



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003105824/04, 03.08.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.08.2001

(30) Конвенционный приоритет:
03.08.2000 GB 0019117.1

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2004

(45) Опубликовано: 20.02.2007 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: PERRY NIGEL B. et al. Alkaloids from the Antarctic sponge Kirkpatrickia variolosa. Part 1. Varioline B, a new antitumor and antiviral compound. Tetrahedron (English), 1994, 50(13), 3987-92. ERBA et al. Cell cycle phase perturbation and Proc. AM. ASSOC. CAN. RES. ANNUAL MEETING. 1996, v.37, p.28-29. FRESNEDA P.M. et al. Synthetic studies towards the (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
03.03.2003

(86) Заявка РСТ:
GB 01/03517 (03.08.2001)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/12240 (14.02.2002)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

АЛЬВАРЕС Мерседес (ES),
БЛЕДА Давид Фернандес (ES),
ПУЭНТЕС Хосе Луис Фернандес (ES)

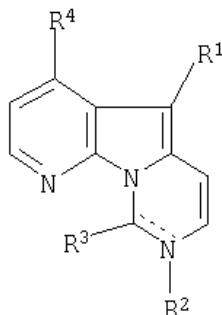
(73) Патентообладатель(и):

УНИВЕРСИДАД ДЕ БАРСЕЛОНА (ES)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ВАРИОЛИНА В, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым производным вариолина. В общей формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, обладающим противоопухолевой активностью. В общей формулы (I)



(I)

где R^1 означает ароматическую группу, представляющую собой ароматическую группу, представляющую собой фенил, необязательно замещенный нитрогруппой, аминогруппой или алкилзамещенной аминогруппой, или ароматическая группа представляет собой 5-6-членный гетероцикл с двумя атомами азота или атомом серы, в качестве гетероатомов, необязательно замещенный C_{1-12} алкилом, OH, незамещенным амино или амино, замещенным C_{1-4} -ацилом, фенил- C_{1-4} алкилом, в котором фенильная группа может быть замещена OR^1 ; или C_{1-12} алкилтиогруппой, C_{1-12} алкил- или фенилсульфонилом, C_{1-12} алкил- или фенилсульфинилом или OR^1 , где R^1 выбирают из C_{1-12} алкила или фенила, R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой оксогруппу, когда

пунктирная линия между азотом, к которому присоединен R^2 , и углеродом, к которому присоединен R^3 отсутствует, или R^2 отсутствует, когда R^3 представляет собой необязательно защищенную аминогруппу, где заместитель выбран из C_{1-4} -ацила, фенилсульфонила и C_{1-4} -алкилфенилсульфонила, когда пунктирная линия образует двойную связь между азотом, к которому присоединен R^2 , и углеродом, к которому присоединен R^3 , R^4 представляет водород. Изобретение также относится к способу получения соединений изобретения и к промежуточным продуктам для их осуществления. Изобретение также относится к фармацевтической композиции на основе производных вариолина В. 4 н. и 18 з. п. ф-лы, 2 табл.

(56) (продолжение):

2-aminopyrimidine alkaloids variolins and meridianing from marine origin. Tetrahedron Letters. Elsevier Science Publishers. 2000, v.41, no. 24, p.4777-4780. ALVAREZ et al. Synthesis of 1,2-dihydropyrrolo[1,2-c]pyrimidine-l-ones. J. Chem. Soc. Perkin transl. 1999, p.249-255. Методы элементоорганической химии. Под общей редакцией А.Н.НЕСМЕЯНОВА и К.А.КОЧЕШКОВА. - М.: Наука, 1958, с.452.

RU 2 2 9 3 7 3 7 C 2

RU 2 2 9 3 7 3 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 471/14 (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003105824/04, 03.08.2001**(24) Effective date for property rights: **03.08.2001**(30) Priority:
03.08.2000 GB 0019117.1(43) Application published: **20.08.2004**(45) Date of publication: **20.02.2007 Bull. 5**(85) Commencement of national phase: **03.03.2003**(86) PCT application:
GB 01/03517 (03.08.2001)(87) PCT publication:
WO 02/12240 (14.02.2002)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**AL'VARES Mercedes (ES),
BLEDA David Fernandes (ES),
PUEhNTES Khose Luis Fernandes (ES)**

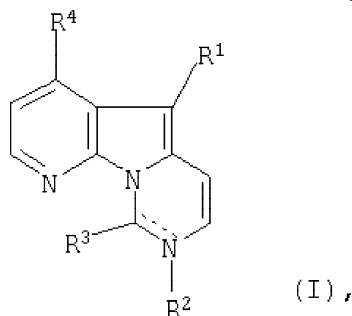
(73) Proprietor(s):

UNIVERSIDAD DE BARCELONA (ES)(54) **DERIVATIVES OF VARIOLIN B, METHOD FOR THEIR PREPARING, INTERMEDIATE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology, medicine, oncology, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to novel derivative of variolin B of the general formula (I) or their



pharmaceutically acceptable salts possessing antitumor activity. In the general formula (I) radical R^1 means aromatic group representing aromatic group representing phenyl optionally substituted with nitro-group, amino-group or alkyl-substituted amino-group, or aromatic group represents 5-6-membered heterocycle with two nitrogen atoms or sulfur atom as heteroatoms optionally substituted

with (C_1-C_{12}) -alkyl, -OH, unsubstituted amino-group or amino-group substituted with (C_1-C_4) -acyl, phenyl- (C_1-C_4) -alkyl wherein phenyl group can be substituted with -OR¹, or (C_1-C_{12}) -alkylthio-group, (C_1-C_{12}) -alkyl- or phenylsulfonyl, (C_1-C_{12}) -alkyl- or phenylsulfinyl or -OR¹ wherein R^1 is chosen from (C_1-C_{12}) -alkyl or phenyl; R^2 represents hydrogen atom; R^3 represents oxo-group when a dotted line is between nitrogen atom to which R^2 is bound and carbon atom to which R^3 is absent, or R^2 is absent when R^3 represents optionally protected amino-group wherein a substitute is chosen from (C_1-C_4) -acyl, phenylsulfonyl and (C_1-C_4) -alkylphenylsulfonyl when a dotted line forms a double bond between nitrogen atom to which R^2 is bound and carbon atom to which R^2 is bound; R^4 represent hydrogen atom. Also, invention relates to a method for synthesis of compounds of the invention and to intermediate substances for their realization. Also, invention relates to a pharmaceutical composition based on variolin B derivatives.

EFFECT: improved method of synthesis, valuable

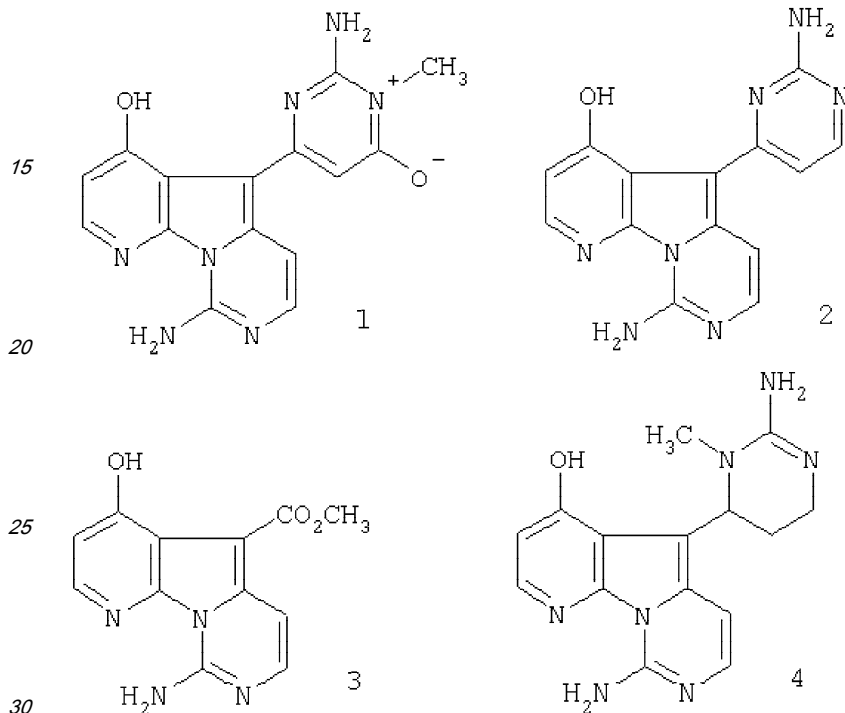
RU 2 2 9 3 7 3 7 C 2

RU 2 2 9 3 7 3 7 C 2

Настоящее изобретение относится к производным вариолина В.

Вариолин А (1), вариолин В (2), вариолин D (3) и N(3')-метилтетрагидровариолин В (4) представляют собой небольшую группу гетероциклических веществ морского происхождения, выделенных из арктической губки *Kirkpatrickia variolosa* в 1994, см.

5 Tetrahedron, 1994, 50, 3987-3992, и Tetrahedron, 1994, 50, 3993-4000. Они имеют обычную трициклическую структуру пиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидина. Такая структура не имеет прецедента в природных продуктах ни наземного, ни морского происхождения. Ранее опубликованы две работы, описывающие синтетические родственные структуры, см. Chem. Ber., 1974, 107, 929-936, и Tetrahedron Lett., 2000, 41, 4777-4780.



Важной особенностью таких соединений является их биологическая активность:

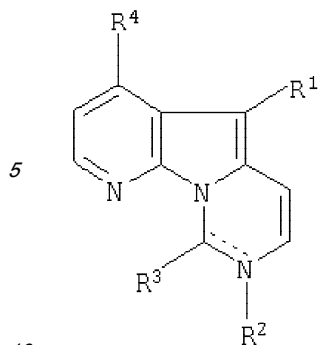
вариолин В является наиболее активным, обладающим цитотоксической активностью против клеточной линии P388, и также является эффективным против Herpes simplex; он неактивен в отношении ряда других микроорганизмов, см. Tetrahedron, 1994, 50, 3987-

35 3992. Вариолин А также показывает существенную цитотоксическую активность против клеточной линии P388. N(3')-Метилтетрагидровариолин В ингибирует рост *Sacharomyces cerevisiae* и показывает *in vitro* активность против клеточной линии HCT 116. Вариолин D неактивен при всех анализах. Полагают, что различная активность указанных алкалоидов показывает биологическое значение аминопиримидинового цикла в (2), окисленной формы в (1) и восстановленного пиримидина в (4), в противоположность метоксикарбонильному заместителю в вариолине D.

Данное изобретение относится к дезоксивариолинам, обладающим цитотоксической активностью и, как ожидается, полезным в качестве противоопухолевых средств.

Краткое изложение сущности изобретения

45 В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы (I)



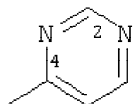
где R^1 представляет собой ароматический заместитель;

R^2 представляет собой водород или заместитель, когда пунктирная линия отсутствует, или R^2 отсутствует, когда пунктирная линия представляет связь, и образуется двойная связь между азотом, к которому присоединен R^2 , и углеродом, к которому присоединен R^3 ;

15 R^3 представляет собой оксогруппу $=O$, когда пунктирная линия отсутствует, или представляет собой заместитель, когда пунктирная линия представляет связь, и образуется двойная связь между азотом, к которому присоединен R^2 , и углеродом, к которому присоединен R^3 ;

20 R^4 представляет собой водород или заместитель;
и их фармацевтически приемлемым солям.

Группа R^1 , как правило, представляет собой ароматический цикл с 4-10 циклическими атомами, предпочтительнее - 5, 6 или циклическими атомами, и наиболее предпочтительно - 6 циклическими атомами. Настоящее изобретение допускает конденсированные
25 циклические системы. Цикл может содержать один или несколько гетероатомов, и подходящий вариант включает 1-3 циклических гетероатома, выбранных среди атомов азота, кислорода или серы, в особенности - 2 гетероатома. Особенно предпочтительны гетероатомы азота, и примером R^1 является пиримидиновый цикл, в особенности, заместитель 4-пиримидил, т.е. группа формулы



Ароматический цикл может быть замещенным, например, одной или несколькими группами, выбранными из алкила, алкокси, тиаалкила, галогена, амина, замещенного
35 амина, галогеналкила, алкоксиалкила, арила, гидрокси, карбокси, алкоксикарбонила или других обычных групп, включая мезильные группы. Далее в тексте указаны другие группы, которые можно использовать в качестве заместителей.

40 R^2 , когда присутствует, представляет собой, предпочтительно, водород, защитную группу для азота или какой-то другой заместитель. Примеры защитных групп для азота, такие как метоксиметил или тозил, хорошо известны, и нет необходимости приводить подробности. Примерами других заместителей являются любые группы, которые можно замещать в данном положении путем взаимодействия соединения, где R^1 представляет собой водород. Более широко ссылка на другие группы дается в данном описании далее.

45 R^3 представляет собой оксогруппу или может представлять собой заместитель, который можно ввести путем реакции оксосоединения, включая амина, замещенный амина, в том числе, защищенный амина, и тиаалкил. Более широко ссылка на другие группы дается в данном описании далее.

50 R^4 представляет собой водород или заместитель, такой как алкокси, в особенности метокси, гидрокси, галоген, в особенности хлор, или другую группу, которую можно ввести нуклеофильным замещением или другим методом дериватизации, включая тиаалкил или мезил. Когда R^4 представляет собой водород, соединения представляют собой производные дезоксивариолина В. Когда R^4 представляет собой гидрокси,

соединения представляют собой производные вариолина В. Более широко ссылка на другие группы дается в данном описании далее.

R^1 представляет собой, предпочтительно, 4-пиримидильную группу, замещенную в положении 2. Подходящими заместителями являются аминогруппа и ее производные, такие как N-ацил, в особенности, N-ацетил. Предполагаются и другие заместители, такие как алкокси или алкилтио, в особенности, метилтиогруппа.

R^2 , предпочтительно, отсутствует.

R^3 представляет собой, предпочтительно, аминогруппу и ее производные, такие как N-ацил, в особенности, N-ацетил.

R^4 , предпочтительно, представляет собой водород.

Пунктирная линия, предпочтительно, представляет связь.

Особенно предпочтительным классом соединений являются такие соединения формулы (I), в которых

R^1 представляет собой, предпочтительно, 4-пиримидильную группу, замещенную в положении 2 амино, N-ацилом, в особенности, N-ацетилом, алкилтио, в особенности, метилтиогруппой, алкил- или арилсульфинилом, в особенности, метансульфинилом, или алкил- или арилсульфонилом, в особенности, метансульфонилом;

R^2 отсутствует;

R^3 представляет собой необязательно защищенную аминогруппу или N-ацил, в особенности, N-ацетил; и

R^4 представляет собой водород, гидроксид или метокси.

Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям.

Примерами заместителей, которые можно использовать в настоящем изобретении, являются OH, OR', SH, SR', SOR', SO₂R', NH₂, NHR', N(R')₂, NHCOR', NH(COR')₂, NHSO₂R', C(=O)R', CO₂H, CO₂R', (C₁-C₁₂)-алкил и (C₁-C₁₂)-галогеналкил, причем каждую группу R' выбирают, независимо, из группы, состоящей из OH, (C₁-C₁₂)-алкила, (C₁-C₁₂)-галогеналкила, арила (который может быть, необязательно, замещен группой, выбранной из числа (C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₆)-алкилтио, NH₂, (C₁-C₆)-алкиламино, ди-(C₁-C₆)-алкиламино, NO₂, CN и галогена), аралкила или арилалкенила (арильная группа которого может быть, необязательно, замещена группой, выбранной из числа (C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₆)-алкилтио, NH₂, (C₁-C₆)-алкиламино, ди-(C₁-C₆)-алкиламино, NO₂, CN и галогена), и где группа R₁ представляет собой группу формулы N(R')₂ или NH(COR')₂, группы R' могут быть одинаковыми или разными, или две группы R', вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-12-членный гетероцикл.

В определениях, используемых в настоящем изобретении, алкильные группы могут представлять собой группы с линейными или разветвленными цепями и, предпочтительно, содержат от 1 до примерно 12 атомов углерода, предпочтительнее - от 1 до примерно 8 атомов углерода, еще предпочтительнее - от 1 до примерно 6 атомов углерода, и наиболее предпочтительно - 2, 3 или 4 атома углерода. Особенно предпочтительными алкильными группами в соединениях настоящего изобретения являются метил, этил и пропил, включая изопропил. Используемый в данном описании термин "алкил", если нет иных указаний, относится как к циклическим, так и к ациклическим группам, хотя циклические группы содержат по меньшей мере три циклических атома углерода.

Галогеналкильные группы представляют собой алкильные группы (в том числе, циклоалкильные группы), имеющие указанные выше значения, замещенные одним или несколькими атомами галогена (предпочтительно, фтора, хлора, брома или йода) и содержащие, предпочтительно, от 1 до примерно 12 атомов углерода, предпочтительнее - от 1 до примерно 8 атомов углерода, еще предпочтительнее - от 1 до примерно 6 атомов углерода, и наиболее предпочтительно - 1, 2, 3 или 4 атома углерода. Особенно предпочтительными галогеналкильными группами в соединениях настоящего изобретения являются метильные, этильные и пропильные, включая изопропильные, группы, замещенные 1, 2 или 3 атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или разными, в

особенности, фторметил, фторхлорметил, трифторметил и трихлорметил.

Предпочтительные алкенильные и алкинильные группы в соединениях настоящего изобретения содержат одну или несколько ненасыщенных связей и от 2 до примерно 12 атомов углерода, предпочтительнее - от 2 до примерно 8 атомов углерода, еще

5 предпочтительнее - от 2 до примерно 6 атомов углерода, и даже еще предпочтительнее - 2, 3 или 4 атома углерода. Термины "алкенил" и "алкинил", используемые в данном описании, относятся как к циклическим, так и к ациклическим группам, хотя, как правило, более предпочтительны линейные и разветвленные ациклические группы.

Предпочтительные алкоксильные группы в соединениях настоящего изобретения
10 включают группы, содержащие одну или несколько (но предпочтительно, только одну) кислородных связей и от 1 до примерно 12 атомов углерода, предпочтительнее - от 1 до примерно 8 атомов углерода, еще предпочтительнее - от 1 до примерно 6 атомов углерода, и наиболее предпочтительно - 1, 2, 3 или 4 атома углерода.

Предпочтительные алкилтиогруппы в соединениях настоящего изобретения содержат
15 одну или несколько (но предпочтительно, только одну) простых тиоэфирных связей и от 1 до примерно 12 атомов углерода, предпочтительнее - от 1 до примерно 8 атомов углерода, и еще предпочтительнее - от 1 до примерно 6 атомов углерода. Алкилтиогруппы с 1, 2, 3 или 4 атомами углерода особенно предпочтительны.

Предпочтительные алкилсульфинильные группы в соединениях настоящего
20 изобретения включают группы, содержащие одну или несколько сульфоксидных (SO) групп и от 1 до примерно 12 атомов углерода, предпочтительнее - от 1 до примерно 8 атомов углерода, и еще предпочтительнее - от 1 до примерно 6 атомов углерода. Особенно предпочтительными являются алкилсульфинильные группы с 1, 2, 3 или 4 атомами углерода.

Предпочтительные алкилсульфонильные группы в соединениях настоящего
25 изобретения включают группы, содержащие одну или несколько сульфонильных (SO₂) групп и от 1 до примерно 12 атомов углерода, предпочтительнее - от 1 до примерно 8 атомов углерода, и еще предпочтительнее - от 1 до примерно 6 атомов углерода. Особенно предпочтительными являются алкилсульфонильные группы с 1, 2, 3 или 4
30 атомами углерода.

Предпочтительные алканоильные группы в соединениях настоящего изобретения
включают группы, содержащие одну или несколько карбонильных (CO) групп и от 1 до
примерно 12 атомов углерода, предпочтительнее - от 1 до примерно 8 атомов углерода, и
еще предпочтительнее - от 1 до примерно 6 атомов углерода (включая углерод
35 карбонила). Особенно предпочтительными являются алканоильные группы с 1, 2, 3 или 4 атомами углерода, в особенности, формильная, ацетильная, пропионильная, бутирильная и изобутирильная группы.

Предпочтительные алкиламиногруппы в соединениях настоящего изобретения содержат
одну или несколько (но предпочтительно, только одну) NH-связей и от 1 до примерно 12
40 атомов углерода, предпочтительнее - от 1 до примерно 8 атомов углерода, и еще
предпочтительнее - от 1 до примерно 6 атомов углерода. Особенно предпочтительными
являются алкиламингруппы с 1, 2, 3 или 4 атомами углерода, в особенности, группы
метиламино, этиламино, пропиламино и бутиламино.

Предпочтительные диалкиламиногруппы в соединениях настоящего изобретения
45 содержат один или несколько (но предпочтительно, только один) атомов азота, связанных
с двумя алкильными группами, каждая из которых может содержать от 1 до примерно 12
атомов углерода, предпочтительнее - от 1 до примерно 8 атомов углерода, и еще
предпочтительнее - от 1 до примерно 6 атомов углерода. Алкильные группы могут быть
одинаковыми или разными. Особенно предпочтительными являются диалкиламингруппы,
50 где каждая алкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода, в особенности,
группы диметиламино, диэтиламино, N-метилэтиламино, N-этилпропиламино,
дипропиламино, дибутиламино и N-метилбутиламино.

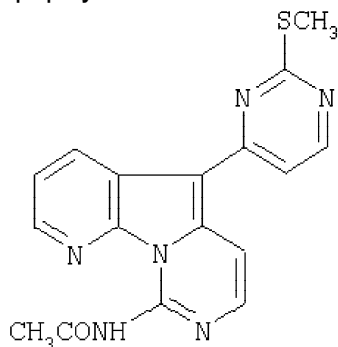
Предпочтительные алканоиламиногруппы в соединениях настоящего изобретения

содержат одну связь NH-CO-, присоединенную к алкильной группе, содержащей от 1 до примерно 12 атомов углерода, предпочтительнее - от 1 до примерно 8 атомов углерода, и еще предпочтительнее - от 1 до примерно 6 атомов углерода. Особенно предпочтительными являются алканоиламингруппы с 1, 2, 3 или 4 атомами углерода, в особенности, группы формиламино, ацетиламино, пропиониламино и бутириламино. Группа ацетиламино является особенно предпочтительной.

Предпочтительные диалканоиламиногруппы в соединениях настоящего изобретения содержат один атом азота, связанный с двумя алканоильными группами, имеющими указанное выше значение, которые могут быть одинаковыми или разными, и каждая из которых содержит от 1 до примерно 12 атомов углерода, предпочтительнее - от 1 до примерно 8 атомов углерода, и еще предпочтительнее - от 1 до примерно 6 атомов углерода. Особенно предпочтительными являются диалканоиламингруппы, где каждая алканоильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода, в особенности, группы диформиламино, формулацетиламино, диацетиламино, дипропиониламино и дибутириламино. Группа диацетиламино является особенно предпочтительной.

Предпочтительные алкилсульфониламиногруппы в соединениях настоящего изобретения содержат одну связь NH-SO₂-, присоединенную к алкильной группе, содержащей от 1 до примерно 12 атомов углерода, предпочтительнее - от 1 до примерно 8 атомов углерода, и еще предпочтительнее - от 1 до примерно 6 атомов углерода. Особенно предпочтительными являются алкилсульфониламингруппы с 1, 2, 3 или 4 атомами углерода, в особенности, группы метансульфониламино, этансульфониламино, пропансульфониламино и бутансульфониламино.

Примеры конкретных соединений по данному изобретению включают соединения (1), (2), (5), (16), (18) и (21) на последующих страницах, а также соединение, обозначенное (20a), которое на схеме 4 является промежуточным соединением между соединениями (20) и (21), где R² отсутствует, R³ представляет собой ацетамидо, R⁴ представляет собой водород, и R¹ представляет собой 2-метилтиопиримидин-4-ил, являющееся соединением формулы



Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, и к применению соединений по данному изобретению при получении лекарственного средства. Оно также относится к способам лечения.

Примеры фармацевтических композиций включают любые твердые формы (таблетки, пилюли, капсулы, гранулы и т.п.) или жидкие формы (растворы, суспензии или эмульсии) подходящего состава для перорального, местного или парентерального введения, и они могут содержать чистое соединение или его сочетание с любым носителем или другими фармакологически активными соединениями. Может потребоваться стерильность таких композиций, когда их вводят парентерально.

Введение таких соединений или композиций можно осуществить любым подходящим способом, таким как внутривенная инфузия, в виде препаратов для перорального введения, интраперитонеальным и внутривенным способом. Предпочтительно применять инфузию длительностью до 24 часов, предпочтительнее - в течение 2-12 часов, наиболее предпочтительно - в течение 2-6 часов. Особенно желательны кратковременные инфузии,

позволяющие осуществлять лечение без оставления в госпитале на ночь. Однако инфузия может продолжаться 12-24 часа или даже дольше, если это необходимо. Инфузию можно осуществлять с подходящими интервалами, например, в 2-4 недели. Фармацевтические композиции, содержащие соединения изобретения, можно доставлять с помощью инкапсулирования в липосомах или наносферах, с помощью композиций с отсроченным высвобождением или любым другим способом доставки.

Точная дозировка соединений будет изменяться в зависимости от конкретной композиции, способа применения и конкретной ситуации, хозяина и опухоли, от которой лечат. Следует принимать во внимание и другие факторы, такие как возраст, масса тела, пол, питание, время введения, скорость экскреции, состояние пациента, комбинации лекарственных средств, чувствительность к воздействию и серьезность заболевания. Введение можно осуществлять непрерывно или периодически в пределах переносимой дозы.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям для комбинированной терапии, включающим соединение по данному изобретению и по меньшей мере одно другое терапевтически активное соединение. Другое соединение может обладать противоопухолевой активностью или может обладать некоторой другой активностью для применения в сочетании с противоопухолевой активностью соединений по данному изобретению.

Другие лекарственные средства могут составлять часть той же композиции или могут представляться в виде отдельной композиции для введения в то же или другое время. Особенности другого лекарственного средства специально не ограничиваются, и подходящими кандидатами являются

а) лекарственные средства с антимиотическим действием, в особенности, направленные на элементы цитоскелета, включая модуляторы микротрубочек, такие как таксановые лекарственные средства (такие как таксол, паклитаксел, таксотер, доцетаксел), подофилотоксины или алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин);

б) антиметаболические лекарственные средства, такие как 5-флуорурацил, цитарабин, гемцитабин, аналоги пурина, такие как пентостатин, метотрексат;

с) алкилирующие средства, такие как азотсодержащие производные иприта (такие как циклофосфамид или ифосфамид);

д) лекарственные средства, направленные на ДНК, такие как антрациклиновые лекарственные средства адриамицин, доксорубицин, фарморубицин или эпирубицин;

е) лекарственные средства, направленные на топоизомеразы, такие как этопозид;

ф) гормоны и агонисты или антагонисты гормонов, такие как эстроген, антиэстрогены (тамоксифен и родственные соединения) и андрогены флутамид, лейпрорелин, гозерлин, ципротрон или октреотид;

г) лекарственные средства, направленные на сигнальную трансдукцию в опухолевых клетках, включая производные антител, такие как герцептин;

h) алкилирующие лекарственные средства, такие как содержащие платину, лекарственные средства (цисплатин, карбонплатин, оксаплатин, параплатин), или нитрозомочевины;

i) лекарственные средства, потенциально воздействующие на метастаз опухолей, такие как ингибиторы матрикс-металлопротеиназ;

j) средства генной терапии и антисмысловые средства;

k) терапевтические препараты на основе антител;

l) другие биологически активные соединения морского происхождения, особенно, дидемнины, такие как аплидин, или эктеинасцидины, такие как Et 743;

m) противорвотные лекарственные средства, в частности, дексаметазон.

Цитотоксичность соединений по данному изобретению, полученных по схеме 4, иллюстрируется приведенными далее данными по IC50 в мкМ.

Соединение P-388 A-549 HT-29

5 0,36 0,04 0,04

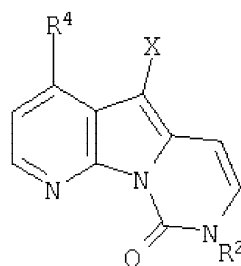
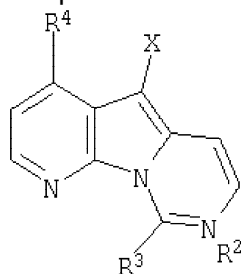
21 >3 0,16 0,16

20a	>3	0,29	0,29
вариолин В	0,85	0,17	0,09

Изобретение также относится к синтезу соединений, исходя из 7-азаиндола, или на более поздней стадии. Получения трициклических пиридопирролопиримидонов (11), исходя из 7-азаиндола, достигают путем литиирования по углероду 2, введения боковой цепи C₂ и последующей циклизации. Реакцию гетероарильного сочетания используют для введения четвертого ароматического цикла.

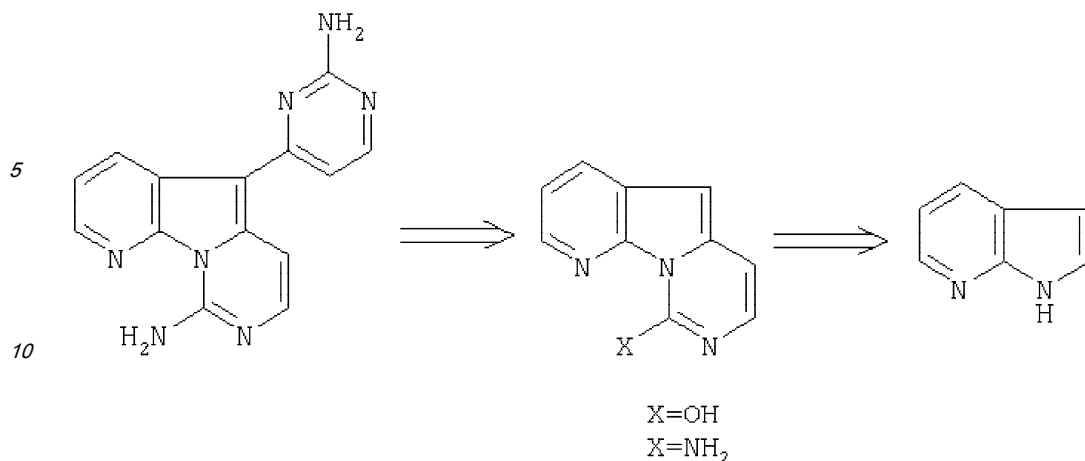
Таким образом, настоящее изобретение относится к способу получения соединений по данному изобретению, включающему взаимодействие необязательно замещенного 5-галогенпиридо[3',2':4,5]-пирроло[1,2-с]пиримидина или 8,9-дигидро-5-галогенпиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримид-9-она с дериватизированным ароматическим соединением, таким как станниларильное соединение, особенно, триметилстанниларильное соединение, в особенности, производное триметилстаннилпиримидина. Затем полученный продукт можно ввести во взаимодействие для замены заместителей. Амино или другие реакционноспособные заместители в исходном соединении можно защитить, а затем удалить защитные группы.

Таким образом, предпочтительными промежуточными соединениями по данному изобретению являются соединения формул



где X представляет собой галоген, и R², R³ и R⁴ имеют указанные выше значения, в частности, когда X представляет собой йод, R² представляет собой защитную группу, R³ представляет собой защищенную аминогруппу, и R⁴ представляет собой водород, гидрокси или метокси.

Подход к синтезу вариолина В разработан с использованием в качестве мишени дезоксивариолина В (5). Ранее синтез основывался на получении обычной трициклической системы пиридопирролопиримидина из 7-азаиндола. Ключевой стадией является гетероарильное сочетание с целью введения пиримидинового заместителя, катализированное Pd(0).



15 Введение содержащей функциональные группы цепи с двумя углеродами во 2-е положение 7-азаиндола, см. J. Org. Chem., 1965, 30, 2531-2533, достигается путем взаимодействия 2-литийпроизводного с 2-фталимидоацетальдегидом (6), который сам получают с выходом 75% из диметилацеталя 2-аминоацетальдегида, защищая

20 аминогруппу путем взаимодействия с фталевым ангидридом в CH₂Cl₂ при 140°C в течение 15 минут, с последующим гидролизом ацетальной группы с помощью 10% HCl при кипячении с обратным холодильником. Литиирование 7-азаиндола ранее описано только для его N-фенилсульфонильного производного, см. Tetrahedron, 1997, 53, 3637-3648. Используют способ, описанный Katritzky, см. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 6808-6809, включающий 2-литоирование литиевой соли 1-карбоновой кислоты, полученной in situ, поскольку превосходный выход найден с использованием 1-фенилсульфонил-7-азаиндола,

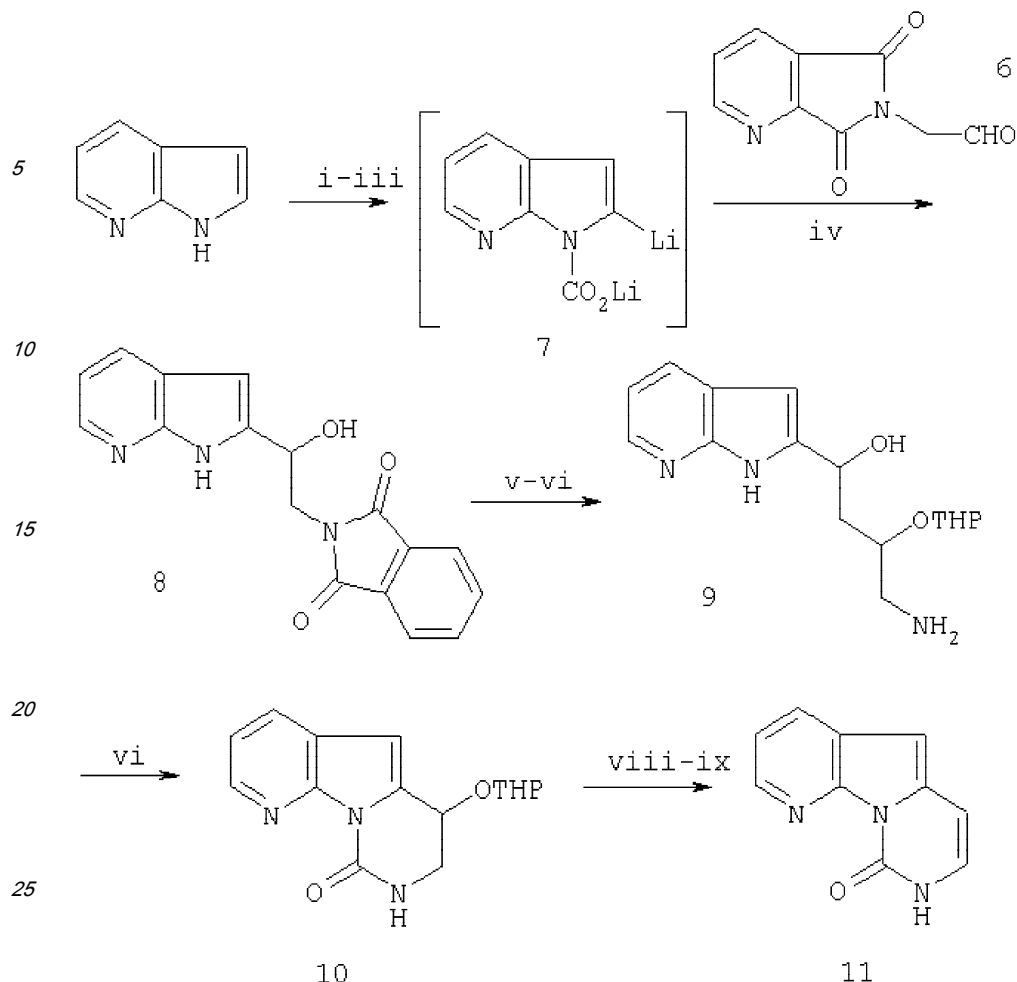
25 и, кроме того, исключаются две отдельные стадии введения и удаления N-защитной группы. Таким образом, взаимодействие бислитий-производного (7) с альдегидом (6) дает спирт (8) с выходом 44%. Защита спирта в виде простого тетрагидропиранильного эфира дает смесь диастереомеров, которая не разделяется, поскольку оба центра симметрии позднее при синтезе утрачиваются. Гидразинолиз фталимидного остатка дает амин (9) с количественным выходом, который преобразуют в тетрагидропиримидон (10) с выходом 76% при обработке трифосгеном в CH₂Cl₂ с диизопропилэтиламино (DIEPA) в качестве основания. Дигидропиримидон (11) получают после удаления защищающей гидроксигруппы посредством кислотного гидролиза с последующей дегидратацией спирта через мезилат (схема 1).

35 Схема 1. Синтез пиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин-1-она (11)⁹

40

45

50



i: n-BuLi, ТГФ, от -78°C до комнатной температуры (кт);

ii: CO₂, -78°C;

iii: трет-BuLi, ТГФ, -78°C;

iv: 5 ТГФ, от -78°C до кт, 44%;

v: DHP, HCl-бензол, CHCl₃ (87%);

vi: NH₂NH₂·H₂O, EtOH (100%);

vii: (Cl₃O)₂CO, DIPEA, CH₂Cl₂, кт (76%);

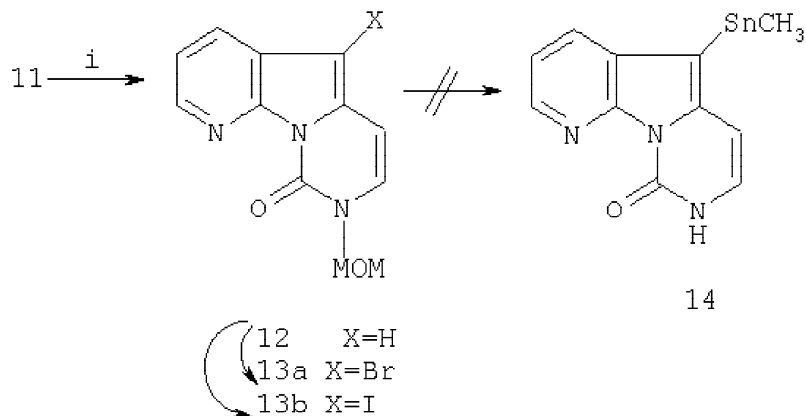
viii: 4Н HCl, CH₂Cl₂ (100%);

ix: MsCl, TEA, CH₂Cl₂, 0°C (95%).

На основе ранее осуществленных экспериментов по гетероарильному сочетанию с 7-азаиндолом, см. Synthesis, 1999, 615-620, и литиирования дигидропирроло[1,2-с] пиридин-1-онов, см. J. Soc. Chem. Perkin Trans., I, 1999, 249-255, разрабатывается получение производного (14) из галогенпроизводного с защитной группой (13). Защиты трициклического пиридинона (11) достигают с помощью метилхлорметилового эфира в ДМФА с использованием гидрида натрия в качестве основания с получением (12).

Галогенирование (12) с использованием N-бромсукцинимид (NBS) или йода с гидроксидом калия дает (13a) (80%) и (13b) (62%), соответственно. То, что галоген введен по С-5, подтверждают, сравнивая спектры ¹Н-ЯМР: синглет Н-5 при (6,41 м.д. присутствует в (12), но не присутствует в спектрах (13a) и (13b). К сожалению, не удается выделить производное олова (14), например, обработка (13a) бутиллитием с последующим гашением хлоридом триметиллового, см Synthesis, 1999, 615-620, дает сложную смесь, которую невозможно разделить. Попытки осуществить взаимообмен йода и олова путем обработки (13b) гексаметилдиоловом в диоксане с катализатором Pd(PPh₃)₄ приводят к смеси (14) и (12) в соотношении 7:3, но выделить (14) методом колоночной хроматографии не удастся.

Схема 2

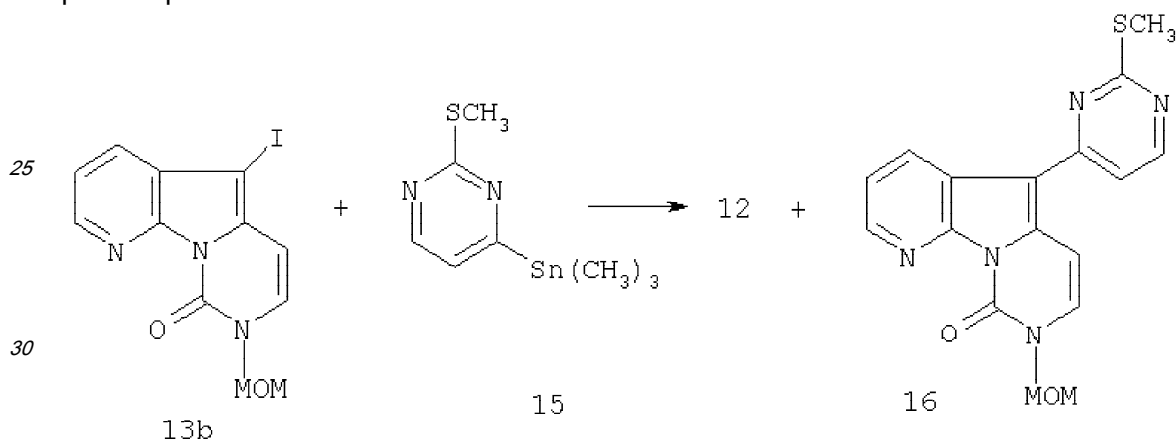


i: MOMCl, NaN, ДМФА, 0°C (87%);

ii: NBS, CH₂Cl₂, 0°C (80%);

ii: I₂, KOH, ДМФА, 0°C (62%).

Изменяют стратегию реакции сочетания, и на этот раз используют триметилстаннилпиримидин (15) и йод-7-азаиндол (13b). Получение пиримидина (15), см. Tetrahedron, 1989, 45, 993-1006, улучшается с использованием Pd(OAc)₂ и PPh₃ в ТГФ, и сокращаются количество TBAF и время реакции по сравнению с тем, что описано в более ранней работе.



Раствор йодсодержащего производного (1 ммоль), (15) (3 ммоль), катализатора А или В и LiCl (3 ммоль) в диоксане (20 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов. Растворитель выпаривают и остаток очищают колоночной флэш-хроматографией. Реакция сочетания между (13b) и (15) во всех условиях эксперимента дает смесь (12) и (16), которые невозможно разделить (табл.1).

Таблица 1. Реакция сочетания между (13b) и (15) в диоксане				
(15)/(13b) ^a	Катал./лиг. ^b	LiCl/CuI ^c	16/12 ^d	% ^e
1,1	A	3/--	2:1	56
1,2	B	3/--	2:1	52
2	B	3/0,1	3:1	53

а: молярное соотношение;
 б: A=Pd(PPh₃)₄, 0,1 эквивалента; B=Pd₂(dba)₃, 0,1 эквивалента, и PPh₃, 0,2 эквивалента;
 в: относительно 1 эквивалента 13b;
 г: отношение измеряют методом ¹H-ЯМР;
 е: выход (16) вычисляют методом ¹H-ЯМР на сырую реакционную смесь.

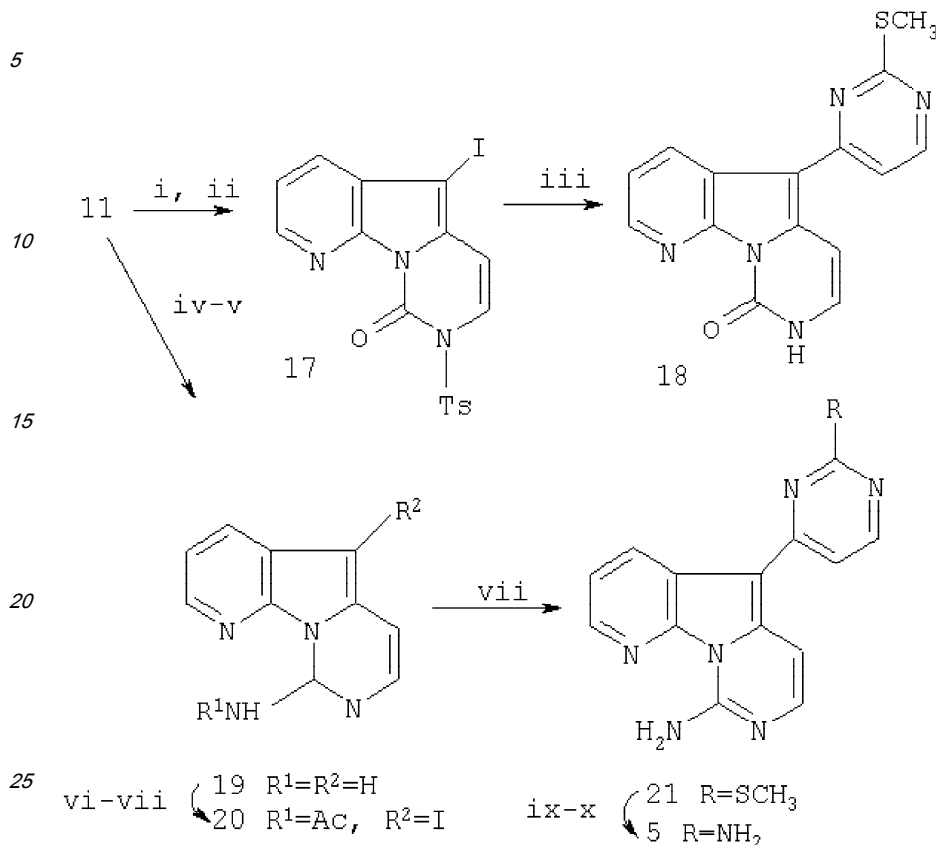
Из-за трудностей очистки (16) предпринимается введение новой защитной группы. Йодсодержащее соединение (17), отличающееся от (13b) защитной группой, синтезируют посредством взаимодействия (11) с тозилхлоридом и гидридом натрия в ДМФА с последующим йодированием с помощью NIS.

Реакция сочетания между (17) и триметилстаннилпиримидином (15) дает тетрациклическое соединение (18), но с выходом только 10% даже при использовании

условий реакции, указанных в табл.1 для сочетания (13b) и (15).

Схема 4. Синтез дезоксивариолина В

Схема 2



i: TsCl, NaOH, ДМФА (40%);

ii: NIS, CHCl₃, кт (80%);

iii: 15, Pd₂(dba)₃, PPh₃, LiCl, CuI (10%);

iv: TMSCl, HMDSA, 2,6-лутидин;

v: NH₃, 150°C, 60 ф/д² (30% в двух стадиях);

vi: Ac₂O, ТГФ (75%);

vii: NIS, CHCl₃ (95%);

viii: iii, затем HCl-MeOH (45%);

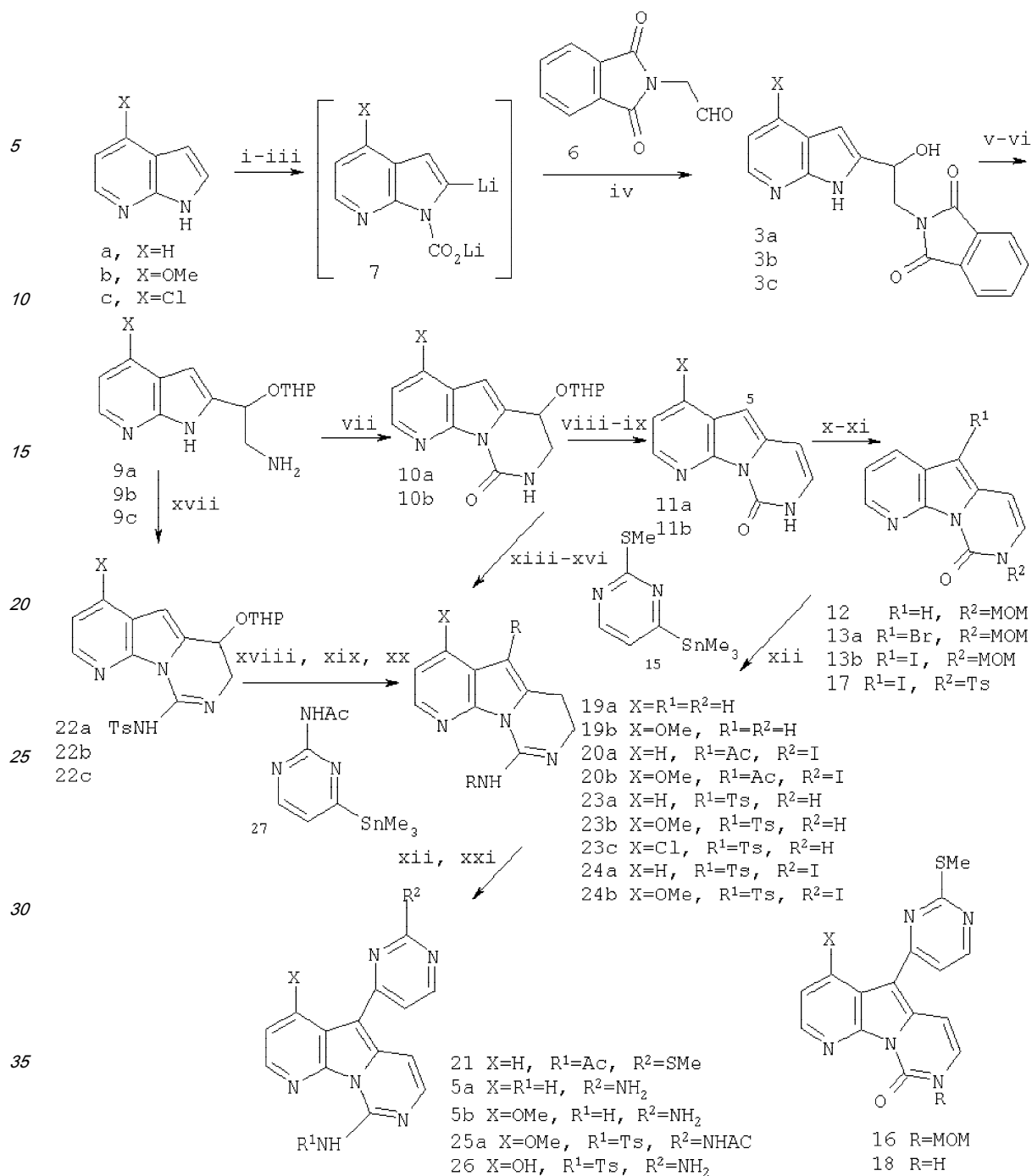
ix: м-СРВА, CH₂Cl₂, 0°C (90%);

x: NH₄OH, диоксан, 80°C (90%).

Следующим приближением является изменение функциональности С-цикла путем превращения пиримидона (11) в йодамидопиримидин (20). Аминопроизводное 19 получают О-силилированием (11) TMSCl и гексанэтилдисилазаном (HMDSA) в качестве силилирующего агента с последующим нуклеофильным замещением аммиаком, см. Lebgs Ann. Chem., 1975, 988-1002. Ацилирование амина (19) и галогенирование по свободному положению π-обогащенного цикла проходят с превосходным выходом.

Гетероарильное сочетание (20) и (15) в одних и тех же условиях реакции и с тем же катализатором, что и ранее, дает смесь ацилированных и лишенных защитных групп аминов, которые при метанолизе с сухим HCl в метаноле дают амин (21) с выходом 45%. Дезоксивариолин В (5) получают путем замены метилтиогруппы нового пиримидинового цикла на аминогруппу. Окисление (21) с использованием м-хлорпербензойной кислоты с последующей заменой полученного сульфона на аминогруппу с использованием гидроксида аммония дает (5) с высоким выходом, см. Tetrahedron, 1989, 45, 993-1006, и Katritzky A.R., Rees C.W., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press, Oxford, 1984, vol.3, page 111.

Более общая схема синтеза имеет следующий вид.



Реагенты

i: n-BuLi, ТГФ, от -78°C до кт;

ii: CO₂, -78°C;

iii: трет-BuLi, ТГФ, -78°C;

iv: 6, ТГФ, от -78°C до кт;

v: DHP, HCl, бензол, CHCl₃, Δ;vi: NH₂NH₂·H₂O, EtOH, Δ;vii: (Cl₃CO)₂CO, DIPEA, CH₂Cl₂, кт;viii: 4H HCl, CH₂Cl₂;ix: MsCl, TEA, CH₂Cl₂, 0°C;

x: MOMCl или TsCl, NaH, ДМФА, 0°C;

xi: NBS/NIS, CH₂Cl₂, 0°C, или I₂, KOH, 0°C;xii: 15, Pd₂(dba)₃, PPh₃, LiCl, CuI, диоксан, Δ;

xiii: TMSCl, HDMSA, лутидин, D;

xiv: NH_3 , 150°C , 60 ф/д²;
 xv: Ac_2O , ТГФ, кт;
 xvi: NIS, CHCl_3 , 0°C ;
 xvii: $\text{TsN}=\text{CCl}_2$, DIPEA, CH_2Cl_2 , кт;
 5 xviii: 4н. HCl , CHCl_3 , кт;
 xix: MsCl , TEA, CH_2Cl_2 , кт;
 xx: NIS, CHCl_3 , -30°C ;
 xxi: сухой MeOH-HCl или 48% HBr , Δ .

Бициклическое соед. 11b ($\text{X}=\text{OMe}$) получают из 4-метокси-7-азаиндола, см. J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 317, с теми же последующими взаимодействиями, что и в случае 11a. Превращение 11b в 19b осуществляют с выходом только 22% посредством О-силилирования триметилсилилхлоридом (TMSCl) и гексаметилдисилазаном (HMDSA) с последующим нуклеофильным замещением аммиаком. Ацилирование 19b и йодирование
 10 полученного ацетилпроизводного дают йодацетамид 20b. ^1H -ЯМР 20b показывает две независимые АВ-ароматические системы из-за пар протонов H3-H4 и H7-H8.
 15 Катализируемое палладием сочетание 20b и 2-ацетиламино-4-триметилстаннилпиримидина (27) с последующей обработкой кислотой дает О-метилвариолин В (5b). Станнилпиримидин (27) получают с выходом 40% из 4-хлор-2-метансульфонилпиримидина, см. Heterocycles, 1977, 8, 229, путем нуклеофильного
 20 замещения метансульфонильной группы аммиаком в изо- PrOH с последующим ацилированием Ac_2O и взаимообменом галогена и металла в диоксане с использованием гексаметилдиолова и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в качестве катализатора.

Образование пиримидинового цикла не включает улучшение получения трициклических систем 19. Трициклические соединения 22a-с получают из 9a-с посредством
 25 взаимодействия с N-дихлорметил-4-метилбензолсульфонамидом, см. Chem. Ver., 1966, 99, 1252, и DIPEA в CH_2Cl_2 с последующими удалением О-защитной группы и дегидратацией. N-Тозилпроизводные 23 получают подобным образом из 22 посредством катализируемого кислотой удаления О-защитной группы с последующей дегидратацией, как
 30 описывается для превращения 10→11. Удаление N-тозилзащитной группы из 23 осуществляют с использованием Na в аммиаке или Na в нафталине, причем получают 19 с умеренным выходом.

Реакция гетероарильного сочетания 23 и станнилпроизводного 27 в условиях, подобных описанным ранее, дает 25 с очень хорошим выходом.

Удаление защитной группы для N-ацетила можно осуществить метанолизом MeOH в HCl , катализируемым кислотой. Переход 25a→26 можно осуществить путем обработки HBr . Соединение 26 является новым производным вариолина В, защищенным только по одному азоту.

Получено несколько производных вариолина В, три из которых только с одним изменением: 5a представляет собой дегидроксивариолин В, 5b представляет собой метилвариолин В и 26 представляет собой тозилвариолин В.

Удаление тозила из 26 можно осуществить в тех же условиях, что и в случае 23, и будет получаться вариолин В.

С помощью подобной экспериментальной процедуры из 23 с можно получить соединение 25с, а из него - производные, образованные по пиримидиновому циклу.

Предыдущий эксперимент показывает предвидимые хорошие результаты при сочетании гетероароматических оловосодержащих производных и 13b, 17 и 24, причем в общей формуле получают различные R^1 .

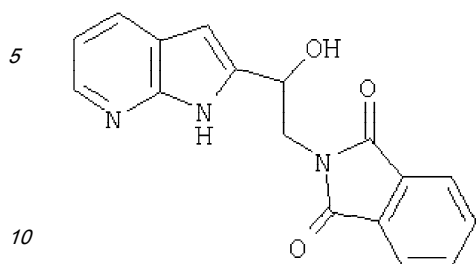
Разработана универсальная процедура синтеза, которую можно использовать не только для синтеза производных указанной группы алкалоидов морского происхождения, но также для получения производных других природных продуктов.

По настоящей заявке испрашивается приоритет по более ранней подаче. То, что при подаче не включено в текст данного описания, включено в него в качестве ссылки.

Примеры изобретения

Пример 1

2-(1-Гидрокси-2-фталимидоэтил)-7-азаиндол (8a)



К охлажденному (-78°C) раствору 7-азаиндола (7,6 г, 64 ммоль) в сухом ТГФ (150 мл), добавляют n-BuLi (44 мл 1,6 М раствора в гексане) и смесь перемешивают в течение 10 мин. Через смесь в течение 40 мин барботируют сухой CO₂. Растворитель выпаривают и остаток растворяют в свежей порции сухого ТГФ (400 мл). Раствор охлаждают до -78°C и добавляют трет-BuLi (42 мл 1,7 М раствора в гексане). Смесь перемешивают в течение 20 мин. Добавляют постепенно раствор фталимидацетальдегида (14 г, 71 ммоль) в ТГФ (400 мл). Через 1,5 часа реакцию гасят насыщенным водн. раствором NH₄Cl (100 мл), и органический растворитель выпаривают. Смесь растворяют в CH₂Cl₂ и промывают водой. Органический раствор сушат и упаривают. Смесь очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH₂Cl₂ и ацетона (95/5) дает 7-азаиндол (3,8 г, 50%) и смесью CH₂Cl₂ и MeOH (98/2) дает 8a (8,7 г, 44%) в виде белого твердого вещества. Т.пл. 231-232°C (CH₂Cl₂/MeOH).

ИК (KBr) (3200 (m, NH), 1760 (s, C=O), 1704 (s, NCO), 1427 (m, C-N), 1395 (m, C-O).

¹H-NMR (DMCO-d⁶, 200 МГц) δ 3,88 (дд, J 13,6 и 6,0, 1H, H2'), 4,00 (дд, J 13,6 и 7,8, 1H, H2'), 5,06 (ддд, J 7,8, 6,0 и 5,2, 1H, H1'), 5,83 (д, J 5,2, 1H, OH), 6,34 (д, J 1,8, 1H, H3), 6,99 (дд, J 8,0 и 4,8, 1H, H5), 7,81-7,88 (м, 4H, Ph), 7,89 (дд, J 8,0 и 1,4, 1H, H4), 8,14 (дд, J 4,8 и 1,4, 1H, H6), 11,75 (ушир.с, 1H, NH).

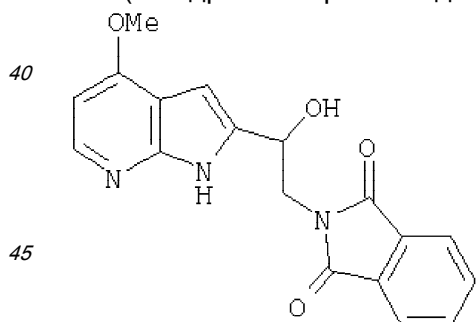
¹³C-NMR (DMCO-d⁶, 75 МГц) δ 43,6 (т, C2'), 64,4 (д, C1'), 96,8 (д, C3), 115,4 (д, C5), 119,8 (с, C3a), 123,0 (д, Ph-β), 127,6 (д, C4), 131,6 (с, сам Ph), 134,3 (д, Ph-α), 140,8 (с, C2), 142,1 (д, C6), 148,6 (с, C7a), 167,7 (с, Ph-CO).

МС (EI) m/z 308 (M+I, 6), 307 (M⁺, 25), 244 (8), 160 (43), 147 (фталимид, 100), 119 (азаиндол, 52).

Элемент. анализ: для C₁₇H₁₃N₃O₃ вычислено: С (66,44), Н (4,26), N (13,67); найдено: С (65,11), Н (4,26), N (13,37).

Пример 2

2-(1-Гидрокси-2-фталимидоэтил)-4-метокси-7-азаиндол (8b)



Следуя вышеописанному способу, из 4-метокси-7-азаиндола (3,55 г, 24 ммоль) в ТГФ (75 мл), n-BuLi (16,5 мл 1,6 М раствора в гексане), трет-BuLi (16 мл 1,7 М раствора в гексане) и раствора фталимидацетальдегида (5 г, 26 ммоль) в ТГФ (100 мл) получают сырую смесь, которую очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH₂Cl₂ и ацетона (95/5) дает 4-метоксиязаиндол (2,06 г, 58%), и смесью CH₂Cl₂ и MeOH (98/2) дает 8b (3,68 г, 43%) в виде белого твердого вещества.

Т.пл. 225-226°C (CH₂Cl₂/MeOH).

ИК (KBr) ν 3500 (s, NH/OH), 1702 (s, C=O), 1594 (m), 1395 (m).

¹H-NMR (ДМСО-d⁶, 200 МГц) δ 3,88 (с, 3H, Me), 3,86 (дд, J 13,8 и 6,0, 1H, H2'), 3,95 (дд, J 13,8 и 7,8, 1H, H2'), 5,00 (ддд, J 7,8, 6,0 и 5,1, 1H, H1'), 5,73 (д, J 5,1, 1H, OH), 6,30 (д, J 1,8, 1H, H3), 6,58 (д, J 5,4, 1H, H5), 7,83 (м, 4H, Ph), 8,02 (д, J 5,4, 1H, H6), 11,65 (ушир., 1H, NH).

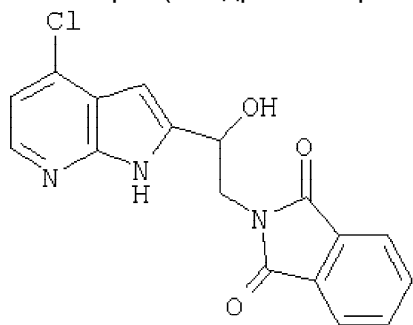
¹³C-NMR (ДМСО-d⁶, 75 МГц) δ 43,6 (т, C2'), 55,3 (кв., Me), 64,2 (д, Cl'), 94,0 (д, C5), 97,8 (д, C3), 109,5 (с, C3a), 123,0 (д, Ph- β), 131,6 (с, сам Ph), 134,1 (д, Ph- α), 138,1 (с, C2), 144,2 (д, C6), 150,3 (с, C7a*), 158,5 (с, C4*), 167,7 (с, Ph-CO),

МС (EI) m/z 338 (M+I, 4), 337 (M⁺, 20), 319 (M-H₂O, 44), 177 (100).

Элемент. анализ: для C₁₈H₁₅N₃O₄·1/4H₂O вычислено: С (63,25), Н (4,57), N (12,29); найдено: С (63,32), Н (4,54), N (12,07).

Пример 3

4-Хлор-2-(1-гидрокси-2-фталимидоэтил)-7-азаиндол (8с)



Следуя вышеописанному способу, из 4-хлор-7-азаиндола (5 г, 33 ммоль) в ТГФ (100 мл), n-BuLi (20 мл 1,6 М раствора в гексане), трет-BuLi (20 мл 1,7 М раствора в гексане) и раствора фталимидацетальдегида (7,5 г, 39 ммоль) в ТГФ (140 мл) получают сырую смесь, которую очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH₂Cl₂ и ацетона (95/5) дает 4-хлоразаиндол (4 г, 80%), и смесью CH₂Cl₂ и MeOH (98/2) дает 8с (1,5 г, 12%) в виде белого твердого вещества.

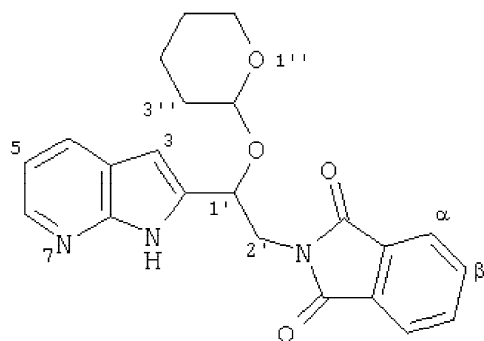
¹H-ЯМР (ДМСО-d⁶, 200 МГц) δ 3,86 (м, 1H, H2'), 3,95 (м, 1H, H2'), 5,01 (м, 1H, H1'), 5,92 (д, J 5,2, 1H, OH), 6,41 (с, 1H, H3), 7,14 (д, J 5,6, 1H, H5), 7,84 (м, 4H, Ph), 8,11 (д, J 5,6, 1H, H6), 11,75 (ушир., 1H, NH).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d⁶, 75 МГц) δ 43,6 (т, C2'), 64,3 (д, Cl'), 94,9 (д, C3), 115,3 (д, C5), 118,7 (с, C3a), 123,0 (д, Ph- β), 131,6 (с, сам Ph), 133,3 (с, C2), 134,3 (д, Ph- α), 142,2 (с, C4), 142,8 (д, C6), 49,2 (с, C7a), 167,7 (с, Ph-CO),

МС (EI) m/z 342 (M+I, 4), 341 (M⁺, 20), 323 (M-H₂O, 44), 177 (100).

Пример 4

2-[2-Фталимидо-1-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)оксиэтил]-7-азаиндол



К раствору 8а (10,2 г, 33 ммоль) в CHCl₃ (1 л) добавляют 6 н. раствор HCl в сухом бензоле (180 мл). К смеси добавляют 2,3-дигидропиран (46 мл, 330 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 7 час. После охлаждения смесь

промывают насыщенным водн. раствором NaHCO_3 , сушат и упаривают. Смесь очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH_2Cl_2 и MeOH (97/3) дает 2-[2-фталимидо-1-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)оксиэтил]-7-азаиндол (10,8 г, 87%) в качестве смеси диастереомеров (1:1) в виде белого твердого вещества.

ИК (пленка) ν 1717 (s, C=O), 1390 (m, C-O), 1026 (m, C-O).

^1H -ЯМР (DMSO-d^6 , 200 МГц) 1,30-1,80 (м, 6H, H3", H4" и H5"), 3,25-3,45 (м, 2H, H2'), 3,80, 3,98, 4,22 и 4,38 (м, дд, J 14,0 и 4,4, дд, J 14,8 и 2,0 и дд, J 14,0 и 9,4, 2H, H6"), 4,58 и 4,72 (дд, J 3,2 и 2,8 и дд, J 3,4 и 3,0, 1H, H2"), 5,30 и 5,39 (дд, J 8,4 и 5,2 и дд, J 9,2 и 4,0, 1H, H1'), 6,47 и 6,51 (д, J 1,8 и д, J 1,8, 1H, H3), 7,08 и 7,15 (дд, J 8,2 и 4,8 и дд, J 8,2 и 5,2, 1H, H5), 7,69 (м, 2H, Ph- β), 7,86 (м, 2H, Ph- α), 7,86 (м, 1H, H4), 8,43 и 8,63 (дд, J 4,8 и 1,6 и дд, J 5,0 и 1,7, 1H, H7), 10,8 и 12,5 (ушир., 1H, NH).

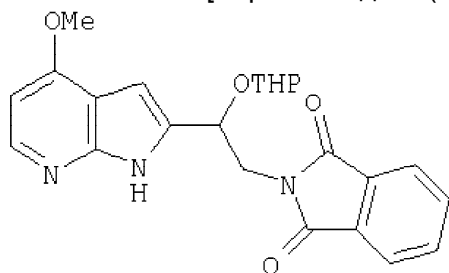
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) 8 18,8 и 19,9 (т, C3"), 25,0 и 25,2 (т, C4"), 30,2 и 30,8 (т, C5"), 41,6 и 42,8 (т, C6"), 61,8 и 63,6 (т, C2'), 69,3 и 71,7 (д, Cl'), 95,5 и 97,9 (д, C2"), 100,3 и 100,8 (д, C3), 115,9 (д, C5), 120,6 и 120,7 (с, C3a), 123,2 и 123,4 (д, Ph- β), 128,7 и 128,8 (д, C4), 131,8 и 132,0 (с, сам Ph), 133,9 и 134,0 (д, Ph- α), 136,5 и 137,8 (с, C2), 143,1 (д, C6), 148,7 и 149,2 (с, C7a), 168,1 (с, Ph-CO).

МС (EI) m/z 391 (M^+ , 1), 307 (M-THP, 9), 147 (38), 85 (100).

Элемент. анализ: для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ вычислено: C (65,99), H (5,54), N (10,49); найдено: C (66,02), H (5,80), N (10,28).

Пример 5

4-Метокси-2-[2-фталимидо-1-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)-оксиэтил]-7-азаиндол



Следуя тому же способу, как для 2-[2-фталимидо-1-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)оксиэтил]-7-азаиндола, из 8b (3,8 г, 11 ммоль) в CHCl_3 (350 мл), бн. раствора HCl в бензоле (35 мл) и 2,3-дигидропирана (10 мл, 110 ммоль) получают 4-метокси-2-[2-фталимидо-1-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)оксиэтил]-7-азаиндол (3,07 г, 65%) в виде смеси диастереомеров (1:1).

ИК (пленка) ν 1714 (s, C=O), 1392 (m, C-O), 1026 (m, C-O).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) 1,30-1,80 (м, 6H, H3", H4" и H5"), 3,25-3,45 (м, 2H, H2'), 3,99 и 4,01 (с, 3H, OMe), 3,96, 4,08, 4,28 и 4,39 (дд, J 13,5 и 3,9, дд, J 13,8 и 4,6, дд, J 13,8 и 8,5 и дд, J 13,5 и 9,6, 2H, H6"), 4,57 и 4,73 (ушир.т, J 3,2 и ушир.т, J 3,4, 1H, H2"), 5,25 и 5,33 (дд, J 6,9 и 2,4 и дд, J 9,9 и 4,1, 1H, H1'), 6,54 и 6,58 (ушир.с и ушир.с, 1H, H3), 6,56 и 6,62 (д, J 5,7 и д, J 5,7, 1H, H5), 7,68 (м, 2H, Ph- β), 7,83 (м, 2H, Ph- α), 8,38 и 8,57 (д, J 5,7 и д, J 5,7, 1H, H7), 11,7 (ушир., 1H, NH),

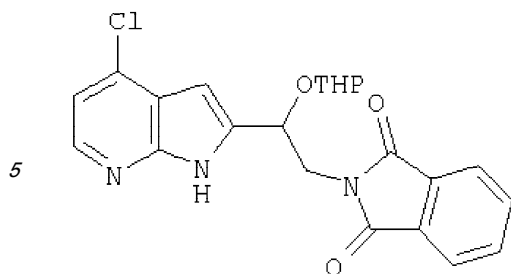
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ 18,9 и 19,5 (т, C3"), 25,0 и 25,3 (т, C4"), 30,2 и 30,7 (т, C5"), 42,0 и 43,0 (т, C6"), 55,4 (кв., MeO), 61,7 и 62,9 (т, C2'), 69,4 и 71,5 (д, Cl'), 94,4 и 95,3 (д, C2"), 97,7 (д, C5), 97,8 и 100,1 (д, C3), 110,5 (с, C3a), 123,1 и 123,2 (д, Ph- β), 132,1 и 132,1 (с, сам Ph), 133,8 и 133,9 (д, Ph- α), 134,0 и 135,2 (с, C2), 144,9 и 145,1 (д, C6), 150,6 и 151,1 (с, C7a*), 159,8 (с, C4*), 168,1 (с, Ph-CO).

МС (EI) m/z 422 (M^+ , 2), 421 (M^+ , 4), 337 (M-THP, 15), 177 (100).

МС выс. разр., m/z , для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ вычислено 421,1637; найдено 421,1625.

Пример 6

4-Хлор-2-[2-фталимидо-1-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)-оксиэтил]-7-азаиндол



Следуя тому же способу, как для 2-[2-фталимидо-1-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)оксиэтил]-7-азаиндола, из 8 с (1,3 г, 3,8 ммоль) в CHCl_3 (50 мл), 6н. раствора HCl в бензоле (5 мл) и 2,3-дигидропирана (1,7 мл, 19 ммоль) получают 4-хлор-2-[2-фталимидо-1-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)оксиэтил]-7-азаиндол (1,0 г, 63%) в виде смеси диастереомеров (1:1).

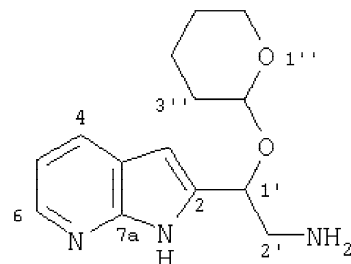
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 1,30-1,80 (м, 6H, H_3'' , H_4'' и H_5''), 3,25-3,45 (м, 2H, H_2'), 3,96-4,39 (м, 2H, H_6''), 4,58 и 4,72 (м, 1H, H_2''), 5,30 и 5,40 (дд, J 8,4 и 4,4 и дд, J 9,2 и 4,0, 1H, H_1'), 6,58 и 6,63 (д, J 2,2 и д, J 2,2, 1H, H_3), 7,13 и 7,20 (д, J 5,2 и д, J 5,2, 1H, H_5), 7,70 (м, 2H, Ph- β), 7,86 (м, 2H, Ph- α), 8,35 и 8,55 (д, J 5,2 и д, J 5,2, 1H, H_7), 11,7 (ушир., 1H, NH).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 18,9 и 19,5 (т, C_3'''), 25,0 и 25,3 (т, C_4'''), 30,2 и 30,8 (т, C_5'''), 41,8 и 42,9 (т, C_6''), 61,9 и 63,5 (т, C_2'), 69,2 и 71,6 (д, C_1'), 95,5 и 96,4 (д, C_2''), 98,8 и 100,7 (д, C_3), 116,1 (д, C_5), 116,3 (с, C_3a), 123,1 и 123,3 (д, Ph-p), 131,7 и 132,0 (с, сам Ph), 133,8 и 133,9 (д, Ph- α), 134,0 (с, C_2), 143,2 и 143,3 (д, C_6).

МС (EI) m/z 426 ($\text{M}+\text{I}$, 2), 425 (M^+ , 5), 341 ($\text{M}-\text{THP}$, 14), 177 (100).

Пример 7

2-[2-Амино-1-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)оксиэтил]-7-азаиндол (9a)



К раствору 2-[2-фталимидо-1-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)оксиэтил]-7-азаиндола (10,2 г, 26 ммоль) в EtOH (630 мл) добавляют $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,53 мл, 31 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 час. Растворитель выпаривают, остаток растворяют в CH_2Cl_2 и промывают насыщенным водн. раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагируют три раза CH_2Cl_2 . Органические растворы объединяют и упаривают, и получают смесь диастереомеров (1:1) 9a (6,72 г, 100%) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

ИК (пленка) ν 3200 (м, NH), 1421 (м, C-N), 1022 (м, C-O).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц) δ 1,40-1,90 (м, 6H, H_3'' , H_4'' и H_5''), 3,20 (м, 2H, H_2'), 3,48 и 3,90 (м, 1H, H_6''), 4,60 и 4,85 (ушир.т, J 3,5 и м, 1H, H_2''), 4,85 и 4,97 (м и ушир.т, J 5,7, 1H, H_1'), 6,32 и 6,43 (с, 1H, H_3), 7,03 и 7,07 (дд, J 6,6 и 4,8 и дд, J 6,6 и 5,0, 1H, H_5), 7,85 и 7,90 (дд, J 6,6 и 1,4, 1H, H_4), 8,29 и 8,36 (дд, J 4,8 и 1,4 и дд, J 5,0 и 1,4, 1H, H_7), 10,9 и 12,5 (ушир., NH).

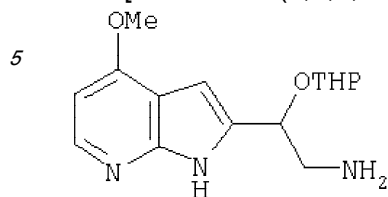
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ 19,7 и 20,0 (т, C_3'''), 25,1 и 25,3 (т, C_4'''), 30,6 и 30,9 (т, C_5'''), 45,3 и 47,3 (т, C_6''), 62,9 и 63,5 (т, C_2'), 73,4 и 75,5 (д, C_1'), 96,1 и 97,3 (д, C_2''), 99,8 и 99,9 (д, C_3), 115,6 (д, C_5), 120,7 (с, C_3a), 128,4 и 128,5 (д, C_4), 138,3 и 139,0 (с, C_2), 142,2 и 142,3 (д, C_6), 148,5 и 149,0 (с, C_7a).

МС (CI, CH_4) m/z 263 ($\text{M}+\text{I}$, 15), 262 (M^+ , 100).

МС выс. разр., m/z, для $C_{14}H_{19}N_3O_2 \cdot H$ вычислено 262,1555; найдено 262,1557.

Пример 8

2-[2-Амино-1-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)оксиэтил]-4-метокси-7-азаиндол (9b)



10 Следуя тому же способу, как для 9a, из 4-метокси-2-[2-фталимидо-1-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)оксиэтил]-7-азаиндола (2,9 г, 10 ммоль) в EtOH (100 мл) и $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (420 мкл, 15 ммоль) после взаимодействия в течение 3 час получают смесь диастереомеров (1:1) 9b (1,9 г, 95%).

ИК (пленка) ν 3150 (м, NH), 1590 (м, C=C), 1329 (м, C-N), 1114 (м, C-O).

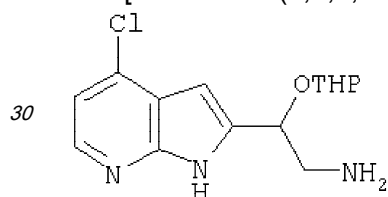
15 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 200 МГц) δ 1,40-1,90 (м, 6H, H3"-H5"), 3,19 (м, 2H, H2'), 3,48 и 3,90 (м, 1H, H6"), 3,99 и 4,00 (с, 3H, MeO), 4,60 и 4,85 (м, 1H, H2"), 4,85 и 4,97 (м и ушир.т J 5,7, 1H, H1'), 6,42 и 6,51 (с, 1H, H3), 6,51 и 6,55 (д, J 5,4, 1H, H5), 8,23 и 8,30 (д, J 5,4, 1H, H7).

20 ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$, 75 МГц) δ 20,0 (т, C3""), 25,2 и 25,4 (т, C4""), 30,7 и 30,9 (т, C5""), 45,4 и 47,4 (т, C6"), 55,4 и 55,5 (кв., MeO), 62,9 и 63,4 (т, C2'), 73,5 и 75,5 (д, C1'), 94,7 и 96,1 (д, C2""), 97,1 и 99,6 (д, C3), 97,6 (д, C5), 110,5 (с, C3a), 135,8 и 136,5 (с, C2), 144,3 и 144,4 (д, C6), 150,3 и 151,3 (с, C4*), 159,4 и 159,5 (с, C7a*).

25 МС (Cl , CH_4) m/z 291 (M^+ , 2), 262 ($M-CH_2NH_3$, 12), 190 ($M-THPO$, 8), 177 (100).

Пример 9

2-[2-Амино-1-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)оксиэтил]-4-хлор-7-азаиндол (9c)



35 Следуя тому же способу, как для 9a, из 4-хлор-2-[2-фталимидо-1-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)оксиэтил]-7-азаиндола (950 мг, 2,2 ммоль) в EtOH (50 мл) и $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (250 мкл, 4,4 ммоль) после взаимодействия в течение 3 час получают смесь диастереомеров (1:1) 9c (640 мг, 97%).

40 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 200 МГц) δ 1,40-1,90 (м, 6H, H3"-H5"), 3,19 (м, 2H, H2'), 3,50 и 3,95 (м, 1H, H6"), 4,60 и 4,85 (м, 1H, H2") 4,85 и 4,97 (ушир.т, 1H, H1'), 6,46 и 6,54 (с, 1H, H3), 7,07 и 7,10 (д, J 5,4, 1H, H5), 8,19 и 8,25 (д, J 5,4, 1H, H7).

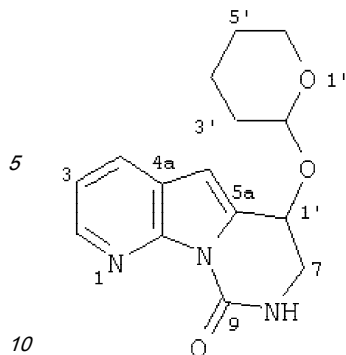
^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$, 75 МГц) δ 19,8 и 20,1 (т, C3""), 25,1 и 25,3 (т, C4""), 30,6 и 30,9 (т, C5""), 45,2 и 47,1 (т, C6"), 63,1 и 63,7 (т, C2'), 73,1 и 75,1 (д, C1'), 96,0 и 96,4 (д, C2""), 98,3 и 100,2 (д, C3), 115,8 (д, C5), 120,1 и 120,4 (с, C4), 135,6 и 135,8 (с, C4), 139,1 и 139,8 (с, C3a), 142,4 и 142,5 (д, C6), 148,9 и 149,5 (с, C7a).

45 МС (Cl , CH_4) m/z 295 (M^+ , 2), 266 ($M-CH_2NH_3$, 12), 194 ($M-HPO$, 8), 177 (100).

Пример 10

6,7,8,9-Тетрагидро-6-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)-оксипиридо[3',2':4,5]пирроло [1,2-с]пиримидин-9-он (10a)

50



Раствор 9a (7,4 г, 28 ммоль) и DIPEA (5 мл, 28 ммоль) в CH_2Cl_2 (300 мл) постепенно добавляют к раствору трифосгена (2,82 г, 10 ммоль) в CH_2Cl_2 (740 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Органическую смесь промывают насыщенным водн. раствором NH_4Cl и водой. Органический раствор сушат и упаривают, и получают смесь диастереомеров (1:1) 10a (6,06 г, 76%).

ИК (KBr) ν 3252 (m, NH), 1716 (s, C=O), 1407 (m, C-N), 1302 (m, C-O).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц) δ 1,40-1,80 (м, 6H, H3'-H5'), 3,45-4,00 (м, 2H, H7 и H6') и 4,94 (м, 1H, H2'), 5,04 и 5,10 (дд, J 3,2 и 3,0 и J 4,4 1H, H6), 6,56 и 6,59 (с, 1H, H5), 6,79 и 7,00 (ушир., 1H, NH), 7,20 и 7,22 (дд, J 7,6 и 4,8 и дд, J 8,0 и 4,8, 1H, H3), 7,89 и 7,93 (дд, J 7,6 и 1,8 и дд, J 8,0 и 1,8, 1H, H4), 8,54 и 8,57 (дд, J 4,8 и 1,8 и дд, J 4,8 и 1,4, 1H, H2).

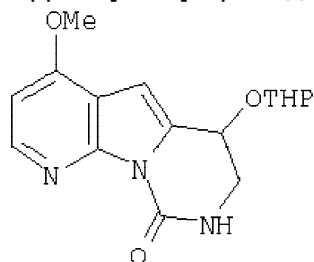
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ 18,9 и 19,3 (т, C4'), 25,3 и 25,4 (т, C5'), 30,1 и 30,4 (т, C3'), 43,5 и 45,3 (т, C6'), 62,2 и 62,6 (т, C7), 63,2 и 64,3 (д, C6), 95,7 и 96,7 (д, C2'), 102,3 и 103,7 (д, C5), 118,6 (д, C3), 121,3 и 121,7 (с, C4a), 129,1 и 129,2 (д, C4), 133,5 и 136,1 (с, C5a), 145,2 и 145,6 (д, C2), 148,0 и 148,1 (с, C10a), 149,8 и 150,2 (с, C9).

МС (Cl , CH_4) m/z 289 ($\text{M}+1$, 6), 288 (M^+ , 25), 204 ($\text{M}-\text{THP}$, 23), 85 (THP , 100).

МС выс.разр., m/z , для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{H}$ вычислено 288,1348; найдено 288,1352.

Пример 11

6,7,8,9-Тетрагидро-6-(2,3,5,6-тетрагидропиран-2-ил)окси-4-метоксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин-9-он (10b)



Следуя тому же способу, как для 10a, из трифосгена (20 мг, 0,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл), 9b (58 мг, 0,20 ммоль) и DIPEA (34 мкл, 0,20 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) в течение 30 мин при комнатной температуре получают сырую смесь, которую очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH_2Cl_2 и MeOH дает смесь диастереомеров (1:1) 10b (40 мг, 63%).

ИК (KBr) ν 3258 (m, NH), 1714 (s, C=O), 1566 (m, C=N), 1290 (m, C-O).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц) δ 1,40-1,80 (м, 6H, H3', H4' и H5'), 3,45 и 3,95 (м, 2H, H6'), 3,65 и 3,75 (м, 2H, H7), 4,00 (с, 3H, MeO), 4,67 и 4,94 (м, 1H, H2'), 4,99 и 5,07 (м, 1H, H6), 6,20 и 6,30 (ушир., 1H, NH), 6,65 и 6,66 (с, 1H, H5), 6,69 (д, J 5,9, 1H, H3), 8,44 и 8,46 (д, J 5,9, 1H, H2).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ 18,7 и 19,4 (т, C4'), 25,3 и 25,4 (т, C5'), 30,1 и 30,3 (т, C3'), 43,5 и 45,3 (т, C6'), 61,9 и 62,6 (т, C7), 62,9 и 63,9 (д, C6), 95,5 и 96,2 (д, C2'), 99,6, 100,6 и 101,1 (д, C3 и C5), 130,9 (с, C5a), 147,3 и 147,7 (д, C2),

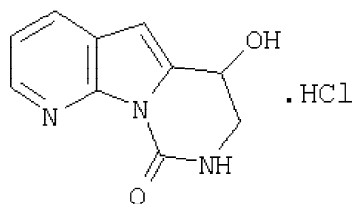
149,9 и 150,3 (с, C10a или C4), 159,7 (с, C9).

МС (EI) m/z 318 ($M+1$, 2), 317 (M^+ , 28), 233 (22), 217 (66), 216 (65), 177 (100), 85 (ТНР, 100).

МС выс. разр., m/z , для $C_{16}H_{19}N_3O_4$ вычислено 317,1376; найдено 317,1383.

Пример 12

6,7,8,9-Тетрагидро-6-гидроксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин-9-он



К раствору 10a (6 г, 21 ммоль) в CH_2Cl_2 (400 мл) добавляют 4 н. соляную кислоту (450 мл). После перемешивания в течение 45 мин при комнатной температуре два слоя разделяют. Органический раствор экстрагируют 4 н. соляной кислотой. Водный раствор фильтруют и упаривают, и получают 6,7,8,9-тетрагидро-6-гидроксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин-9-он (5 г, 100%) в форме гидрохлорида в виде светло-оранжевого твердого вещества.

Гидрохлорид 6,7,8,9-тетрагидро-6-гидроксипиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин-9-она

ИК (KBr) ν 3500 (s, OH), 1721 (s, C=O), 1638 (m, C-C), 1503 (m, C=N).

1H -ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 3,61 (дд, J 13,0 и 5,0, 1H, H7), 3,77 (дд, J 13,0 и 4,0, 1H, H7), 5,23 (дд, J 5,0 и 4,0, 1H, H6), 7,05 (с, 1H, H5), 7,86 (дд, J 8,0 и 6,0, 1H, H3), 8,56 (дд, J 6,0 и 1,2, 1H, H2), 8,86 (дд, J 8,0 и 1,2, 1H, H4).

^{13}C -ЯМР (CD_3OD , 75 МГц) δ 45,8 (т, C7), 59,6 (д, C6), 101,9 (д, C5), 119,0 (д, C3), 127,1 (с, C4a), 124,3 (д, C4), 137,4 (с, C5a), 139,4 (д, C2), 141,9 (с, C10a), 149,0 (с, C9).

МС (CI, NH_3) m/z 205 ($M+1$, 3), 204 (M^+ , 4), 180 (100), 163 (50), 130 (90).

МС выс. разр., m/z , для $C_{10}H_{10}N_3O_3$ вычислено 204,0773; найдено 204,0772.

Раствор гидрохлорида 6,7,8,9-тетрагидро-6-гидроксипиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин-9-она в насыщенном водн. растворе Na_2CO_3 длительно экстрагируют CH_2Cl_2 и получают сопряженное основание.

6,7,8,9-Тетрагидро-6-гидроксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин-9-он

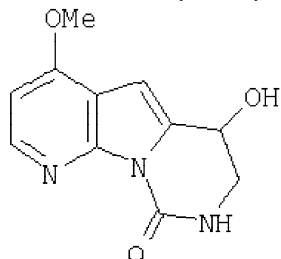
ИК (KBr) ν 3400 (m, NH/OH), 1707 (s, C=O), 1468 (m, C-N), 1408 (m, C-N), 1297 (m, C-O).

1H -ЯМР ($DMCO-d^6$, 300 МГц) δ 3,27 (м, 1H, H7), 3,42 (м, 1H, H7), 4,90 (дд, J 9,3 и 5,1, 1H, H6), 5,88 (д, J 5,1, 1H, OH), 6,54 (с, 1H, H5), 7,21 (дд, J 7,4 и 4,2, 1H, H3), 7,88 (ушир., 1H, NH), 7,99 (ушир.д, J 7,4, 1H, H2), 8,30 (ушир.д, J 4,2, 1H, H4).

^{13}C -ЯМР ($DMCO-d^6$, 75 МГц) δ 41,0 (т, C7), 55,7 (д, C6), 95,4 (д, C5), 113,8 (д, C3), 116,7 (с, C4a), 124,2 (д, C4), 135,4 (с, C5a), 139,3 (д, C2), 142,9 (с, C10a*), 143,8 (с, C9*).

Пример 13

6,7,8,9-Тетрагидро-6-гидрокси-4-метоксипиридо[3',2':4,5]-пирроло[1,2-с]пиримидин-9-он



К раствору 10b (25 мг, 0,08 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют 4 н. соляную кислоту (5 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин. Органический раствор отделяют и экстрагируют 4 н. соляной кислотой. Водный раствор фильтруют и упаривают, и получают 6,7,8,9-тетрагидро-6-гидрокси-4-метоксипиридо[3',2':4,5]пирроло

[1,2-с]пиримидин-9-он (20 мг, 95%) в форме гидрохлорида в виде светло-оранжевого твердого вещества.

ИК (пленка) ν 3244 (m, NH), 1718 (s, C=O), 1627 (s, NCO), 1505 (m, ON), 1298 (m, C-O).

^1H -ЯМР (CD_3OD , 200 МГц) δ 3,56 (дд, J 13,6 и 4,8, 1H, H7), 3,71 (дд, J 13,6 и 3,6, 1H, H7), 4,29 (с, 3H, MeO), 5,11 (дд, J 4,8 и 3,6, 1H, H6), 6,91 (с, 1H, H5), 7,40 (д, J 6,9, 1H, H3), 8,42 (д, J 6,9, 1H, H2).

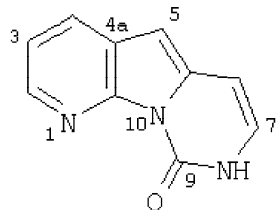
^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 75 МГц) δ 48,9 (т, C7), 60,5 (кв., Me), 62,3 (д, C6), 101,7 (д, C5), 105,5 (д, C3), 117,4 (с, C4a), 137,0 (с, C5a), 140,6 (д, C2), 141,4 (с, C10a), 151,9 (с, C9), 169,0 (с, C4).

МС (EI) m/z 234 ($M+1$, 12), 233 (M^+ , 77), 215 ($M-\text{H}_2\text{O}$, 17), 55 (100).

МС выс. разр., m/z , для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ вычислено 233,0800; найдено 233,0813.

Пример 14

8,9-Дигидропиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин-9-он (11a)



К охлажденному (0°C) раствору 6,7,8,9-тетрагидро-6-гидроксипиридо[3',2':4,5]-пирроло[1,2-с]пиримидин-9-она (1 г, 4,2 ммоль) и ТЕА (1,74 мл, 13 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляют по каплям MsCl (320 мкл, 4,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при той же температуре, и органический раствор промывают насыщенным водн. раствором NH_4Cl и водой. Органический раствор сушат и упаривают, и получают без дополнительной очистки 11a (730 мг, 95%) в виде белого твердого вещества.

Т.пл. 265-266°C (MeOH).

ИК (KBr) ν 3424 (m, NH), 1721 (s, C=O), 1691 (m, NCO), 1633 (m, C=C), 1408 (m, C=N), 1380 (m), 1303 (m).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц) δ 6,50 (д, J 7,4, 1H, H6), 6,60 (с, 1H, H5), 6,97 (дд, J 7,4 и 5,3, 1H, H7), 7,37 (дд, J 8,0 и 4,7, 1H, H3), 8,08 (дд, J 8,0 и 1,7, 1H, H4), 8,39 (дд, J 4,7 и 1,7, 1H, H2), 10,81 (ушир.д, J 5,3, 1H, NH).

^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 75 МГц) δ 94,9 (д, C5), 98,0 (д, C6), 119,8 (д, C3), 123,1 (с, C4a), 127,5 (д, C4), 128,0 (д, C7), 137,0 (с, C5a), 142,5 (д, C2), 145,6 (с, C10a*), 146,7 (с, C9*).

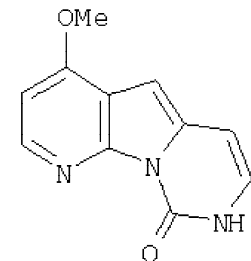
МС (EI) m/z 186 ($M+1$, 18), 185 (M^+ , 15), 157 ($M-\text{CO}$, 10)

(CI, NHs) m/z 204 ($M+18$, 12), 187 ($M+2$, 14), 186 ($M+1$, 100), 109 (48).

МС выс. разр., m/z , для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ вычислено 185,0589; найдено 185,0593.

Пример 15

8,9-Дигидро-4-метоксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]-пиримидин-9-он (11b)



Следуя тому же способу, как и для 11a, из 6,7,8,9-тетрагидро-6-гидрокси-4-метоксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин-9-она (113 мг, 0,42 ммоль), ТЕА (195 мкл, 1,25 ммоль) и MsCl (32 мкл, 0,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) в течение 30 мин получают без дополнительной очистки 11b (74 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

ИК (KBr) ν 3380 (m, NH), 1721 (s, C=O), 1693 (m, NCO), 1633 (m, C=C), 1500 (m, C=N), 1294 (m, C-O).

¹H-ЯМР (ДМСО-d⁶, 200 МГц) δ 3,98 (с, 3H, Me), 6,44 (д, J 7,5, 1H, H6), 6,54 (с, 1H, H5), 6,89 (дд, J 7,5 и 2,0, 1H, H7), 6,96 (д, J 5,5, 1H, H3), 8,26 (д, J 5,5, 1H, H2).

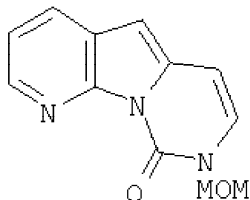
¹³C-ЯМР (ДМСО-d⁶, 75 МГц) δ 55,5 (кв., Me), 92,6 (д, C5), 98,9 (д, C6), 101,0 (д, C3), 124,7 (д, C7), 114,0 (с, C4a), 134,1 (с, C5a), 144,9 (д, C2), 146,5 (с, C9), 147,7 (с, C10a), 159,1 (с, C4).

МС (EI) m/z 216 (M+I, 17), 215 (M⁺, 100), 214 (M-I, 11), 200 (M-Me, 59), 172 (48).

МС выс. разр., m/z, для C₁₁H₉N₃O₂ вычислено 215,0694; найдено 215,0690.

Пример 16

8,9-Дигидро-8-метоксиметилпиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]-пиримидин-9-он (12)



К охлажденному (0°C) раствору 11a (250 мг, 1,4 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляют NaH (65 мг, 1,6 ммоль). Смесь перемешивают в течение 10 мин, и добавляют по каплям MOMCl (103 мкл, 1,4 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа и гасят водой (1 мл). Растворитель выпаривают, и остаток растворяют в CH₂Cl₂. Органический раствор промывают водн. раствором Na₂CO₃, упаривают и остаток очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH₂Cl₂ и MeOH (95/5) дает 12 (267 мг, 87%) в виде белого твердого вещества.

ИК (пленка) ν 1711 (с, C=O), 1642 (м, NCO), 1393 (м, C-O), 1175 (м, C-O).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 3,41 (с, 3H, Me), 5,29 (с, 2H, CH₂), 6,37 (д, J 7,5, 1H, H6), 6,41 (с, 1H, H5), 7,81 (д, J 7,5, 1H, H7), 7,26 (дд, J 7,8 и 4,8, 1H, H3), 7,90 (дд, J 7,8 и 1,2, 1H, H4), 8,52 (дд, J 4,8 и 1,2, 1H, H2).

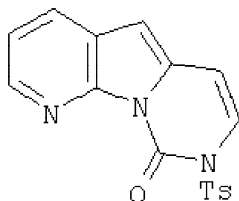
¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50 МГц) δ 56,9 (кв., Me), 78,0 (т, CH₂), 95,9 (д, C5), 99,6 (д, C6), 119,5 (д, C3), 123,3 (с, C4a), 127,9 (д, C4), 128,1 (д, C7), 135,1 (с, C5a), 143,7 (д, C2), 146,2 (с, C9), 147,1 (с, C10a).

МС (EI) m/z 230 (M+I, 30), 229 (M⁺, 100).

МС выс. разр., m/z, для C₁₂H₁₁N₃O₂ вычислено 229,0851; найдено 229,0850.

Пример 17

8,9-Дигидро-8-(4-метилфенилсульфонил)пиридо[3',2':4,5]-пирроло[1,2-с]-пиримидин-9-он



К охлажденному (0°C) раствору 11a (500 мг, 2,7 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляют NaH (130 мг, 3,2 ммоль). Смесь перемешивают в течение 10 мин и добавляют раствор п-толуолсульфонилхлорида (570 мг, 3,0 ммоль) в ДМФА (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и гасят водой (1 мл). Растворитель выпаривают и остаток растворяют в AcOEt. Органический раствор промывают водн. раствором Na₂CO₃, упаривают и остаток очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью гексана и CH₂Cl₂ (1/1) дает 8,9-дигидро-8-(4-метилфенил-сульфонил)пиридо[3',2':4,5]-пирроло[1,2-с]-пиримидин-9-он (360 мг, 40%) в виде белого твердого вещества.

ИК (KBr) ν 1737 (с, C=O), 1642 (м, NCO), 1393 (с, 502), 1175 (м).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц) δ 2,42 (с, 3H, Me), 6,45 (д, J 8,0, 1H, H6), 6,48 (с, 1H, H5), 7,27 (дд, J 8,2 и 4,7, 1H, H3), 7,34 (д, J 8,4, 2H, H3' и H5'), 7,65 (д, J 8,0, 1H, H7), 7,90 (дд, J 8,2 и 1,4, 1H, H4), 8,09 (д, J 8,4, 2H, H2' и H6'), 8,53 (дд, J

4,7 и 1,4, 1H, H2).

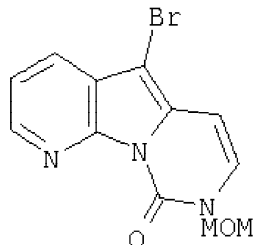
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ 21,8 (кв., Me), 98,3 (д, C5), 100,2 (д, C6), 118,5 (с, C4'), 120,1 (д, C3), 123,6 (с, C4a), 123,7 (д, C4), 128,6 (д, C7), 129,6 (д, C3' и C5'), 129,8 (д, C2' и C6'), 133,8 (с, C5a), 141,8 (с, C1'), 144,6 (д, C2), 146,0 (с, C9).

МС (EI) m/z 340 ($M+1$, 7), 339 (M^+ , 32), 184 ($M-\text{Ts}$, 100).

МС выс. разр., m/z для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ вычислено 339,0677; найдено 339,0682.

Пример 18

8,9-Дигидро-5-бром-8-метоксиметилпиридо[3',2':4,5]пирроло-[1,2-с]пиримидин-9-он (13a)



К раствору 12a (100 мг, 0,44 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) при 0°C добавляют NBS (78 мг, 0,44 ммоль), и смесь перемешивают в течение 10 мин. Смесь разбавляют CH_2Cl_2 (50 мл), и три раза промывают насыщенным водн. раствором NaHCO_3 . Органический слой сушат и упаривают, и получают без дополнительной очистки 13a (107 мг, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ИК (KBr) ν 1715 (s, C=O), 1640 (m, OC), 1092 (m, C-O).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 3,39 (с, 3H, Me), 5,29 (с, 2H, CH_2), 6,43 (д, J 7,8, 1H, H6), 6,90 (д, J 7,8, 1H, H7), 7,33 (дд, J 8,1 и 4,8, 1H, H3), 7,86 (дд, J 8,1 и 1,5, 1H, H4), 8,54 (дд, J 4,8 и 1,5, 1H, H2).

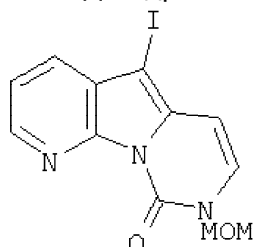
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ 57,0 (кв., Me), 77,1 (с, C5), 78,3 (т, CH_2), 97,7 (д, C6), 120,1 (д, C3), 122,7 (с, C4a), 126,7 (д, C4), 129,2 (д, C7), 132,8 (с, C5a), 144,8 (д, C2), 146,2 (с, C9), 146,5 (с, C10a).

МС (EI) m/z 310 ($^{81}\text{BrM} + 1,5$), 309 ($^{81}\text{BrM}^+$, 50), 308 ($^{79}\text{BrM} + 1,5$), 307 ($^{79}\text{BrM}^+$, 50), 45 (MOM, 100).

МС выс. разр., m/z для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2$ вычислено 306,9957; найдено 306,9956.

Пример 19

8,9-Дигидро-5-йод-8-метоксиметилпиридо[3',2':4,5]пирроло-[1,2-с]пиримидин-9-он (13b)



К охлажденному (0°C) раствору 11a (100 мг, 0,44 ммоль) в ДМФА (4 мл) одновременно добавляют йод (220 мг, 0,8 ммоль) и KOH (94 мг, 1,66 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 мин при 0°C . Смесь гасят водным раствором (25 мл) 0,5% NH_3 и 0,1% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. Раствор экстрагируют AcOEt , и органический раствор дважды промывают насыщенным водн. раствором NaHCO_3 . Органический слой сушат и упаривают, и получают 13b (96 мг, 62%) без какой-либо дополнительной очистки в виде светло-желтого твердого вещества.

ИК (пленка) ν 3200 1714 (s, C=O), 1637 (m, C=C), 1089 (m, C-O).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 3,45 (с, 3H, Me), 5,36 (с, 2H, CH_2), 6,46 (д, J 8,1, 1H, H6), 6,99 (д, J 8,1, 1H, H7), 7,40 (дд, J 8,1 и 4,8, 1H, H3), 7,81 (дд, J 8,1 и 1,8, 1H, H4), 8,59 (дд, J 4,8 и 1,8, 1H, H2).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ 54,5 (с, C5), 57,1 (кв., Me), 78,3 (т, CH_2), 99,6 (д, C6),

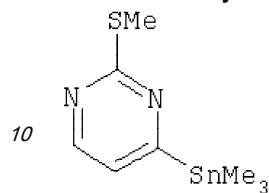
120,3 (д, C3), 125,5 (с, C4a), 128,6 (д, C4), 129,8 (д, C7), 136,5 (с, C5a), 144,9 (д, C2), 146,0 (с, C9), 146,3 (с, C10a).

МС (CI, MH_3) m/z 357 ($M+2$, 5), 356 ($M+1$, 30), 230 (100),

МС выс. разр., m/z , для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}_2$ вычислено 354,9820; найдено 354,9823.

5 Пример 20

2-Метансульфанил-4-триметилстаннилпиримидин (15)



К раствору 4-йод-2-метансульфенилпиримидина (800 мг, 3,2 ммоль), гескаметилдиола (1 мл, 4,8 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (45 мг, 0,31 ммоль) и PPh_3 (90 мг, 0,62 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют по каплям TBAF (5 мл 1 М раствора в ТГФ). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия. Элюирование смесью гексана и AcOEt (99/1) дает 15 (585 мг, 65%) в виде бесцветного масла.

ИК (пленка) ν 1539 (м, $\text{C}=\text{N}$), 1402 (м), 1306 (м), 1196 (м).

20 ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц) δ 0,34 (с, 9H, 3Me), 2,54 (с, 3H, Me), 7,08 (д, J 4,5, 1H, H5), 8,26(д, J 4,5, 1H, H6),

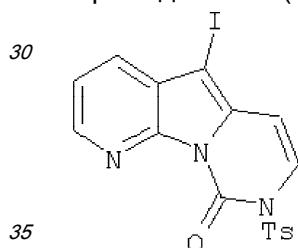
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ 9,5 (кв., Me), 14,0 (кв., Me), 124,5 (д, C5), 153,6 (д, C6), 171,4 (с, C2).

МС (EI) m/z 291 ($^{120}\text{SnM}^+$, 50), 276 ($^{120}\text{SnM-Me}$, 100).

25 МС выс. разр., m/z , для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}^{120}\text{Sn}$ вычислено 290,9977; найдено 290,9973.

Пример 21

8,9-Дигидро-5-йод-8-(4-метилфенилсульфонил)пиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин-9-он (17)



К охлажденному (0°C) раствору 11a (200 мг, 0,59 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляют порциями NIS (133 мг, 0,59 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин при указанной температуре. Смесь разбавляют CH_2Cl_2 (50 мл) и дважды промывают водой. Органический слой сушат и упаривают, и получают 17 (218 мг, 80%) без какой-либо дополнительной очистки в виде светло-желтого твердого вещества.

40 ИК (пленка) ν 1735 (с, $\text{C}=\text{O}$), 1636 (с, NCO), 1395 (м, C-N), 1368 (с, SO_2), 1175 (м), 1075 (м).

45 ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 2,38 (с, 3H, Me), 6,43 (д, J 8,3, 1H, H6), 7,30 (м, 3H, H3, H3' и H5'), 7,68 (дд, J 8,1 и 1,5, 1H, H4), 7,72 (д, J 8,3, 1H, H7), 8,04 (д, J 8,4, 2H, H2' и H6'), 8,49 (дд, J 4,8 и 1,5, 1H, H2).

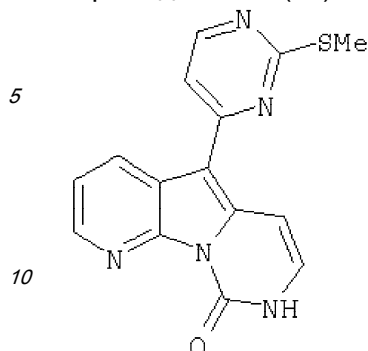
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ 21,7 (кв., Me), 56,9 (с, C5), 100,0 (д, C6), 120,7 (д, C3), 123,8 (с, C4'), 125,3 (д, C4), 125,7 (с, C4a), 129,0 (д, C7), 129,5 (с, C1'), 129,6 (д, C3' и C5'), 129,7 (д, C2' и C6'), 133,3 (с, C5a), 135,0 (с, C10a), 145,5 (д, C2), 146,1 (с, C9).

МС (EI) m/z 466 ($M+1$, 8), 465 (M^+ , 36), 310 ($M-\text{Ts}$, 100),

МС выс. разр., m/z , для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{IN}_3\text{O}_3\text{S}$ вычислено 464,9646; найдено 464,9649.

Пример 22

8,9-Дигидро-5-(2-метансульфанилпиримидин-4-ил)пиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин-9-он (18)



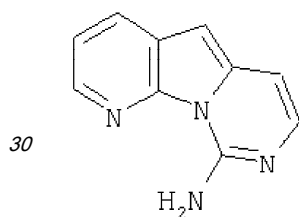
Раствор 17 (50 мг, 0,11 ммоль), 2-метансульфанил-4-триметилстаннилпиримидина (93 мг, 0,32 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 мг, 0,011 ммоль), PPh_3 (6 мг, 0,022 ммоль), LiCl (14 мг, 0,32 ммоль) и CuI (4 мг, 0,011 ммоль) в диоксане (2 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов. Растворитель выпаривают и сырой остаток очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH_2Cl_2 , MeOH и водн. раствора NH_3 (4/4/2) дает 18 (4 мг, 12%).

^1H -ЯМР (DMCO-d^6 , 300 МГц) δ 2,60 (3H, s, MeS), 7,20 (1H, d, J 6,3, H7), 7,42 (1H, dd, J 7,5 и 4,2, H3), 7,45 (1H, d, J 5,7, H5'), 7,70 (1H, d, J 6,3, H6), 8,22 (1H, d, J 4,2, H2), 8,39 (1H, d, J 5,7, H6'), 8,73 (1H, d, J 7,5, H4).

МС (APCI) AP-m/z 309 (M^+ , 20), 308 (M-I, 90), 307 (M-2, 100); AP+m/z 331 (M+Na, 10), 310 (M+I, 20), 309 (M^+ , 25).

Пример 23

9-Аминопиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (19а)



Из 11а

К раствору 11а (500 мг, 2,70 ммоль) в 2,6-лутидине (40 мл) и HMDSA (60 мл) добавляют TMSCl (400 мкл, 2,70 ммоль) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 час. Добавляют TMSTf (100 мкл, 0,27 ммоль) и через смесь барботируют NH_3 в течение 15 мин при 0°C . Смесь закрывают в стальном автоклаве и греют при 150°C в течение 8 час (60 ф/д²). Растворитель выпаривают и сырой остаток очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH_2Cl_2 и MeOH (98/2) дает 19а (150 мг, 30%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Из 23а

К раствору 23а (20 мг, 0,06 ммоль) в жидком NH_3 (8 мл) при -78°C небольшими порциями добавляют Na до тех пор, пока синий цвет не будет сохраняться в течение 10 мин. Добавляют порциями NH_4Cl до тех пор, пока синий цвет не исчезнет и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до тех пор, пока не выпарится растворитель. Твердый остаток растворяют в воде и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический раствор сушат и упаривают, и получают 19а (4 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. $214\text{--}215^\circ\text{C}$ (разл.), (CH_2Cl_2 /гексан).

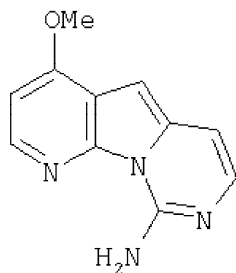
ИК (KBr) ν 3452 (m, NH), 3304 (m, NH), 1654 (m, C=C), 1618 (m, C=C), 1570 (m, C=N), 1403 (m, C-N).

^1H -ЯМР (DMCO-d^6 , 300 МГц) δ 6,49 (с, 1H, H5), 6,72 (д, J 6,6, 1P, H6), 6,80 (ушир., 1H, NH), 7,30 (д, J 6,6, 1H, H7), 7,42 (дд, J 7,8 и 4,6, 1H, H3), 8,14 (дд, J 7,8 и 1,5, 1H, H4), 8,33 (дд, J 4,6 и 1,5, 1H, H2), 8,60 (ушир., 1H, NH).

^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 75 МГц) δ 88,8 (д, С5), 101,0 (д, С6), 119,6 (д, С3), 122,9 (с, С4а), 127,5 (д, С4), 136,8 (с, С5а), 138,9 (д, С2), 139,4 (д, С7), 141,8 (с, С10а), 148,8 (с, С9).
МС (EI) m/z 185(M+1, 15), 184 (M^+ , 100), 183 (M-1, 7).
МС выс. разр., m/z , для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4$ вычислено 184,0749; найдено 184,0747.

Пример 24

9-Амино-4-метоксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (19b)



Из 11b

Следуя тому же способу, что и для 19а, смешивают 11b (60 мг, 0,27 ммоль), HMDSA (30 мл), 2,6-лутидин (15 мл) и TMSCl (36 мкл, 0,27 ммоль). Время реакции 15 час. Добавляют TMSTf (12 мкл, 0,06 ммоль), и через смесь барботируют NH_3 в течение 15 мин при 0°C. Время реакции в стальном автоклаве 8 час, нагревание при 150°C (60 ф/д²).

Растворитель выпаривают и сырой остаток очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH_2Cl_2 и MeOH (99/1) дает 19b (13 мг, 22%), и элюирование смесью CH_2Cl_2 и MeOH (95/5) дает 11b (9 мг, 15%).

Из 23b

К раствору 23b (200 мг, 0,54 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0°C по каплям добавляют предварительно полученный зеленый раствор Na в нафталине в ТГФ (1,43 мл, 0,54 ммоль). Раствор перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре, добавляют по каплям Na в нафталине в ТГФ (7,2 мл, 2,70 ммоль) и смесь перемешивают в течение 15 мин. Растворитель удаляют и сырой остаток растворяют в AcOEt. Органический раствор три раза экстрагируют 4 н. HCl. Водные слои объединяют, подщелачивают NaHCO_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический раствор сушат и упаривают, и остаток очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH_2Cl_2 и MeOH (95/5) дает 19b (27 мг, 23%) в виде светло-желтого твердого вещества

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300 МГц) δ 4,01 (с, 3H, Me), 6,45 (с, 1H, H5), 6,61 (д, J 6,6, 1H, H6), 6,75 (д, J 5,6, 1H, H3), 7,14 (д, J 6,6, 1H, H7), 8,18 (д, J 5,6, 1H, H2).

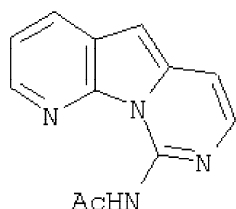
^{13}C -ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 75 МГц) δ 55,6 (кв., Me), 87,5 (д, С5), 100,6 (д, С6), 102,2 (д, С3), 114,3 (с, С4а), 134,4 (с, С5а), 136,0 (д, С2), 141,7 (д, С7), 142,8 (с, С10а), 149,0 (с, С9), 158,8 (с, С4).

МС (EI) m/z 215 (M+1, 7), 214 (M^+ , 36), 213 (M-1, 6), 199 (M-Me, 36), 57 (100).

(ES+) m/z 216 (M+2, 20), 215 (M+1, 100).

Пример 25

9-Ацетиламинопиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин



К раствору 19а (250 мг, 1,36 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют уксусный ангидрид (200 мкл, 2,04 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 час. Растворитель удаляют и остаток растворяют в CH_2Cl_2 . Раствор промывают насыщенным водн. раствором NaHCO_3 . Органический слой сушат и упаривают. Сырой остаток очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH_2Cl_2 и MeOH (99/1) дает 9-

ацетиламинопиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (225 мг, 75%) в виде коричнево-желтого твердого вещества.

Т.пл. 160-161°C (CH₂Cl₂/гексан).

ИК (KBr) ν 3150 (m, NH), 1708 (s, C=O), 1626 (m, NCO), 1574 (m, C=N), 1372 (m, C-N), 1269 (m).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 2,63 (с, 3H, Me), 6,53 (с, 1H, H5), 6,97 (д, J 6,6, 1H, H6), 7,41 (дд, J 8,0 и 4,8, 1H, H3), 7,51 (д, J 6,6, 1H, H7), 8,10 (дд, J 8,0 и 1,5, 1H, H4), 8,41 (дд, J 4,8 и 1,5, 1H, H2).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) 6 26,2 (кв., Me), 90,5 (д, C5), 107,2 (д, C6), 119,6 (д, C3), 122,8 (с, C4a), 128,4 (д, C4), 136,0 (с, C5a), 136,5 (д, C2), 139,6 (д, C7), 141,3 (с, C10a), 142,3 (с, C9), 170,0 (с, CO).

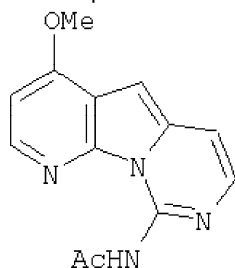
МС (EI) m/z 227 (M+I, 3), 226 (M⁺, 18), 184 (M-Ac, 100).

МС выс. разр., m/z, для C₁₂H₁₀N₄O вычислено 226,0855; найдено 226,0852.

Элементн. анализ: для C₁₂H₁₀N₄O вычислено: С (63,71), Н (4,46), N (24,77); найдено: С (63,65), Н (4,59), N (24,80).

Пример 26

9-Ацетиламино-4-метоксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]-пиримидин



К раствору 19b (16 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляют уксусный ангидрид (10 мкл, 0,05 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 час. Растворитель удаляют и остаток растворяют в CH₂Cl₂. Раствор промывают насыщенным водн. раствором NaHCO₃. Органический слой сушат и упаривают. 9-Ацетиламино-4-метоксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (17 мг, 95%) получают без какой-либо дополнительной очистки.

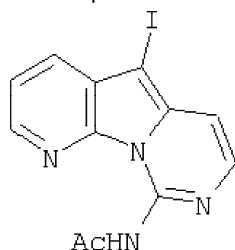
¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 2,60 (с, 3H, Me), 4,07 (с, 3H, Me), 6,60 (с, 1H, H5), 6,82 (д, J 5,7, 1H, H3), 6,96 (д, J 6,6, 1H, H6), 7,47 (д, J 6,6, 1H, H7), 8,29 (д, J 5,7, 1H, H2).

¹³C-ЯМР (DMCO-d₆, 75 МГц) 26,3 (кв., Me), 55,8 (кв., Me), 88,1 (д, C5), 100,7 (д, C6), 107,7 (д, C3), 114,1 (с, C4a), 134,5 (с, C5a), 135,9 (д, C2), 142,1 (д, C7), 159,5 (с, C4), 170,1 (с, CO).

МС (ES) m/z 258 (M+2, 30), 257 (M+1, 100).

Пример 27

9-Ацетиламино-5-йодпиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]-пиримидин (20a)



К охлажденному (0°C) раствору 9-ацетиламинопиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидина (100 мг, 0,44 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляют порциями NIS (100 мг, 0,44 ммоль). Смесь перемешивают в течение 15 мин. Раствор разбавляют CH₂Cl₂ (50 мл) и дважды промывают водой. Органический слой сушат и упаривают, и получают 20a (142 мг, 93%) в виде коричневатого-желтого вещества.

Т.пл. 163-164°C (разл.), (CH₂Cl₂/гексан).

ИК (KBr) ν 3050 (m, NH), 1694 (m, C=O), 1573 (m, C=N), 1372 (m, C-N), 1307 (m).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц) δ 2,63 (с, 3H, Me), 6,94 (д, J 6,4, 1H, H6), 7,47 (дд, J 8,2 и 4,8, 1H, H3), 7,61 (д, J 6,4, 1H, H7), 7,93 (дд, J 8,2 и 1,6, 1H, H4), 8,40 (дд, J 4,8 и 1,6, 1H, H2).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ 26,4 (кв., Me), 46,7 (с, C5), 107,0 (д, C6), 120,6 (д, C3), 125,2 (с, C4a), 128,8 (д, C4), 136,9 (с, C5a), 138,6 (д, C7), 140,9 (д, C2), 141,5 (с, C10a), 142,7 (с, C9), 170,2 (с, CO).

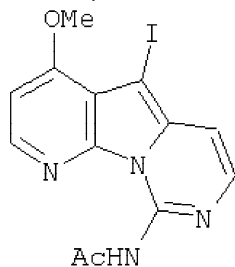
МС (EI) m/z 353 ($M+1$, 3), 352 (M^+ , 22), 310 ($M-\text{Ac}$, 100).

МС выс. разр., m/z , для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}$ вычислено 351,9821; найдено 351,9821.

Элементн. анализ: для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}$ вычислено: С (40,93), Н (2,58), N (15,91); найдено: С (40,91), Н (2,64), N (15,79).

Пример 28

9-Ацетиламино-5-йод-4-метоксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (20b)



К охлажденному (0°C) раствору 9-ацетиламино-4-метоксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидина (20 мг, 0,078 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляют порциями NIS (18 мг, 0,078 ммоль). Смесь перемешивают в течение 15 мин. Раствор разбавляют CH_2Cl_2 (50 мл) и дважды промывают водой. Органический слой сушат и упаривают, и получают 20b (27 мг, 93%).

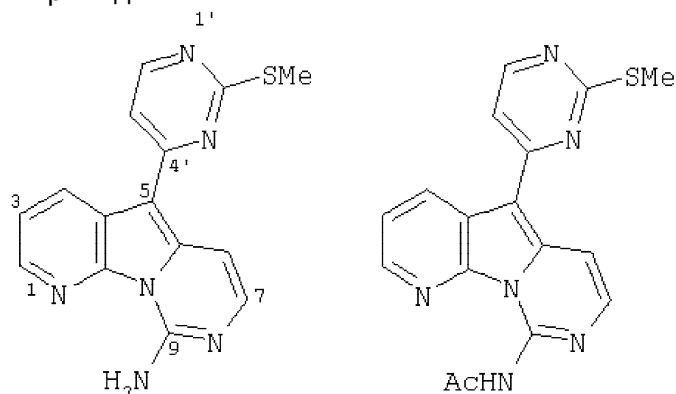
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц) δ 2,61 (с, 3H, Me), 4,08 (с, 3H, Me), 6,84 (д, J 5,7, 1H, H3), 6,97 (д, J 6,6, 1H, H6), 7,57 (д, J 6,6, 1H, H7), 8,31 (д, J 5,7, 1H, H2).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ 26,3 (кв., Me), 55,8 (кв., Me), 101,2 (д, C6), 107,7 (д, C3), 114,1 (с, C4a), 133,5 (с, C5a), 137,7 (д, C2), 142,5 (д, C7), 142,6 (с, C10a), 151,8 (с, C9), 170,4 (с, C4), 176,8 (с, CO).

МС (ES+) m/z 384 ($M+2$, 15), 383 ($M+1$, 100), 192 ($M+2^{2+}$, 50), 191 ($M+1^{2+}$, 22).

Пример 29

9-Амино-5-(2-метансульфанилпиримидин-4-ил)пиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (21) и 9-ацетиламино-5-(2-метансульфанилпиримидин-4-ил)пиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин



Раствор 20a (130 мг, 0,37 ммоль), 2-метансульфенил-4-три-метилстаннилпиримидина (93 мг, 1,10 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (76 мг, 0,07 ммоль), PPh_3 (39 мг, 0,15 ммоль), LiCl (47 мг, 1,10 ммоль) и CuI (14 мг, 0,07 ммоль) в диоксане (10 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Органический растворитель удаляют и полученное масло растворяют в CH_2Cl_2 . Органический раствор экстрагируют четыре раза 4 н. HCl и

водный раствор подщелачивают твердым Na_2CO_3 . Водный раствор экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой упаривают и остаток очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH_2Cl_2 и MeOH (99/1) дает 9-ацетиламино-5-(2-метансульфенилпиримидин-4-ил)пиродо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (21 мг, 16%) в виде желтого твердого вещества и смесью CH_2Cl_2 и MeOH (95/5) дает 21 (30 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества.

Раствор 9-ацетиламино-5-(2-метансульфенилпиримидин-4-ил)-пиродо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидина (15 мг, 0,043 ммоль) в 5 н. HCl/MeOH (5 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Растворитель удаляют и остаток растворяют в насыщенном водн. растворе Na_2CO_3 . Раствор экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический растворитель выпаривают и получают 21 (12 мг, 90%).

Когда взаимодействие повторяют и проводят обработку HCl/MeOH непосредственно перед очисткой колоночной флэш-хроматографией, получают 21 (45%) как единственный продукт реакции.

9-Амино-5-(2-метансульфенилпиримидин-4-ил)пиродо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (21)

Т.пл. 223-224°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексан}$).

ИК (KBr) ν 3390 (м, NH), 1632 (м, C=C), 1557 (м, C=N), 1517 (м), 1464 (м, C-N), 1265 (м).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 2,68 (с, 3H, Me), 7,33 (д, J 5,4, 1H, H5'), 7,49 (дд, J 8,4 и 4,8, 1H, H3), 7,58 (д, J 6,6, 1H, H7), 7,68 (д, J 6,6, 1H, H6), 8,40 (дд, J 4,8 и 1,6, 1H, H2), 8,48 (д, J 5,4, 1H, H6'), 8,73 (дд, J 8,4 и 1,6, 1H, H4).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ 14,4 (кв., MeS), 100,3 (с, C5), 102,1 (д, C6), 112,6 (д, C5'), 120,7 (д, C3), 122,0 (с, C4a), 128,6 (д, C4), 138,7 (с, C5a), 140,3 (д, C2), 142,1 (с, C10a), 143,4 (д, C7), 149,8 (с, C9), 156,5 (д, C6'), 161,2 (с, C4'), 172,3 (с, C2').

МС (EI) m/z 309 ($M+1$, 7), 308 (M^+ , 33).

МС выс. разр., m/z , для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}$ вычислено 308,0844; найдено 308,0839.

УФ (MeOH) λ 217 (16,324), 252 (21,415), 400 (11,692).

9-Ацетиламино-5-(2-метансульфенилпиримидин-4-ил)пиродо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин

Т.пл. 160-162°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексан}$).

ИК (KBr) ν 1704 (с, C=O), 1620 (м, C=C), 1556 (м), 1536 (м, C=N), 1517 (м), 1502 (м), 1476 (м, C-N), 1265 (м).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц) δ 2,67 (с, 3H, Me), 2,69 (с, 3H, MeS), 7,36 (д, J 5,2, 1H, H5'), 7,58 (дд, J 8,2 и 4,8, 1H, H3), 7,83 (д, J 6,6, 1H, H7), 7,93 (д, J 6,6, 1H, H6), 8,52 (дд, J 4,8 и 1,4, 1H, H2), 8,54 (д, J 5,2, 1H, H6'), 8,77 (дд, J 8,2 и 1,4, 1H, H4).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ 14,4 (кв., MeS), 26,4 (кв., Me), 104,5 (с, C5), 107,4 (д, C6), 113,0 (д, C5'), 121,1 (д, C3), 121,6 (с, C4a), 129,5 (д, C4), 137,7 (с, C5a), 141,0 (д, C2), 141,1 (д, C7), 142,5 (с, C10a), 143,3 (с, C9), 156,8 (д, C6'), 160,7 (с, C4'), 170,2 (с, C2'), 172,7 (с, CO).

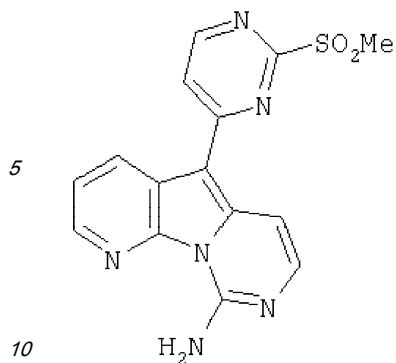
МС (EI) m/z 351 ($M+1$, 3), 350 (M^+ , 33), 308 ($M-\text{Ac}$, 100).

МС выс. разр., m/z , для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}$ вычислено 350,0949; найдено 350,0940.

УФ (MeOH) λ 255 (25,480), 400 (17,710).

Пример 30

9-Амино-5-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)пиродо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин



К охлажденному (0°C) раствору 21 (20 мг, 0,07 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляют м-СРВА (32 мг, 0,13 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 мин. Добавляют насыщенный водн. раствор Na₂S₂O₃ (1 мл) и смесь подщелачивают насыщенным водн. раствором Na₂CO₃. Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют CH₂Cl₂. Органические растворы объединяют, сушат и упаривают, и получают 9-амино-5-(2-

метансульфинилпиримидин-4-ил)пиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (20 мг, 90%).

ИК (KBr) ν 3388 (м, NH), 1635 (м, C=C), 1569 (м), 1519 (м, C=N), 1467 (м), 1267 (с, S=O).

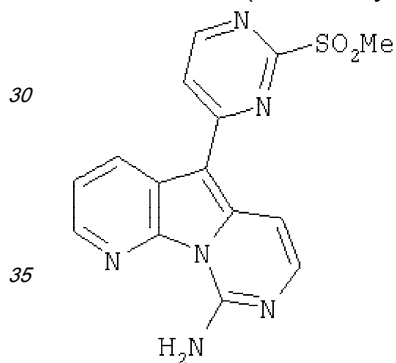
¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 3,03 (с, 3H, Me), 7,53 (дд, J 8,2 и 4,8, 1H, H3), 7,63-7,78 (м, 3H, H7, H6 и H5'), 8,42 (дд, J 4,8 и 1,4, 1H, H2), 8,73 (д, J 5,4, 1H, H6'), 8,84 (дд, J 8,2 и 1,4, 1H, H4).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 40,3 (кв., Me), 99,5 (с, C5), 102,2 (д, C6), 116,5 (д, C5'), 121,3 (д, C3), 121,9 (с, C4a), 129,1 (д, C4), 140,0 (с, C5a), 140,8 (д, C2), 143,8 (с, C10a), 144,6 (д, C7), 150,0 (с, C9), 157,3 (д, C6'), 162,6 (с, C4'), 163,5 (с, C2').

МС (EI) m/z 324 (M⁺, 47), 261 (M-SOMe, 100); (ES⁺) m/z 326 (M+2, 20), 325 (M+1, 100).

Пример 31

9-Амино-5-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)пиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин



Способ А

К раствору 9-амино-5-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)пиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидина (50 мг, 0,16 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) при комнатной температуре добавляют м-СРВА (88 мг, 0,36 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 час. Добавляют насыщенный водн. раствор Na₂S₂O₃ (1 мл) и смесь подщелачивают насыщенным водн. раствором Na₂CO₃. Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют CH₂Cl₂. Органические растворы объединяют и упаривают, и получают 9-амино-5-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)пиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (50 мг, 91%) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

Способ В

К раствору 21 (200 мг, 0,65 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) добавляют м-СРВА (320 мг, 1,30 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляют насыщенный водн. раствор Na₂S₂O₃ (5 мл) и смесь подщелачивают насыщенным водн. раствором Na₂CO₃. Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют CH₂Cl₂. Органические растворы объединяют, сушат и упаривают, и получают 9-амино-5-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)пиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (201 мг, 91%).

Т.пл. 118-189°C (CH₂Cl₂/гексан).

ИК (пленка) ν 3340 (m, NH), 1569 (m, C=C), 1517 (m), 1462 (m), 1262 (s, S=O₂).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 3,41 (с, 3H, Me), 7,56 (дд, J 8,1 и 4,8, 1H, H3), 7,69 (д, J 6,6, 1H, H7), 7,78 (д, J 5,7, 1H, H5'), 7,80 (д, J 6,6, 1H, H6), 8,44 (дд, J 4,8 и 1,5, 1H, H2), 8,75 (д, J 5,7, 1H, H6'), 8,84 (дд, J 8,1 и 1,5, 1H, H4).

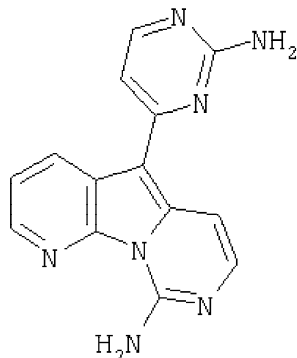
¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 50 МГц) δ 39,8 (кв., Me), 97,4 (с, C5), 101,0 (д, C6), 118,4 (д, C5'), 121,0 (с, C4a), 121,2 (д, C3), 128,6 (д, C4), 130,3 (с, C5a), 140,5 (д, C2), 143,3 (с, C10a), 146,8 (д, C7), 149,9 (с, C9), 157,5 (д, C6'), 161,5 (с, C4'), 165,2 (с, C2').

МС (Cl, NH₃) m/z 342 (M+2, 6), 341 (M+1, 20), 340 (M⁺, 100), 309 (M-O₂, 5), 263 (M-SO₂Me, 25).

МС выс. разр., m/z, для C₁₅H₁₂N₃O₂S вычислено 340,0742; найдено 340,0740.

Пример 32

9-Амино-5-(2-аминопиримидин-4-ил)пиридо[3',2':4,5]пирроло-[1,2-с]пиримидин (5a)



Способ А

Раствор 9-амино-5-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)пиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидина (25 мг, 0,04 ммоль) в диоксане (3 мл) и 23% водн. раствор NH₃ (5 мл) нагревают в запаянной пробирке при 80°C в течение 6 час. Смесь охлаждают и растворитель удаляют. Остаток растворяют в насыщенном водн. растворе Na₂CO₃ и раствор несколько раз экстрагируют CH₂Cl₂. Органические слои сушат и упаривают. Сырое вещество очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH₂Cl₂ и MeOH (97/3) дает 5a (18 мг, 90%) в виде желтого твердого вещества.

Способ В

Раствор 20a (120 мг, 0,36 ммоль), 27 (200 мг, 0,72 ммоль), Pd₂(dba)₃ (75 мг, 0,06 ммоль), PPh₃ (35 мг, 0,14 ммоль), LiCl (42 мг, 1,10 ммоль) и CuI (12 мг, 0,06 ммоль) в диоксане (4 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Органический растворитель удаляют и полученное масло растворяют и кипятят с обратным холодильником в HCl/MeOH в течение 1 часа. Растворитель выпаривают и остаток растворяют в CH₂Cl₂. Органический раствор экстрагируют четыре раза 4 н. HCl и водный раствор подщелачивают твердым Na₂CO₃. Водный раствор экстрагируют CH₂Cl₂. После выпаривания растворителя смесь очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH₂Cl₂ и MeOH (95/5) дает 5a (50 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества.

Т.пл. 160-162°C (CH₂Cl₂/гексан).

ИК (пленка) ν 3332 (m, NH), 1632 (m, C=C), 1574 (m, C=N), 1454 (m, C-N), 1262 (m).

¹H-NMR (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ 6,63 (ушир., 2H, 2'NH₂), 7,12 (д, J 5,5, 1H, H5'), 7,64 (д, J 8,0 и 4,4, 1H, H3), 7,70 (д, J 6,6, 1H, H7), 7,76 (д, J 6,6, 1H, H6), 8,29 (д, J 5,5, 1H, H6'), 8,51 (дд, J 4A и 1,4, 1H, H2), 8,52 (ушир., 1H, 9NH), 8,99 (дд, J 8,0 и 1,4, 1H, H4), 9,35 (ушир., 1H, 9NH).

¹³C-NMR (ДМСО-d₆, 50 МГц) δ 99,5 (с, C5), 101,7 (д, C6), 106,8 (д, C5'), 120,7 (д, C3), 121,6 (с, C4a), 129,1 (д, C4), 138,2 (с, C5a), 140,1 (д, C2), 142,8 (с, C10a), 143,8 (д, C7), 149,7 (с, C9), 158,0 (д, C6'), 161,4 (с, C4'), 163,5 (с, C2').

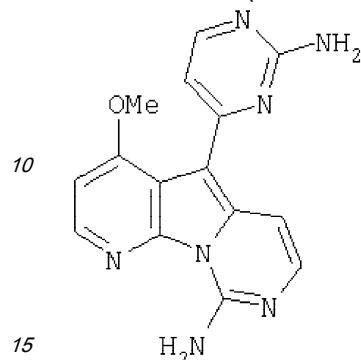
МС (ES+) m/z 279 (M+2, 20), 278 (M+1, 100), 277 (M⁺, 10).

МС выс. разр., m/z , для C₁₅H₁₁N₇ вычислено 277,1075; найдено 277,1071.

УФ (MeOH) 225 (36,010), 250 (34,126), 350 (20,942), 400 (26,481).

Пример 33

5 9-Амино-5-(2-аминопиримидин-4-ил)пиридо[3',2':4,5]пирроло-[1,2-с]пиримидин (5b)



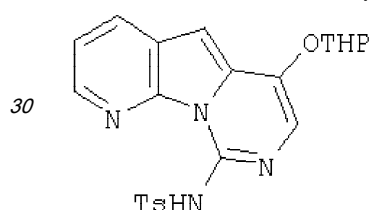
Следуют тому же способу, что для 5a (способ В). Смесь 20b (26 мг, 0,07 ммоль), 27 (32 мг, 0,11 ммоль), Pd₂(dba)₃ (15 мг, 0,014 ммоль), PPh₃ (7 мг, 0,028 ммоль), LiCl (9 мг, 0,21 ммоль) и CuI (3 мг, 0,014 ммоль) в диоксане (3 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. После очистки колоночной флэш-хроматографией получают 5b (8 мг, 38%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц) (4,03 (с, 3H, Me), 6,90 (д, J 5,4, 1H, H3), 7,08 (д, J 5,4, 1H, H6), 7,50 (д, J 5,4, 1H, H7), 7,54 (д, J 5,0, 1H, H5'), 8,28 (д, J 5,4, 1H, H2), 8,47 (д, J 5,0, 1H, H6')).

25 МС (ES+) m/z 308 (M+1, 100), 307 (M⁺, 20).

Пример 34

9-Тозиламино-6-тетрагидропираноксипиридо[3',2':4,5]-пирроло[1,2-с]пиримидин (22a)



Раствор 9a (235 мг, 0,88 ммоль) и DIPEA (505 мкл, 1,98 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) постепенно добавляют к раствору TsNCCl₂ (250 мг, 0,99 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл). Раствор перемешивают в течение 30 мин и промывают водой. Органический раствор сушат, фильтруют и упаривают, и получают сырой продукт реакции, который очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью DCM и MeOH (99/1) дает 22a (235 мг, 60%) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

40 ИК (пленка) ν 3312 (m, NH), 1639 (s, N=C), 1472 (m, C-N), 1277 (m, C-O).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц) δ 1,40-1,80 (м, 6H, H3', H4' и H5'), 2,38 (с, 3H, Me), 3,45-4,00 (м, 4H, H7 и H6'), 4,65 и 4,95 (ушир.т, 1H, H2'), 5,02 и 5,05 (ушир.т, 1H, H6), 6,59 и 6,61 (с, 1H, H5), 7,20 и 7,21 (дд, J 7,8 и 4,8, 1H, H3), 7,27 (д, J 8,4, 2H, Ts), 7,84 и 7,85 (дд, J 7,8 и 1,5, 1H, H4), 8,12 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,40 (ушир., 1H, NH), 8,50 и 8,52 (дд, J 4,8 и 1,5, 1H, H2).

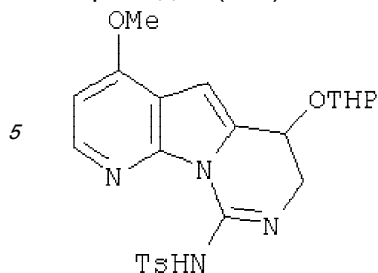
45 ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50 МГц) δ 18,7 и 19,1 (т, C4'), 21,5 (кв, Ts), 25,2 и 25,3 (т, C5'), 29,9 и 30,3 (т, C3'), 43,1 и 44,7 (т, C6'), 62,2 и 62,5 (т, C7), 62,6 и 63,8 (д, C6), 95,7 и 96,8 (д, C2'), 104,1 и 105,5 (д, C5), 119,2 (д, C3), 121,5 (с, C4a), 126,4 (д, Ts), 129,2 (д, Ts), 129,2 (д, C4), 131,9 и 134,7 (с, C5a), 140,0 и 142,5 (с, C10a), 145,6 и 145,9 (д, C2), 148,1 (с, C9).

МС (EI) m/z 440 (M⁺, 1), 376 (M-SO₂, 19).

Пример 35

4-Метокси-9-тозиламино-6-тетрагидропираноксипиридо-[3',2':4,5]пирроло-[1,2-с]

пиримидин (22b)



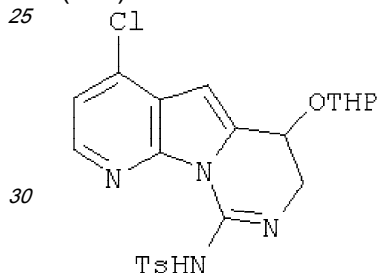
Следуя методологии для 22a, из 9b (1 г, 3,44 ммоль), DIPEA (1,9 мл, 7,58 ммоль) и TsNCCl₂ (952 мг, 3,78 ммоль) получают соединение 22b (1,05 г, 65%) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц) δ 1,40-1,80 (м, 6H, H3', H4' и H5'), 2,38 (с, 3H, Me), 3,45-3,95 (м, 4H, H7 и H6'), 3,97 (с, 3H, Me), 4,62 и 4,95 (ушир.т, 1H, H2'), 5,01 (м, 1H, H6), 6,69 (м, 1H, H3 и H5), 7,26 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,10 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,41 и 8,42 (д, J 5,8, 1H, H2).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50 МГц) δ 18,5 и 19,3 (т, C4'), 21,6 (кв., Ts), 25,2 и 25,3 (т, C5'), 30,0 и 30,2 (т, C3'), 43,3 и 44,9 (т, C6'), 55,6 (кв., Me), 61,9 и 62,3 (т, C7), 62,7 и 63,5 (д, C6), 95,5 и 96,4 (д, C2'), 101,3 (д, C3), 101,5 и 102,9 (д, C5), 126,2 (с, C4a), 126,5 (д, Ts), 129,2 (д, Ts), 129,3 и 129,5 (с, C5a), 132,2 (с, Ts), 142,5 (с, C10a), 147,6 и 147,9 (д, C2), 159,7 (с, C9).

Пример 36

4-Хлор-9-тозиламино-6-тетрагидропираноксипиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (22b)



Следуя методологии для 22a, из 9 с (175 мг, 0,59 ммоль), DIPEA (225 мкл, 1,30 ммоль) и TsNCCl₂ (164 мг, 0,65 ммоль) получают соединение 22 с (165 мг, 60%).

ИК (пленка) ν 3309 (м, NH), 1634 (с, N=C), 1471 (м, C-N), 1358 (м, SO₂), 1280 (м, C-O).

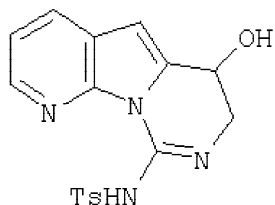
¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц) δ 1,40-1,80 (м, 6H, H3', H4' и H5'), 2,38 (с, 3H, Me), 3,45-3,95 (м, 4H, H7 и H6'), 4,65 и 4,95 (м, 1H, H2'), 5,01 (м, 1H, H6), 6,71 и 6,72 (с, 1H, H5), 7,24 и 7,25 (д, J 5,4, 1H, H3), 7,27 (д, J 8,0, 2H, Ts), 8,10 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,39 и 8,41 (д, J 4,8, 1H, H2) 8,48 (ушир., 1H, NH).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50 МГц) δ 18,8 и 19,1 (т, C4'), 21,6 (кв., Ts), 25,2 и 25,3 (т, C5'), 30,0 и 30,3 (т, C3'), 43,1 и 44,7 (т, C6'), 62,5 и 62,6 (т, C7), 63,3 и 63,6 (д, C6), 95,8 и 96,8 (д, C2'), 101,9 и 103,2 (д, C5), 119,3 (д, C3), 127,3 (с, C4a), 126,4 (д, Ts), 129,2 (д, Ts), 132,2 (с, Ts), 135,5 и 136,4 (с, C5a), 139,8 (с, Ts), 142,6 (с, C10a), 145,8 и 146,2 (д, C2), 147,9 и 148,1 (с, C9).

МС (EI) m/z 475 (M⁺, 1), 410 (M-SO₂, 20),

Пример 37

9-Тозиламино-6-гидроксипиридо[3',2':4,5]пирроло-[1,2-с]-пиримидин



Растворяют 22а (210 мг, 0,48 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл), добавляют 4 н. соляную кислоту (25 мл) и смесь энергично перемешивают в течение 20 мин. Раствор подщелачивают и отделяют органический раствор. Водный слой дважды экстрагируют CH_2Cl_2 . Органические растворы объединяют и упаривают, и остаток очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью и MeOH (95/5) дает 9-тозиламино-6-гидроксипиридо[3',2':4,5]пирроло-[1,2-с]пиримидин (160 мг, 95%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ИК (пленка) ν 3315 (m, NH), 1624 (s, C=N), 1473 (s, N-C), 1276 (m, SO_2), 1135 (m, C-O).

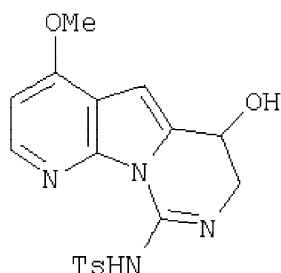
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 2,35 (с, 3H, Me), 3,50 (м, 1H, H7), 3,75 (м, 1H, H7), 5,04 (ушир., 1H, H6), 6,55 (с, 1H, H5), 7,00 (дд, J 7,8 и 4,8, 1H, H3), 7,24 (д, J 8,4, 2H, Ts), 7,71, (дд, J 7,8 и 1,5, 1H, H4), 8,03 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,27 (дд, J 4,8 и 1,5, 1H, H2), 8,42 (ушир., 1H, NH).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ 21,5 (кв., Me), 45,8 (т, C7), 60,4 (д, C6), 101,7 (д, C5), 103,7 (д, C3), 119,1 (д, C4), 122,2 (с, C4a), 126,5 (д, Ts), 129,2 (д, Ts), 129,4 (д, C4), 136,7 (с, C5a), 139,6 (с, Ts), 142,7 (с, C10a), 144,9 (д, C2), 147,5 (с, Ts), 148,5 (с, C9).

МС (EI) m/z 357 (M^+ , 1), 356 (M^+ , 3), 338 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$, 2), 292 ($\text{M}-\text{SO}_2$, 18).

Пример 38

4-Метокси-9-тозиламино-6-гидроксипиридо[3',2':4,5]пирроло-[1,2-с]пиримидин



Следуя методологии получения предыдущего соединения, из 22b (1,05 г, 2,23 ммоль) получают соединение 4-метокси-9-тозиламино-6-гидроксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (819 мг, 95%) в виде светло-желтого твердого вещества.

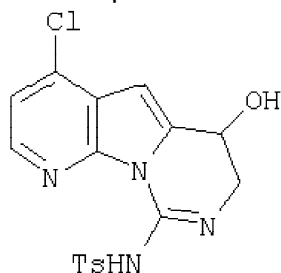
ИК (пленка) ν 3317 (m, NH), 1627 (s, C=N), 1475 (s, N-C), 1293 (m, SO_2), 1139 (m, C-O).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц) δ 2,35 (с, 3H, Me), 3,50 (м, 1H, H7), 3,75 (м, 1H, H7), 3,85 (с, 3H, Me), 5,02 (ушир., 1H, H6), 6,43 (д, J 5,4, 1H, H3), 6,52 (с, 1H, H5), 7,24 (д, J 8,0, 2H, Ts), 8,04 (д, J 8,0, 2H, Ts), 8,09 (д, J 5,4, 1H, H2), 8,41 (ушир., 1H, NH).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ 21,5 (кв., Me), 45,9 (т, C7), 55,6 (кв., Me), 60,1 (д, C6), 100,8 (д, C3), 101,4 (д, C5), 112,1 (с, C4a), 126,5 (д, Ts), 129,3 (д, Ts), 134,3 (с, C5a), 139,6 (с, Ts), 142,7 (с, C10a), 146,7 (д, C2), 148,6 (с, C9), 159,6 (с, C4).

Пример 39

4-Хлор-9-тозиламино-6-гидроксипиридо[3',2':4,5]пирроло-[1,2-с]пиримидин



Следуя способу получения предыдущего соединения, из 22с (50 мг, 0,11 ммоль) получают соединение 4-хлор-9-тозиламино-6-гидроксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (37 мг, 90%).

ИК (пленка) ν 3316 (m, NH), 1632 (s, C=N), 1472 (s, N-C), 1277 (m, SO₂), 1082 (m, C-O).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц) δ 2,35 (с, 3H, Me), 3,56 (ушир.д, J 13,6, 1H, H7), 3,80 (дт, J 13,6 и 2,6, 1H, H7), 4,80 (ушир., 1H, OH), 5,10 (ушир., 1H, H6), 6,61 (с, 1H, H5), 7,04 (д, J 5,0, 1H, H3), 7,24 (д, J 8,2, 2H, Ts), 8,03 (д, J 8,2, 2H, Ts), 8,16 (д, J 5,0, 1H, H2), 8,46 (ушир., 1H, NH).

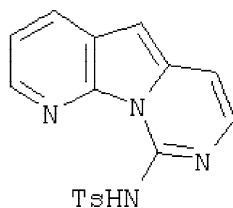
¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50 МГц) δ 21,6 (кв., Me), 45,7 (т, C7), 60,4 (д, C6), 101,5 (д, C5), 119,2 (д, C3), 121,4 (с, C4a), 126,5 (д, Ts), 129,3 (д, Ts), 131,0 (с, Ts), 136,5 (с, C5a), 137,4 (с, Ts), 142,8 (с, C10a), 145,2 (д, C2), 148,3 (с, C9).

МС (EI) m/z 392 (³⁷C1M⁺, 2), 390 (³⁵C1M⁺, 6), 328 (³⁵C1M-SO₂, 10), 326 (³⁵C1M-SO₂, 31).

МС выс. разр., m/z, для C₁₇H₁₅ClN₄O₅S вычислено 390,0553; найдено 390,0548.

Пример 40

9-Тозиламинопиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (23a)



9-Тозиламино-6-гидроксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (170 мг, 0,48 ммоль) и TEA (133 мкл, 0,96 ммоль) растворяют в CH₂Cl₂ (25 мл), добавляют по каплям метансульфонилхлорид (37 мкл, 0,48 ммоль) и смесь перемешивают в течение 20 мин. Раствор промывают водой и органические растворы сушат и упаривают. Сырую смесь очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH₂Cl₂ и MeOH (98/2) дает 23a (124 мг, 78%) в виде желтого твердого вещества.

ИК (KBr) ν 3266 (m, NH), 1604 (s, C=N), 1399, 1281 (m, SO₂).

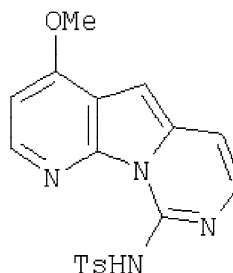
¹H-ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 2,35 (с, 3H, Me), 6,69 (с, 1H, H5), 6,73 (д, J 7,8, 1H, H6), 7,04 (д, J 7,8, 1H, H7), 7,31 (д, J 8,4, 2H, Ts), 7,44 (дд, J 8,1 и 5,1, 1H, H3), 7,99 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,15 (д, J 8,1, 1H, H4), 8,46 (д, J 5,1, 1H, H2).

МС (EI) m/z 339 (M+I, 4), 338 (M⁺, 19), 273 (M-SO₂, 100).

МС выс.разр., m/z, для C₁₇H₁₄N₄O₂S вычислено 338,0837; найдено 338,0841.

Пример 41

4-Метокси-9-тозиламинопиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (23b)



Следуя способу для 23a, из 4-метокси-9-тозиламино-6-гидроксипиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидина (170 мг, 0,48 ммоль) получают соединение 23b (124 мг, 78%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ИК (KBr) ν 3266 (m, NH), 1604 (s, C=N), 1399, 1293 (m, SO₂), 1141.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 2,35 (с, 3H, Me), 4,01 (с, 3H, Me), 6,57 (с, 1H, H5), 6,64 (д, J 7,5, 1H, H6), 6,93 (д, J 6,0, 1H, H3), 6,98 (д, J 7,5, 1H, H7), 7,30 (д, J 8,1, 2H, Ts), 8,00 (д, J 8,1, 2H, Ts), 8,30 (д, J 6,0, 1H, H2).

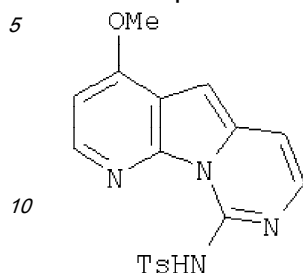
¹³C-ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц) δ 21,0 (кв., Me), 55,9 (кв., Me), 93,0 (д, C5), 101,5 (д, C6), 102,1 (д, C3), 113,9 (с, C4a), 125,9 (д, Ts), 129,3 (д, C2 и Ts), 132,6 (с,

C5a), 142,3 (с, C10a), 143,9 (с, C9), 145,1 (д, C7), 158,4 (с, C4).

МС выс.разр., m/z, для C₁₈H₁₆N₄O₅S вычислено 368,0943; найдено 368,0941.

Пример 42

4-Хлор-9-тозиламинопиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]-пиримидин (23с)



Следуя способу для 23а, из 4-хлор-9-тозиламино-6-гидроксипиридо[3',2':4,5]пирроло [1,2-с]пиримидина (165 мг, 0,42 ммоль) получают соединение 23с (104 мг, 66%) в виде

15 светло-желтого твердого вещества.

ИК (KBr) ν 3265 (m, NH), 1602 (s, C=N), 1396, 1281 (m, SO₂), 1141.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 50 МГц) δ 2,34 (с, 3H, Me), 6,80 (с, 1H, H5), 6,84 (д, J 7,8, 1H, H6), 7,17 (д, J 7,8, 1H, H7), 7,37 (д, J 7,8, 2H, Ts), 7,58 (д, J 4,8, 1H, H3), 8,03 (д, J 7,8, 2H, Ts), 7,845 (д, J 4,8, 1H, H2), 11,20 (ушир., 1H, NH).

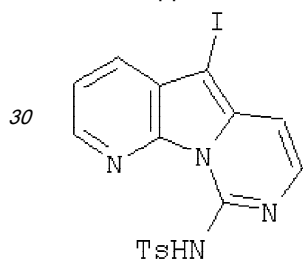
20 ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 50 МГц) δ 21,0 (кв., Me), 93,7 (д, C5), 101,3 (д, C6), 119,9 (д, C3), 122,5 (с, C4a), 125,9 (д, Ts), 126,3 (д, C2), 129,4 (д, Ts), 133,5 (с, C5a), 135,6 (с, Ts), 142,5 (с, C10a), 143,5 (д, C7), 143,8 (с, C9), 145,3 (с, C4).

МС (EI) m/z 374 (³⁷C1M⁺, 5), 372 (³⁵C1M⁺, 12), 309 (³⁷C1M-SO₂, 24), 307 (³⁵C1M-SO₂, 63).

25 МС выс. разр., m/z, для C₁₇H₁₃ClN₄O₂S вычислено 372,0448; найдено 372,0444.

Пример 43

5-Йод-9-тозиламинопиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (24а)



35 К раствору 23а (10 мг, 0,03 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) при -30°C добавляют порциями N-йодсукцинимид (7 мг, 0,03 ммоль) и смесь перемешивают в течение 15 мин. Раствор промывают водой и органические растворы сушат, фильтруют и упаривают, и получают 24а (14 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества.

ИК (KBr) ν 3264 (m, NH), 1599 (m, N=C), 1393 (m, C-N), 1140.

40 ¹H-ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 2,37 (с, 3H, Me), 6,61 (д, J 7,5, 1H, H6), 7,15 (д, J 7,5, 1H, H7), 7,34 (д, J 8,4, 2H, Ts), 7,46 (дд, J 7,5 и 4,8, 1H, H3), 7,81 (дд, J 7,5 и 1,5, 1H, H4), 8,07 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,46 (дд, J 4,8 и 1,5, 1H, H2).

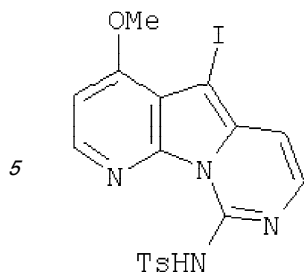
МС (EI) m/z 464 (M⁺, 13), 399 (M-SO₂, 32), 338 (M-I, 1), 309 (M-Ts, 5), 273 (M-SO₂-I, 33), 182 (M-Ts-I, 58).

45 МС выс. разр., m/z, для C₁₇H₁₃IN₄O₂S вычислено 463,9804; найдено 463,9799.

Пример 44

5-Йод-4-метокси-9-тозиламинопиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (24b)

50



Следуя способу для 24а, из 23b (250 мг, 0,68 ммоль) получают соединение 24b (295 мг, 95%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ИК (KBr) ν 3259 (m, NH), 1592 (s, C=N), 1293 (m, 802), 1142.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 200 МГц) δ 2,33 (с, 3H, Me), 3,97 (с, 3H, Me), 6,62 (д, J 7,7, 1H, H6), 7,06 (д, J 5,6, 1H, H3), 7,18 (д, J 7,7, 1H, H7), 7,35 (д, J 8,2, 2H, Ts), 8,02 (д, J 8,2, 2H, Ts), 8,40 (д, J 5,6, 1H, H2), 11,15 (ушир., 1H, NH).

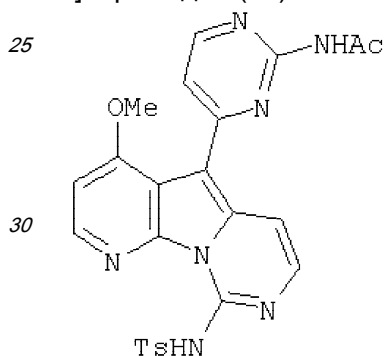
^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 50 МГц) δ 21,0 (кв., Me), 56,2 (кв., Me), 102,1 (д, C3), 113,9 (с, C4a), 126,1 (д, Ts), 129,4 (д, C2 и Ts), 133,9 (с, C5a), 142,6 (с, C10a), 143,4 (с, C9), 145,1 (д, C7), 159,0 (с, C4).

МС (EI) m/z 494 (M^+ , 31), 429 (M-SO₂, 65), 368 (M-I, 12), 339 (M-Ts, 15), 303 (M-SO₂-I, 58), 212 (M-Ts-I, 100).

МС выс. разр., m/z , для C₁₈H₁₅IN₄O₅S вычислено 493,9909; найдено 493,9891.

Пример 45

4-Метокси-9-тозиламино-5-(2-ацетиламинопиримидин-4-ил)-пиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (25)



Раствор 24b (295 мг, 0,60 ммоль), 27 (258 мг, 0,9 ммоль), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (120 мг, 0,12 ммоль), PPh₃ (60 мг, 0,24 ммоль), LiCl (74 мг, 1,8 ммоль) и CuI (23 мг, 0,12 ммоль) в диоксане (25 мл) кипятят с обратным холодильником в течение одного часа. Растворитель выпаривают и остаток растворяют в CH₂Cl₂. Органический раствор экстрагируют четыре раза 4 н. соляной кислотой. Водные растворы объединяют, подщелачивают твердым NaHCO₃, и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический раствор упаривают и остаток очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH₂Cl₂ и MeOH (99/1) дает 23b (66 мг, 28%) и смесью CH₂Cl₂ и MeOH (9/1) дает 25 (209 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества.

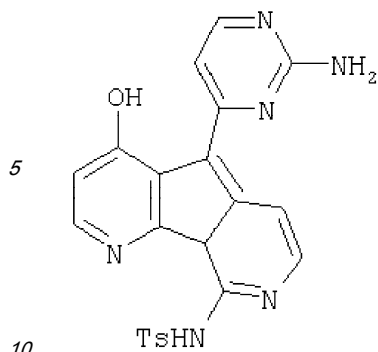
ИК (KBr) ν 3379 (m, NH), 1592 (s, C=N), 1474, 1449, 1422, 1293 (SO₂), 1143.

^1H -ЯМР (CDCl₃, 200 МГц) δ 2,41 (с, 3H, Me), 2,47 (с, 3H, Me), 4,05 (с, 3H, Me), 6,92 (ушир., 1H, H3), 7,31 (д, J 8,4, 2H, Ts), 7,46 (ушир.д, 1H, H6), 7,60 (д, J 6,6, 1H, H7), 7,98 (ушир., 1H, H5'), 8,12 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,38 (ушир., 1H, H2), 8,50 (ушир., 1H, H6').

МС (ES+) m/z 505 (M+2, 30), 504 (M+1, 100).

Пример 46

4-Гидрокси-9-тозиламино-5-(2-аминопиримидин-4-ил)пиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин (26)



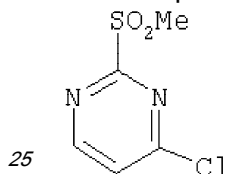
Раствор 25 (10 мг, 0,02 ммоль) в HBr (48%) кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин. Раствор подщелачивают NaHCO_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический раствор сушат, фильтруют и упаривают, и получают 26 (7 мг, 78%) в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300 МГц) δ 2,34 (с, 3H, Me), 6,76 (д, J 6,6, 1H, H6), 7,03 (д, J 6,6, 1H, H5'), 7,06 (д, J 6,6, 1H, H5'), 7,23 (д, J 8,1, 2H, Ts), 7,65 (д, J 6,6, 1H, H7), 8,00 (д, J 8,1, 2H, Ts), 8,01 (д, J 6,6, 1H, H6'), 8,23 (ушир.д, 1H, H2).

МС (ES+) m/z 449 ($M+1$, 10), 448 (M^+ , 100).

Пример 47

4-Хлор-2-метансульфонилпиримидин



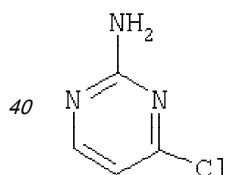
См. Heterocycles, 1977, 8, 299. К раствору 4-хлор-2-метансульфонилпиримидина (5 г, 31 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляют м-СРВА (16,12 г, 94 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 час при комнатной температуре. Смесь промывают насыщенным водн. раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и водный раствор подщелачивают Na_2CO_3 . Органический слой отделяют и водный раствор экстрагируют CH_2Cl_2 . Органические слои объединяют и упаривают, и получают 4-хлор-2-метансульфонилпиримидин (5,5 г, 92%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц) δ 3,39 (с, 3H, Me), 7,61 (д, J 5,4, 1H, H5), 8,83 (д, J 5,4, 1H, H6).

МС (CI, CH_4) m/z 192 ($M^{35}\text{Cl}^+$, 1), 157 ($M-\text{C1}$, 1), 97 (100).

Пример 48

2-Амино-4-хлорпиримидин



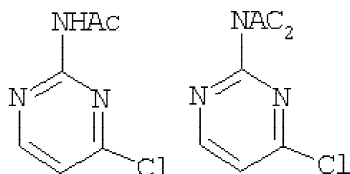
К раствору 4-хлор-2-метансульфонилпиримидина (5 г, 26 ммоль) в изо-PrOH (20 мл) добавляют 20% водн. раствор NH_3 (20 мл) и смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре. Смесь четыре раза экстрагируют CH_2Cl_2 и удаляют органический растворитель в вакууме. Получают 2-амино-4-хлорпиримидин (3,3 г, 100%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц) δ 5,26 (ушир., 2H, NH_2), 6,67 (д, J 5,2, 1H, H5), 8,17 (д, J 5,2, 1H, H6).

МС (CI, CH_4) m/z 132 ($^{37}\text{C1M}+1$, 33), 131 ($^{37}\text{C1M}^+$, 2), 130 ($^{35}\text{C1M}+1$, 87), 129 ($^{35}\text{C1M}$, 8), 97 (100), 94 ($M-\text{C1}$, 53).

Пример 49

2-Ацетиламино-4-хлорпиримидин и 4-хлор-2-диацетиламинопиримидин



5

Раствор 2-амино-4-хлорпиримидина (500 мг, 3,9 ммоль) в уксусном ангидриде (20 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Растворитель удаляют в вакууме и оставшееся масло растворяют в насыщенном водн. растворе Na₂CO₃. Водный раствор экстрагируют CH₂Cl₂. Органический раствор сушат и упаривают, и получают масло, которое очищают колоночной флэш-хроматографией. Элюирование смесью CH₂Cl₂ и гексана (2/1) дает 4-хлор-2-диацетиламинопиримидин (122 мг, 16%) в виде белого твердого вещества и CH₂Cl₂ дает 2-ацетиламино-4-хлорпиримидин (270 мг, 45%) в виде белого твердого вещества.

10

2-Ацетиламино-4-хлорпиримидин

15

¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц) δ 2,51 (с, 3H, Me), 7,04 (д, J 5,3, 1H, H5), 8,17 (д, J 5,3, 1H, H6).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50 МГц) δ 25,3 (кв., Me), 116,0 (д, C5), 157,5 (с, C4), 159,2 (д,

C6), 161,8 (с, C2).

МС (EI) m/z 173 (³⁷C1M, 5), 171 (³⁵C1M, 16), 131 (³⁷C1M-Ac, 32), 129 (³⁵C1M-Ac, 100).

20

4-Хлор-2-диацетиламинопиримидин

¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц) δ 3,32 (с, 6H, 2Me), 7,45 (д, J 5,2, 1H, H5), 8,76 (д, J 5,2, 1H, H6).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50 МГц) δ 26,3 (кв., Me), 121,2 (д, C5), 160,0 (д, C6), 163,1 (с,

C4), 171,6 (с, C2).

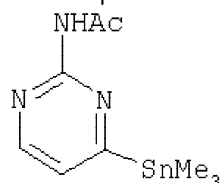
МС (CI, CH₄) m/z 215 (³⁷C1M, 1), 214 (³⁷C1M⁻¹, 3), 213 (³⁵C1M, 1), 212 (³⁵C1M⁻¹, 5),

25

174 (³⁷C1M-Ac, 32), 172 (³⁵C1M-Ac, 100).

Пример 50

2-Ацетиламино-4-триметилстаннилпиримидин (27)



30

Раствор 2-ацетиламино-4-хлорпиримидина (170 мг, 1,0 ммоль), гексаметилдиолова (400 мкл, 1,8 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (40 мг, 0,03 ммоль) в диоксане (6 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия. Элюирование смесью гексана и AcOEt (7/3) дает 27 (240 мг, 80%) в виде белого твердого вещества.

35

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 0,36 (с, 9H, 3Me), 2,53 (с, 3H, Me), 7,13 (д, J 4,8, 1H,

40

H5), 7,98 (ушир., 1H, NH), 8,35 (д, J 4,8, 1H, H6).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ -9,5 (кв., 3Me), 25,3 (кв., Me), 124,4 (д, C5), 154,7 (д, C6).

МС (EI) m/z 300 (¹²⁰SnM⁺, 1), 285 (¹²⁰SnM-Me, 34) 270 (¹²⁰SnM-2Me, 1), 255 (¹²⁰SnM-3Me, 6), 244 (¹²⁰SnM-3Me-Ac, 30), 136 (M-SnMe₃, 100).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

45

Исследование противоопухолевой активности

Культуры клеток. Клетки выдерживали в логарифмической фазе роста в минимально необходимой среде Игла, содержащей равновесные соли Игла, 2,0 мМ L-глутамин, не обязательные аминокислоты, бикарбонат натрия (EMEM/nea); дополненную 0% фетальной сывороткой теленка (FCS), 10⁻² М бикарбонатом натрия и 0,1 г/л пенициллином-G + сульфатом стрептомицина.

50

Процедуру скрининга образца осуществляли с целью определения и сравнения противоопухолевой активности данных соединений, используя адаптированный вариант метода, описанного Bergeron et al. (1984). Использовали линию опухолевых клеток P-388

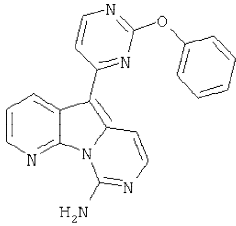
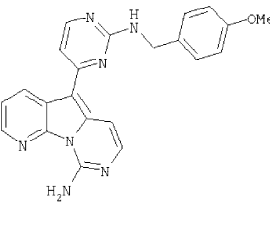
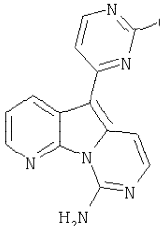
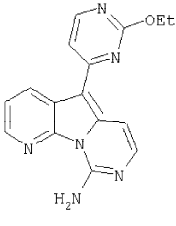
(суспензионная культура лимфоидной опухоли мышей DBA/2), A-549 (монослойную культуру человеческой карциномы легкого) и HT-29 (монослойную культуру человеческой карциномы толстой кишки).

Клетки P-388 высевали в 16 мм лунки при концентрации 1×10^4 клеток на лунку в 1 мм аликвотах MEM 5FCS, содержащих указанную концентрацию лекарства. Отдельную часть культур, не содержащую лекарства, высевали в качестве контрольного роста для того, чтобы убедиться, что клетки остаются в экспоненциальной фазе роста. Все определения осуществляли дважды. После инкубирования в течение трех дней при 37°C, 10% CO₂ при 98% влажности атмосферы, определяли приблизительное значение IC₅₀ путем сравнения роста клеток в лунках вместе с лекарством и роста клеток в контрольных лунках.

A-549 и HT-29 высевали в 16 мм лунки при концентрации 2×10^4 клеток на лунку в 1 мм аликвотах MEM 5FCS, содержащих указанную концентрацию лекарства. Отдельную часть культур, не содержащую лекарства, высевали в качестве контрольного роста для того, чтобы убедиться, что клетки остаются в экспоненциальной фазе роста. Все определения осуществляли дважды. После инкубирования в течение трех дней при 37°C, 10% CO₂ при 98% влажности атмосферы, лунки окрашивали 0,1% Crystal Violet. Определяли приблизительное значение IC₅₀ путем сравнения роста клеток в лунках вместе с лекарством и роста клеток в контрольных лунках.

Источники информации

1. Raymond J. Bergeron, Paul F. Cavanaugh, Jr., Steven J. Kline, Robert G. Hughes, Jr., Gary T. Elliot and Carl W. Porter. Antineoplastic and antiherpetic activity of spermidine catecholamide iron chelators. Biochem. Bioph. Res. Comm. 1984, 121(3), 848-854.
2. Alan C. Schroeder, Robert G. Hughes, Jr. and Alexander Bloch. Effects of Acyclic Pyrimidine Nucleoside Analogues. J. Med. Chem. 1981, 24 1078-1083.

					
		Соед.78	Соед.79	Соед.80	Соед.82
DU-145	GI50	7.70E-07	2.11E-06	3.88E-07	7.15E-07
	TGI	1.87E-06	7.15E-06	1.27E-06	1.51E-06
	LC50	2.82E-05	2.32E-05	7.19E-06	2.92E-06
LN-caP	GI50		8.66E-07	6.29E-07	8.87E-07
	TGI		2.62E-06	3.57E-06	1.57E-06
	LC50		9.16E-06	1.35E-05	2.28E-07
IGROV	GI50	7.84E-07	4.58E-06		9.92E-07
	TGI	1.87E-06	1.14E-05		2.91E-06
	LC50	2.82E-05	2.52E-05		2.92E-05
SR-BR3	GI50	6.21E-07	3.87E-06	3.92E-06	9.71E-07
	TGI	1.41E-06	9.26E-06	1.56E-05	1.76E-06
	LC50	4.74E-06	2.20E-05	3.59E-05	2.92E-05
MEL-28	GI50	5.28E-07	2.82E-07	7.04E-07	5.60E-07
	TGI	1.15E-06	1.81E-06	1.71E-06	1.12E-06
	LC50	2.49E-06	2.52E-05	6.47E-06	2.26E-06
A-549	GI50	7.17E-07	1.70E-06	2.79E-06	3.65E-07
	TGI	1.78E-06	5.01 E-06	7.91E-06	7.93E-07
	LC50	7.05E-06	1.27E-05	2.06E-05	1.73E-06
K-562	GI50	7.37E-07	3.52E-06	2.25E-06	2.92E-05
	TGI	1.68E-06	1.05E-05	8.30E-06	2.92E-05
	LC50	8.01E-06	2.52E-05	2.96E-05	2.92E-05
PANC-1	GI50	5.50E-06	7.50E-06	8.77E-06	5.31E-07
	TGI	2.30E-05	1.40E-05	2.32E-05	7.32E-07
	LC50	2.82E-05	2.52E-05	3.59E-05	1.01E-06

5

10

15

20

25

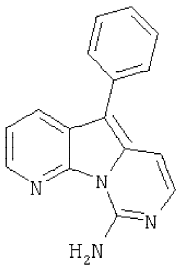
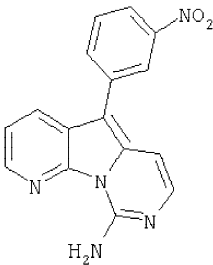
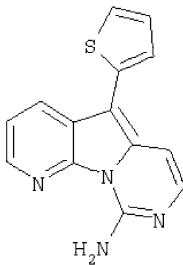
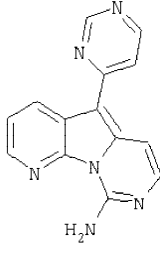
30

35

40

45

50

HT-29	GI50	1.34E-06	1.30E-06	7.40E-06	1.03E-06
	TGI	1.08E-05	5.43E-06	1.62E-05	6.77E-06
	LC50	2.82E-05	2.52E-05	3.55E-05	2.92E-05
LOVO	GI50	1.34E-06	1.24E-06	3.81E-06	7.12E-07
	TGI	2.82E-05	9.49E-06	1.52E-05	2.92E-06
	LC50	1.43E-06	2.52E-05	3.59E-05	2.92E-05
LOVO-DOX	GI50	5.53E-07	4.23E-06	1.25E-06	6.65E-07
	TGI	1.44E-06	1.24E-05	4.64E-05	2.15E-06
	LC50	5.05E-06	2.52E-05	3.59E-05	2.92E-05
HELA	GI50	1.51E-07	3.55E-06	3.26E-06	7.00E-07
	TGI	1.86E-06	2.52E-05	1.42E-05	2.72E-06
	LC50	1.82E-05	2.52E-05	3.59E-05	1.21E-05
HELA-APL	GI50			3.58E-07	
	TGI			4.49E-06	
	LC50			1.91E-05	
					
		Соед.63	Соед.64	Соед.65	Соед.70
DU-145	GI50		3.10E-05	3.75E-05	
	TGI		3.28E-05	3.75E-05	
	LC50		3.28E-05	3.75E-05	
LN-caP	GI50		2.84E-06	1.71E-05	
	TGI		7.89E-06	3.75E-05	
	LC50		1.99E-05	3.75E-05	
IGROV	GI50		2.23E-05	3.75E-05	
	TGI		3.28E-05	3.75E-05	
	LC50		3.28E-05	3.75E-05	
SR-BR3	GI50		1.44E-05	3.75E-05	
	TGI		3.28E-05	3.75E-05	
	LC50		3.28E-05	3.75E-05	
MEL-28	GI50			1.46E-06	
	TGI			3.75E-05	
	LC50			3.75E-05	
A-549	GI50	3.84E-05	2.17E-05	3.75E-05	
	TGI	3.84E-05	3.28E-05	3.75E-05	
	LC50	3.84E-05	3.28E-05	3.75E-05	
K-562	GI50		3.16E-05	2.64E-05	1.82E-07
	TGI		3.28E-05	3.75E-05	5.60E-07
	LC50		3.28E-05	3.75E-05	3.35E-06
PANC-1	GI50		9.24E-06	3.75E-05	
	TGI		2.47E-05	3.75E-05	
	LC50		3.28E-05	3.75E-05	
HT-29	GI50	3.84E-05	2.09E-05	3.75E-05	
	TGI	3.84E-05	3.28E-05	3.75E-05	
	LC50	3.84E-05	3.28E-05	3.75E-05	
LOVO	GI50		3.28E-05	3.75E-05	3.81E-08
	TGI		3.28E-05	3.75E-05	3.81E-06
	LC50		3.28E-05	3.75E-05	3.81E-05
LOVO-DOX	GI50		2.33E-05	3.75E-05	
	TGI		3.28E-05	3.75E-05	
	LC50		3.28E-05	3.75E-05	

HELA	GI50		2.27E-05	3.75E-05	
	TGI		3.28E-05	3.75E-05	
	LC50		3.28E-05	3.75E-05	
HELA-APL	GI50				
	TGI				
	LC50				

5

10

15

20

25

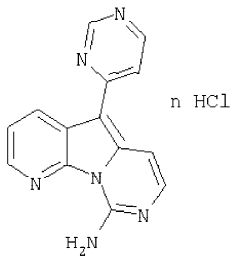
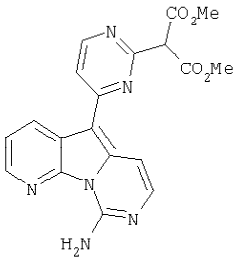
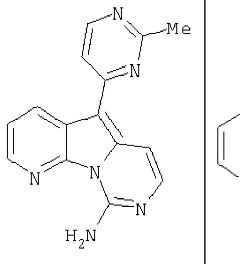
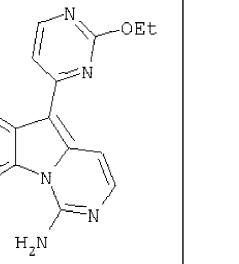
30

35

40

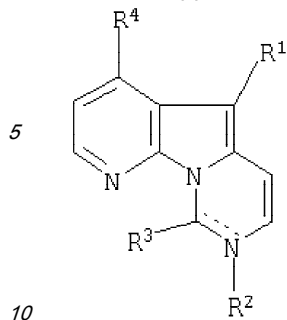
45

50

					
		Соед.71	Соед.74	Соед.75	Соед.77
DU-145	GI50	7.50E-07			6.30E-07
	TGI	2.31E-06			1.68E-06
	LC50	3.35E-05			2.78E-05
LN-caP	GI50	5.02E-08			6.17E-07
	TGI	2.15E-07			1.35E-06
	LC50	1.82E-06			2.96E-06
IGROV	GI50	1.06E-06			1.30E-06
	TGI	3.00E-06			3.26E-06
	LC50	3.35E-05			3.26E-06
SR-BR3	GI50	7.97E-07			1.30E-06
	TGI	1.65E-06			2.74E-06
	LC50	4.15E-06			3.26E-05
MEL-28	GI50				6.43E-07
	TGI				1.34E-06
	LC50				2.79E-06
A-549	GI50	5.56E-07			3.98E-07
	TGI	1.18E-06			9.24E-07
	LC50	2.50E-06			2.16E-06
K-562	GI50	1.10E-06	5.35E-06	4.20E-06	3.26E-05
	TGI	2.70E-06	1.07E-05	9.45E-06	3.26E-05
	LC50	1.12E-05	2.13E-05	2.13E-05	3.26E-06
PANC-1	GI50	1.70E-06			1.21E-06
	TGI	1.30E-05			3.26E-05
	LC50	3.35E-05			3.26E-05
HT-29	GI50	1.07E-06			1.16E-06
	TGI	3.78E-06			7.80E-06
	LC50	3.35E-05			3.26E-05
LOVO	GI50	1.10E-06	1.22E-06	5.79E-06	8.29E-07
	TGI	3.35E-06	2.55E-05	3.62E-05	3.26E-06
	LC50	3.35E-05	2.55E-05	3.62E-05	3.26E-06
LOVO-DOX	GI50	3.18E-07			6.29E-07
	TGI	1.84E-06			2.02E-06
	LC50	3.35E-05			3.26E-05
HELA	GI50	4.65E-07			7.02E-07
	TGI	1.79E-06			2.79E-06
	LC50	3.35E-05			1.51E-05
HELA-APL	GI50				
	TGI				
	LC50				

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



где R^1 означает ароматическую группу, представляющую собой ароматическую группу, представляющую собой фенил, необязательно замещенный нитрогруппой, аминогруппой или алкилзамещенной аминогруппой, или ароматическая группа представляет собой 5-6-членный гетероцикл с двумя атомами азота или атомом серы в качестве гетероатомов, необязательно замещенный C_{1-12} алкилом, OH, незамещенным аминами или аминами, замещенным C_{1-4} -ацилом, фенил- C_{1-4} алкилом, в котором фенильная группа может быть замещена OR^1 ; или C_{1-12} алкилтиогруппой, C_{1-12} алкил- или фенилсульфонилом, C_{1-12} алкил- или фенилсульфонилом или OR^1 , где R^1 выбирают из C_{1-12} алкила или фенила,

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой оксогруппу - $=O$, когда пунктирная линия между азотом, к которому присоединен R^2 , и углеродом, к которому присоединен R^3 , отсутствует, или

R^2 отсутствует, R^3 представляет собой необязательно защищенную аминогруппу, где заместитель выбран из C_{1-4} -ацила, фенилсульфонила и C_{1-4} -алкилфенилсульфонила, когда пунктирная линия образует двойную связь между азотом, к которому присоединен R^2 , и углеродом, к которому присоединен R^3 ,

R^4 представляет водород, или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой 4-пиримидинильную группу.

3. Соединение по п.2, где 4-пиримидинильная группа является замещенной.

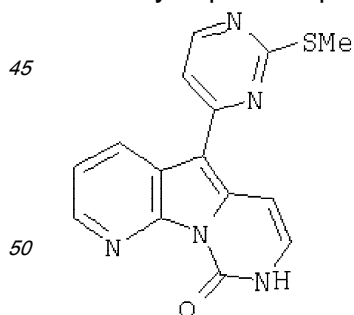
4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 , когда присутствует, представляет собой водород.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 представляет собой оксогруппу.

6. Соединение по любому из пп.1, 2 или 3, где пунктирная линия представляет собой связь.

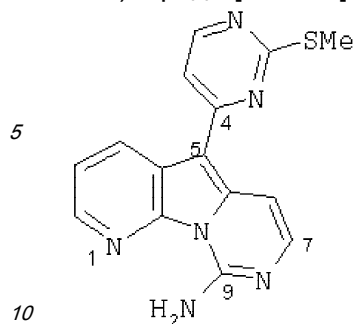
7. Соединение по п.6, где R^1 представляет собой 4-пиримидинильную группу, замещенную во 2-ом положении аминами, N-ацил, метилтио, метансульфинилом или метансульфонилом; R^2 отсутствует; R^3 представляет собой необязательно защищенную аминогруппу, где заместитель выбран из C_{1-4} -ацила, фенилсульфонила и C_{1-4} -алкилфенилсульфонила; R^4 представляет собой водород.

8. Соединение по п.1, представляющее собой 8,9-дигидро-5-(2-метансульфанилпиримидин-4-ил)пирроло-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин-9-он формулы

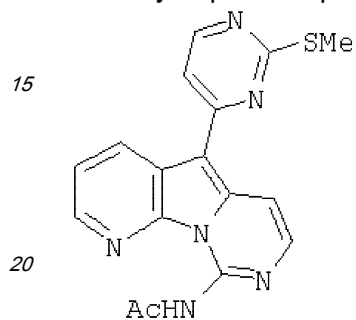


9. Соединение по п.1, представляющее собой 9-амино-5-(2-метансульфанилпиримидин-

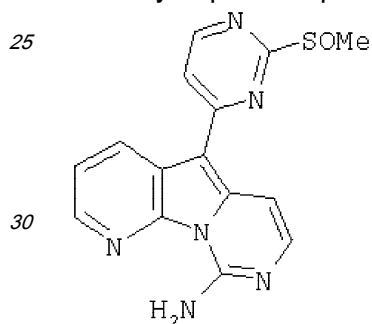
4-ил)пиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин формулы



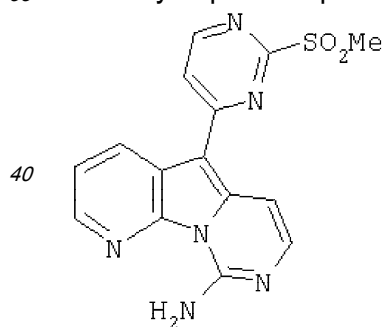
10. Соединение по п.1, представляющее собой 9-ацетиламино-5-(2-метансульфанилпиримидин-4-ил)пиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин формулы



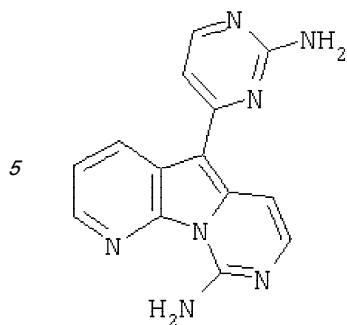
11. Соединение по п.1, представляющее собой 9-амино-5-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)пиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин формулы



12. Соединение по п.1, представляющее собой 9-амино-5-(2-метансульфонилпиримидин-4-ил)пиридо-[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин формулы



13. Соединение по п.1, представляющее собой 9-амино-5-(2-аминопиримидин-4-ил)пиrido[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин формулы



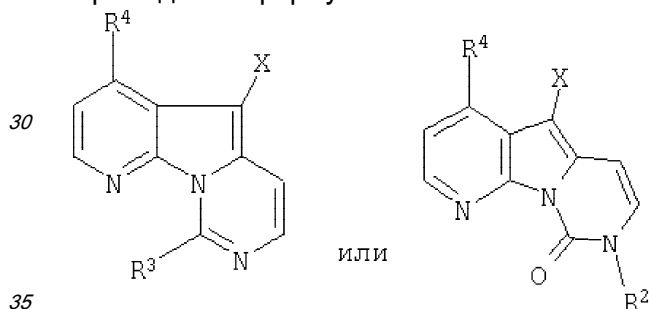
10 14. Соединение по любому из пп.1-13 в качестве активного ингредиента для получения лекарственного средства для лечения рака.

15 15. Фармацевтическая композиция, обладающая противоопухолевой активностью, содержащая соединение по любому одному из предшествующих пунктов и фармацевтически приемлемый носитель.

20 16. Способ получения соединения формулы I по любому из пп.1-13, включающий взаимодействие соответствующего необязательно замещенного 5-галогенпиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-е]пиримидина или 8,9-дигидро-5-галогенпиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-е]пиримид-9-она с соответствующим производным ароматического соединения, при необходимости, с последующей, при необходимости, модификацией и/или замещением

25 17. Способ по п.16, где ароматическое производное представляет собой производное станниларила.

30 18. Промежуточное соединение, представляющее собой 5-галогенпиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-с]пиримидин или 8,9-дигидро-5-галогенпиридо[3',2':4,5]пирроло-[1,2-е]пиримид-9-он формулы



где X представляет собой галоген, R², R³ и R⁴ имеют значения, указанные в п.1, или R² - защитная группа, выбранная из C₁₋₄-алкоксиметила, C₁₋₄алкилсульфонила, фенилсульфонила, C₁₋₄алкилфенилсульфонила.

40 19. Промежуточное соединение по п.18, где X представляет собой йод, R² представляет собой защитную группу, R³ представляет собой защищенную аминогруппу.

20. Способ по п.17, где станниларильное соединение представляет собой триметилстанниларильное соединение.

21. Способ по п.20, где триметилстанниларильное соединение представляет собой триметилстаннилпиримидин.

45 22. Способ по п.16, включающий модификацию и/или замещение одного или более заместителей, присутствующих в соединении формулы I, получаемых после взаимодействия с производным ароматического соединения.