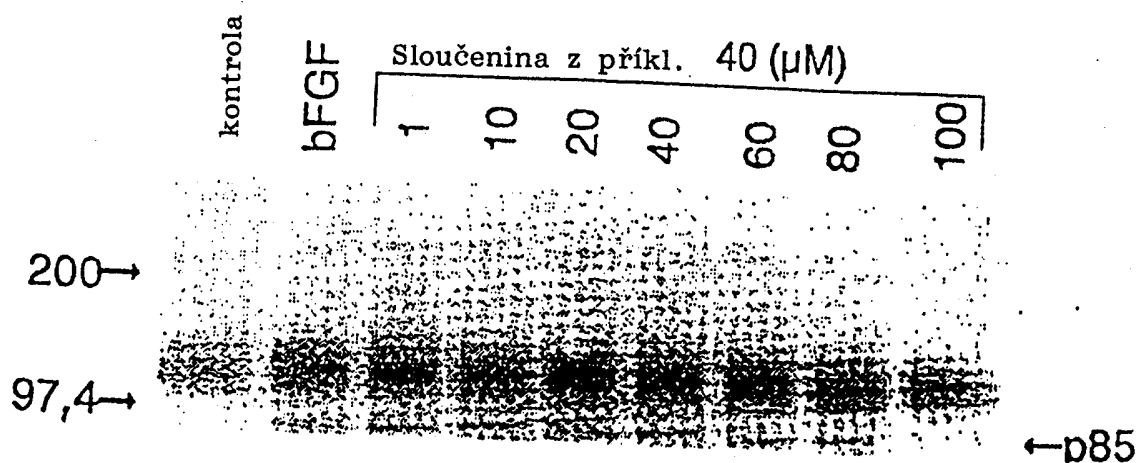
Obr. 5



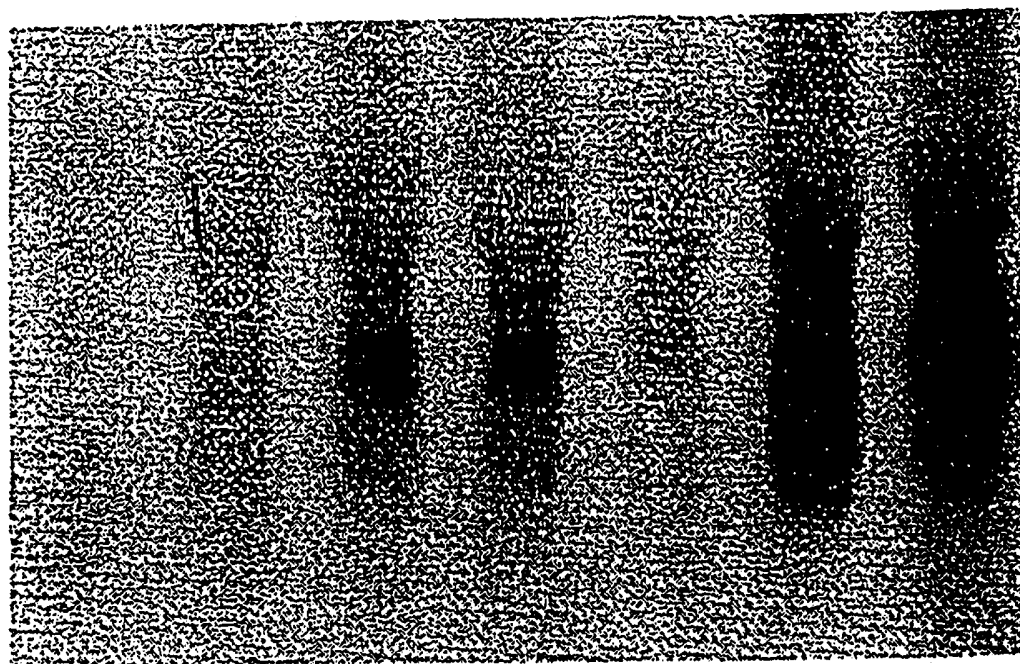
Obr. 6A



Obr. 6B



Obr. 6C



kontrola

PDGF

PDGF + sl. z příkladu 40

EGF

EGF + sl. z příkladu 40

bFGF

bFGF + sl. z příkladu 40

URAD
PRŮMYSLUVEHO
VLASTNICTVÍ
Příl.

11. IV. 97

00510

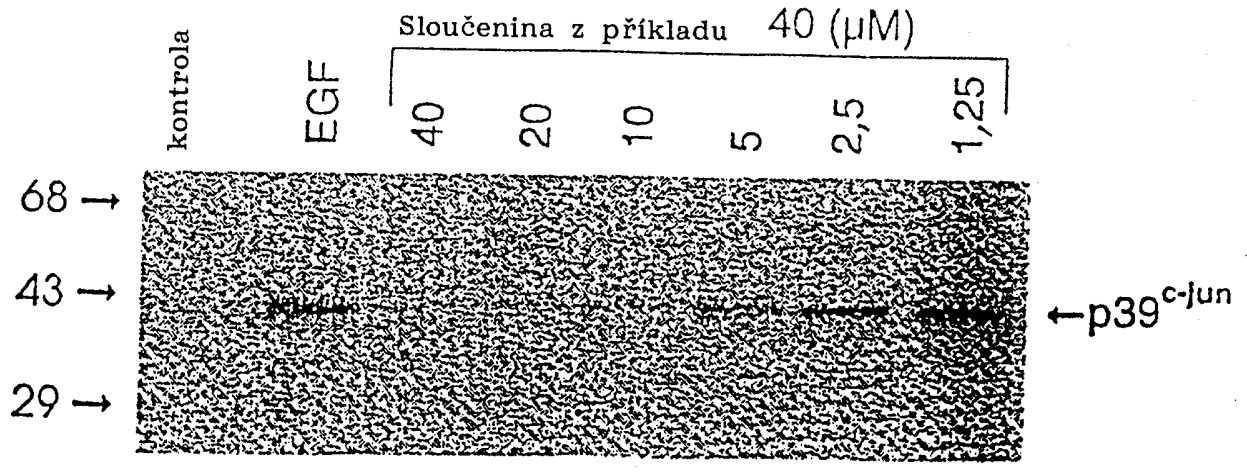
27980

2. j.

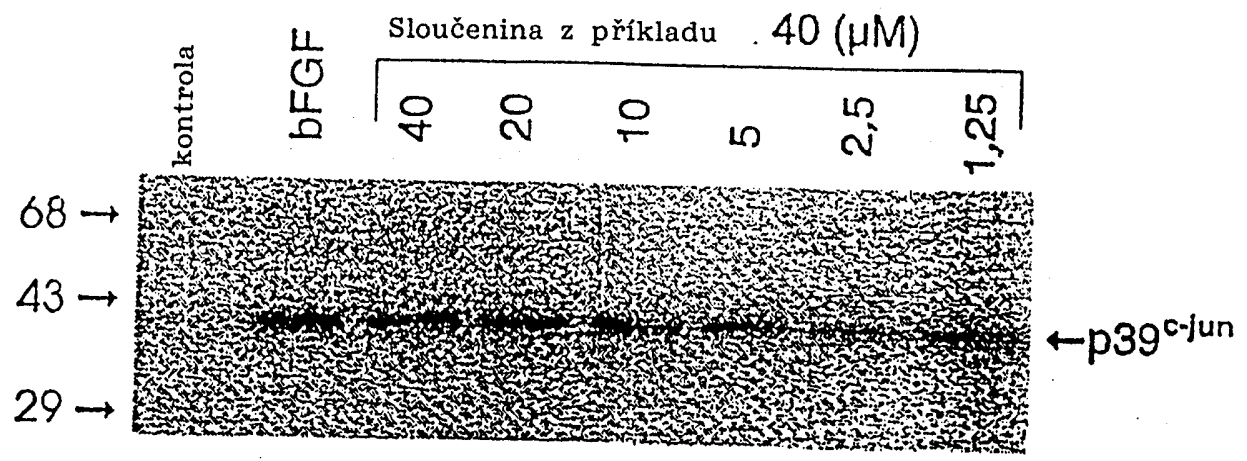
1970-96

U RAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ
PŘÍL.

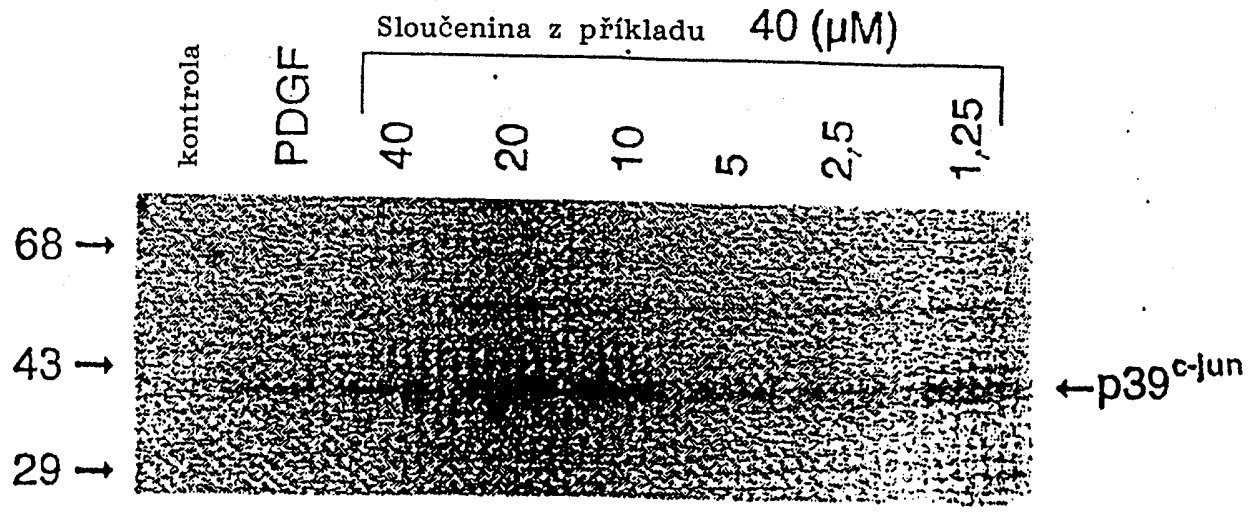
1970-9a
č.j.
27680
došlo
11. IV. 87



Obr. 8A



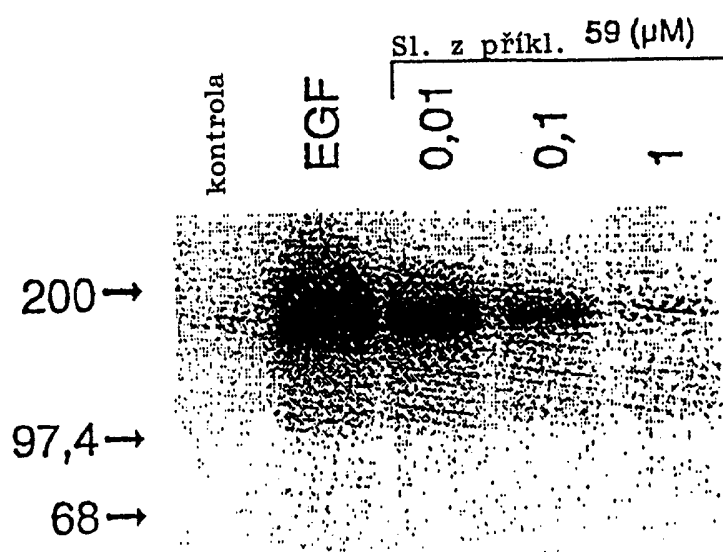
Obr. 8B



Obr. 8C

1970-96

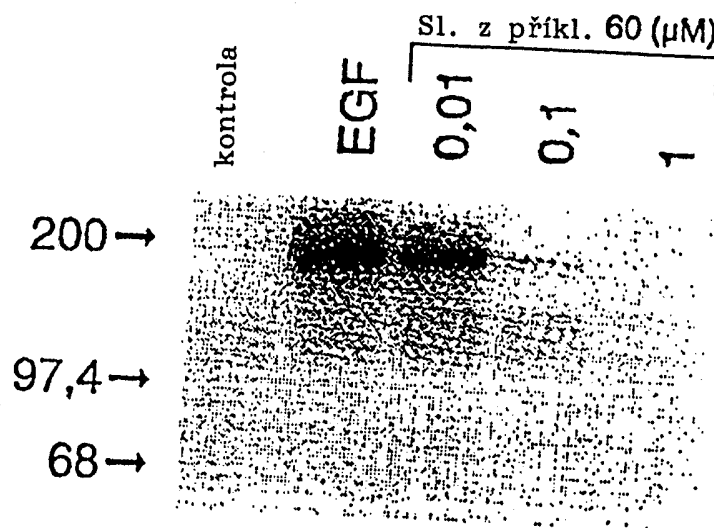
č.j.	027080
došlo	11. IV 97
U RAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	Příl.



Obr. 9

1970-96

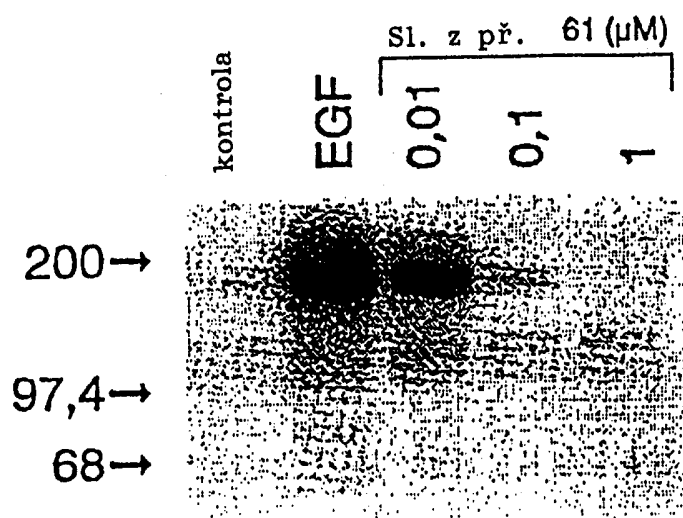
č. j.	022080
DOŠLO	11. IV 97
URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	PŘÍL.



Obr. 10

1970-96

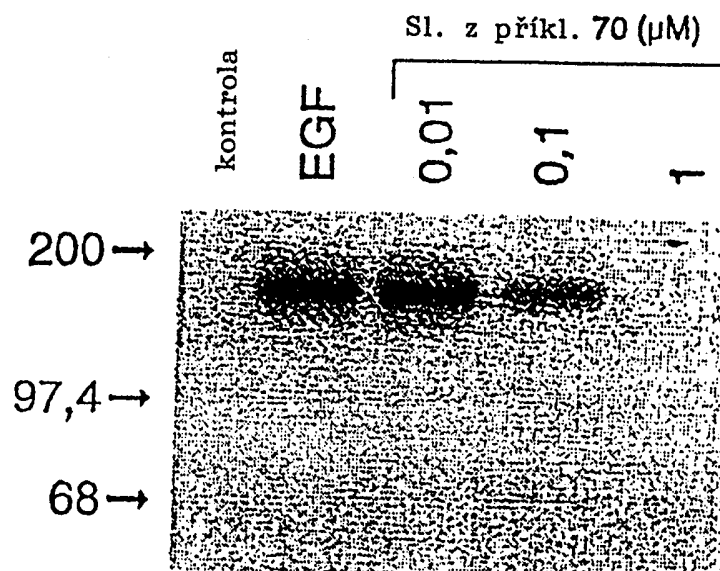
č. j.	27980
došlo	11. IV. 7
UŘAD PRŮMYSLU VLAŠTINICTVÍ PŘÍL.	



Obr. 11

7970-4

č. j.	27980
DOŠLO	
11. IV. 97	
URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ PŘÍL.	

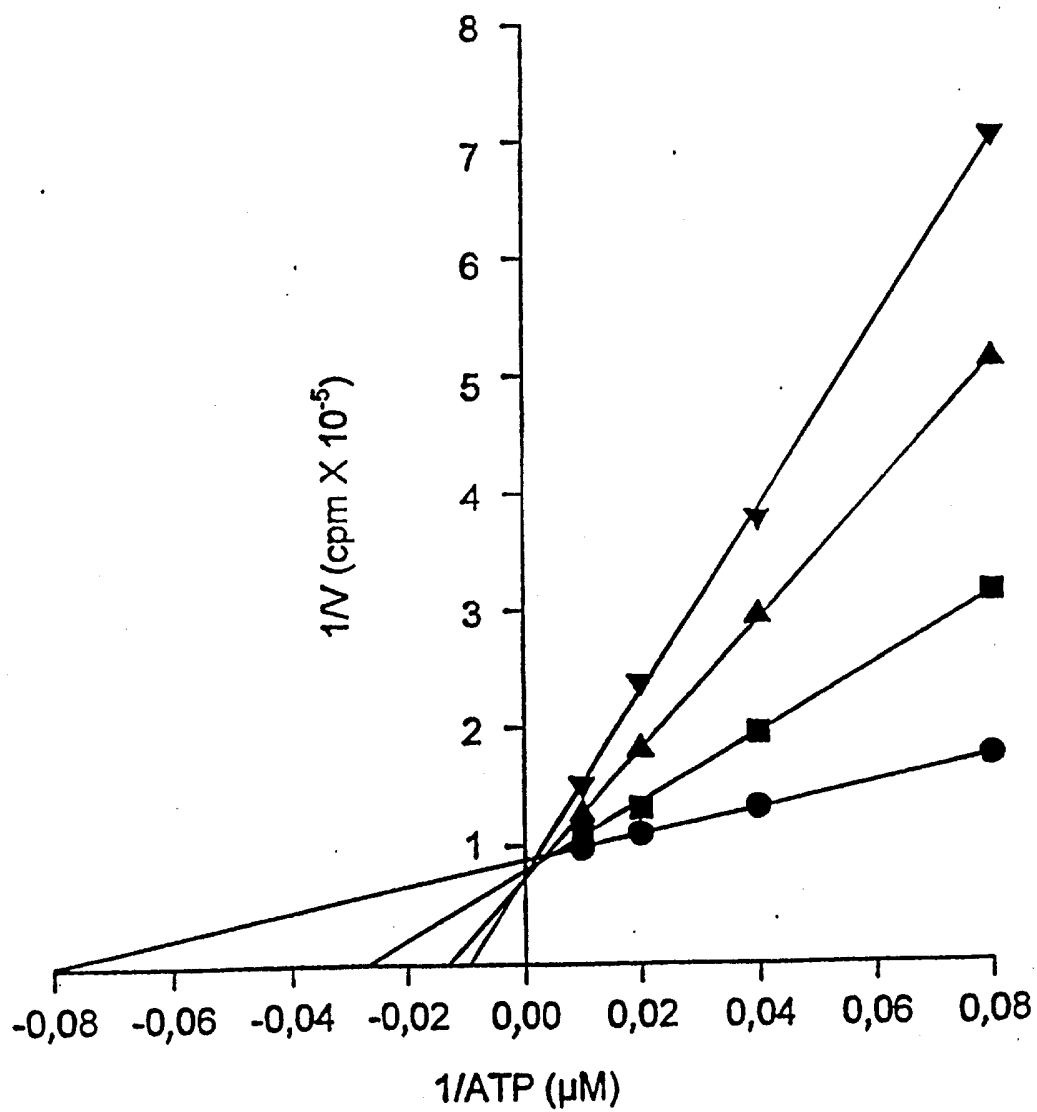


Obr. 12

4970-96

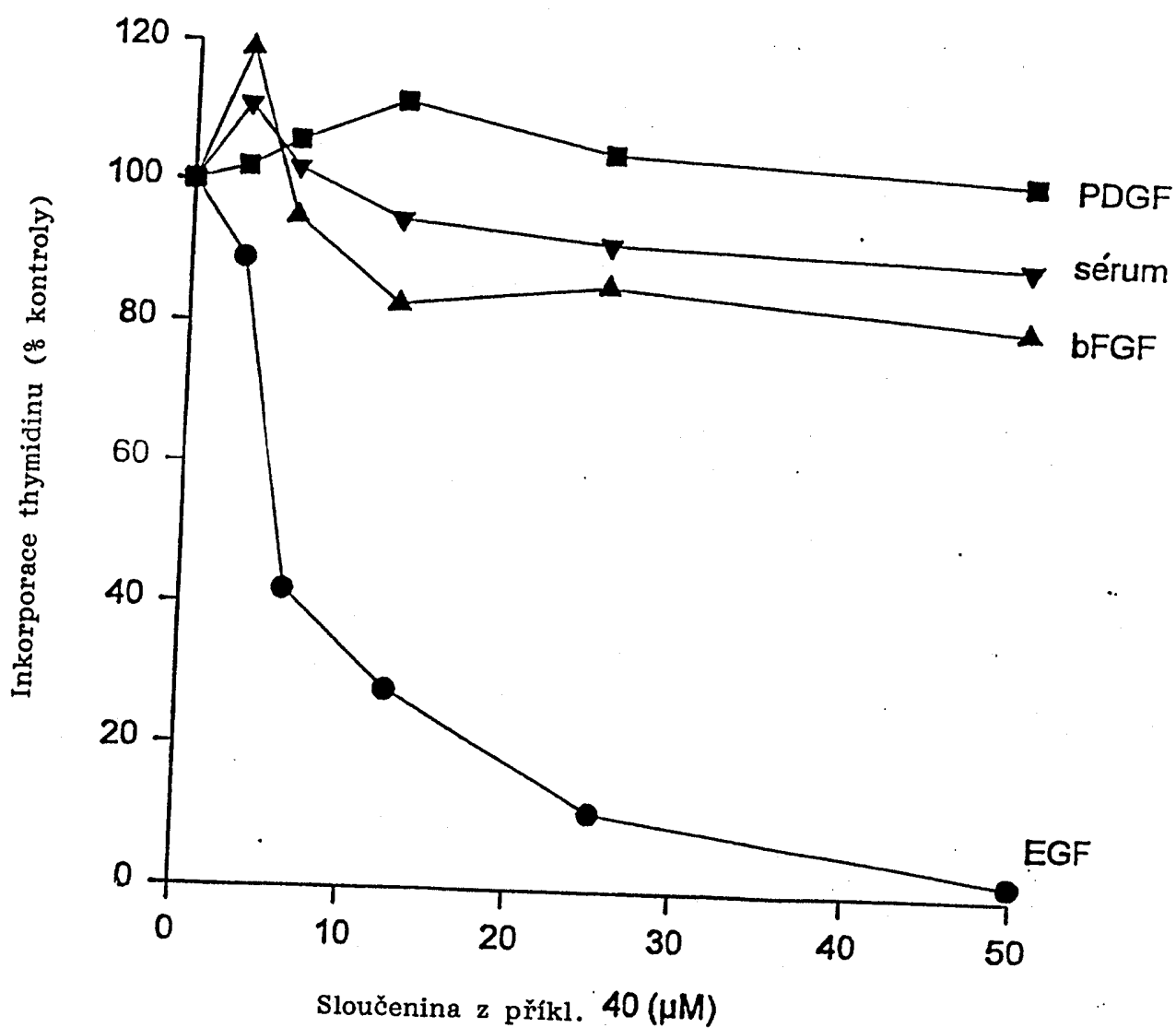
č.j.	27980
DOŠL	11 IV 7
UŘAD PRŮMYŠLOVÉHO VLASTNICTVÍ	PŘÍL.

Obr. 13



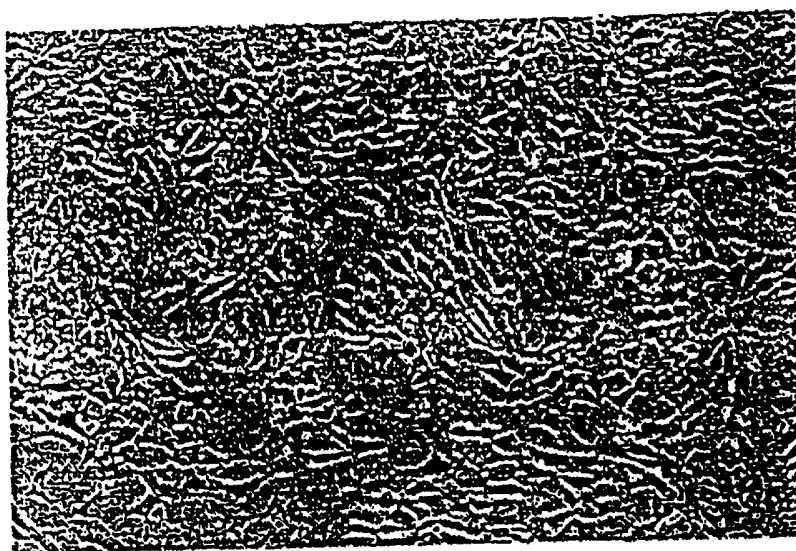
č.j. 027980
 DOŠLO 11. IV. 97
 ÚRAD PRŮMYSLU
 VLASTNICTVÍ
 PŘÍL.

Obr. 14



1970-9

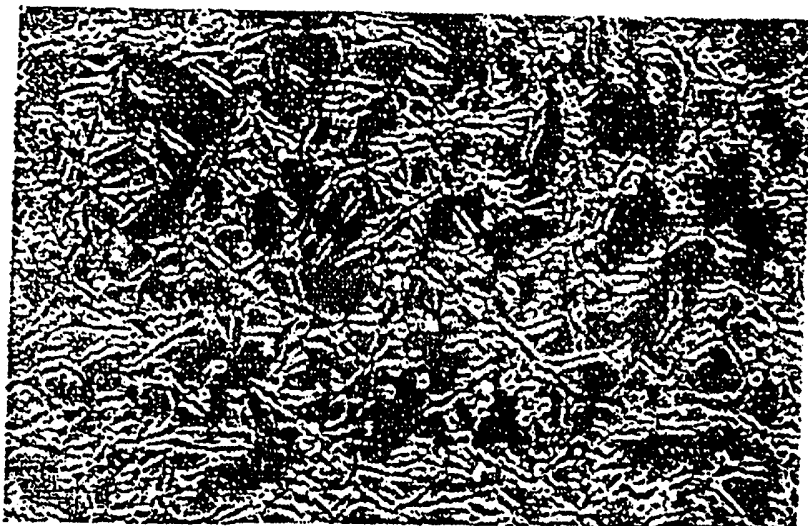
č. j.	1027980
DOŠLO	11. IV. 97
U RAD	
PRŮMYSLOVÉHO	
VLASTNICTVÍ	
PŘÍL.	



Obr. 15

1970 5/6

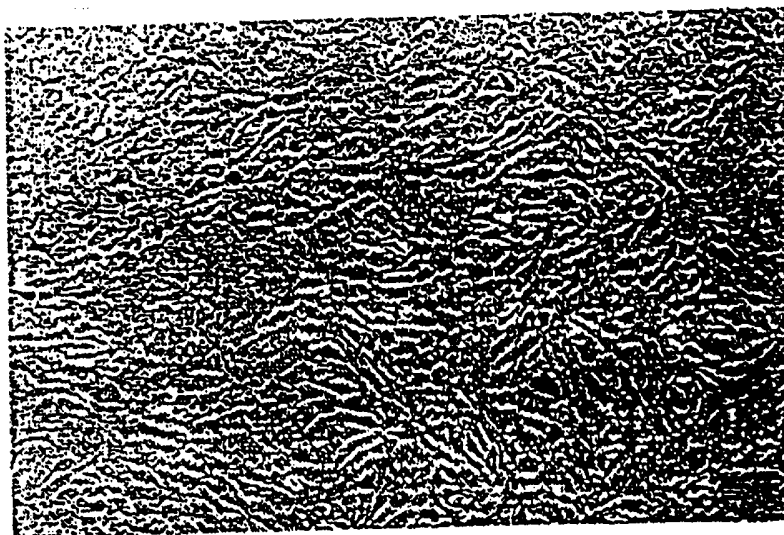
č. j.
27980
DOŠLO
11. IV. 97
URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘÍL.



Obr. 16

7970-96

Č. J.	27980
DOŠLO	11. IV. 97
ÚRAD PRŮMYSLového VLASTNICTVÍ	Příl.



Obr. 17