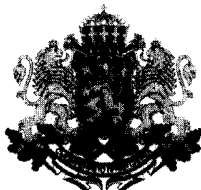


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 108085A

(51) C07D 471/04

A61K 31/519

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 108085				(71) Заявител(и):	
(22) Заявено на 12.08.2003				F.HOFFMANN - LA ROCHE AG ,, , CH-	
(24) Начало на действие				4070 BASLE , 124 GRENZACHERSTRASSE	
на патента от:				(CH) ;	
				(72) Изобретател(и):	
				CHEN , Jeffrey J . , 95051 Santa Clara	
				CALIFORNIA (US) ; DUNN , James P . , 94022	
				Los Altos CALIFORNIA (US) ; GOLDSTEIN ,	
				Michael D . , 95138 San Jose CALIFORNIA (US)	
				; STAHL , Martin C . , 79104 Freiburg (DE) ;	
				(74) Представител по индустриална	
				собственост:	
				Снежана Георгиева Виткова , 1404 София	
				, ул. "Н.Каменов" (ж.к. "Гоце Делчев"), бл.252,	
				вх.4, ап.76	
				(86) № на PCT заявка:	
				PCT/ EP2002 / 001106 , 04.02.2002	
				(87) № и дата на PCT публикация:	
				WO2002 / 064594 , 22.08.2002	

(54) 6-ЗАМЕСТЕНИ ПИРИДО-ПИРИМИДИНИ

(57) Изобретението се отнася до производни на 2,6-ди-субституирани 7-оксо-пиридо-[2,3-d]пиримидини и до метод за тяхното получаване, както и до междинните продукти за получаването им и до приложението им за лечение на заболявания, които се причиняват от р38 киназа. Съединенията имат общи формули и в които R1, R3, W, Z, X1, X2, Ar1, R8 и R9 имат значенията, посочени в описанието.

42 претенции

BG 108085 A

6-ЗАМЕСТЕНИ ПИРИДО-ПИРИМИДИНИ

Област на техниката

Изобретението се отнася до пиридопиримидини и техните производни. По-специално настоящето изобретение се отнася до получаването на 2,6-ди-субституирани 7-оксо-пиридо-[2,3-d]пиримидини, метод за тяхното получаване, фармацевтични препарати, които ги съдържат, и методи за използването им.

Предшестващо състояние на техниката

Митоген-активирани протеинови кинази (МАР) представляват фамилията на пролин-насочените серин/треонин кинази, които активират техните субстрати чрез двойно фосфорилиране. Киназите се активират чрез различни сигнални реакции, включително хранителен и осмотичен стрес, UV светлина, растежни фактори, ендотоксин и възпалителни цитокини. Една група на МАР киназите е групата на р38 киназата, която включва различни изоформи (например р 38 α , р39 β и р38 δ). Киназите р38 са отговорни за транскрипционните фактори на фосфорилиране и активирани, както и другите кинази, и се активират чрез физичен и химичен стрес, или про-възпалителни цитокини и бактериален липополизахарид.

По-важното е, че продуктите на р38 фосфорилирането са показали, че медируют продуцирането на възпалителни цитокини, включително TNF и IL-1, и циклооксигеназа-2. Всеки от тези цитокини взема участие в множество болестни състояния и заболявания. Например TNF- α е цитокин, който първоначално се продуцира чрез активирани моноцити и макрофаги. Намерено е, че неговото повишено или неконтролирано продуциране играе важна роля в патогенезата на ревматоидния артрит. В последно време бе установено, че инхибирането на TNF

продуцирането може да има широко приложение за лечение на възпаление, възпалителни чревни заболявания, мултиплена склероза и астма.

Установено е, че TNF участва във вирусни инфекции като HIV, инфлуенца вирус, и херпес вирус, включително и херпес симплекс вирус тип-1 (HSV-1), херпес симплекс вирус тип-2 (HSV-2), цитомегаловирус (CMV), варицела зостер вирус (VZV), Епштайн –Барг вирус, човешки херпес вирус-6 (HHV-6), човешки херпес вирус –7 (HHV-7), човешки херпес вирус-8 (HHV-8), псевдорабис и ринотрахеит и други.

По подобен начин IL-1 се продуцира чрез активирани моноцити и макрофаги и играе роля в много патофизиологични отговори, включително ревматоиден артрит, треска и редуциране на резорбцията на костите.

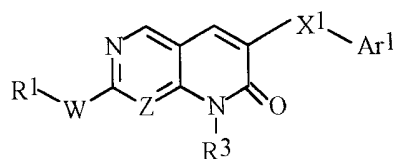
Освен това е установено, че p38 киназата има участие в такива състояния като сърдечен удар, болест на Алцхаймер, остеоартрит, възпаление на стомаха, септичен шок, ангиогенеза, дерматит, псориазис и атопичен дерматит (J. Exp. Opin. Ther. Patents, 2000, 10(1)).

Инхибирането на тези цитокини чрез инхибиране на p38 киназата има благоприятно влияние при контролиране, редуциране и подобряване на много от тези болестни състояния.

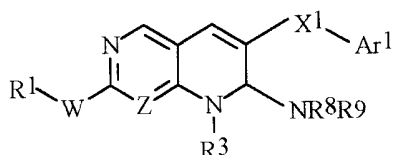
Някои 6-арил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-они, -7-имини и 7-тиони са описани в патентна заявка WO 96/34867 като инхибитори на протеин тирозин киназа, която предизвиква клетъчната пролиферация. Други 6-арил-пиридо[2,3-d]пиримидини и нафтириди са също са описани в патентна заявка WO 96/15128 като инхибитори на тирозин киназата. Съединенията 6-алкил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-они са описани в патент WO 98/33798 като инхибитори на циклин-зависимите кинази. Някои 4-амино-пиридопиримидини са известни от патент EP 0 278 686 A1 като инхибитори на дихидрофолатната редуктаза.

Същност на изобретението

Един от аспектите на настоящето изобретение се отнася до получаване на съединения, представени с формула I и II



Формула I



Формула II

или техните фармацевтично приемливи соли, където:

Z е N или CH;

W е NR²;

X¹ е O, NR⁴ (където R⁴ е водород или алкил), S или CR⁵R⁶ (където R⁵ и R⁶ са независимо водород или алкил) или C=O;

X² е O или NR⁷;

Ar¹ е арил или хетероарил;

R² е водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, хетероалкилкарбонил, хетероалкилоксикарбонил или -R²¹-R²², където R²¹ е алкилен или -C(=O)- и R²² е алкил или алкокси;

R¹ е водород, алкил, халоалкил, арил, аралкил, хетероарил, хетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкилсубституиран циклоалкил, хетеросубституиран циклоалкил, хетероалкил, цианоалкил, хетероциклил, хетероциклалкил, R¹²-SO₂-хетероциклоамино (където R¹² е халоалкил, арил, аралкил, хетероарил или хетероаралкил), Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (където Y¹ и Y² поотделно или отсъстват или представляват алкиленова група и R¹¹ е водород, алкил, халоалкил, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), (хетероциклил)(циклоалкил)алкил или (хетероциклил)-(хетероарил)алкил;

R³ е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, халоалкил, хетероалкил, цианоалкил, алкилен-C(O)-R³¹ (където R³¹ е водород, алкил, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), amino, моно-алкиламино,

диалкиламино или $\text{NR}^{32}\text{-Y}^3\text{-R}^{33}$ (където Y^3 е $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, $\text{S}(\text{O})_2$ или $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}$; R^{32} и R^{35} са поотделно водород или алкил, и R^{33} е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил или евентуално субституиран фенил), или ацил;

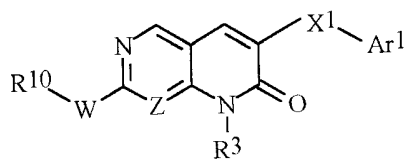
R^7 е водород или алкил; и

R^8 и R^9 са отделно един от друг водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, хетероалкил, алкилсулфонил, арилсулфонил, $-\text{C}(\text{O})\text{-R}^{81}$ (където R^{81} е алкил, арил, аралкил, циклолакил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкокси, арилокси, amino, моно- и ди-алкиламино, ариламино или арил(алкил)амино или R^8 и R^9 заедно образуват $=\text{CR}^{82}\text{R}^{83}$ (където R^{82} и R^{83} са поотделно водород, алкил, циклолакил, циклоалкилалкил или евентуално субституиран фенил).

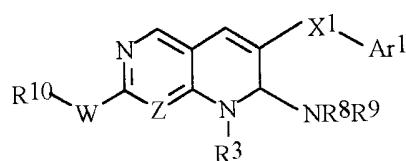
Друг аспект на настоящето изобретение се отнася до фармацевтични състави, съдържащи съединение с формула I или II и фармацевтично приемлив носител, разредител или подходящо помощно вещество.

Съединенията с формула I и II и техните гореспоменати соли са инхибитори на протеин кинази и проявяват ефикасна активност *in vivo* срещу p38. Неочаквано те показват също, че са селективни срещу p38 киназа, която има отношение към циклин-зависимите кинази и тирозин киназите. При това съединенията от настоящето изобретение могат да се използват за лечение на заболявания, които се предизвикват чрез про-възпалителни цитокини, каквито са TNF и IL-1. Така друг аспект на настоящето изобретение се отнася до метод за лечение на причинени от p38 заболявания или болестни състояния, при който се използва терапевтично активно количество от съединение с формула I или II, което се прилага на пациенти, нуждаещи се от такова лечение.

Следващ аспект на настоящето изобретение се отнася до метод за получаване на съединенията, описани по-горе и до междинните продукти с формула I' и формула II', които се използват в този метод:



Формула I'



Формула II'

където Z е N или CH;

W е S, S(O), S(O)₂ или O;

X₁ е O, NR⁴ (където R⁴ е водород или алкил), S или CR⁵R⁶ (където R⁵ и R⁶ са независимо водород или алкил) или C=O;

X² е O или NR⁷;

Ar¹ е арил или хетероарил;

R¹⁰ е алкил, аралкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, или R¹⁰W заедно образуват напускаща група или хидрокси;

R³ е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, халоалкил, хетероалкил, цианоалкил, алкилен-C(O)-R³¹ (където R³¹ е водород, алкил, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), amino, моноалкиламино, диалкиламино или NR³²-Y³-R³³ (където Y³ е -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ или S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ и R³⁵ са независимо водород или алкил; и R³³ е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил или евентуално субституиран фенил), или ацил;

R⁷ е водород или алкил, и

R⁸ и R⁹ са независимо водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкилсулфонил, арилсулфонил, -C(O)-R⁸¹ (където R⁸¹ е алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкокси, арилокси, amino, моно- и ди-алкиламино, ариламино или арил(алкил)амино, или R⁸

и R^9 заедно образуват $=CR^{82}R^{83}$ (където R^{82} и R^{83} са независимо водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, или евентуално субституиран фенил).

Ако не е посочено друго, следващите термини, използвани в описанието и претенциите, имат значенията, дадени по-долу:

“Ацил” означава радикал $-C(O)R$, където R е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, фенил или фенилалкил, където алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил и фенилалкил са както са дефинирани тук или по-специално тези от специфичните съединения, изброени в приложените таблици или които са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в групи, обхващащи също такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка, или и от двете приоритетни заявки. Представителни примери включват, без да се ограничават до формил, ацетил, циклохексилкарбонил, циклохексилметилкарбонил, бензоил, бензилкарбонил, и други подобни.

“Ациламино” означава $-NR'C(O)R$, където R' е водород или алкил, и R е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, фенил или фенилалкил, където алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил и фенилалкил са както са дефинирани тук и по-специално тези от специфичните съединения, изброени в приложените таблици или които са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани също в групи, обхващащи също такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки. Представителни примери включват, без да се ограничават до формиламино, ацетиламино, циклохексилкарбониламино, циклохексилметил-карбониламино, бензоиламино, бензилкарбониламино и подобни.

“Алкокси” означава радикал $-OR$, където R е алкил, както е дефиниран тук или по-специално тези от специфичните съединения, които са изброени в приложените таблици или са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в група, която обхваща такива радикали от първата или от втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки, например метокси, етоксид, пропоксид, бутокси и други.

“Алкил” означава наситен моновалентен въглеродороден радикал с права верига с един до шест въглеродни атоми, или наситен моновалентен въглеродороден радикал с разклонена верига с три до шест въглеродни атоми или по-специално тези от специфичните съединения, описани в приложените таблици, или които са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат групирани в една група, която обхваща само такива радикали, но от първата или от втората приоритетна заявка, или от двете приоритетни заявки, например метил, етил, пропил, 2-пропил, n-бутил, iso-бутил, трет-бутил, пентил и други подобни.

“Алкилен” означава наситен двувалентен въглеродороден радикал с права верига с един до шест въглеродни атоми, или наситен двувалентен въглеродороден радикал с разклонена верига с три до шест въглеродни атоми или по-специално тези от специфичните съединения, описани в приложените таблици, или които са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат групирани в една група, която обхваща само такива радикали, но от първата или от втората приоритетна заявка, или от двете приоритетни заявки, например метилен, етилен, 2,2-диметилетилен, пропилен, 2-метилпропилен, бутилен, пентилен и други.

“Алкилтио” означава радикал $-SR$, където R е алкил, както е дефиниран по-горе или по-специално тези от специфичните съединения, описани в приложените таблици, или които са описани в примерите. Може да се разбира, че тези радикали може също да бъдат събрани в група, която обхваща само такива радикали, но от първата или от втората приоритетна заявка, или от двете приоритетни заявки, например метилтио, етилтио, пропилтио, бутилтио и други.

“Арил” означава моновалентен моноцикличен или бицикличен ароматен въглеродороден радикал или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици, или са описани в примерите. Може да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в една група, която обхваща само такива радикали, но от първата или от втората приоритетна заявка, или от двете приоритетни заявки, които евентуално са субституирани независимо с един или повече заместители, за предпочитане един, два или три, за предпочитане

заместителите са избрани от групата, съдържаща алкил, хидрокси, алкокси, халоалкил, халоалкокси, $Y-C(O)-R$ (където Y отсъства или е алкиленова група, и R е водород, алкил, халоалкил, халоалкокси, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), хетероалкил, хетероалкилокси, хетероалкиламино, хало, нитро, циано, amino, моноалкиламино, диалкиламино, алкилсулфониламино, хетероалкилсулфониламино, сулфонамидо, метилендиокси, етилендиокси, хетероциклил или хетероциклилалкил или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици, или са описани в примерите. Може да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в една група, която обхваща само такива радикали, но от първата или от втората приоритетна заявка, или от двете приоритетни заявки. По-специално терминът арил включва, без да се ограничава до фенил, хлорофенил, метоксифенил, 2-флуорофенил, 2,4-дифлуорофенил, 1-нафтил, 2-нафтил и техните производни.

“Арилокси” означава радикал $-OR$, където R е арил, както е дефиниран тук, или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици, или са описани в примерите. Може да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в една група, която обхваща само такива радикали, но от първата или от втората приоритетна заявка, или от двете приоритетни заявки, например фенокси.

“Арилоксикарбонил” означава радикал $R-C(=O)-$, където R е арилокси или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици, или са описани в примерите. Може да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в една група, която обхваща само такива радикали, но от първата или от втората приоритетна заявка, или от двете приоритетни заявки, например феноксикарбонил.

“Циклоалкил” означава наситен моновалентен цикличен въглеводороден радикал с три до седем въглеродни атоми или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици, или са описани в примерите. Може да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в една група, която

обхваща само такива радикали, но от първата или от втората приоритетна заявка, или от двете приоритетни заявки, например циклопропил, циклобутил, циклохексил, 4-метил-циклохексил и подобни.

“Циклоалкилалкил” означава радикал $-R^aR^b$, където R^a е алкиленова група и R^b е циклоалкилна група както е дефинирана тук или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици, или са описани в примерите. Може да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в една група, която обхваща само такива радикали, но от първата или от втората приоритетна заявка, или от двете приоритетни заявки, например циклохексилметил и други.

“Субституиран циклоалкил” означава циклоалкилен радикал както е дефиниран тук с един, два или три (за предпочитане един) пръстен от водородни атоми, независимо заместен с циано или $Y-C(O)R$ (където Y отсъства или е алкиленова група и R е водород, алкил, халоалкил, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино, диалкиламино или евентуално субституиран фенил), или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици, или са описани в примерите. Може да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в една група, която обхваща само такива радикали, но от първата или от втората приоритетна заявка, или от двете приоритетни заявки.

“Диалкиламино” означава радикал $-NRR'$, където R и R' независимо са алкил, хидроксиалкил, циклоалкил, или циклоалкилалкилна група, както се дефинирани тук, или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици, или са описани в примерите. Може да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в една група, която обхваща само такива радикали, но от първата или от втората приоритетна заявка, или от двете приоритетни заявки. Представителни примери включват, без да се ограничават до диметиламино, метилетиламино, ди-(1-метилетил)амино, (метил)(хидроксиметил)-амино, (циклохексилметил)(метил)амино, (циклохексилметил)(етил)амино, и други.

“Хало” означава флуоро, хлоро, бромо или йодо, за предпочитане флуоро или хлоро.

“Халоалкил” означава алкил, субституиран с един или повече еднакви или различни халогенни атоми, или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици, или са описани в примерите. Може да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в една група, която обхваща само такива радикали, но от първата или от втората приоритетна заявка, или от двете приоритетни заявки, например $-\text{CH}_2\text{Cl}$ -, CF_3 -, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ - и други.

“Хетероалкил” означава алкилов радикал, както е дефиниран тук, при което един, два или три водородни атоми са били заместени със заместители, независимо избрани от групата, състояща се от $-\text{OR}^a$ -, $-\text{N}(\text{O})\text{nR}^b\text{R}^c$ (където n е 0 или 1, ако R^b и R^c двата са независимо алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил и ако не е 0) или $-\text{S}(\text{O})\text{nR}^d$ (където n е цяло число от 0 до 2), с разбирането, че мястото на прикачване на хетероарилния радикал е през въглеродния атом, където R^a е водород, ацил, алкоксикарбонил, алкил, циклолакил, или циклоалкилалкил; R^b и R^c независимо един от друг са водород, ацил, алкоксикарбонил, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилсулфонил, аминосулфонил, моно- или ди-алкиламиносулфонил, аминоксил, моно- или ди-алкиламиноалкил, хидроксиалкил, алкоксиалкил, алкоксиалкил, хидроксиалкилсулфонил или алкоксиалкилсулфонил; и когато n е 0, R^d е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкил, или евентуално субституиран фенил, и когато n е 1 или 2, R^d е алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, евентуално субституиран фенил, аминоксил, ациламино, моноалкиламино или диалкиламино, или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици или са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани също в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки. Избрани примери включват, без да се ограничават до 2-хидроксиетил, 3-хидроксипропил, 2-хидрокси-1-хидроксиметилетил, 2,3-дихидроксипропил, 1-хидроксиметилетил, 3-хидроксипропил, 2,3-дихидроксипропил, 2-хидрокси-1-

метилпропил, 2-аминоетил, 3-аминопропил, 2-метилсулфонилетил, аминоксулфонилметил, аминоксулфонилетил, аминоксулфонилпропил, метиламиносулфонилметил, метиламиносулфонилетил, метиламиносулфонил-пропил, и други. “Хетероалкилкарбонил” означава групата $Ra-C(=O)-$, където Ra е хетероалкилна група или по-специално тези от специфичните съединения, описани в приложените таблици или които са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани също в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки. Избрани примери включват, без да се ограничават до ацетилосиметил-карбонил, аминометилкарбонил, 4-ацетилоси-2,2-диметил-бутан-2-оил, 2-амино-4-метилпентан-2-оил и други.

“Хетероалкилокси” означава групата $Ra-O-$, където Ra е хетероалкилна група или по-специално тези от специфичните съединения, описани в приложените таблици или които са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани също в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки. Избрани примери включват $(Me-C(=O)-O-CH_2-O-$ и други подобни.

“Хетероалкилоксикарбонил” означава групата $Ra-C(=O)-$, където Ra е хетероалкокси група или по-специално тези от специфичните съединения, описани в приложените таблици или които са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани също в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки. Избрани примери включват 1-ацетилоси-метоксикарбонил $(Me-C(=O)-O-CH_2-O-C(=O)-$ и други подобни.

“Хетероарил” означава моновалентен моноцикличен или бицикличен радикал с 5 до 12 пръстенни атоми, който има поне един ароматен пръстен, съдържащ един, два или три пръстенни хетероатоми, избрани от N, O или S, останалите пръстенни атоми са C, като се възприема, че мястото на свързване на хетероарилния радикал ще бъде при ароматния пръстен, или по-специално тези от специфичните

съединения, описани в приложените таблици или които са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани също в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки. Хетероарилният пръстен евентуално независимо е субституиран с един или повече заместители, за предпочитане един или два заместители, избрани от алкил, халоалкил, хетероалкил, хидроксид, алкокси, хало, нитро или циано, или по-специално тези от специфичните съединения, описани в приложените таблици или които са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани също в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки. По-специално терминът хетероарил включва, без да се ограничава до пиридил, фуранил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, имидазолил, изоксазолил, пиразолил, пиримидинил, бензофуранил, тетраhydro-бензофуранил, изобензофуранил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, индолил, изоиндолил, бензоксазолил, хинолил, тетраhydro-хинолил, изохинолил, бензимидазолил, бензизоксазолил или бензотиенил, имидазо[1,2-d]-пиридинил, имидазо[2,1-d]тиазолил и техните производни.

“Хетероаралкил” означава радикал $-RaRb$, където Ra е алкиленова група и Rb е хетероарилна група, както е дефинирана тук, или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици или са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали също могат да бъдат събрани в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки. Например пиридин-3-илметил, имидазоетил, пиридилетил, 3-(бензофуран-2-ил)пропил и други подобни.

“Хетероалкилсубституиран циклоалкил” означава циклоалкилов радикал както е дефиниран тук, където един, два или три водородни атоми в циклоалкиловия радикал са заместени с хетероалкилна група, при условие, че хетероалкилният радикал е свързан за циклоалкиловия радикал чрез въглерод-въглеродна връзка, или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените

таблицы или в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали също могат да бъдат събрани в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки. Избрани примери включват, без да се ограничават до 1-хидроксиметилциклопентил, 2-хидрокси-метил-циклохексил и други.

“Хетеросубституиран циклоалкил” означава циклоалкилов радикал, както е дефиниран тук, където един, два или три водородни атоми в циклоалкиловия радикал са заместени със заместител, независимо избран от групата, съдържаща хидрокси, алкокси, amino, ациламино, моноалкиламино, диалкиламино, оксо ($C=O$), имино, хидроксиимино ($=NOH$), $NR'SO_2R_d$, където R' е водород или алкил, и R_d е алкил, циклоалкил, хидроксиалкил, amino, моноалкиламино или диалкиламино, $-X-Y-C(O)R$, (където X е O или NR' ; Y е алкилен или отсъства, R е водород, алкил, халоалкил, алкокси, amino, моноалкиламино, диалкиламино или евентуално субституиран фенил, и R' е H или алкил), или $-S(O)_nR$ (където n е цяло число от 0 до 2), така че когато n е 0, R е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкил-алкил, евентуално субституиран фенил или тиенил, и когато n е 1 или 2, R е алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, евентуално субституиран фенил, тиенил, amino, ациламино, моноалкиламино или диалкиламино, или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици или в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали също могат да бъдат събрани в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки. Избрани примери включват, без да се ограничават до 2-, 3- или 4-хидроксициклохексил, 2-, 3- или 4-аминоциклохексил, 2-, 3- или 4-метансулфонамидо-циклохексил и други подобни, за предпочитане 4-хидроксициклохексил, 2-аминоциклохексил или 4-метансулфонамидо-циклохексил.

“Хетеросубституиран циклоалкил-алкил” означава радикал $RaRb$ - (където Ra е хетеросубституиран циклоалкилов радикал и Rb е алкиленов радикал, или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици или в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали също могат да

бъдат събрани в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки.

“Хетероциклоамино” означава наситена моновалентна циклична група с 4 до 8 пръстенни атоми, където един пръстенен атом е N, и останалите пръстенни атоми са C, или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици или са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали също могат да бъдат събрани в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки.

Избрани примери включват пиперидин и пиролидин.

“Хетероциклил” означава наситен или ненаситен неароматен цикличен радикал с 3 до 8 пръстенни атоми, в който един или два пръстенни атоми са хетероатоми, избрани от N, O или $S(O)_n$ (където n е цяло число от 0 до 2), останалите пръстенни атоми са C, където един или два C атоми могат евентуално да бъдат заместени с карбонилна група, или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици или са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали също могат да бъдат събрани в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки. Хетероциклилният пръстен може евентуално да бъде независимо субституиран с един, два или три заместители, избрани от алкил, халоалкил, хетероалкил, хало, нитро, циано, цианоалкил, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино, диалкиламино, аралкил, $-(X)_n-C(O)R$ (където X е O или NR' ; n е 0 или 1; R е водород, алкил, халоалкил, хидрокси (когато n е 0), алкокси, amino, моноалкиламино, диалкиламино, или евентуално субституиран фенил, и R' е H или алкил), $-алкилен-C(O)R^a$ (където R^a е алкил, OR или $NR'R''$ и R е водород, алкил или халоалкил, и R' и R'' са независимо водород или алкил), или $-S(O)_nR$ (където n е цяло число от 0 до 2), така че когато n е 0, R е водород, алкил, циклоалкил, или циклоалкилалкил, и когато n е 1 или 2, R е алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, amino, ациламино, моноалкиламино, диалкиламино или хетероалкил, или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените

таблицы или в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали също могат да бъдат събрани в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки. По-специално терминът хетероциклил включва, без да се ограничава до тетрахидропиранил, пиперидино, N-метилпиперидин-3-ил, пиперазино, N-метилпиролидин-3-ил, 3-пиролидино, морфолино, тиоморфолино, тиоморфолино-1-оксид, тиоморфолино-1,1-диоксид, 4-(1,1-диоксо-тетрахидро-2H-тиопиранил), пиrolинил, имидазолинил, N-метансулфонил-пиперидин-4-ил, и техните производни, или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици или са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали също могат да бъдат събрани в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки.

“Хетероциклилалкил” означава радикал- R^aR^b (където R^a е алкиленова група и R^b е хетероциклилна група както е дефиниран тук, или по-специално тези от специфичните съединения, описани в приложените таблици или които са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали също могат да бъдат събрани в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки, например тетрахидропиран-2-илметил, 2-или 3-пиперидинил-метил, 3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил и подобни.

“(Хетероциклил)(циклоалкилалкил)” означава алкилов радикал, където два водородни атоми са заместени с хетероциклична група и циклоалкилна група, или по-специално тези от специфичните съединения, описани в приложените таблици или които са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали също могат да бъдат събрани в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки.

“(Хетероциклил)(хетероарил)алкил” означава алкилов радикал, където два водородни атоми са заместени с хетероциклична група и хетероарилна група, или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици или са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали също

могат да бъдат събрани в група, която обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки.

“(Хетероциклил спиро циклоалкил) означава спиро радикал, съдържащ циклоалкилов пръстен и хетероцикличен пръстен, който пръстен има 5 до 8 пръстенни атоми и двата пръстена имат само общ въглероден атом, при условие, че мястото на свързване на хетероцикличния спиро циклоалкилов радикал е през циклоалкиловия пръстен. Спиро радикалът се образува, когато два водородни атоми при един и същи въглероден атом на циклоалкиловия радикал са заместени с хетероциклична група, както е дефинирана тук, или по-специално тези от специфичните съединения, които са описани в приложените таблици или са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в група, която също обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки, и може евентуално да бъде субституиран с алкил, хидрокси, хидроксиалкил, или оксо, или по-специално тези от специфичните съединения, описани в приложените таблици или които са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в група, която също обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки. Примерите включват, без да се ограничават до 1,4-диоксо-спиро[4,5]декан-8-ил, 1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-ил, 2,4-дион-1,3-дiazа-спиро[4,5]декан-8-ил, 1,5-диокса-спиро[5,5]ундекан-9-ил, (3-хидроксиметил-3-метил)-1,5-диоксо-спиро[5,5]-ундекан-9-ил и други подобни.

“Хидроксиалкил” означава алкилов радикал както е дефиниран тук, субституиран с една или повече, за предпочитане една, две или три хидрокси групи, получени така, че същият въглероден атом да няма повече от една хидроксилна група, или по-специално тези специфични съединения, които са описани в приложените таблици или са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в група, която също обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки. Избрани примери включват, без да се ограничават до хидроксиметил, 2-хидроксиетил, 2-хидроксипропил, 3-

хидроксипропил, 1-(хидроксиметил)-2-метилпропил, 2-хидроксипропил, 3-хидроксипропил, 4-хидроксипропил, 2,3-дихидропропил, 2-хидрокси-1-хидроксиметилетил, 2,3-дихидробутил, 3,4-дихидробутил и 2-(хидроксиметил)-3-хидроксипропил, за предпочитане 2-хидроксиетил, 2,3-дихидропропил и 1-(хидроксиметил)-2-хидроксиетил. Съгласно това, както е използван тук терминът “хидроксиалкил” се използва, за да дефинира подклас на хетероалкилни групи.

“Напускаща група” има значението, което обикновено се свързва с нея в синтетичната органична химия, например атом или група, способна да бъде заместена чрез нуклеофил и включва халогени (като хлоро, бромо и йодо), алкансулфонилокси, аренсулфонилокси, алкилсулфонилокси (например ацетокси, арилкарбонилокси, мезилокси, тозилокси, трифлуорометансулфонилокси, арилокси (например 2,4-динитрофенокси), метокси, N,O-диметилхидроксиламино и други, за предпочитане такива групи, които са описани в примерите тук.

“Моноалкиламино” означава радикал $-NHR$ (където R е алкил, хидроксиалкил, циклоалкил, или циклоалкилалкилна група, както е дефинирана по-горе, или по-специално тези специфични съединения, които са описани в приложените таблици или са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в група, която също обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки, например метиламино, (1-метилетил)-амино, хидроксиметиламино, циклохексиламино, циклохексилметиламино, циклохексилетиламино и други.

“Евентуално субституиран фенил” означава фенилов пръстен, който евентуално е субституиран независимо с един или повече заместители, за предпочитане един или два заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, хидрокси, алкокси, халоалкил, хетероалкил, хало, нитро, циано, amino, метилendiокси, етилендиокси, и ацил, или по-специално тези специфични съединения, които са описани в приложените таблици или са описани в примерите. Трябва да се разбира, че тези радикали могат да бъдат събрани в група, която също обхваща такива радикали, но от първата или втората приоритетна заявка или от двете приоритетни заявки.

“Фармацевтично приемлив ексципиент” означава помощно вещество, което може да се използва за приготвяне на фармацевтичен състав, което обикновено е безвредно, нетоксично и нито биологически нито по друг начин не е нежелателно, и включва помощно вещество, което е приемливо за ветеринарна употреба, както и за фармацевтично използване в хуманната медицина. “Фармацевтично приемлив ексципиент” както се използва в описанието и претенциите, включва един или повече, като може да бъде и само един такъв ексципиент.

“Фармацевтично приемлива сол” на съединение означава сол, която е фармацевтично приемлива и която притежава желаната фармацевтична активност на основното съединение. Такива соли включват: 1) присъединителни с киселина соли, образувани от неорганични киселини като хлороводородна киселина, бромоводородна киселина, сярна киселина, азотна киселина, фосфорна киселина и други; или образувани от органични киселини като оцетна киселина, пропионова киселина, хексанова киселина, циклопентанпропионова киселина, гликолова киселина, гроздена киселина, млечна киселина, малонова киселина, янтарна киселина, ябълчена киселина, малеинова киселина, мравчена киселина, винена киселина, лимонена киселина, бензоена киселина, 3-(4-хидрокси-бензоил)бензоена киселина, канелена киселина, бадемена киселина, метансулфонова киселина, етансулфонова киселина, 1,2-етан-дисулфонова киселина, 2-хидроксиетансулфонова киселина, бензенсулфонова киселина, 4-хлоробензенсулфонова киселина, 2-нафталенсулфонова киселина, 4-толуенсулфонова киселина, камфорсулфонова киселина, 4-метилбицикло[2,2,2]-окт-2-ен-1-карбоксилна киселина, глюкохептонова киселина, 3-фенилпропионова киселина, триметилоцетна киселина, третична бутилоцетна киселина, лаурил сулфонова киселина, глюконова киселина, глутаминова киселина, хидроксинафтоена киселина, салицилова киселина, стеаринова киселина, муконова киселина и други; или 2) соли, образувани когато киселинен протон присъства в първоначалното съединение, или се замества с метален йон, например йон на алкален метал, йон на алкалоземен

метал, или алуминиев йон; или се свързва с органична база като етаноламин, диетаноламин, триетаноламин, трометамин, N-метилглюкамин и други. Термините “про-дръг” или “продръг” както се използват тук са взаимозаменяеми и се отнасят до всяко съединение, което отделя активна лекарствена субстанция съгласно формула I или II *in vivo*, когато такъв продръг се прилага на бозайникови индивиди. Продръгс на съединението с формула I или II се получават чрез модифициране на една или повече функционална/и група/и в съединението с формула I или II по такъв начин, че модификациите могат да бъдат разкъсани *in vivo*, за да се отдели първичното съединение. Продръгс включват съединения с формула I или II, където хидрокси, amino, сулфхидрил, карбокси или карбонилната група в съединение с формула I или II е свързана към коя да е група, която може да бъде отцепена *in vivo*, за да се възстанови съответно свободната хидроксилна, amino, или сулфхидрилна група. Примери за продръгс включват, без да се ограничават до естери (например ацетати, диалкиламиноацетати, формиати, фосфати, сулфати и бензоатни производни) и карбамати (например N,N-диметил-амино-карбонил) или хидрокси функционални групи, естерни групи (например етилови естери, морфолиноетанолови естери) на карбоксилни функционални групи, N-ацилни производни (например N-ацетил), N-Манихови бази, Schiff бази и енаминони на amino функционални групи, оксими, ацетали, кетали и енолни естери на кетон и алдехидни функционални групи в съединенията с формула I или II, и други подобни. Виж Bundegaard H., “Design of Prodrugs”, 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

“Защитна група” се отнася до групиране на атоми, които когато са прикачени за реактивната група в молекулата, прикриват, редуцират или предпазват нейната реактивоспособност. Примери за защитни групи могат да бъдат намерени в T.W. Green, P.G. Futs, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley 2nd ed., 1991) и Harrison & Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, (John Wiley & Sons, 1971-1996). Избрани amino защитни групи включват формил, ацетил, трифлуороацетил, бензил, бензилоксикарбонил (CBZ), трет-бутоксикарбонил (Boc),

триметил силил (TMS), 2-триметилсилил-етансулфонил (SES), тритил и субституирани тритилни групи, алилоксикарбонил, 9-флуоренилметил-окси-карбонил (FMOC), нитро-вератрилоксикарбонил (NVOC) и други подобни. Избрани хидроксидни защитни групи включват тези, където хидроксилната група или е ацетилирана или е алкилирана, като бензил, и тритилови етери, както и алкилови етери, тетрахидропиранилови етери, триалкилови етери и алилови етери.

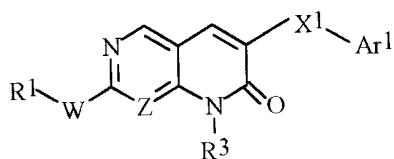
“Третиране” или “лечение” на заболявания включва: (1) профилактика на заболяванията, например предпазване клиничните симптоми на заболяването да не се развият при бозайници, които са изложени или предразположени към заболяването, но още не са показали или проявили симптоми на това заболяване; (2) подтискане на заболяването, например спиране или намаляване на развитието на заболяването или на неговите клинични симптоми; или (3) облекчаване на заболяването, например предизвикване регресия на заболяването или на неговите клинични симптоми.

“Терапевтично ефективно количество” означава количеството от съединението, което при прилагане на бозайници за третиране на заболяването, е достатъчно да предизвика такова лечение на заболяването. “Терапевтично ефективно количество” може да варира в зависимост от съединението, заболяването и неговата тежест, възрастта и теглото на третираните индивиди и т.н.

В случая на описване на структурната формула в настоящето изобретение “N” е означен само с една или две връзки към остатък от структурата, или “O” е означен само с една връзка към остатък от структурата, и средният специалист в областта може да разбере, че в случая на “N” два или един “H”-атоми, съответно, и в случая на “O” един “H” атом е/са налични във формулата, но не са означени от компютърната програма, която е използвана за чертане на структурите, например ISIS програма за чертане. При това –“N” означава “–NH₂”, “-N-“ представлява “-NH-“ и “-O-“ представлява “-OH”.

Независимо че по-широкото описание на изобретението е представено в обобщението на изобретението, някои от специалните обекти са изложени по-долу.

Обект на настоящето изобретение е получаването на съединение с формула I:



Формула I

където R^1 , R^3 , W , Z , X^1 и Ar^1 са както са дефинирани в обобщеното описание на изобретението. За предпочитане W е NR^2 , по-предпочитано е NH .

За предпочитане Z е N .

За предпочитане X^1 е O или CH_2 , по-предпочитано е O .

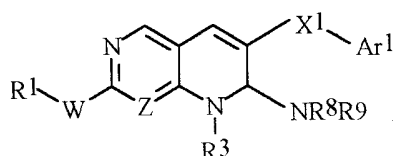
За предпочитане Ar^1 е евентуално субституиран фенил, евентуално субституиран фурил или евентуално субституиран тиенил. Най-предпочитано е Ar^1 евентуално субституиран фенил, по-специално 2-субституиран, 4-субституиран или 2,4-дисубституиран. Още по-предпочитано е Ar^1 да е монохалогено-субституиран фенил (например 2-хлорофенил, 2-флуорофенил или 4-флуорофенил), моноалкилфенил, (например метилфенил), дихалоген-субституиран фенил (например 2,4-дифлуорофенил), диалкилфенил (например 2,4-диметилфетил или 2,6-диметилфенил), 2,4-дисубституиран фенил (например 4-флуоро-2-метилфенил, 2-флуоро-4-метилфенил) или за предпочитане също монохалоген- и моноалкил-субституиран фенил.

За предпочитане R^1 е арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил-субституиран циклоалкил, хетеросубституиран циклоалкил, хетероалкил, хетероциклил или хетероциклилалкил. По-предпочитано R^1 е хетероалкил-субституиран циклоалкил, хетеросубституиран циклоалкил, хетероалкил или хетероциклил. Особено предпочитани примери за хетероалкил R^1 е хидроксиалкил, например (1-хидрокси-2-метил)-проп-2-ил, 1-хидрокси-пентан-2-ил, (S)-2-хидрокси-1,2-диметил-пропил, (R)-2-хидрокси-1,2-диметил-пропил, (S)-2-хидрокси-1-метил-етил, 1-хидроксиметил-циклопентан-1-ил и 2-хидрокси-2-метил-пропил или 1,3-диметил-3-хидрокси-бутил и по-специално 3-хидрокси-1(R)-3-диметил-бутил или 3-хидрокси-1(S)-3-диметил-бутил, или тези радикали от специфичните

примери, които са описани в приложените таблици или специфичните примери. Особено предпочитани примери за хетероциклил R^1 включват тетраhydro-2H-пиран-4-ил, 1-(метилсулфонил)-пиперидин-4-ил и 1,1-диоксидотетраhydro-2H-тиопиран-4-ил или тези радикали от специфичните примери, които са описани в приложените таблици или специфичните примери. Избрани примери за R^1 включват 4-хидроксиетил, тетраhydro-2H-пиран-4-ил, 1-(метилсулфонил)пиперидин-4-ил, циклопентил, (S)-(2-хидрокси-1,2-диметил)пропил, 2,2-диетоксиетил, 2,2-диметокси-етил, 3-хидроксипиридин-2-ил, (S)-(1-хидроксиметил-2-метил)пропил, 4-(2-(N,N-диметиламино)етокси)фенил, бензил, фенил, бутил, додецил, 2-хидроксиетил, 3-метилбутил, 2-метилпропил, (2-хидрокси-1,1-диметил)етил, 2,3-дихидроксипропил, 3-хидроксипропил, хексил, пиридин-2-ил, 2-морфолиноетил, 2-(пиперидин-1-ил)етил, циклохексилметил, 1-(хидроксиметил)бутил, 4-флуорофенил, циклопропилметил, 2-метоксиетил, 3-(N,N-диметиламино)пропил, изопропил, метил, 2-морфолино-2-(пиридин-4-ил)етил, 3-фурилметил, 1-оксидотетраhydro-2H-тиопиран-4-ил, 1,1-диоксидо-тетраhydro-2H-тиопиран-4-ил, 1-фенилпропил, фенетил, 4-(2-хидроксиетил)-фенил, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил, 4-хидроксибутил, 3-морфолинопропил, 3-(2-пирролидинон-1-ил)пропил, 2-ацетамидо-етил, 2-(пиридин-2-ил)етил, пентил, 2-(N,N-диметиламино)етил, 2-(пирролидин-1-ил)етил, 3-(пирролидин-1-ил)пропил, етил, 5-метил-пиридин-2-ил, пропил, метил, циклопропил, (1-хидроксиметил-3-метилтио)пропил, (1-хидроксиметил)-циклопентил, 1,1-диметилпропил, 3-етокси-3-оксо-пропил, 1-(пиперидин-1-ил)-циклохексил)-метил, 3-метоксипропил, циклобутил, 1-(оксо-етоксиметил)-пиперидин-4-ил, 4-метоксициклохексил, 2-циклохексилетил, (2-метилтиазол-5-ил)-метил, имидазо[2,1-b]тиазол-6-илметил, водород, 4-фенилбутил, 2-(4-аминофенил)-етил, пиридин-3-ил, тетраhydro-2H-тиопиран-4-ил и (1-хидроксиметил)бутил, или тези радикали от специфичните примери, които са описани в приложените таблици или в специфичните примери.

За предпочитане R^3 е алкил, арил, циклоалкил или хетероалкил, по-предпочитано алкил или циклоалкил, и още по-предпочитано метил или също пропил или циклопропил.

Друг обект на изобретението се отнася до съединения с формула



Формула II

или техни фармацевтично приемливи соли, където

Z е N или CH;

W е NR^2 ;

X^1 е O, NR^4 , където R^4 е водород или алкил), S или CR^5R^6 , (където R^5 и R^6 са независимо водород или алкил) или $C=O$;

Ar^1 е арил или хетероарил;

R^1 е водород, алкил, халоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкилсубституиран циклоалкил, хетеросубституиран циклоалкил,

хетероалкил, цианоалкил, хетероциклил, хетероциклилалкил, $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (където Y^1 и Y^2 са независимо или отсъстващи или алкиленова група, и R^{11} е

водород, алкил, халоалкил, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или

диалкиламино), (хетероциклилалкилалкил)алкил или (хетероциклил)-(хетероарил)-алкил;

R^2 е водород или алкил;

R^7 е водород или алкил, и

R^8 и R^9 са независимо водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил,

циклоалкилалкил, хетероалкил, алкилсулфонил, арилсулфонил, $-C(O)-R^{81}$ (където R^{81} е алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкокси, арилокси, amino, моно- и ди-алкиламино, ариламино или арил(алкил)амино.

За предпочитане W е NR^2 , още по-предпочитано NH

За предпочитане Z е N.

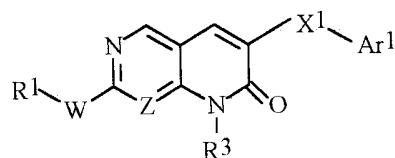
За предпочитане X^1 е О или CH_2 , още по-предпочитано О.

За предпочитане Ag^1 е евентуално субституиран фенил, евентуално субституиран фурил или евентуално субституиран тиенил. По-предпочитано Ag^1 е евентуално субституиран фенил, по-специално 2-субституиран, 4-субституиран или 2,4-дисубституиран. Още по-предпочитано Ag^1 е монохалоген-субституиран фенил (например 2-хлорофенил, 2-флуорофенил или 4-флуорофенил), моноалкилфенил (например 2-метилфенил), дихалоген-субституиран фенил (например 2,4-дифлуорофенил), диалкилфенил (например 2,4-диметилфенил или 2,6-диметилфенил), 2,4-дисубституиран фенил (например 4-флуоро-2-метилфенил, 2-флуоро-4-метилфенил) или за предпочитане също и моноалкил-субституиран фенил.

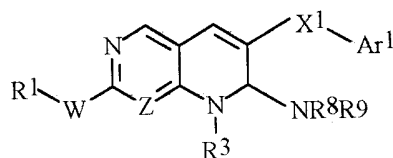
За предпочитане R^1 е арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкилсубституиран циклоалкил, хетеросубституиран циклоалкил, хетероалкил, хетероциклил или хетероциклилалкил. По-предпочитано R^1 е хетероалкилсубституиран циклоалкил, хетеросубституиран циклоалкил, хетероалкил или хетероциклил. Специфични примери на R^1 включват 4-хидроксициклохексил, тетраhydro-2H-пиран-4-ил, 1-(метилсулфонил)пиперидин-4-ил, циклопентил, (S)-(2-хидрокси-1,2-диметил)пропил, 2,2-диетоксиетил, 2,2-диметоксиетил, 3-хидроксипиридин-2-ил, (S)-(1-хидроксиметил-2-метил)пропил, 4-(2-(N,N-диетиламино)етокси)фенил, бензил, фенил, бутил, додецил, 2-хидроксиетил, 3-метилбутил, 2-метилпропил, (2-хидрокси-1,1-диметил)етил, 2,3-дихидроксипропил, 3-хидроксипропил, хексил, пиридин-2-ил, 2-морфолиноетил, 2-(пиперидин-1-ил)етил, циклохексилметил, 1-(хидроксиметил)бутил, 4-флуоро-фенил, циклопропилметил, 2-метоксиетил, 3-(N,N-диметиламино)-пропил, изопропил, метил, 2-морфолино-2-(пиридин-4-ил)етил, 3-фурилметил, 1-оксидо-тетраhydro-2H-тиопиран-4-ил, 1-фенилпропил, 1,1-диоксидотетраhydro-2H-тиопиран-4-ил, фенетил, 4-(2-хидроксиетил)фенил, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)-пропил, 4-хидроксибутил, 3-морфолинопропил, 3-(2-пиролидинон-1-ил)пропил, 2-ацет-амидоетил, 2-(пиридин-2-ил)етил, пентил, 2-(N,N-диметиламино)етил, 2-(пиролидин-1-ил)етил, 3-(пиролидин-1-ил)пропил, етил, 5-метилпиридин-2-ил, пропил, метил,

циклопропил, (1-хидроксиметил-3-метилтио)пропил, (1-хидрокси-метил)-циклопентил, 1,1-диметилпропил, 3-етокси-3-оксо-пропил, (1-пиперидин-1-ил)-циклохексил)метил, 3-метоксипропил, циклобутил, 1-(оксо-етоксиметил)-пиперидин-4-ил, 4-метоксициклохексил, 2-циклохексилетил, (2-метилтиазол-5-ил)-метил, имидазо[2,1-b]тиазол-6-илметил, водород, 4-фенилбутил, 2-(4-аминофенил)-етил, пиридин-3-ил, тетраhydro-2H-тиопиран-4-ил и (1-хидроксиметил)-бутил. Предпочитани R^8 и R^9 са независимо водород, алкилсулфонил или $-C(O)-R^{81}$, където R^{81} е моноалкиламино.

Други предпочитани варианти на настоящето изобретение са както следва: съединение с формула I или II



Формула I



Формула II

или техни фармацевтично приемливи соли, където:

Z е N или CH;

W е NR^2 ;

X^1 е O, NR^4 (където R^4 е водород или алкил), S или CR^5R^6 (където R^5 и R^6 са независимо водород или алкил) или $C=O$;

X^2 е O или NR^7 ;

Ar^1 е арил или хетероарил;

R^2 е водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил,

хетероалкилкарбонил, хетероалкилоксикарбонил или $-R^{21}-R^{22}$, където R^{21} е алкилен или $-C(=O)-$ и R^{22} е алкил или алкокси;

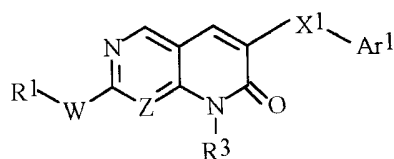
R^1 е водород, алкил, халоалкил, арил, аралкил, хетероарил, хетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкилсубституиран циклоалкил, хетеросубституиран циклоалкил, хетероалкил, цианоалкил, хетероциклил, хетероциклилалкил, R^{12} -SO₂-хетероциклоамино (където R^{12} е халоалкил, арил, аралкил, хетероарил или хетероаралкил), Y^1 -C(O)- Y^2 - R^{11} (където Y^1 и Y^2 са независимо или отсъстващи или алкиленова група и R^{11} е водород, алкил, халоалкил, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), (хетероциклил)(циклоалкил)-алкил или (хетероциклил)(хетероарил)алкил;

R^3 е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, халоалкил, хетероалкил, цианоалкил, алкилен-C(O)- R^{31} (където R^{31} е водород, алкил, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), amino, моноалкиламино, диалкиламино или NR^{32} - Y^3 - R^{33} (където Y^3 е -C(O), -C(O)O, -C(O)NR³⁴, S(O)₂, или S(O)₂NR³⁵; R^{32} , R^{34} и R^{35} са независимо водород или алкил; и R^{33} е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил или евентуално субституиран фенил) или ацил;

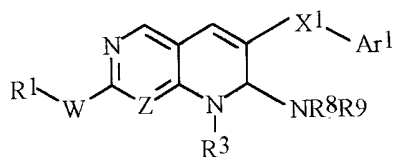
R^7 е водород или алкил, и

R^8 и R^9 са независимо водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкилсулфонил, арилсулфонил, -C(O)- R^{81} (където R^{81} е алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкокси, ацилокси, amino, моно- и ди-алкиламино, ариламино, или арил(алкил)амино или R^8 и R^9 заедно образуват =CR⁸²R⁸³ (където R^{82} и R^{83} са независимо водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или евентуално субституиран фенил); или техните фармацевтично приемливи соли.

(ii) съединението както е описано в точка (i) с формула I или II



Формула I



Формула II

или неговите фармацевтично приемливи соли,

където Z е N или CH;

W е NR²;

X¹ е O, NR⁴ (където R⁴ е водород или алкил), S или CR⁵R⁶ (където R⁵ и R⁶

независимо са водород;

X² е O;

Arg¹ е арил;

R² е водород, алкил, ацил;

R¹ е водород, алкил, арил, аралкил, хетероарил, хетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкилсубституиран циклоалкил, хетеросубституиран циклоалкил, хетероалкил, хетероцикл, хетероциклалкил, R¹²-SO₂-хетероциклоамино (където R¹² е халоалкил, арил, аралкил, хетероарил), Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (където Y¹ и Y² са независимо или отсъстващи или алкиленова група и R¹¹ е алкокси), (хетероцикл)(циклоалкил)алкил или (хетероцикл)(хетероарил)алкил);

R³ е алкил, циклоалкил, арил, amino, моноалкиламино, диалкиламино; и

R⁸ и R⁹ са независимо водород, алкилсулфонил, -C(O)-R⁸¹ (където R⁸¹ е моноалкиламино; или техните фармацевтично приемливи соли.

(iii) съединението както е описано в точка (i): където

Z е N или CH;

W е NR² или O;

X¹ е O, NR⁴ (където R⁴ е водород или алкил), S или CR⁵R⁶ (където R⁵ и R⁶ са независимо водород или алкил) или C=O;

X² е O или NR⁷

Arg¹ е арил или хетероарил;

R² е водород или алкил;

R^1 е водород, алкил, халоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкилсубституиран циклоалкил, хетеросубституиран циклоалкил, хетероалкил, цианоалкил, хетероциклил, хетероциклилалкил, $Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (където Y^1 и Y^2 са независимо или отсъстващи или алкиленова група и R^{11} е водород, алкил, халоалкил, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино, или диалкиламино), (хетероциклил)(циклоалкил)алкил или (хетероциклил)(хетероарил)-алкил;

R^3 е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, халоалкил, хетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$ (където R^{31} е водород, алкил, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), amino, моно-алкиламино, диалкиламино или $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (където Y^3 е $C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$, $S(O)NR^{35}$, R^{32} , R^{34} и R^{35} са независимо водород, или алкил; и R^{33} е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил или евентуално субституиран фенил) или ацил;

R^7 е водород или алкил; и

R^8 и R^9 са независимо водород, алкил, арил, аралкил, циклолакил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкилсулфонил, арилсулфонил, $-C(O)-R^{81}$ (където R^{81} е алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкокси, арилокси, amino, моно- и ди-алкиламино, ариламино или арил(алкил)амино или R^8 и R^9 заедно образуват $=CR^{82}R^{83}$ (където R^{82} и R^{83} независимо са водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или евентуално субституиран фенил).

(iv) съединението както е описано в точка (ii), където Ar^1 не е арил, а хетероарил.

(v) съединението както е описано в точка (iii) с формула I, където:

Z е N;

W е NR^2 ;

X^1 е O, S или CR^5R^6 (където R^5 и R^6 независимо са водород;

X^2 е O;

Ar^1 е арил;

R^2 е водород или алкил;

R^1 е водород, алкил, арил, аракил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкилсубституиран циклоалкил, хетеросубституиран циклолакил, хетероалкил, хетероциклил, хетероциклилалкил, $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (където Y^1 и Y^2 независимо са или отсъстващи или алкиленова група и R^{11} е алкокси, (хетероциклил)(циклоалкил)алкил или (хетероциклил)(хетероарил)алкил;

R^3 е алкил, циклоалкил или арил.

(vi) съединението както е описано в коя да е от точките от (i) до (v) с формула I или формула II, за предпочитане формула I.

(vii) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (vi), където Z е N.

(viii) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (vii), където W е NH.

(ix) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (viii), където Ar^1 е евентуално субституиран фенил.

(x) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (ix), където X^1 е O или CH_2 .

(xi) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (x), където X^1 е O.

(xii) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (x), където R^1 е арил, аралкил, циклоалкил, циклолакилалкил, хетероалкилсубституиран циклоалкил, хетеросубституиран циклоалкил, хетероалкил, хетероциклил или хетероциклилалкил.

(xiii) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (xii), където R^1 е хетероалкилсубституиран циклолакил, хетеросубституиран циклоалкил, хетероалкил или хетероциклил.

(xiv) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (xiii), където R^1 е хетероциклил.

(xv) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (xiii), където R^1 е хетероалкил.

(xvi) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (xv), където R^1 е хидроксиалкил.

(xvii) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (xvi), където Ar^1 е 2-субституиран фенил, 4-субституиран фенил или 2,4-дисубституиран фенил.

(xviii) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (xvii), където Ar^1 е 2-хлорофенил, 2-флуорофенил, 2-метилфенил, 4-флуоро-2-метилфенил или 2,4-дифлуорофенил.

(xix) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (xviii), където X^2 е O.

(xx) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (xviii), където X^2 е NR^7 .

(xxi) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (xx), където R^3 е метил, етил, пропил, циклопропил, amino, диметиламино, метил-изобутиламино, пропиламино, халоген субституиран фенил, например флуорофенил, за предпочитане метил, пропил или циклопропил, най-предпочитано метил.

(xxii) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (xxi), с формула II, където R^8 е водород и R^9 е алкил, алкилсулфонил или $-C(O)-R^{81}$ (където R^{81} е алкил, алкокси, арилокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), за предпочитане R^9 е водород, алкилсулфонил, $-C(O)-R^{81}$ е моноалкиламино.

(xxiii) съединението както е описано в точка (xxi), където Ar^1 е 2,4-дифлуоро-фенил и R^1 е тетраhydro-2H-пиран-4-ил, например 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(тетраhydro-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он.

(xxiv) съединението както е описано в точка (xxi), където Ar^1 е 2,4-дифлуоро-фенил и R^1 е тетраhydro-2H-пиран-4-ил, например 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-пропил-2-(тетраhydro-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он.

(xxv) съединението както е описано в точка (xxi), където Ar^1 е 2,4-дифлуоро-фенил и R^1 е тетраhydro-2H-пиран-4-ил, например 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-циклопропил-2-(тетраhydro-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он.

(xxvi) съединението както е описано в точка (xxi), където Ar^1 е 2,4-дифлуорофенил и R^1 е 1,3-диметил-3-хидрокси-метил, например 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-(3-хидрокси-1,3-диметил-бутиламино)-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он.

(ххvii) съединението както е описано в коя да е точка от (i) до (ххvi), което е 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-(3-хидрокси-1(S),3-диметил-бутиламино)-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он.

(ххviii) съединението както е описано в точка (ххvi), което е 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2(3-хидрокси-1(R),3-диметил-бутиламино)-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-он.

(ххix) съединението както е описано в точка (i) или (ii) с формула I, където R^2 е ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, хетероалкилкарбонил, хетероалкилоксикарбонил или $-R^{21}R^{21}$, където R^{21} е алкилен или $-C(=O)-$ и R^{22} е алкил или алкокси.

(ххx) съединението както е описано в точка (ххix), където R^1 е хетероалкил или хетероциклил.

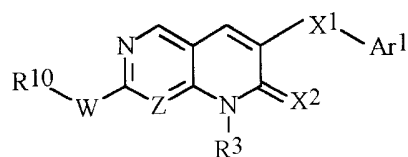
(ххxi) съединението както е описано в точка (ххx), където R^1 е хетероциклил.

(ххxii) съединението както е описано в коя да е точка от (ххix) до (ххxi), където X^1 е O, X^2 е O и R^3 е метил.

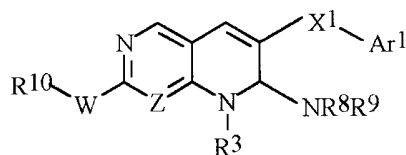
(ххxiii) съединението както е описано в коя да е точка от (ххx) до (ххxii), където R^2 е ацил.

(ххxiv) съединението както е описано в коя да е точка от (ххix) до (ххxiii), където Ar^1 е 2,4-дифлуоро-фенил, R^1 е тетраhydro-2Н-пиран-4-ил и R^2 е ацетил.

(ххxv) Съединение с формула I' или II':



Формула I'



Формула II'

където

Z е N или CH;

W е S, S(O), S(O)₂ или O;

X¹ е O, NR⁴ (където R⁴ е водород или алкил)

X² е O или NR⁷;

Ar¹ е алкил или хетероалкил;

R¹⁰ е алкил, арил, аралкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, или R¹⁰W заедно образуват напускаща група или хидроксид;

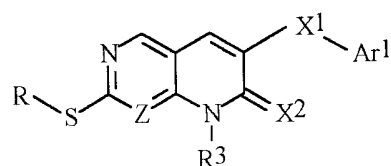
R³ е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, халоалкил, хетероалкил, цианоалкил, алкилен, -C(O)-R³¹ (където R³¹ е водород, алкил, хидроксид, алкокси, амино, моноалкиламино или диалкиламино), амино, моноалкиламино, диалкиламино или NR³²-Y³-R³³ (където Y³ е -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ или S(O)₂NR³⁵; R³⁴ и R³⁵ независимо са водород или алкил; и R³³ и водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил или евентуално субституиран фенил) или ацил;

R⁷ е водород или алкил; и

R⁸ и R⁹ независимо са водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкилсулфонил, арилсулфонил, -C(O)-R⁸¹ (където R⁸¹ е алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкокси, арилокси, амино, моно- и диалкиламино, ариламино или арил(алкил)амино), или R⁸ и R⁹ заедно образуват =CR⁸²R⁸³ (където R⁸² и R⁸³ независимо са водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или евентуално субституиран фенил).

(xxxvi) Състав, който съдържа фармацевтично приемливо помощно вещество, и по желание едно или повече съединения, както се описани в (i) до (xxxiv), или техните фармацевтично приемливи соли.

(xxxvii) Метод за получаване на съединение с формула:



където

Z е N или CH;

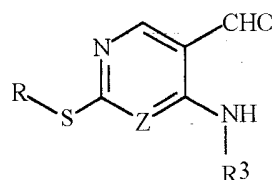
X^1 е O, NR^4 (където R^4 е водород или алкил), S, CR^5R^6 (където R^5 и R^6 независимо са водород или алкил), или $C=O$;

X^2 е O;

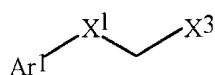
Ar^1 е арил или хетероарил;

R е алкил или арил;

R^3 е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, халоалкил, хетероалкил, цианоалкил, ацил, алкилен- $C(O)-R^{31}$ (където R^{31} е водород, алкил, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), amino, моноалкиламино, диалкиламино или $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (Y^3 е $C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ или $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} и R^{35} независимо са водород или алкил, и R^{33} е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил или евентуално субституиран фенил); като споменатият метод са състои от следните стадии: алдехид с формула:



реагира с арилно съединение с формула:

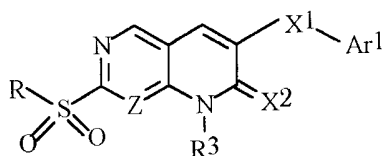


където X^3 е $-C(=O)-OR'$ и R' е алкил, при условия, достатъчни, за да се получи споменатото сулфидно съединение.

(xxxviii) Методът, както е описан в (xxxvii), където Z, X^1 , Ar^1 , или R^3 е както е описан в точки от (i) до (xxxiv).

(xxxix) Методът, както е описан в (xxxviii), при което R^3 е водород.

(xxxx) Методът, както е описан в точките от (xxxvii) до (xxxix) по-нататък се състои в получаването на сулфонилно съединение с формулата:

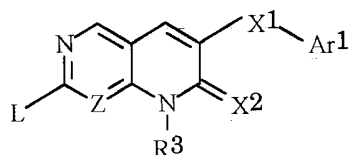


където: R, Z, R³, X¹, X² и Ar¹ са както се описани в коя да е точка от (xxxvii) до (xxxix), характеризиращ се с това, че споменатото сулфидно съединение се подлага на условия на оксидиране до получаването на сулфонилно съединение.

(xxxxi) Методът, както е описан в точките от (xxxx), където споменатите условия на оксидиране включват MCPBA, OXONE®, перйодат или рениев пероксид.

(xxxxii) Метод за получаване на съединение с формула I, както е описано в точките от (i) до (xxxiv), състоящ се от стадите:

съединение с формула IV:



където Z, R³, X¹, X² и Ar¹ са както са описани в коя да е точка от (i) до (xxxiv); и L е напускаща група, реагира с амин R¹R²NH, където R¹ и R² имат същите значения, както R¹ и R² в коя да е точка от (i) до (xxxiv) при условия на нуклеофилно заместване.

(xxxxiii) Методът съгласно точка (xxxxii), където L е групата RS(O)_n-, където R е алкилна или фенилна група и n е цяло число от 0 до 2.

(xxxxiv) Съединение, както е описано в коя да е точка от (i) до (xxxiv), което се получава чрез метод, както е описан в (xxxxii).

(xxxxv) Съединение, както е описано в (xxxv), което е получено чрез метода, описан от (xxxvii) до (xxxx).

(xxxxvi) Използване на съединение, както е описано в коя да е точка от (i) до (xxxiv) или (xxxxiv) за получаване на лекарствено средство за лечение на заболявания, предизвикани чрез p38, по-специално, където споменатото чрез p38 предизвикано заболяване е артрит, болест на Crohn, синдром на възпалени черва, респираторен дистрес синдром при възрастни, или хронично обструктивно

пулмонарно заболяване, или споменатото заболяване, което се предизвиква от р38, е болест на Алцхаймер.

(xxxxvii) Метод за лечение на заболявания, които се медираат чрез р38, по-специално когато споменатото заболяване, предизвикано от р38 е артрит, болест на Crohns, синдром на възпалени черва, респираторен дистрес синдром при възрастни, или хронично обструктивно пулмонарно заболяване, или където споменатото заболяване, което се предизвиква чрез р38, е болест на Алцхаймер, който метод се характеризира с това, че на пациентите, които се нуждаят от такова лечение, се прилага ефективно количество от съединението, както е описано в коя да е точка от (i) до (xxxiv) или (xxxxiv).

Съединенията от настоящето изобретение могат да съществуват в неразтворими форми, както и като солватирани форми, включително и хидратни форми. По принцип солватните форми, включително и хидратните форми са еквивалентни на несолватирани форми и влизат в обхвата на защита на настоящето изобретение. Освен описаните по-горе съединения, съединенията от настоящето изобретение включват всички тавтомерни форми. Също така настоящето изобретение включва всички фармацевтично приемливи соли на тези съединения заедно с продръг формите на съединенията и всички стереоизомерни форми в чиста хирална форма или рацемични смеси или под формата на други смеси.

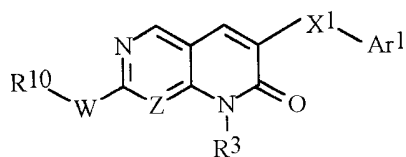
Съединенията с формула I и II са способни да образуват и други форми на фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли. Всички тези форми влизат в обхвата на защита на настоящето изобретение.

Фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли на съединенията с формула I и II включват соли, образувани от неорганични киселини като хлороводородна, азотна, фосфорна, сярна, бромоводородна, йодоводородна, фосфориста и други, както и солите, производни на органични киселини като алифатни моно- и дикарбоксилни киселини, фенил-субституирани алканови киселини, хидрокси алканови киселини, алкандионови киселини, ароматни киселини, алифатни и ароматни сулфонови киселини и други. Такива соли

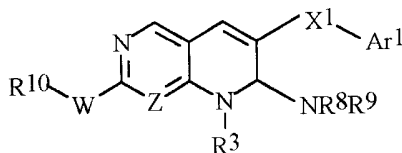
включват сулфати, пиросулфати, бисулфати, сулфити, бисулфити, нитрати, фосфати, монохидрогенфосфати, дихидрогенфосфати, метафосфати, пирофосфати, хлориди, бромиди, йодиди, ацетати, пропионати, каприлати, изобутирати, оксалати, малонати, сукцинати, зуберати, себацати, фумарати, малеати, манделати, бензоати, хлоробензоати, метилбеензоати, динитробензоати, фталати, бензенсулфонати, толуенсулфонати, фенилацетати, цитрати, лактати, малеати, тартарати, метансулфонати, и други подобни. Също се включват и соли на аминокиселини като аргинин и подобни, и глюконати, галактуронати (виж например Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts"; *J. of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19).

Присъединителните с киселина соли на базичните съединения могат да се получат чрез реакцията на формата на свободната основа с достатъчно количество от желаната киселина, за да се получи солта по известен метод. Формата на свободната основа може да се регенерира чрез реакция на солта с основа и изолиране на свободната база по познат метод. Формата на свободната база се различава от съответните форми на нейните соли по някои физични свойства като разтворимост в полярни разтворители, но от друга страна солите са еквивалентни на техните съответни свободни бази във връзка с целите на настоящето изобретение.

Друг предмет на изобретението се отнася до междинни продукти с формула I' и II', които се използват за получаване на съединенията с формула I и II.



Формула I'



Формула II'

където Z е N или CH;

W е S, S(O), S(O)₂ или O;

X¹ е O, NR⁴ (където R⁴ е водород или алкил), S, или CR⁵R⁶ (където R⁵ и R⁶ независимо са водород или алкил) или C=O;

X² е O или NR⁷

Ar¹ е арил или хетероарил;

R¹⁰ е алкил, арил, аралкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, или R¹⁰W заедно образуват напускаща група или хидроксид;

R³ е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, халоалкил, хетероалкил, цианоалкил, алкилен-C(O)-R³¹ (където R³¹ е водород, алкил, хидроксид, алкокси, amino, моноалкиламнино или диалкиламнино), amino, моноалкиламнино, диалкиламнино или NR³²-Y³-R³³ (където Y³ е -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂, или S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ и R³⁵ независимо са водород или алкил; и R³³ е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил или евентуално субституиран фенил), или ацил;

R⁷ е водород или алкил; и

R⁸ и R⁹ независимо са водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкилсулфонил, арилсулфонил, -C(O)-R⁸¹ (където R⁸¹ е алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкокси, арилокси, amino, моно- и ди-алкиламнино, ариламнино или арил(алкил)амино, или R⁸ и R⁹ заедно образуват =CR⁸²R⁸³ (където R⁸² и R⁸³ независимо са водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, или евентуално субституиран фенил).

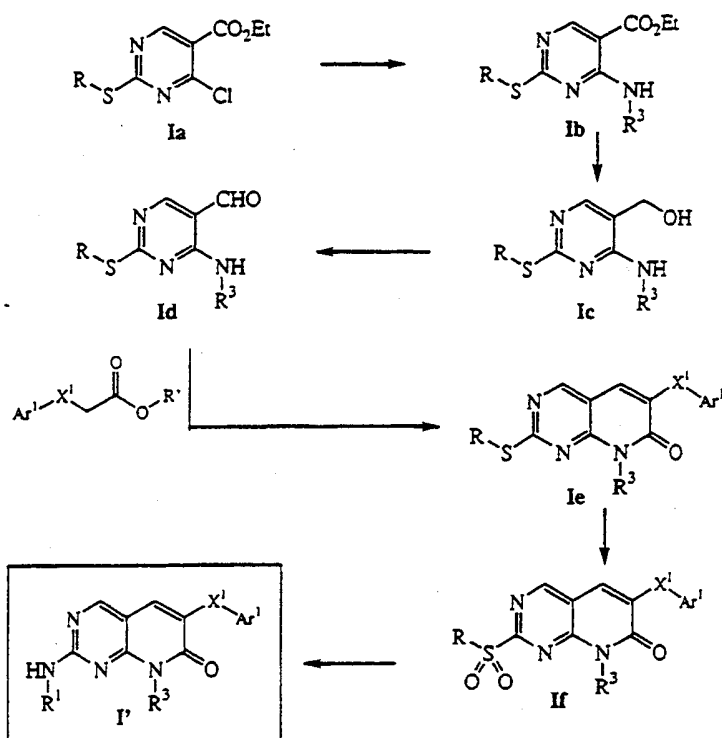
Съединенията с формула I' и II'', където W е O могат да се получат както е показано в следващите схеми 1 до 4, чрез хидролизиране на прекурсорни сулфони, като If, 2e, IIIg в кипяща на обратен хладник водна оцетна киселина или воден хидроксид, до получаване на хидроксилно съединение (например съединение I' и II'', където R¹⁰W е хидроксид). Полученото хидроксилно съединение може да се алкилира с R¹⁰L, където L е напускаща група, и се получават съединения с формула I' и II'', където W е O и R¹⁰ има описаните значения. Алтернативно сулфоновата група в прекурсорния сулфон може директно да се замести с алкохол R¹⁰-OH, както е

описано в патент WO 96/33798 и да се получат съединения с формула I и II, където W е O и R¹⁰ е както е посочено по-горе. Съединенията с формула I' и II'', където R¹⁰W образува напускаща група като халоген, и може да се получи чрез обработване на прекурсорното съединение, където R¹⁰W е хидроксид, с халогениращ агент като фосфорен оксихлорид или фосфорен оксибромид. Съединенията с формула I' и II'', където R¹⁰W образува напускаща група като ацетокси, тозилокси и други; и може да се получи чрез обработване на прекурсорното съединение, където R¹⁰W е хидроксид, съответно с ацетиращ или сулфониращ агент.

Съединенията от настоящето изобретение могат да се получат чрез различни методи. Съгласно един аспект от настоящето изобретение метод за получаване на съединения с формула I, където Z е N, е показан на схема 1 по-долу.

Най-добре би трябвало да се възприема, че макар схемата да показва често точните структури, методите от настоящето изобретение могат да се прилагат широко за аналогични съединения с формула I или II, дадените подходящи виждания за защита и депротекция на реактивни функционални групи чрез стандартни методи, известни от нивото на техниката на органичната химия. Например хидроксилните групи, за да предотвратят нежелани странични реакции, понякога се нуждаят да бъдат превърнати в етери или естери, по време на химичните реакции на други места в молекулата. Защитната хидроксилна група тогава се отделя за да се получи свободна хидроксилна група. По подобен начин аминоксидните групи могат да бъдат получени, за да бъдат защитени от нежелани странични реакции. Типични защитни групи и методи за закачването и отцепването им са описани подробно в цитираните литературни източници, като T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3th editio, John Wiley & Sons, New York, 1999, and Harrison and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methodes*, Vols. 1-8, (John Wilet & Sons, 1971-1996).

СХЕМА 1



При третиране на съединение с формула Ia с първичен амин (R^3-NH_2) се получава съединение с формула Ib. Тази реакция най-подходящо се провежда в разтворител, който е инертен при условията на реакцията, за предпочитане халогениран алифатен въглерод, по-специално дихлорометан, евентуално халогениран ароматен въглеродород или етер с отворена верига или цикличен етер като тетраhydroфуран, формамид или нисш алканол. Най-подходящо реакцията се провежда при около $-20^\circ C$ до около $120^\circ C$.

Редукцията на съединение с формула Ib води до получаване на алкохол с формула Ic. Тази реакция типично се провежда като се използва литиево алуминиев хидрид по метод, добре известен от нивото на техниката, (например в разтворител, който е инертен при условията на реакцията, за предпочитане етер с отворена верига или цикличен етер, по-специално тетраhydroфуран при около $-20^\circ C$ до около $70^\circ C$, за предпочитане от около $0^\circ C$ до около стайна температура).

При окисляване на алкохол с формула Ic се получава карбоксалдехид с формула Id. Окисляването типично се провежда с магнезиев диоксид, макар че много други методи могат да бъдат използвани (виж например *Advanced Organic Chemistry*, 4th Ed., March, John Wiley & Sons, New York (1992)). В зависимост от използвания окислителен агент реакцията се провежда удобно в разтворител, който е инертен при специфичните условия на окисляване, за предпочитане халогениран алифатен въглеводород, по-специално дихлорометан, или евентуално халогениран ароматен въглеводород. Подходящо е окисляването да се провежда при около 0°C до около 60°C.

При реакция на карбоксиалдехид с формула Id с естер $Ar^1-X^1CH_2-COR'$ (където R' е алкилна група, и Ar^1 и X^1 са както са дефинирани по-горе), в присъствието на основа, се получава съединение с формула Ie. Всяка основа, която е относително ненуклеофилна, може да бъде използвана, включително карбонати, като калиев карбонат, литиев карбонат и натриев карбонат; бикарбонати като калиев бикарбонат, литиев бикарбонат и натриев бикарбонат; амини като вторични и третични амини; и амини, свързани със смола като 1,3,4,6,7,8-хексахидро-2Н-пиримидо[1,2-а]пиримидин. Най-удобно реакцията се провежда в разтворител като диметил формаид, N-субституиран пиролидинон, по-специално 1-метил-2-пиролидинон и при температура от около 25°C до около 150°C.

Окисляването на Ie с окислителен агент, например перкиселина като 3-хлоропербензоена киселина (например MCPBA) или Oxone® води до получаване на сулфон (If), който може да се превърне в множество желани съединения. Типично окисляването на Ie се провежда в разтворител, който е инертен при условията на окисляването. Например когато се използва MCPBA като окислителен агент разтворителят за предпочитане е халогениран алифатен въглеводород, по-специално хлороформ. Когато се използва Oxone® като окислителен агент разтворителят за предпочитане е метанол, воден етанол или воден тетраhydroфуран. Температурата на реакцията зависи от използвания разтворител. За органичен разтворител реакционната температура обикновено е от около -20°C

до около 50°C, за предпочитане около 0°C до стайна температура. Алтернативно окисляването може да се осъществи при каталитични условия с реактиви като рений/пероксид база (виж "Oxidation of Sulfoxides by Hydrogen Peroxide, Catalyzed by Methyltrioxorhenium(VII)", Lahti, David W.; Espenson, James H. Inorg. Chem. (2000) 39 (10) 2164-2167; "Rhenium oxo complexes in catalytic oxidations, Catal. Today (2000) 55(4), 3170363,; "A Simple and Efficient Method for the Preparation of Pyridine N-Oxides", Coperet Christophe] Adolfsson Hans; Khuong Tinh-Alfredo V.; Yudin Andrei K., Sharpless K. Barry., J.Org. Chem.,(1998) 63(5) 1740-1741).

При реакция на съединение If с амин (R^1-NH_2) се получава съединението с формула I' (например съединения I, където W е NH). Следващо окисление на I' води до получаване на съединения с формула I, където W е NR^2 , където R^2 е алкил.

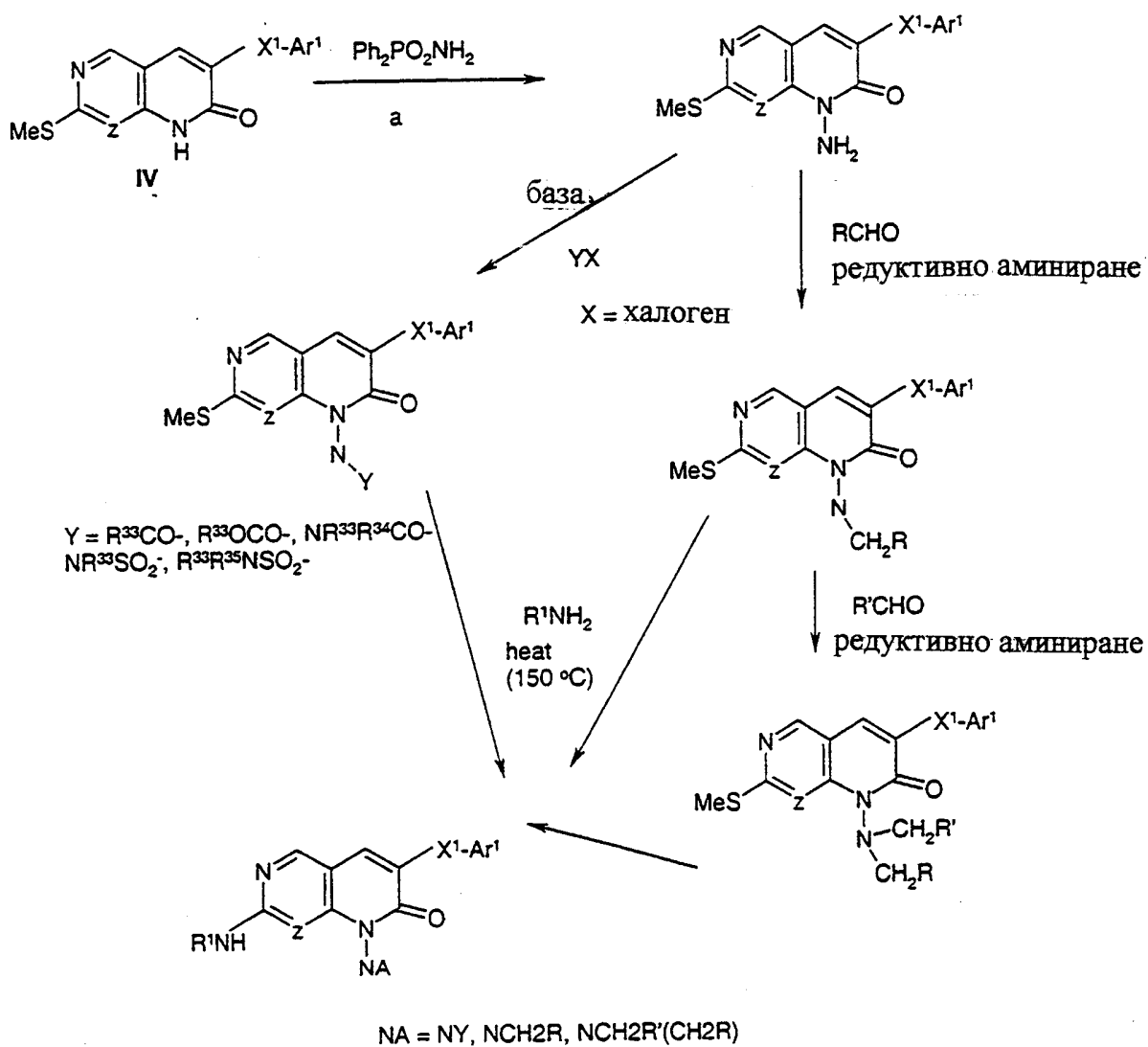
Реакцията може да се осъществи в присъствие или отсъствие на разтворител.

Подходящо е реакцията да се осъществи при температура от около 0°C до около 20°C, по-предпочитано е около стайна температура до около 150°C. Алтернативно в някои случаи вместо да се използва сулфон If, може сулфидът Ie или съответният сулфоксид да реагира директно с амин (R^1-NH_2) до получаване на съединенията с формула I'.

В съответствие с това, съгласно изобретението се предлага метод за получаване на съединения с формула I, чрез обработване на съединение с обща формула Ie, If или съответния сулфоксид с амин (R^1-NH_2) и евентуално да реагира полученият продукт с R^2-L , където R^2 е алкил и L е напускаща група.

Съединенията с формула I, където R^3 е amino, моноалкиламино, диалкиламино или $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ могат да се получат както е показано на схема 2, от съответния 2-алкилтио-8-амино-[2,3-d]пиридопиримидин-7(8H)-он (IV, Z=N) или 7-алкилтио-1-амино-1,6-нафтиридин-2-он (IV, Z=CH), показано на схема 2 чрез аминиране с O-дифенилфосфинхидроксиламин.

СХЕМА 2

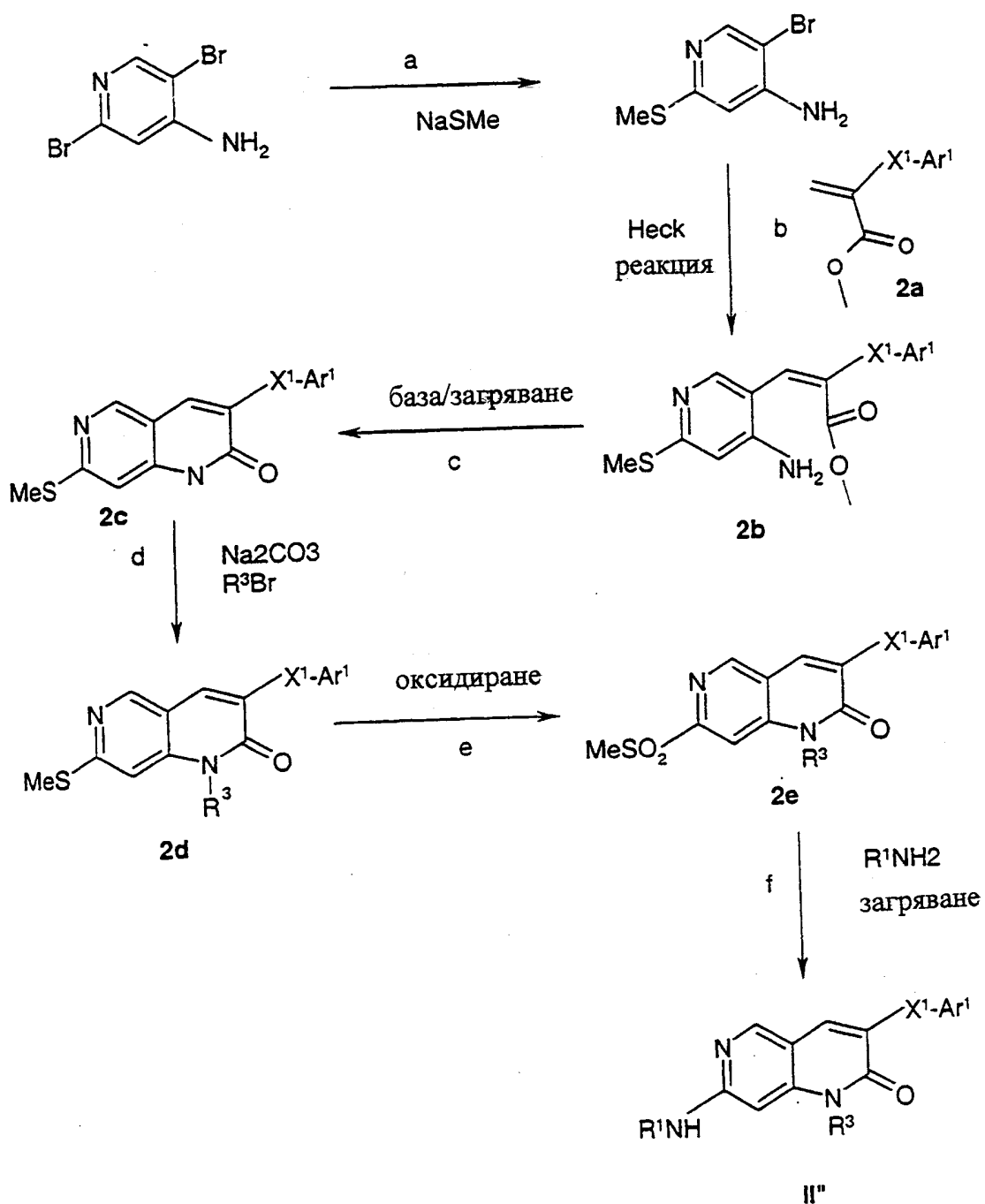


а. Аминирацият реактив (О-дифенилфосфинхидроксиламин) се получава съгласно метод, описан в литературата (Colvin, E.W.; Kirby G.W.; Wilson. A.C. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 3835) За неговото използване виж: Klotzner W.; Stadlwieser, J.; Raneburger, J.Org. Synth. 1986, 64, 96-103.

Заместване на сулфида (или съответния сулфоксид или сулфон с амин R^1-NH_2 , както първоначално е описано за съединение 1e в схема 1, води до получаване на съединения с формула I (съединения с формула I, където Z е CH и R^2 е H). Реакцията на получения продукт с R^2-L , където R^2 е алкил, и L е напускаща група, дава съединения с формула I, където R^2 е алкил.

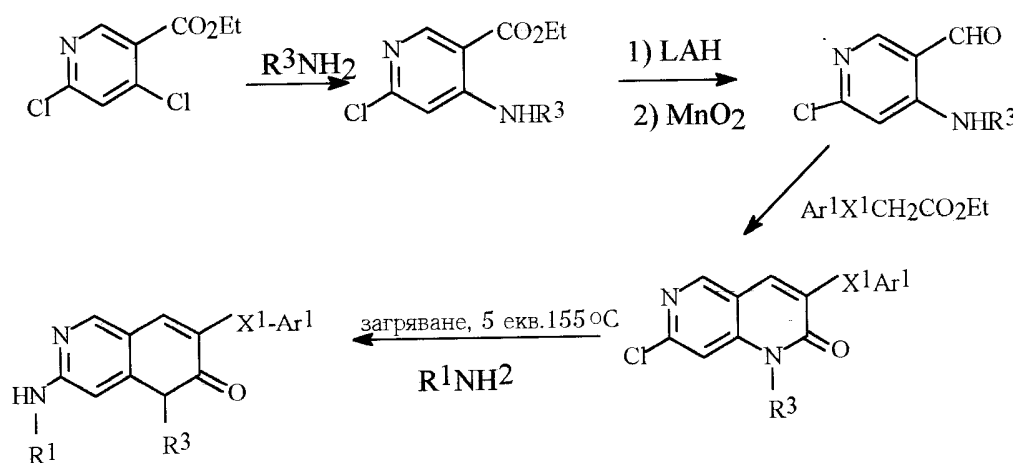
Съединенията с формула I, където Z е CH могат да се получат както е показано на

СХЕМА 3.



Третира се 4-амино-3,6-дихлоро-пиридин (Den Hertog et al., Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 64, 85-100 (1945) с натриев метил тиолат и се получава 4-амино-3-бромо-6-метилтио-пиридин (стадий а, Windscheif P.; Voegtle F.; Synthesis, 87-92 (1994). Метилтиопиридин се свързва чрез реакция на Heck при катализатор паладий (например паладиев ацетат) в присъствието на основа (например калиев ацетат или трибутиламин) с виниловия естер на 2а и се получава съединение с формула 2б (Dong Y.; Busacca C.A.; *J.Org. Chem.*, 62, 6464-65 (1997)). Сключването на пръстен при алкални условия дава 1,6-нафтиридон с формула 2с. Алкилирането на 2с с алкил халид (или всеки друг алкилиращ агент R^3-X , където X е напускаща група) води до получаване на 1-алкилиран нафтиридон с формула 2d. Оксидиране на съединение 2d и заместване на сулфона с амин R^1NH_2 , както предварително е описано за съединение 1е в схема 1, води до получаване на съединения с формула I' (съединения с формула I, където Z е CH и R^2 е H). Полученият продукт реагира с R^2-L , където R^2 е алкил, и L е напускаща група, дава съединения с формула I, където R^2 е алкил. Алтернативен начин на синтез е показан на схема 3А.

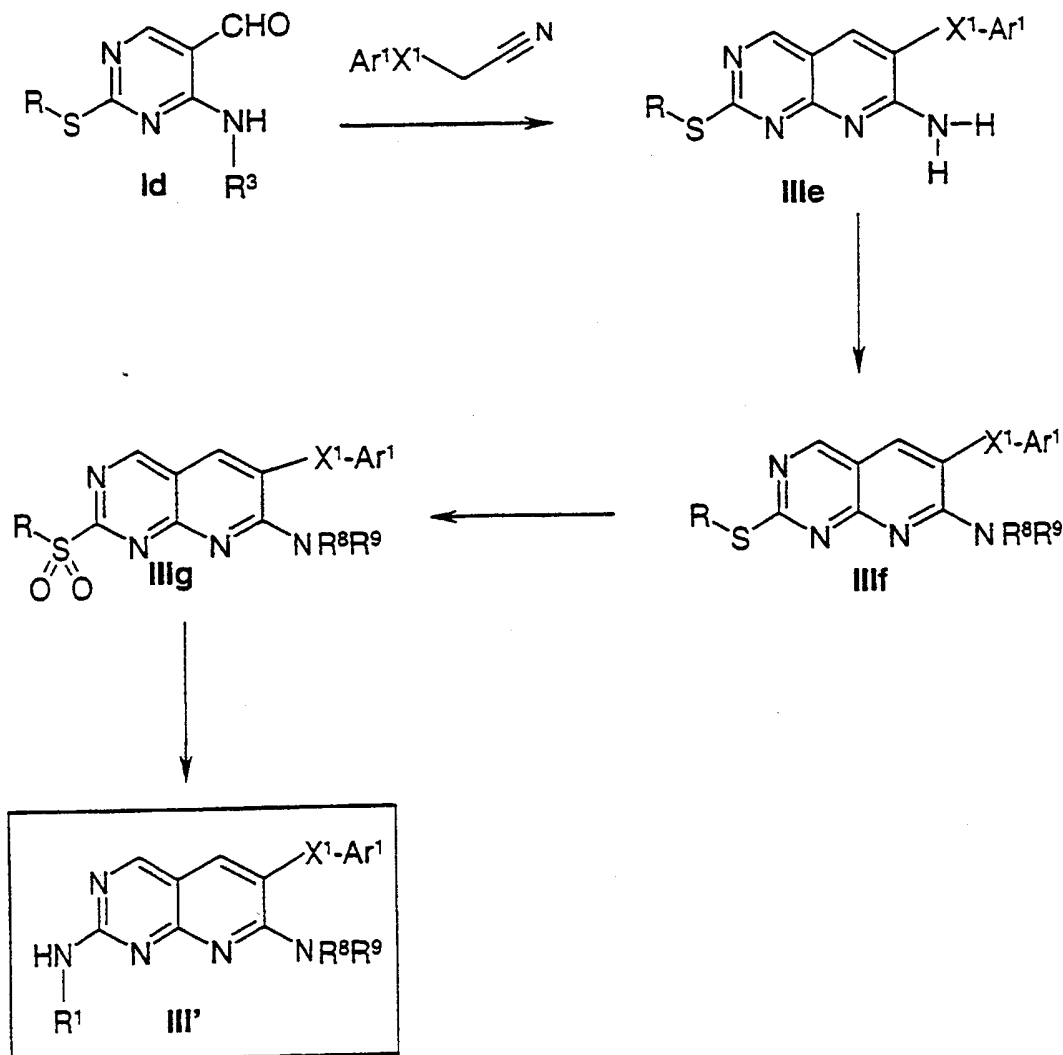
СХЕМА 3А



Пример за този начин на синтез е описан в пример 88.

Съединенията с формула II могат да се получат както е показано на схема 4.

CXEMA 4



Реакцията на карбоксалдехид с формула Id (R^3 е H) с нитрил, $Ar^1-X^1CH_2-CN$ (където Ar^1 и X^1 имат значенията, дефинирани по-горе), в присъствието на основа при условия, подобни на тези, описани за превръщането на Id до Ie в схема 1, води до получаване на съединение с формула IIIe. Съединенията с формула IIIe могат след това да се алкилират, ацилират или сулфонират с алкилиращи агенти, ацил халиди, изоцианати, анхидриди и сулфонил халиди до получаване на съединения с формула IIIf, където R^8 и R^9 са както са описани в същността на изобретението. Следващо окисляване на IIIf и заместване на сулфона с амин R^1NH_2 , както предварително е описан за съединение Ie в схема 1, и се получават съединения с

формула III'. Следваща реакция на получения продукт с R^2-L , където R^2 е алкил, и L е напускаща група, води до получаване на съединения с формула II, където R^2 е алкил.

За специалиста от областта на техниката е ясно, че някои модификации в горепосочените схеми могат да бъдат очаквани, и те също влизат в обхвата на защита на настоящето изобретение. Например някои стадии могат да включват използването на защитни групи за функционалните групи, които не са съвместими с някои особени условия на реакцията.

Съединенията с формула I и II и фармацевтично приемливите соли на основните съединения с формула I и II с киселини могат да се използват като лекарствени средства, например под форма на фармацевтични състави. Фармацевтичните състави могат да бъдат за ентерално приложение, например орално под форма на таблетки, обвити таблетки, драже, твърди и меки желатинови капсули, разтвори, емулсии или суспензии; назално, например под форма на назален спрей, или ректално, под форма на супозитории. Също така те могат да бъдат прилагани и парентерално, например под форма на инжекционни разтвори.

Съединенията с формула I и II и техните гореспоменати фармацевтично приемливи соли могат да бъдат обработвани с фармацевтично инертни, органични или неорганични носители за получаване на фармацевтични състави. Като носители за таблетки, обвити таблетки, дражета и твърди желатинови капсули могат да се използват лактоза, царевично нишесте или негови производни, талк, стеаринова киселина или нейни соли и други подобни. Подходящи носители за меки желатинови капсули са например растителни масла, восъци, мазнини, полу твърди и течни полиоли и други подобни. В зависимост от природата на активната съставка обикновено не се изискват помощни вещества за меки желатинови капсули. Подходящи носители за получаване на разтвори и сиропи са например вода, полиоли, захароза, инвертна захар, глюкоза и други подобни. Подходящи носители за супозитории са например природни или втвърдени масла, восъци, полутечни или течни полиоли и други подобни.

Фармацевтичните състави също могат да съдържат консерванти, солубилизатори, стабилизатори, умокрящи агенти, емулгатори, подсладители, оцветители, ароматизиращи вещества, соли за променяне на осмотичното налягане, буфери, маскиращи вещества или антиоксиданти. Те също могат да съдържат и други терапевтично активни субстанции, различни от съединенията с формула I и II и техните гореспоменати фармацевтично приемливи соли.

Лекарствените средства, които съдържат съединение с формула I или II или фармацевтично приемлива сол на основното съединение с формула I или II с киселина, в комбинация със съвместим фармацевтичен помощен материал също са предмет на настоящето изобретение, както и методът за получаване на такива лекарствени средства, който се състои в това, че едно или повече от тези съединения или негови соли по желание и една или повече дуги терапевтично активни субстанции се смесват във форми за галенично приложение заедно с подходящи фармацевтични помощни вещества.

Както беше споменато по-горе, съединенията с формула I и II и техните гореспоменати фармацевтично приемливи соли могат да бъдат използвани съгласно изобретението като терапевтично активни субстанции, по-специално като противовъзпалителни агенти или за профилактика на отхвърляне на присадка вследствие на трансплантационни интервенции. Дозировката може да варира в широки граници и естествено ще съответства на индивидуалните изисквания на всеки отделен случай. По правило в случай на прилагане на възрастни хора подходящата дневна дозировка е около 0.1 mg/kg до около 100 mg/kg, за предпочитане около 0.5 mg/kg до около 5 mg/kg. Дневната дозировка може да се прилага като единична доза или разделена на няколко дози, и освен това горната пределна доза, която беше посочена по-горе, може да бъде превишена когато това е предписано като необходимо. На края използването на съединенията с формула I и II и техните гореспоменати фармацевтично приемливи соли за получаване на лекарствени средства, по-специално за лечение или профилактика на възпалителни, имунологични, онкологични, бронхопулмонални, дерматологични и

сърдечно съдови заболявания, за лечение на астма, смущения на централната нервна система, или диабетични усложнения, или за профилактика на отхвърлянето на присадка в следствие на хирургична трансплантация, също така е обект на изобретението.

Съединенията с формула I и II също могат да се използват, без това да е ограничаващо, за лечение на смущения или болестни състояние при хора или други бозайници, които са се изострили или са предизвикани от превишено или неконтролирано продуциране на TNF или p38 киназа при такива бозайници.

Съответно настоящето изобретение предоставя метод за третиране на цитокин-медиирани заболявания, при който се прилага ефективно цитокин-интерфериращо количество от съединение с формула I, или негова фармацевтично приемлива сол или тавтомерна форма.

Съединенията с формула I и II могат да се използват и за лечение на възпаления при хора и за употреба като антипиретици за лечение на треска, без това да е ограничаващо. Съединенията от изобретението биха могли да се използват за лечение на артрит, което включва, без да е ограничаващо, и ревматоидни артрити, спондилоартропатии, подагрен артрит, остеоартрит, системен лупус еритематозум и ювенилен артрит, остеоартрит, подагрен артрит и други артритни състояния. Тези съединения могат да се използват за лечение на пулмонарни смущения или възпаления на белия дроб, включително и респираторен дистрес синдром при възрастни, пулмонална саркоидоза, астма, силикоза и хронични възпалителни заболявания на черния дроб. Съединенията също могат да се използват за лечение на вирусни и бактериални инфекции, включително сепсис, септичен шок, грам отрицателен сепсис, малария, менингит, секундарна кахексия вследствие на инфекция или злокачествен тумор, вторична кахексия вследствие на синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН), СПИН, ARC (комплекс свързан със СПИН) (KCC), пневмония и херпес вирус. Съединенията също могат да се използват за лечение на заболявания, причинени от резорбция на костите, като остеопороза, ендотоксичен шок, токсичен шок, реперфузионно

увреждане, автоимунно заболяване, включително включително и трансплантация, срещу реакцията на гостоприемника и отхвърляне на трансплантанта (алографта), сърдечно съдови заболявания, включително атеросклероза, тромбоза, конгестивна сърдечна недостатъчност и сърдечно реперфузионно увреждане, бъбречно реперфузионно увреждане, чернодробно заболяване и нефрит, и миалгия, която се дължи на инфекция.

Съединенията също могат да се използват за лечение на болест на Алцхаймер, инфлуенца, мултиплена склероза, рак, диабет, системен лупус еритрематодес (SLE), заболявания на кожата като псориазис, екзема, изгаряния, дерматит, келоидно образуване, и тъканно образование, например белег. Освен това съединенията от изобретението могат да се използват за лечение на гастроинтестинални смущения като възпалително заболяване на червата, болест на Crohn, гастрит, синдром на възпалени черва и язвен колит. Съединенията също могат да се използват за лечение на офталмологични заболявания като ретинит, ретинопатия, увеит, окуларна фотофобия, и остри увреждания на очната тъкан. Съединенията също може да се използват за лечение на ангиогенеза, включително неоплазия; метастази; офталмологични състояния, като отхвърляне на присадка на роговицата на окото, окуларна неоваскуларизация, ретинална неоваскуларизация, включително неоваскуларизация, вследствие на травма или на инфекция, диабетична ретинопатия, ретролентална фиброплазия и неоваскуларна глаукома; язвени заболявания като язвена стомаха; патологични незлокачествени състояния като хемангиома, включително инфантилна хемангиома, ангиофиброма на назофаринкса и аваскуларна некроза на костта; диабетична нефропатия и кардиомиопатия; и разстройства на репродуктивна система при жените, като ендометроза. Съединенията също така могат да се използват за профилактика на продуцирането на циклооксигеназа-2.

Освен възможността да бъдат използвани за лечение в хуманната медицина, тези съединения могат да се използват също и за ветеринарно лечение на домашни

животни и селскостопански животни, включително бозайници, гризачи и други. Предпочитани животни са коне, кучета и котки.

Съединенията от изобретението също могат да се използват в съвместна терапия, частично или напълно, вместо други обичайни противовъзпалителни средства, например заедно със стероиди, инхибитори на циклооксигеназа-2, NSAID, DMARDS, имуносупресивни агенти, 5-липоксигеназни инхибитори, LTB_4 антагонисти и LTA_4 хидролазни инхибитори.

Както е използван тук терминът "TNF-медирани смущения" се отнася до всяко или всички смущения и болестни състояния, в които TNF играе роля, или чрез контрол на самия TNF, или чрез TNF, който предизвиква друг монокин да се отделя, каквито са, без да се ограничава до IL-1, IL-6 или IL-8. Болестното състояние при което, например IL-1 е основен компонент, и чието продуциране или действие е обострено, или секретирането е стимулирано в отговор на TNF, при това би трябвало да се смята като заболяване, което се медира от TNF.

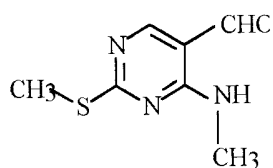
Както е използван тук терминът "p38 медирано смущение" се отнася до всяко и всички смущения и болестни състояния, при които p38 играе роля или чрез контрол на самата p38 или чрез p38, причиняваща отделянето на друг фактор, какъвто може да бъде, без да се ограничава до IL-1, IL-6 или IL-8. Болестно състояние, при което например IL-1 е главен компонент и чието продуциране или действие е обострено или секретирането се стимулира в отговор на p38, трябва да се счита като смущение, което се медира чрез p38.

Тъй като TNF- β има близка структурна хомология с TNF- α (известен също и като кахектин), и понеже всеки от тях предизвиква подобни биологични реакции и се свързва към същите клетъчни рецептори, синтезата на двата TNF- α и TNF- β се инхибира от съединенията от настоящето изобретение и така тук те се споменават заедно като TNF, освен ако друго не е специално посочено.

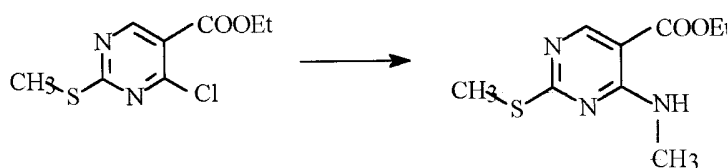
ПРИМЕРИ

Ако друго не е посочено, всички температури включително точките на топене (например M_{pt}) са в градуси Целзий ($^{\circ}C$).

Пример 1. Получаване на 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбоксалдехид

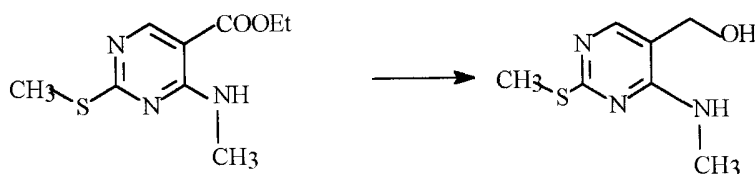


Стадий А: получаване на етил 4-метиламино-2-метил-тиопиримидин-5-карбоксалдехид



Към разтвор на 20 g, 86 mmol етил 4-хлоро-2-метилтиопиримидин-5-карбоксилат (Aldrich) в 250 ml дихлорометан при 0°C се прибавя бавно 35 ml, 281 mmol 33%-ов разтвор на метиламин в етанол. След разбъркване за 30 min се прибавят 150 ml вода и фазите се разделят. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и се филтрира. Филтратът се изпарява под понижено налягане и се получават 19 g етил 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбоксалдехид като бяло твърдо вещество.

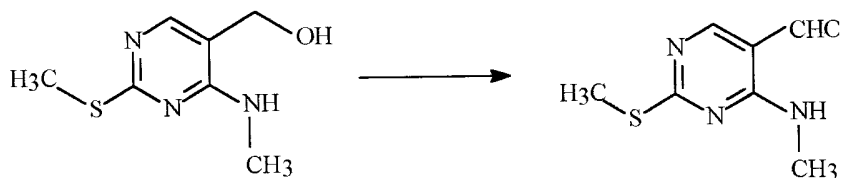
Стадий Б: получаване на 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-метанол



Разбъркват се 8.2 g 215 mmol литиево алуминев хидрид в 300 ml сух тетраhydroфуран при 5°C и се прикапват 46 g 215 mmol разтвор на етил 4-метиламино-2-метилтио-пиримидин-5-карбоксилат в 450 ml тетраhydroфуран. Реакционната смес се разбърква за 30 min и после се прикапват 8.5 ml 15%-ов воден разтвор на натриев хидроксид, последвано от 25.5 ml вода. Получената суспензия се разбърква в продължение на 17 h при стайна температура и после се филтрира. Филтърният остатък после се промива с тетраhydroфуран (2 x 100 ml) и обединените филтрата и промивки се изпаряват под понижено налягане. Остатъкът се суспендира в 200 ml етил ацетат/хексан (1:2) и твърдата утайка се филтрира и

суши до получаване на 32.7 g 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-метанол като твърдо вещество с жълт цвят.

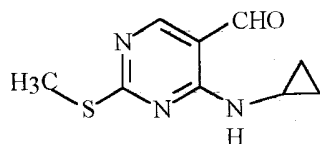
Стадий В: получаване на 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбоксалдехид



При разбъркване се смесват 20 g, 108 mmol 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-метанол и 1 L дихлорометан и се третира с 87 g, 1 mol манганов диоксид.

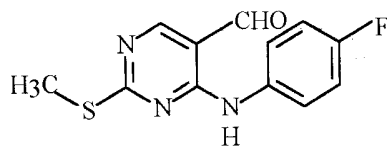
Получената суспензия се разбърква в продължение на 24 h и после се филтрира през целит. Остатъкът от филтрирането се промива с 100 ml дихлорометан и обединените филтрата и промивки се изпаряват под понижено налягане. Получават се 15.8 g 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбоксалдехид като бяло твърдо вещество.

ПРИМЕР 2: получаване на 4-(циклопропиламино)-2-(метилтио)-пиримидин-5-карбоксалдехид



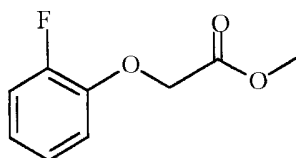
4-(циклопропиламино)-2-(метилтио)-пиримидин-5-карбоксалдехид се получава както е описано в пример 1, стадий А до В), като се излиза от етил 4-хлоро-2-метилтиопиримидин-5-карбоксилат (Aldrich Chemical Co) и циклопропиламин (Aldrich Chemical Co).

ПРИМЕР 3: получаване на 4-[(4-флуорофенил)амино]-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат



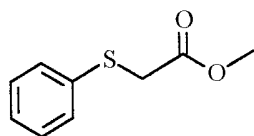
4-[(4-флуорофенил)-амино]-2-(метилтио)пиримидин-5-карбалдехид се получава както е описано в пример 1 (стадий А до В), като се излиза от 4-хлоро-2-метилтиопиримидин-5-карбоксилат (Aldrich Chemical Co.) и 4-флуороанилин (Aldrich Chemical Co.).

ПРИМЕР 4: Получаване на метил 2-флуорофеноксиацетат

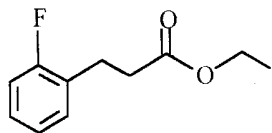


Към разтвор на 6.72 g, 60 mmol 2-флуорофенил в 50 ml 1-метил-2-пиролидинон се прибавят 6.24 ml, 65.92 mmol метил бромацетат и 9.9 g, 72 mmol калиев карбонат. Реакционната смес се разбърква в продължение на 12h при стайна температура и после се излива във вода. Водният разтвор се екстрахира с етил ацетат, промива се с вода и се суши (разсол, натриев сулфат). Органичните разтворители се изпаряват и се получават 10.5 g от съответният ацетат (спектралните данни, съответстват на тези, на известни съединения от литературата).

ПРИМЕР 5: Получаване на метил (фенилтио)ацетат



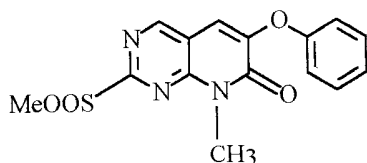
Към разтвор на 1.09 g, 9.9 mmol тиофенол в 25 mL 1-метил-2-пиролидинон се прибавят 1.1 ml, 12 mmol метил бромацетат и 2.0 g, 14.5 mmol калиев карбонат. Реакционната смес се разбърква в продължение на 12 h при стайна температура и после се излива във вода. Водният разтвор се екстрахира с етил ацетат, промива се с вода и се суши (разсол, натриев сулфат). Органичните разтворители се изпаряват и се получават 1.2 g от съответния ацетат (спектралните данни съответстват на тези на известни съединения от литературата).

ПРИМЕР 6: получаване на етил 3-(2-флуорофенил)пропаноат

Стадий А:

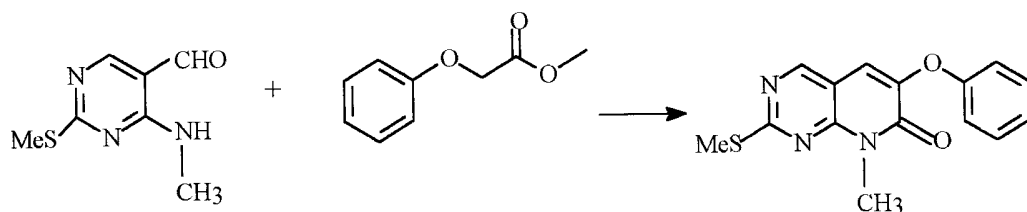
Към разтвор на 10.0 g, 9.9 mmol (2E)-3-(2-флуорофенил)проп-2-енова киселина в 100 ml EtOH се прибавят 0.2 ml сярна киселина. Реакционната смес се кипи на обратен хладник за 5 h и после се охлажда до стайна температура. Реакционният разтвор се изпарява до $\frac{1}{4}$ от първоначалния обем и се излива във вода. Сместа се екстрахира с етил ацетат, после се суши (разсол, натриев сулфат) и напълно се изпарява до получаване на естера, който директно се използва в стадий Б.

Стадий Б: Естерът от стадий А се разтваря в 50 ml етанол и се прибавя каталитично количество паладий/въглерод. Реакцията се хидрогенира в Рагт хидрогенатор за 6h при стайна температура. Филтриране на реакционната смес през целитна възглавница, последвано от изпаряване на разтворителя под понижено налягане води до получаване на 9.8 g флуоропропаноат (спектралните данни съответстват на тези за известни съединения от литературата).

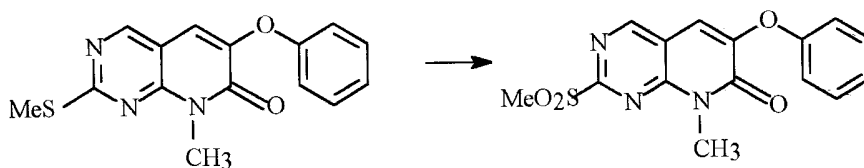
ПРИМЕР 7: получаване на 6-фенокси-8-метил-2-(метилсулфонил)пиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он (сулфон I)

Сулфон I

стадий А: получаване на 6-фенокси-8-метил-2-(тиометил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

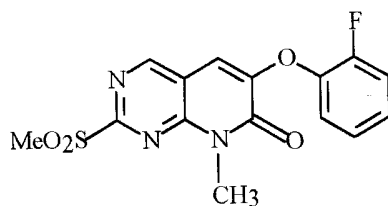


Към смес от 10 g, 54.6 mmol 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбокс-алдехид и 11.4 g, 68.6 mmol метил феноксиацетат (Adrich) в 150 ml 1-метил-2-пиролизинон се прибавят 14 g, 101.4 mmol калиев карбонат. Реакционната смес се загрева до 120°C и след 12 h се прибавят допълнително (3 x 6.0 g, 36.1 mmol) феноксиацетат и 6.0 g, 44 mmol калиев карбонат. След това се разбърква още 6h при 120°C, реакционната смес се охлажда до стайна температура и се прибавят 300 ml вода. Разтворът се разбърква още 1h и се филтрира. Полученото твърдо вещество се хроматографира (SiO₂, EtOAc/хексан 50:50 до EtOAc 100%), и после се изолира чрез изпаряване на разтворителя. Получават се 5 g сулфид (масспектър M+1= 300).
Стадий Б: получаване на 6-фенокси-8-метил-2-(метилсулфонил)пиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он (сулфон I)



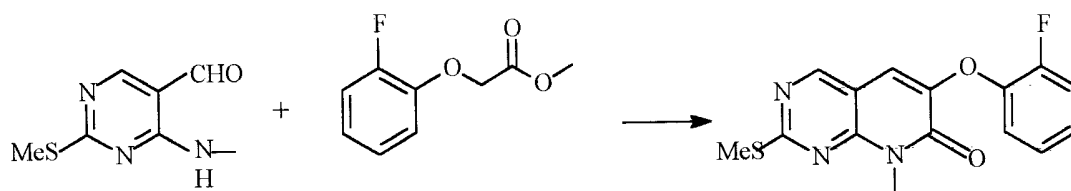
Разтварят се 5.07 g, 17.8 mmol сулфид в 100 ml метилен хлорид и и се прибавят 5.9 g, 24 mmol 77% 3-хлоропербензоена киселина. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 12h до 16h, филтрира се и после се промива с воден разтвор на натриев сулфит (2 x 75 mL), последвано от наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (2 x 75 mL). Органичният разтвор се суши (разсол, натриев сулфат) и се изпарява под понижено налягане. Полученото твърдо вещество се хроматографира (SiO₂, EtOAc/хексан 80:20) и после се изолира чрез изпаряване на разтворителя. Получават се 3.0 g от сулфона (мас спектър M+1= 332).

Пример 8: получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 2)



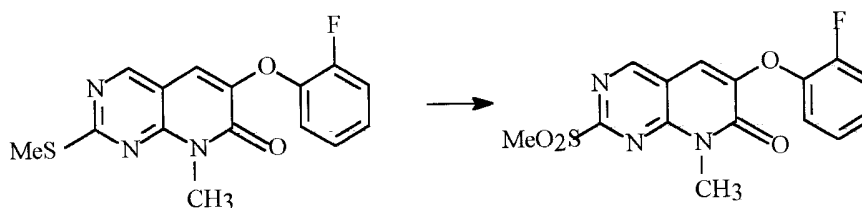
сулфон 2

Стадий А: получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он



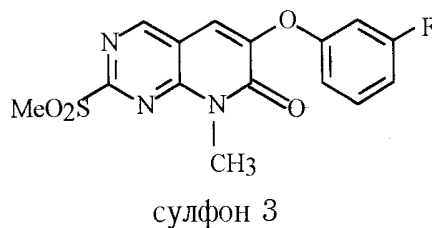
Към смес от 4.8 g, 26.2 mmol 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбоксалдехид и 5.9 g, 32 mmol метил 2-флуорофеноксиацетат в 50 ml 1-метил-2-пиролидинон се прибавят 6.0 g, 43.5 mmol калиев карбонат. Реакционната смес се загрева до 120°C и след 12h се прибавят допълнително 2.0 g, 10.8 mmol феноксиацетат и 2.0 g, 15 mmol калиев карбонат. Сместа се разбърква още 6h при 120°C и после реакцията се охлажда до стайна температура и се прибавя 700 ml вода. Разтвърт се разбърква 45 min и се филтрира. Полученото твърдо вещество се промива с вода (2 x 100 ml) и се прибавят 100 ml етил ацетат и се разбърква за 1h. Твърдото вещество се изолира чрез филтриране и сушене. Получават се 6.4 g сулфид (мас спектър $M+1=318$, т.т. = 234-236°C).

Стадий Б: получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 2)

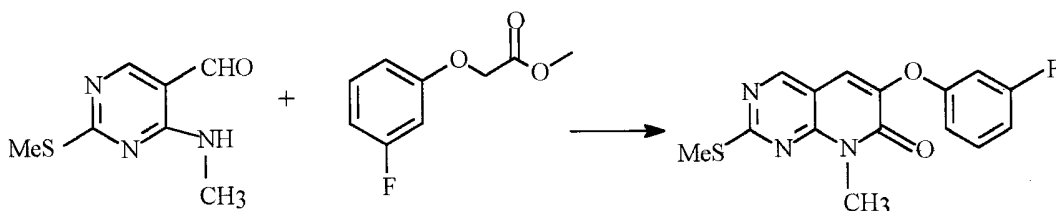


Разтварят се 6.3 g, 20.5 mmol сулфид в 50 ml метилен хлорид и се прибавят 9.9 g, 44.2 mmol 77% 3-хлоропербензоена киселина. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 12 h до 16 h, после се промива с воден разтвор на натриев сулфит (2 x 75 ml), последвано от наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (3 x 75 ml). След това органичният разтвор се суши (разсол, натриев сулфат) и се изпарява. Полученото твърдо вещество се разбърква с етер за 1h и се филтрира. Получава се споменатият сулфон (мас спектър $M+1=350$, т.т. = 158-162°C).

Пример 9: получаване на 6-(3-флуорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 3)

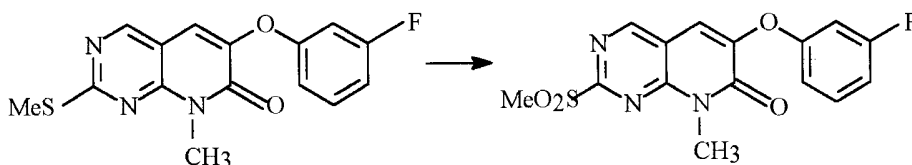


Стадий А: получаване на 6-(3-флуорофенокси)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он



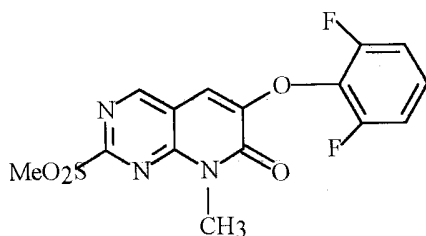
Към смес от 0.55 g, 26.2 mmol 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбокс-алдехид и 0.61 g, 3.3 mmol 3-флуорофеноксиацетат в 5 ml 1-метил-2-пирролидинон се прибавят 0.6 g, 4.3 mmol калиев карбонат. Реакционната смес се загрява до 120°C и след 12h се прибавят допълнително 0.3 g, 1.5 mmol феноксиацетат и 0.4 g, 2.9 mmol калиев карбонат. След като се разбърква 6h при 120°C, реакционната смес се охлажда до стайна температура и се прибавя 100 ml вода. Реакционната смес се екстрахира с етил ацетат (2 x 75 ml) и полученият органичен разтвор се промива с вода (5 x 75 ml) и после се суши (разсол, натриев сулфат). Разтворът се изпарява и полученото твърдо вещество се прекристализира, (EtOAc/хексан). Получават се 1.0 g от сулфида (мас спектър M+1 = 317).

Стадий Б: получаване на 6-(3-флуорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 3)



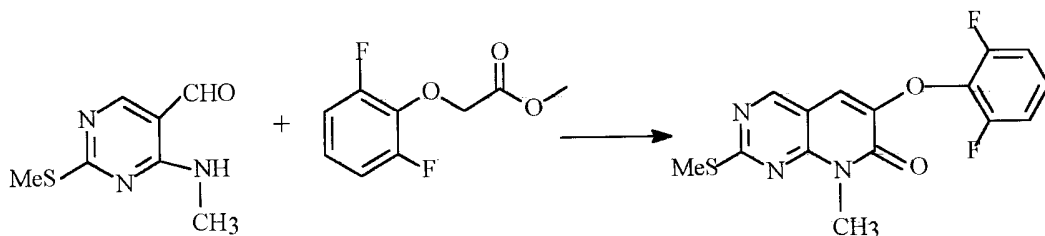
Разтварят се 1.02 g, 3.2 mmol от сулфида в 25 ml метилен оксид и се прибавят 1.7 g, 9.6 mmol 77% 3-хлоропербензоена киселина. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 16h, разрежда се с 25 ml метилен хлорид после се промива с воден разтвор на натриев сулфит (3 x 50 ml) и с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (3 x 50 ml). После органичният разтвор се суши с разсол, магнезиев карбонат и се изпарява. Получават се 0.64 g от сулфона (мас спектъръ $M+1 = 349$).

Пример 10: получаване на 6-(2,6-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 4)



сулфон 4

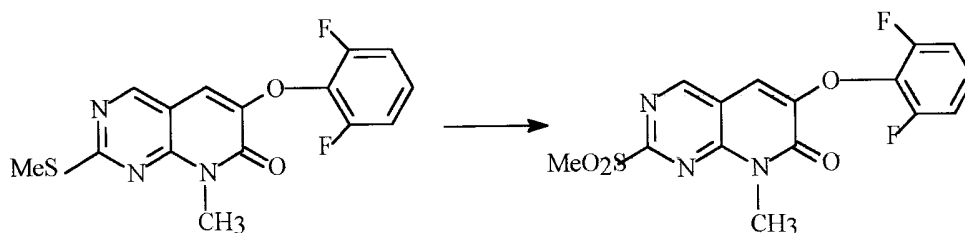
Стадий А: получаване на 6-(2,6-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(метилтио)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Към смес на 4.8 g, 26.2 mmol 2-метилтиопиридин-5-карбоксалдехид и 5.9 g, 32 mmol 2,6-дифлуорофеноксиацетат (получен както в пример 4, като се използва 2,6-дифлуорофенол) в 50 ml 1-метил-2-пиролидинон се прибавят 6.0 g, 43.5 mmol калиев карбонат. Реакционната смес се загрева до 120°C в продължение на 12 h и след това се прибавя допълнително феноксиацетат (2x 2.0g, 10.8 mmol) и 2.0 g, 15 mmol калиев карбонат. Разбърква се още 6 h при 120°C, реакционната смес се охлажда до стайна температура и се прибавя 70 ml вода. Разтворът се разбърква още 30 min и се филтрира. Полученото твърдо вещество се промива с вода два

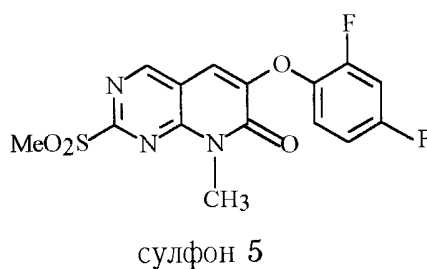
пъти, етил ацетат и етер и после се суши. Получават се 7.0 g от сулфида (мас спектър $M+1 = 336$, т.т. = 247-250.7°C).

Стадий Б: получаване на 6-(2,6-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 4)

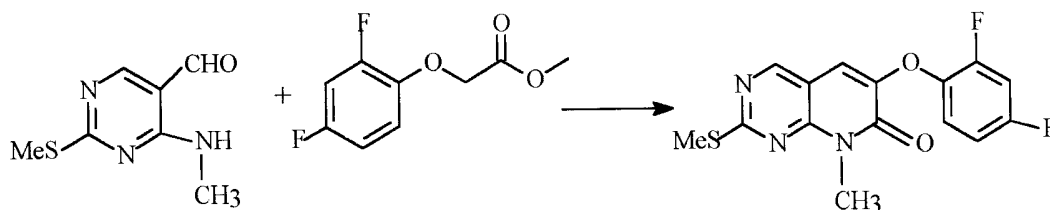


Разтварят се 7.0 g, 20.8 mmol сулфид в 50 ml метилен хлорид и се прибавят 11.5 g, 51.5 mmol 77% 3-хлоропербензоева киселина. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 16 h, филтрира се и после се промива с воден разтвор на натриев сулфит (2 x 75 ml), последвано от наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (3 x 75 ml). Органичният разтвор се суши с разсол, натриев сулфат и после се изпарява. Полученото твърдо вещество се разбърква с етер в продължение на 1h и се филтрира. Получават се 5.5 g от сулфона (мас спектър = 368, т.т. 215.2-216.4°C).

Пример 11. получаване на 6-(2,4-дифлуорофетокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 5)

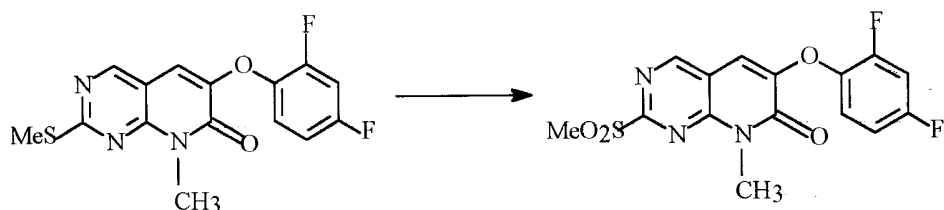


Стадий А: получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



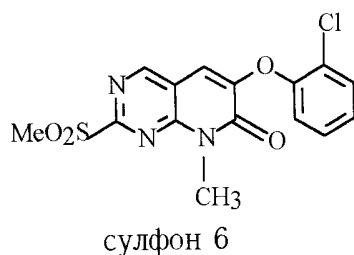
Към смес на 4.8 g, 26.2 mmol 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбокс-алдехид и 5.4 g, 29 mmol 2,4-дифлуорофеноксиацетат (получен както в пример 4, като се използва 2,4-дифлуорофенол) в 50 ml 1-метил-2-пиролидинон се прибавят 6.0 g, 43.5 mmol калиев карбонат. Реакционната смес се загрява до 120°C и след 12 h се прибавят допълнително 2.5 g, 13.4 mmol феноксиацетат и 2.5 g, 18 mmol калиев карбонат. После се разбърква в продължение на 6h при 120°C и реакционната смес се охлажда до стайна температура и се прибавят 100 ml вода. Разтвърт се разбърква още 45 min и се филтрира. Полученото твърдо вещество се промива с вода (3 пъти), прибавя се към 75 ml етил ацетат и се разбърква още 1h. После твърдото вещество се изолира чрез филтриране и се суши. Получават се 6.1 g от сулфида (мас спектър $M+1 = 336$, т.т. = 175.2-176.9°C).

Стадий Б: получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 5)

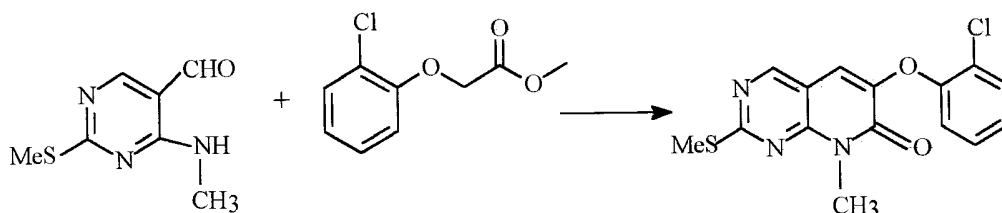


Разтварят се 6.0 g, 20.5 mmol от сулфида в 50 ml метилен хлорид и се прибавят 9.3 g, 41.5 mmol 77% 3-хлоропербензоена киселина. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 16 h, после се промива с воден разтвор на натриев сулфит (2 x 75 ml), последвано от наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (3 x 75 ml). След това органичният разтвор се суши с разсол, натриев сулфат и се изпарява. Полученото твърдо вещество се разбърква с етер за 1h и се филтрира до получаване на сулфона (мас спектър $M+1 = 368$, т.т. 177.2-178.5°C).

ПРИМЕР 12: получаване на 6-(2-хлорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 6)

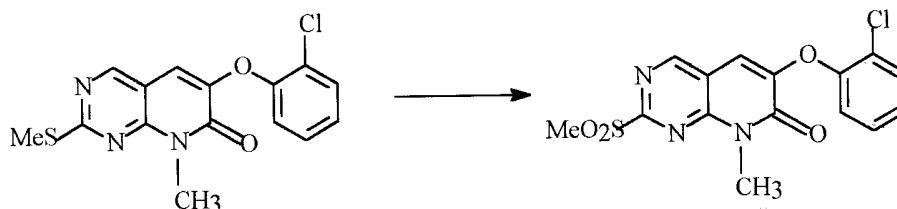


*Стадий А: получаване на 6-(2-хлорофенокси)-8-метил-2-(метилтио)-пиридо[2,3-*d*]-пириמידин-7-(8*H*)-он*



Към смес на 5.5 g, 30 mmol 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбоксалдехид и 7.0 g, 35 mmol 2-хлорофеноксиацетат (получен както е описано в пример 4, като се използва 2-хлорофенол) в 80 ml 1-метил-2-пиролидинон се прибавят 9.0 g, 65.2 mmol калиев карбонат. Реакционната смес се загрева до 120°C и след 12h се прибавят допълнително 2 пъти по 0.5 g, 2.5 mmol феноксиацетат, и 2 пъти по 2.0 g, 15 mmol калиев карбонат. След 6h разбъркване при 120°C реакционната смес се охлажда до стайна температура и се прибавят 100 ml вода. Разтворът се разбърква още 45 min и се филтрира. Полученото твърдо вещество се филтрира и се промива с вода (2 пъти) и етер (2 пъти). Продуктът се суши под вакуум и се получава добив 9.0 g от сулфита (мас спектър $M+1=334$).

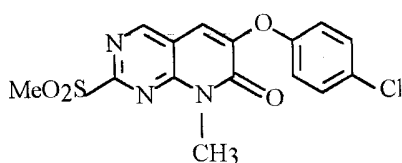
*Стадий Б: получаване на 6-(2-хлорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)пиридо[2,3-*d*]пириמידин-7(8*H*)-он*



Разтварят се 8.9 g, 26.7 mmol от сулфита в 70 ml метилен хлорид и 13 g, 58 mmol 77% -ова 3-хлоропербензоена киселина. Получената смес се разбърква при стайна температура в продължение на 16 h, филтрира се и се промива с воден разтвор на

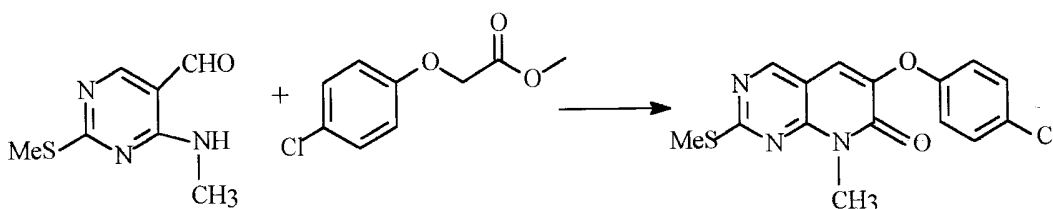
натриев сулфит (2 пъти по 75ml), последвано от наситен разтвор на натриев бикарбонат (3 x 75 ml). После органичният разтвор се суши с разсол и натриев сулфит и се изпарява. Полученото твърдо вещество се разбърква с етер в продължение на 18 h и се филтрира. Получават се 8.5 g от сулфона (мас спектър $M+1=366$).

ПРИМЕР 13 :получаване на 6-(4-хлорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 7)



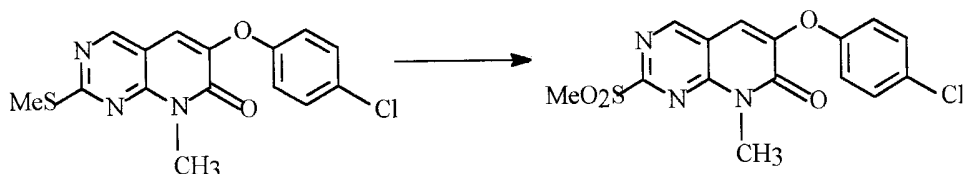
сулфон 7

Стадий А: получаване на 6-(4-хлорофенокси)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он



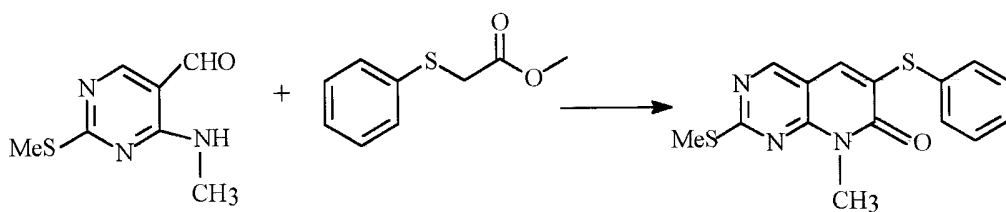
Към смес на 0.55 g, 3.0 mmol 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбоксалдехид и 0.66 g, 3.3 mmol метил 4-хлорофеноксиацетат (получен както в пример 4, като се използва 4-хлорофенол) в 5 ml 1-метил-2-пиролидинон се прибавят 0.5 g, 3.6 mmol калиев карбонат. Реакционната смес се загрева до 120°C и се прибавят допълнително 0.3 g, 1.5 mmol феноксиацетат и 0.4 g, 2.9 mmol калиев карбонат. След като се разбърква 6h при 120°C, реакционната смес се охлажда до стайна температура и се излива в 100 ml вода. Реакционната смес се екстрахира с етил ацетат (2 x 75 ml) и полученият органичен разтвор се промива с вода (5 x 50 ml), и после се суши над разсол и магнезиев сулфат. Разтворът се изпарява и се получава твърдо вещество, което прекристализира от EtOAc/хексан. Получава се сулфида с добив 0.55 g (мас спектър $M+1=334$).

Стадий Б: получаване на 6-(4-хлорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)пиридо-[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он (сулфон 7)



Разтварят се 1.44 g, 4.3 mmol от сулфида в 50 ml метилен хлорид и се прибавят 2.2 g, 12.8 mmol 77% 3-хлоропербензоена киселина. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 16 h, филтрира се и после се промива с воден разтвор на натриев сулфит (3 x 75 ml), последвано от наситен разтвор на натриев бикарбонат (3 x 50 ml). След това органичният разтвор се суши над разсол и магнезиев сулфат и се изпарява. Полученото твърдо вещество се разбърква с етер в продължение на 18 h и се филтрира. Получават се 0.7 g от сулфона (мас спектър M+1= 366).

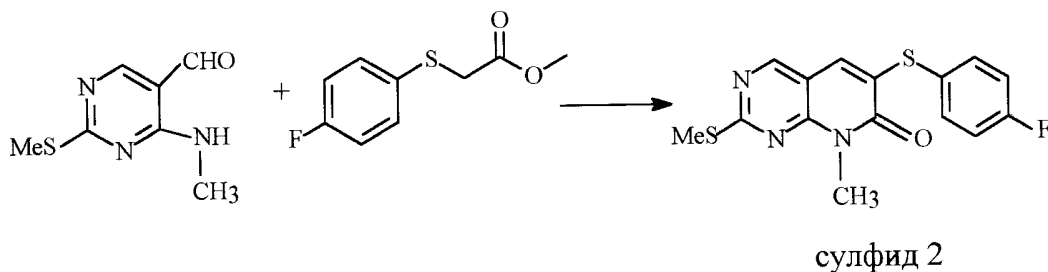
ПРИМЕР 14: Получаване на 8-метил-2-(метилтио)-6-(фенилтио)пиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он (сулфид 1)



сулфид 1

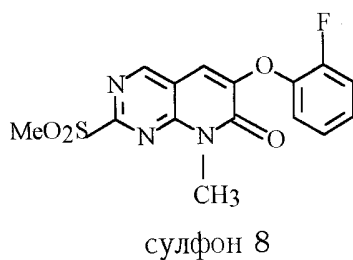
Към смес на 549 mg, 3 mmol 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбоксалдехид и 600 mg, 3.3 mmol метил (фенилтио)ацетат в 25 ml 1-метил-2-пирилоидинон се прибавят 750 mg, 5.4 mmol калиев карбонат. Реакционната смес се загрява до 120°C и след 12h се охлажда до стайна температура и се прибавят 50 ml вода. Водната смес се екстрахира с 75 ml етил ацетат и се получава органичен разтвор, който се промива с вода (2 x 50 ml) и се суши (разсол, натриев сулфат). Разтворителят се изпарява и се получава твърдо вещество, което се разбърква с етер и хексан за 1h. После твърдото вещество се филтрира и се получават 0.67 g от сулфида (мас спектър M+1 = 316).

ПРИМЕР 15: получаване на 6-(4-флуорофенил)тио-8-метил-2-(метилтио)пиридо-[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфид 2)

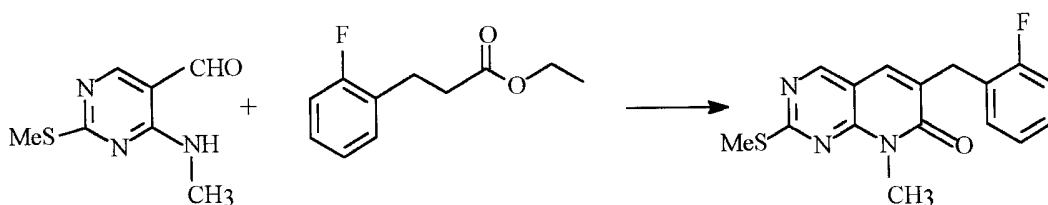


Към смес на 0.55 g, 3 mmol 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбоксалдехид и 0.65 g, 3.3 mmol (4-флуорофенил)ацетат (получен както в пример 5, като се използва 4-флуорофенол) в 25 ml 1-метил-2-пиролидинон се прибавят 200 mg 1,3,4,6,7,8-хексахидро-2H-пиримидо(1,2-а)пиримидин полимерно свързана алкална смола (Aldrich). Реакционната смес се загрява до 120°C. След 12 h се охлажда до стайна температура и се прибавят 50 ml вода. Водната смес се екстрахира с 75 ml етил ацетат и се получава органичен разтвор, който се промива с вода (2 x 50 ml), суши се над разсол и натриев сулфат. Разтворителят се изпарява и се получават 0.95 g от сулфата (мас спектър M+1= 334).

ПРИМЕР 16: получаване на 6-(2-флуоробензил)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 8)

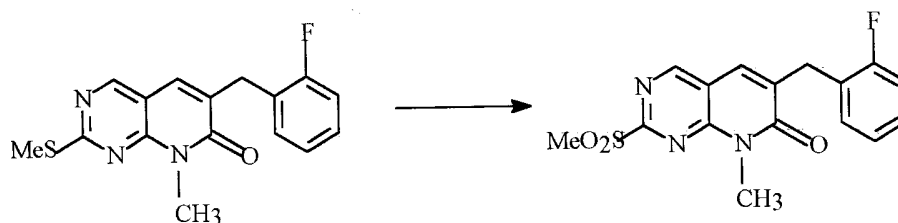


Стадий А: получаване на 6-(2-флуоробензил)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он



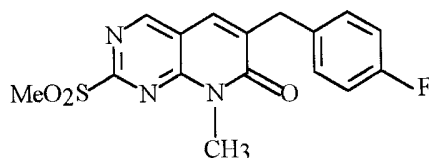
Към смес на 4.8 g, 26.2 mmol 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбокс-алдехид и 5.7 g, 29 mmol етилов 3-(2-флуорофенил)пропаноат в 50 ml 1-метил-2-пиролидинон се прибавят 6.0 g, 43.5 mmol калиев карбонат. Реакционната смес се загрева до 120°C и след 12 h се прибавят допълнителни 1.5 g, 7.6 mmol пропаноат и 3.0 g, 22 mmol калиев карбонат. След това се разбърква в продължение на 6h при 120°C, реакционната смес се охлажда до стайна температура и се прибавят 700 ml вода. Разтворът се разбърква още 45 min и се филтрира. Полученото твърдо вещество се промива с вода (3 x 50 ml), прибавят се 75 ml етил ацетат, и се разбърква още 1h. Полученото твърдо вещество се изолира чрез филтриране и се суши. Получават се 7.5 g от сулфида (мас спектър $M+1=316$, т.т. = 156.159°C).

Стадий Б: получаване на 6-(2-флуоробензил)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7(8H)- (сулфон 8)



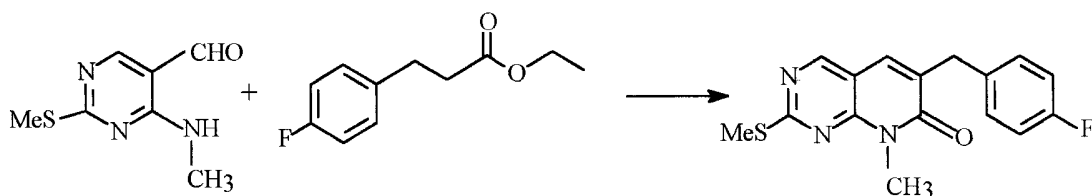
Разтварят се 7.4 g, 23.5 mmol сулфид в 50 ml метилен хлорид и се прибавят 11.5 g, 51 mmol 77% 3-хлоропербензоена киселина. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 16 h, филтрира се и после се промива с воден разтвор на натриев сулфит (2 x 75 ml), последвано от наситен разтвор на натриев бикарбонат (3 x 75 ml). После органичният разтвор се суши с разсол и натриев сулфат и се изпарява. Полученото твърдо вещество се разбърква с етер за 1h и се филтрира. Получава се сулфона (мас спектър $M+1=348$, т.т. = 153.8-154.4°C).

ПРИМЕР 17: получаване на 6-(4-флуоробензил)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 9)



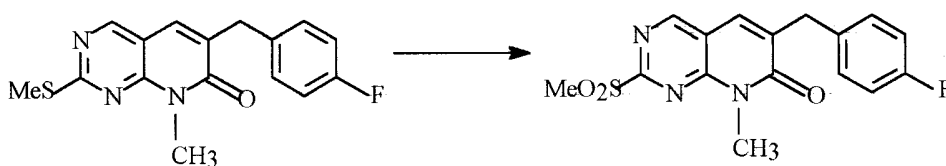
сулфон 9

Стадий А: получаване на 6-(4-флуоробензил)-8-метил-2-метилтио)пиримидо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он



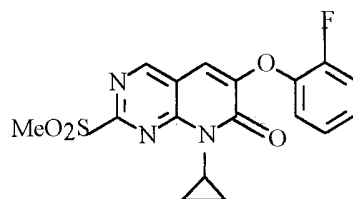
Към смес на 4.8 g, 26.2 mmol 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбоксилалдехид и 5.7 g, 29 mmol етилов 3-(4-флуорофенил)-пропаноат (получен както в пример 6) в 50 ml 1-метил-2-пирролидинон се прибавят 6.0 g, 43.5 mmol калиев карбонат. Реакционната смес се загрява до 120°C и след 12 h се прибавят допълнително 1.5 g, 7.6 mmol пропаноат и 3.0 g, 22 mmol калиев карбонат. След това се разбърква в продължение на 6h при 120°C, реакционната смес се охлажда до стайна температура и се прибавя 100 ml вода. Разтворът се разбърква за 45 min и се филтрира. Полученото твърдо вещество се промива с вода (2 пъти) и после се изолира чрез филтриране и се суши. Получават се 6.5 g от сулфида (мас спектър $M+1 = 316$).

Стадий Б: получаване на 6-(4-флуоробензил)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 9)



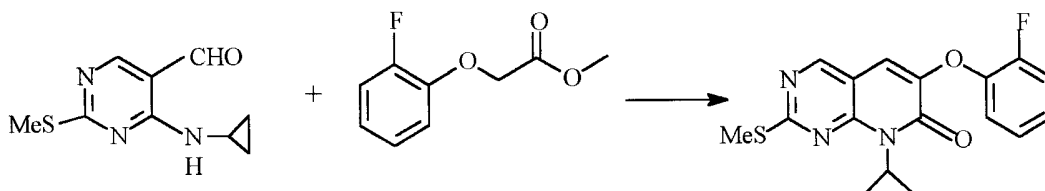
Разтварят се 6.5 g, 20.6 mmol сулфид в 50 ml метилен хлорид и се прибавят 10.1 g, 45 mmol 77% 3-хлоропербензоена киселина. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 16 h, филтрира се и после се промива с воден разтвор на натриев сулфит (2 x 75 ml), последвано от наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (3 x 75 ml). После органичният разтвор се суши (разсол, натриев сулфат) и се изпарява. Полученото твърдо вещество се разбърква с етер в продължение на 1h и се филтрира. Получава се добив 6.7 g от сулфона (мас спектър $M+1 = 348$).

ПРИМЕР 18: получаване на 8-циклопропил-6-(2-флуорофенокси)-2-(метил-сулфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 10)



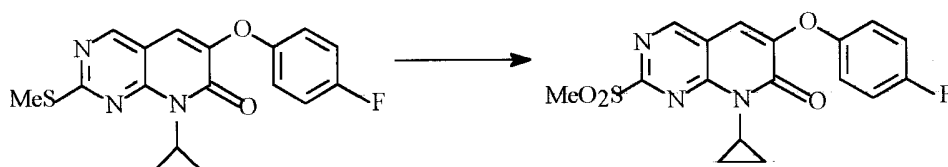
сулфон 10

Стадий А: получаване на 8-циклопропил-6-(2-флуорофенокси)-2-(метилтио)-пиридо-[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Циклопропил сулфидът се получава като се използва методът, описан в пример 8 (стадий А), като се излиза от 1.814 g, 8.67 mmol 4-(циклопропиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксалдехид (пример 2) и 1.756 g, 9.53 mmol метилов 2-флуоро-феноксиацетат (пример 4). Той се използва директно в стадий Б.

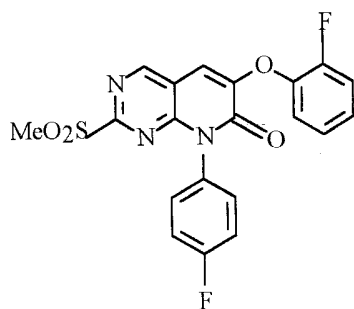
Стадий Б: получаване на 8-циклопропил-6-(2-флуорофенокси)- 2-(метил-сулфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 10)



Разтварят се 3.02 g, 8.8 mmol от сулфида в 50 ml тетраhydroфуран, охлажда се до 0°C и се прибавят на капки 10.8 g, 17.6 mmol оксон (Aldrich) в 50 ml вода, като температурата се поддържа постоянна. След като приключи прибавянето реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура и се разбърква в продължение на 4h . Прибавят се 50 ml вода и 75 ml етил ацетат и реакционната смес се разпределя в две фази. Органичният слой се суши (разсол, магнезиев

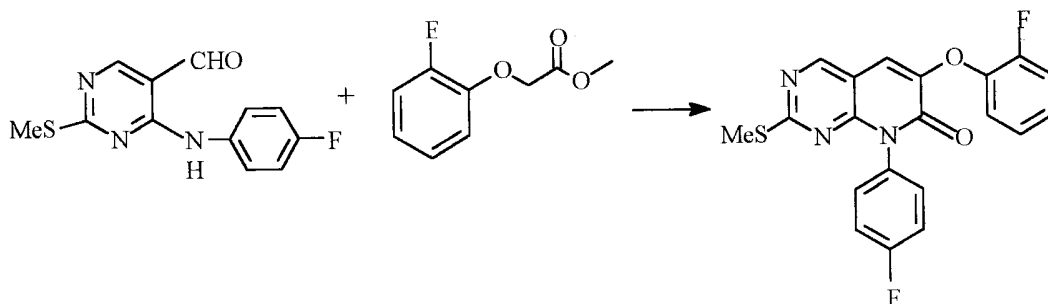
сулфат) и разтворителят се изпарява. Получават се 2.26 g от сулфона (мас спектър $M+1=376$).

Пример 19: получаване 6-(2-флуорофенокси)-8-(4-флуорофенил)-2-(метил-сулфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 11)



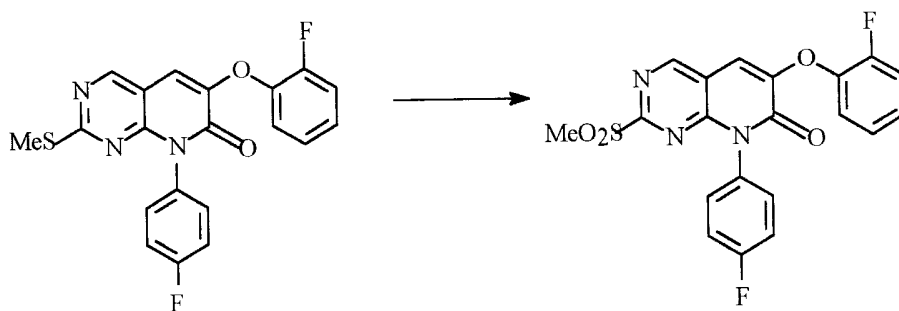
сулфон 11

Стадий А: получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-(4-флуорофенил)-2-(метилтио)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



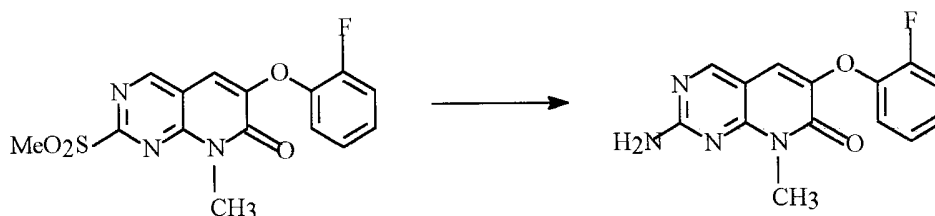
Флуорофенил сулфидът се получава като се използва методът, описан в пример 8 (стадий А), като се излиза от 1.22 g, 4.6 mmol 4-[(4-флуорофенил)-амино]-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксалдехид (пример 3) и 0.93 g, 5.7 mmol метилов 2-флуорофеноксиацетат. Той се използва направо в стадий Б.

Стадий Б: получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-(4-флуорофенил)-2--(метил-сулфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (сулфон 11)



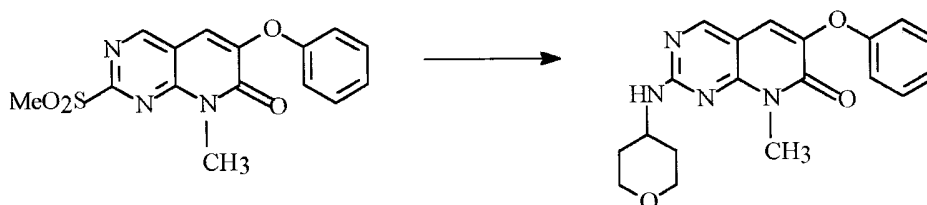
Разтварят се 0.75 g, 1.88 mmol от сулфида в 20 ml тетрахидрофуран, охлажда се до 0°C и се правят на капки 2.38 g, 3.88 mmol оксон (Aldrich) в 20 ml вода, като температурата се поддържа постоянна. След като приключи прибавянето реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура и се разбърква в продължение на 4 h. Прибавят се 100 ml вода и 100 ml етил ацетат и реакционната смес се разпределя между две фази. Органичният слой се суши (разсол, магнезиев сулфат) и разтворителят се изпарява. Получават се 0.77 g от сулфона (мас спектър $M+1 = 414$, т.т. = 82.3-91.5°C).

Пример 20: получаване на 2-амино-6-(2-флуорофенокси)-8-метил-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-(8H)-он



Смес от 0.315 g, 0.9 mmol от сулфон 2 и 2 ml, 1 mmol амоняк (0.5M в 1,4-диоксан) в 1 ml 1-метил-2-пиролидинон се загряват до 80°C в продължение на 4h под атмосфера от азот. Реакционната смес се охлажда, изпарява се под понижено налягане и се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 99/1). След изпаряване на разтворителя се изолира продукт, който се суши и се получават 0.33 g от амина (мас спектър $M+1 = 287$, т.т. = 240.8-242.6°C).

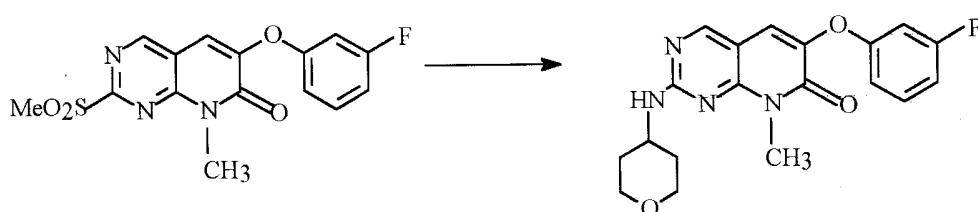
Пример 21: получаване на 6-(фенокси)-8-метил-2-(тетрахидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.20 g, 0.6 mmol сулфон и 0.183 g, 1.81 mmol 4-амино-тетрахидропиран (производител Combi-Blocks) в 0.2 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрява до 80°C в продължение на 3h. Реакционната смес се охлажда, излива се във вода и се

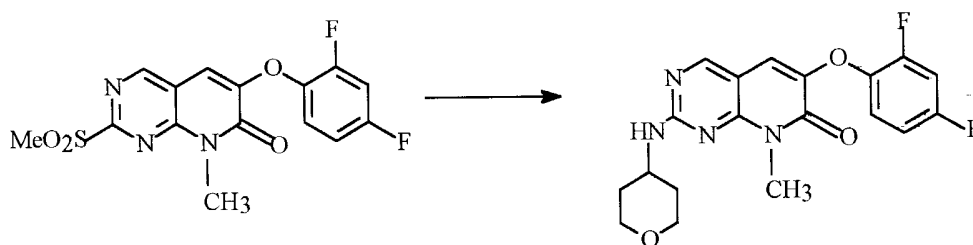
екстрахира с етил ацетат (2 x 50 ml). Органичният разтвор се промива с вода (5 x 50 ml) и се суши (разсол, магнезиев сулфат). Разтворителят се изпарява и се прибавя метанол, последвано от подкиселяване с 1.5 еквивалента 1M смес HCl/Et₂O. Получава се хидрохлоридната сол, която се изолира като твърдо вещество чрез филтриране (0.166 g, мас спектър M+1= 353).

Пример 22: получаване на 6-(3-флуорофенокси)-8-метил-2-(тетрахидро-2H-пиран-4-иламино)пиродо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.20 g, 0.57 mmol сулфон 3 и 0.173 g, 1.72 mmol 4-амино-тетрахидропиран (производител Combi-Bloks) в 0.2 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрява до 80°C в продължение на 3h. Реакционната смес се охлажда и се прибавят 0.2-0.5 ml метанол. Продуктът се утаява и се изолира чрез филтриране. Полученото жълто твърдо вещество се пренася в колба с 5 ml метанол. Прикапва се хлороводородна киселина в етер (1M, 1.5 еквивалента) последвано от разбъркване в продължение на 15h и се получават хидрохлоридната сол, която се изолира като твърдо вещество. Добив 0.129 g, мас спектър M+1=371).

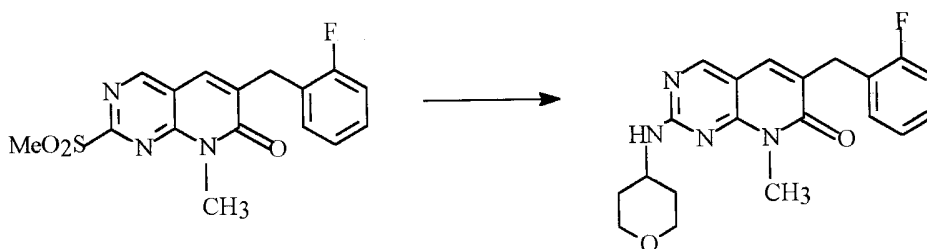
Пример 23: получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(тетрахидро-2H-пиран-4-иламино)



Смес от 0.20 g, 0.54 mmol от сулфон 5 и 0.165 g, 1.63 mmol 4-амино-тетрахидропиран (производител Combi-Bloks) в 0.3 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрява до 80°C в продължение на 3h. Реакционната смес се охлажда, излива се във вода и

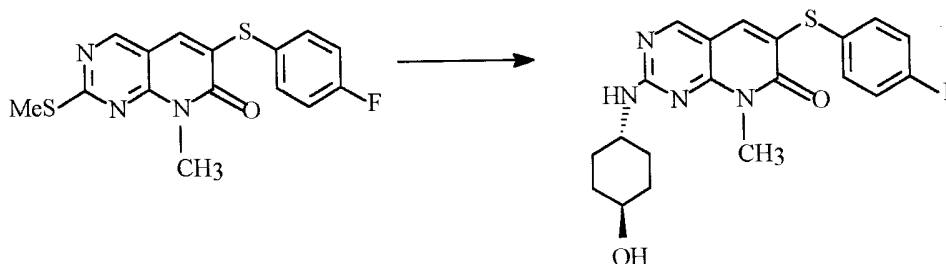
се екстрахира с етил ацетат (2 x 50 ml). Органичният разтвор се промива с вода (5 x 25 ml) и се суши (разсол, магнезиев сулфат). Разтворителят се изпарява и се прибавя метанол, последвано от хлороводородна киселина в етер (1M, 1.5 еквивалента). Получава се хидрохлоридната сол, която се изолира като твърдо вещество чрез филтриране (0.180 g, мас спектър $M+1=389$).

Пример 24: получаване на 6-(2-флуоробензил)-8-метил-2-(тетрахидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



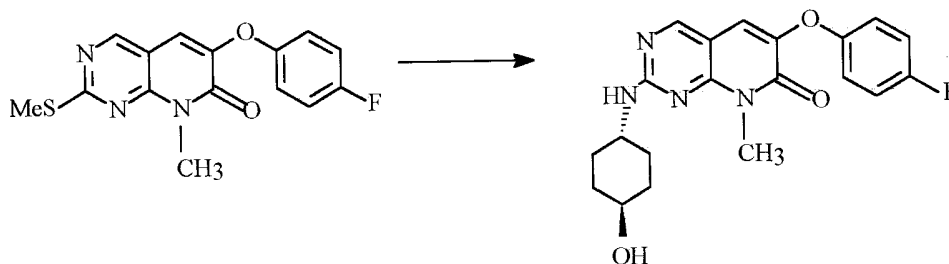
Смес от 0.35 g, 1.01 mmol сулфон 8 и 0.35 g, 3.47 mmol 4-амино-тетрахидропиран (производител Combi-Bloks) в 0.3 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрява до 80°C в продължение на 3h. Реакционната смес се охлажда, излива се във вода и се екстрахира с етил ацетат (2 x 50 ml). Органичният разтвор се промива с вода (5 x 25 ml) и се суши (разсол, магнезиев сулфат). Разтворителят се изпарява и след колонна хроматография (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5) се получава продуктът, който се пренася в колба с 5 ml метанол. Прибавя се на капки хлороводородна киселина в етер (1M, 1.5 еквивалента) и после се разбърква в продължение на 1h. Получават се 0.299 g хидрохлоридна сол, която се изолира като твърдо вещество чрез филтриране (мас спектър $M+1=369$, т.т. =198.4°-201.6°C).

Пример 25: получаване на 6-(4-флуорофенил)тио-2-[(4-хидрокси-циклохексил)-амино]-8-метилпиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он



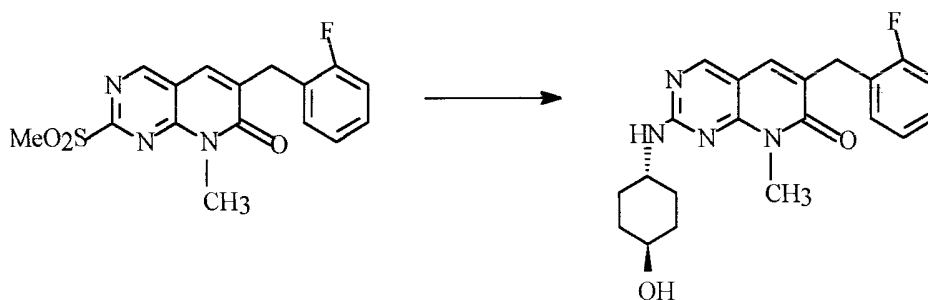
Смес от 0.333 g, 1.0 mmol сулфид и 0.345 g, 3.0 mmol транс-4-аминоциклохексанол в 0.3 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрева до 120°C в продължение на 24 h. Реакционната смес се охлажда, излива се във вода и се разбърква в продължение на 2h. Полученото твърдо вещество се филтрира, промива се с вода (2 пъти) и се суши. Продуктът се пренася в колба с 5 ml метанол и се прикапва солна киселина в етер (1M, 1.5 еквивалента). Органичните разтворители се изпаряват под понижено налягане и се прибавя етер/метанол. Разбърква се в продължение на 2h и после се филтрира и суши. Получават се 0.286 g хидрохлоридна сол като твърдо вещество (мас спектър $M+1=401$, т.т. = 246.2-247.5°C).

Пример 26: получаване на 6-(4-флуорофенокси)-2-[(4-хидроксициклохексил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.4 g, 1.26 mmol 4-флуорофенокси сулфид (пример 8, стадий А) и 0.7g, 6.0 mmol транс-4-аминоциклохексанол в 0.5 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрева до 120°C в продължение на 24 h. Реакционната смес се охлажда, излива се във вода и се екстрахира с етил ацетат (2 x 50 ml). Органичният разтвор се промива с вода (5 x 25 ml) и се суши (разсол, магнезиев сулфат). Разтворителят се изпарява и се хроматографира (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5), получава се продукт, който се пренася в колба с 5 ml метанол. Прибавя се на капки солна киселина в етер (1M, 1.5 еквивалента) и после се разбърква в продължение на 1h. Получават се 0.286 g хидрохлоридна сол, която се изолира като твърдо вещество чрез филтриране (мас спектър $M+1=385$, т.т. = 253.2-253.9°C).

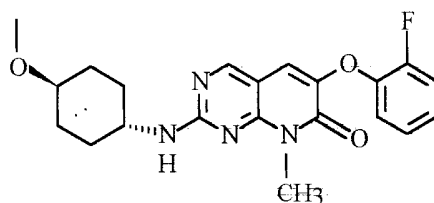
Пример 27: Получаване на 6-(2-флуоробензил)-2-[(4-хидроксициклохексил)-амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



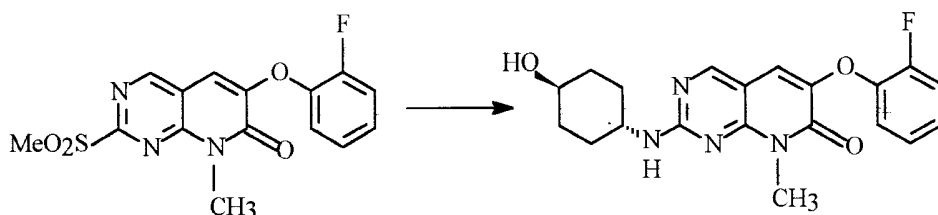
Смес от 0.348 g, 1.0 mmol сулфон 8 и 0.35 g, 3.0 mmol транс-4-аминоциклохексанол се загрява до 80°C за 30 min. Реакционната смес се охлажда и при разбъркване се прибавя 0.2-0.5 ml метанол. Продуктът се утаява и се изолира чрез филтриране.

Твърдото вещество се пренася в колба с 5 ml метанол. Прибавя се на капки хлороводородна киселина в етер (1M, 1.5 еквивалента) и после се разбърква в продължение на 30 min. Получават се 0.233 g хидрохлоридна сол, която се изолира като твърдо вещество чрез филтриране (мас спектър $M+1=383$, т.т. =229.5-230.2°C).

Пример 28: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-[(4-метоксициклохексил)-амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



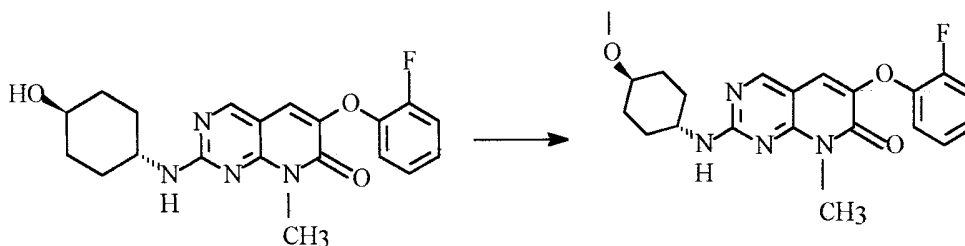
Стадий А: получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-[(4-хидроксициклохексил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.20 g, 1.15 mmol сулфон 2 и 0.123 g, 1.15 mmol транс-аминоциклохексанол в 2 ml 1-метил-2-пиролидинон са загрява до 120°C в продължение на 17 h. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, изпарява се под понижено налягане и се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 95/5).

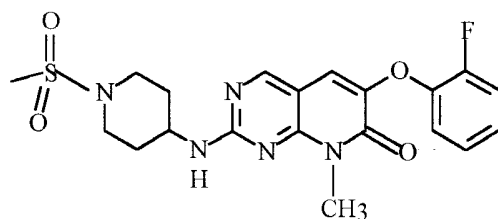
Фракциите, които съдържат продукта се обединяват и се изпаряват до получаване на 0.20 g от продукта. Той се използва направо в стадий Б.

Стадий Б: получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-[(4-метоксициклохексил)-амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

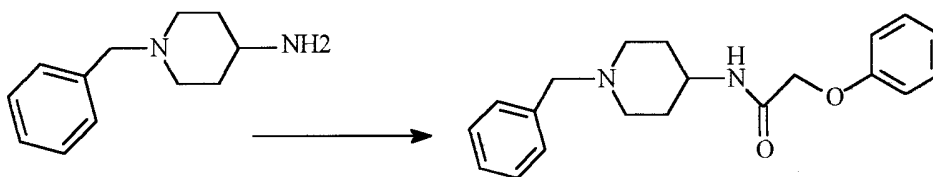


Към 0.44 g, 2.70 mmol суспензия на прясно приготвен сребърен оксид (филтриране и сушене от водна смес на сребърен нитрат) и 0.21 g, 5.20 mmol натриев хидроксид в 2 ml тетраhydroфуран се прибавят 0.20 g, 0.52 mmol пиримидин-7(8H)-он (стадий А) и 0.065 ml, 1.04 mmol метил йодид. След разбъркване при 50°C в продължение на три дни, се прибавят допълнително сребърен оксид и метил йодид (0.98 mL, 15.7 mmol). Температурата се повишава до кипене на обратен хладник и реакцията продължава още 2 седмици. След този период сместа се охлажда до стайна температура, изпарява се и се пречиства чрез колонна хроматография (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH-90/9/1). Фракциите, които съдържат продукта се събират и изпаряват под понижено налягане до получаване на свободен амин. Той се разтваря в 1-2 mL метанол и се прибавя 1M, 1.0 еквивалент соолна киселина в етер. Полученото твърдо вещество се изолира чрез филтриране, промива се с етер и се суши. Получават се 0.030 g от хидрохлоридната сол (мас спектър M+1=399, т.т. = 135.0-145.0°C).

Пример 29: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-{[(1-метил-сулфонил)-пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

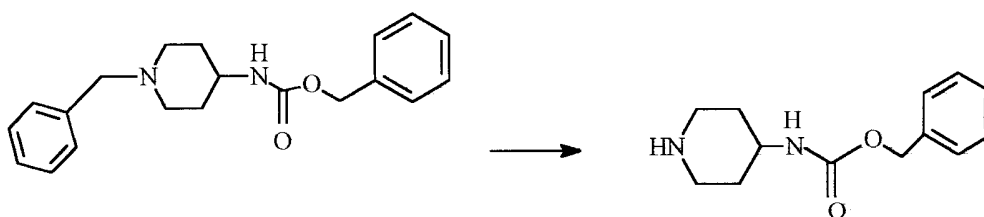


Стадий А: получаване на бензилов 1-бензилпиперидин-4-илкарбамат



Към разтвор на 41.2 g, 216.5 mmol 4-амино-1-бензилпиперидин при 0°C и 51.3 g, 369 mmol триетиламин в 600 ml тетраhydroфуран се прибавят на капки 31 ml, 217 mmol бензилов хлороформиат за период от 30 до 45 min, с такава скорост, че температурата на реакцията да се поддържа между 5°C и 10°C. След като прибавянето приключи реакционната смес се оставя да се загрее до стайна температура и се разбърква в продължение на 12 h. Разтворителят и летливите вещества се отделят под понижено налягане. После се прибавя 500 ml вода и 1.2 L етил ацетат и реакционната смес се разпределя между две фази. Органичният слой се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат (2 x 150 ml) и после се суши (разсол, магнезиев сулфат). Разтворителят се изпарява и се получава събраната течност, която се пречиства чрез колонна хроматография (SiO₂, EtOAc/хексан – 30/70 до EtOAc –100), след което се отделят 27.8 g от амина като бяло твърдо вещество (мас спектър M⁺ =324, т.т. = 79.1-79.6°C).

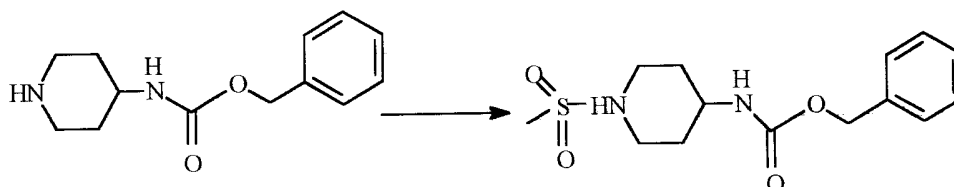
Стадий Б: Получаване на бензилов пиперидин-4-илкарбамат



Разтварят се 27.8 g, 85.7 mmol бензил амин в 400 mL метилен хлорид при стайна температура и на капки се прибавят чрез допълнителна фуния 25.4 g, 178 mmol 1-хлоро-етилхлороформиат в 50 ml метилен хлорид. След като прибавянето приключи реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 3h. Разтворителят и летливите вещества се отделят под понижено налягане и се прибавят 500 ml метанол. Реакционната смес се загрява при кипене на обратен хладник при разбъркване в продължение на 1h и после се охлажда до стайна

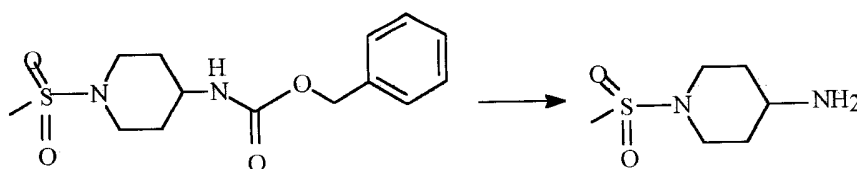
температура. Реакционният разтворител се отделя чрез изпаряване и се получават 26.3 g от пиперидина като почти бяло вещество (мас спектър $M+1=235$, т.т.= $190.7^{\circ}\text{C}-192.2^{\circ}\text{C}$).

Стадий В: получаване на бензилов 1-(метилсулфонил)пиперидин-4-илкарбамат



Разтварят се 10 g, 42.7 mmol защитен пиперидин и 12 ml, 86.7 mmol триетиламин в 500 ml метилен хлорид при стайна температура. През допълнителна фуния се прибавят на капки 4.3 ml, 55.5 mmol метан сулфонилхлорид в 20 ml метилен хлорид. След като прибавянето приключи реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 3h. Разтворителят и летливите вещества се отделят под понижено налягане. Прибавят се 500 ml етил ацетат и 350 ml 0.5M воден разтвор на хлороводородна киселина. Реакционната смес се разпределя между две фази и водният слой се отделя. Органичният слой се промива отново два пъти с 0.5M воден разтвор на хлороводородна киселина и после три пъти с 100 ml наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Реакционният разтворител после се суши (разсол, магнезиев сулфат) и се изпарява под понижено налягане. Получават се 9.2 g от метан сулфонамида (т.т. = $148.6-152.8^{\circ}\text{C}$).

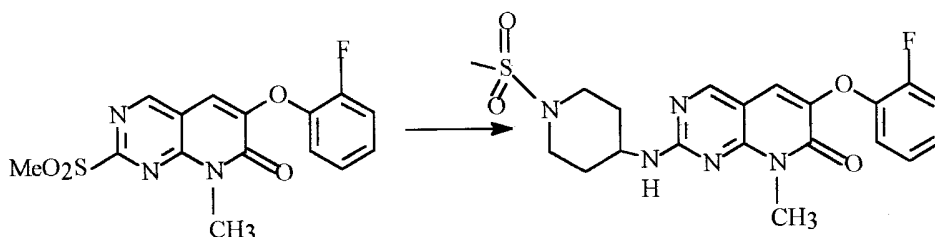
Стадий Г: Получаване на 1-(метилсулфонил)пиперидин-4-амин



Разтварят се 9.2 g, 29.5 mmol метан сулфонамид в 200 ml тетраhydroфуран при стайна температура в облодънна колба от 500 ml под атмосфера от азот. После се прибавя 2-3 g 10%-ов паладий/въглерод и реакционният съд се продухва с газообразен водород (3 x). Към реакционната колба се поставя балон с газообразен водород и разтворът се разбърква в продължение на 15 h (ако е необходимо се

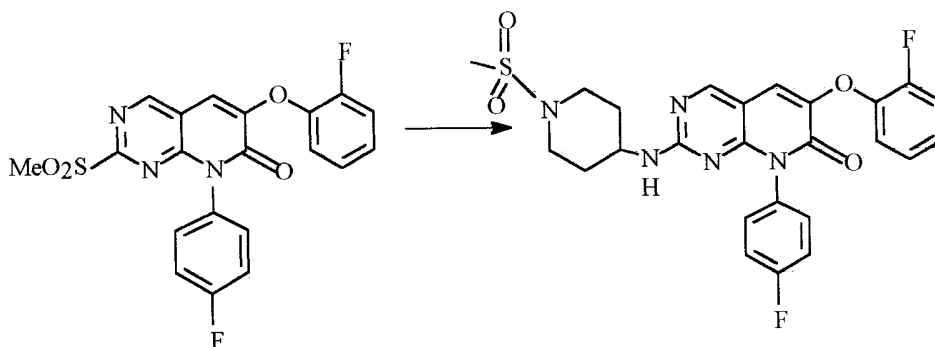
прибавя още катализатор и пълен балон с водород). Към реакционната смес се прибавят 100 ml метилен хлорид и после тя се филтрира през пълнеж от целит. Разтворителите се изпаряват под понижено налягане и се получават 4.63 g от желанния амин (мас спектър $M+1 = 179$, т.т. = 65.3-65.7°C).

Стадий Д: получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-[[1-(метилсулфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.2 g, 0.57 mmol сулфон и 0.243 g, 1.36 mmol 1-(метилсулфонил)пиперидин-4-амин (пример 29, стадий А-Г) в 0.45 mL 1-метил-2-пиролидинон се загрява до 80°C в продължение на 3h. Реакционната смес се охлажда и се прибавят 0.2-0.5 mL метанол. Продуктът се утаява и се изолира чрез филтриране. Твърдото вещество се пренася в колба с 5 ml метанол. На капки се прибавят 1.5 еквивалента 1М солна киселина в етер. След това се разбърква и се получава хидрохлоридната сол, която се изолира като 0.143 g твърдо вещество (мас спектър $M+1 = 448$).

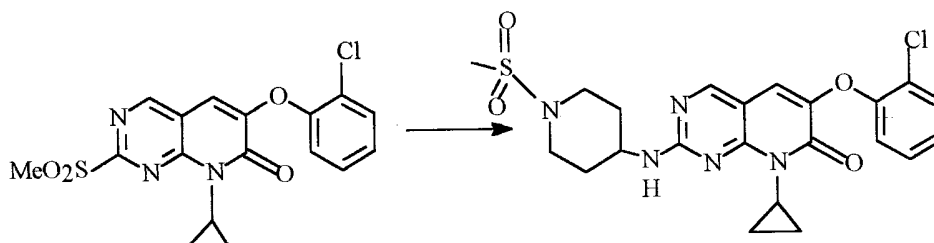
Пример 30: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-(4-флуорофенил)-2-[[1-(метилсулфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.2 g, 0.46 mmol сулфон 11 и 0.112g, 0.62 mmol 1-(метилсулфонил)-пиперидин-4-амин (пример 29, стадий А-Г) в 0.2 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрява до 110°C в продължение на 1h. Реакционната смес се охлажда и се прибавят 40 ml етил ацетат. После реакционната смес се пренася, суши се (разсол, магнезиев

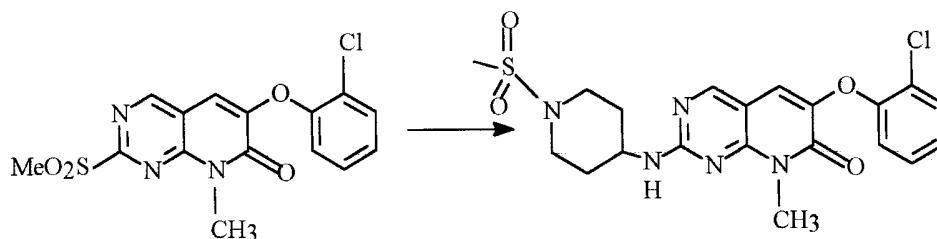
сулфат) и се изпарява до получаването на суров продукт. Той се пречиства чрез хроматография (SiO_2 , пластина за препаративна тънкослойна хроматография, EtOAc/хексан –80/20), последвано от изолиране и изпаряване под понижено налягане до получаване на свободния амин. Този продукт се разтваря в метилен хлорид и се прибавят 0.4 ml 1M хлороводородна киселина в етер при разбъркване. Хидрохлоридната сол се изолира като твърдо вещество чрез филтриране и сушене, добив 0.13g, (мас спектър $M+1=528$, т.т. = 223.4-225°C).

Пример 31: Получаване на 8-циклопропил-6-(2-флуорофенокси)-2-{[(1-(метилсулфонил)пиперидин-4-ил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



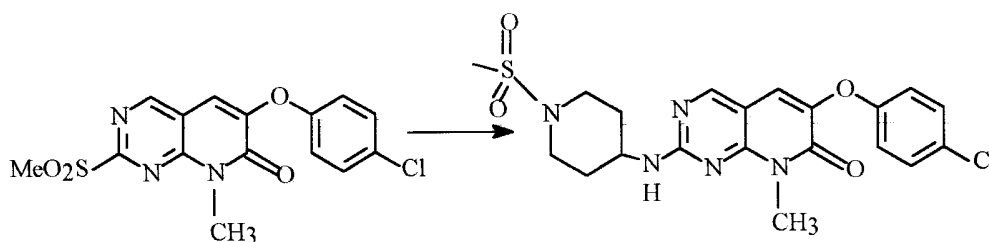
Смес от 0.361 g, 0.97 mmol сулфон 10 и 0.262 g, 1.47 mmol 1-(метилсулфонил)-пиперидин-4-амин (пример 29-стадий А-Г) в 0.4 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрява до 110°C в продължение на 2h. Реакционната смес се охлажда и се прибавя 40 ml етил ацетат и 40ml вода. Реакционната смес се разпределя между два слоя и водният слой се изхвърля. Органичният слой после се суши (разсол, магнезиев сулфат) и след изпаряване се получава суровият продукт. Той се пречиства с хроматография (SiO_2 , тарелка за препаративна тънкослойна хроматография, EtOAc/хексан –80/20), последвано от изолиране и изпаряване под понижено налягане до получаване на свободен амин. Този продукт се разтваря в метилен хлорид и се прибавят 1.5 еквивалента 1M солна киселина в етер и се разбърква. Хидрохлоридната сол се изолира като твърдо вещество чрез филтриране и сушене (0.27 g, мас спектър $M+1=474$).

Пример 32: Получаване на 6-(2-хлорофенокси)-8-метил-2-{[(1-(метилсулфонил)-пиперидин-4-ил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



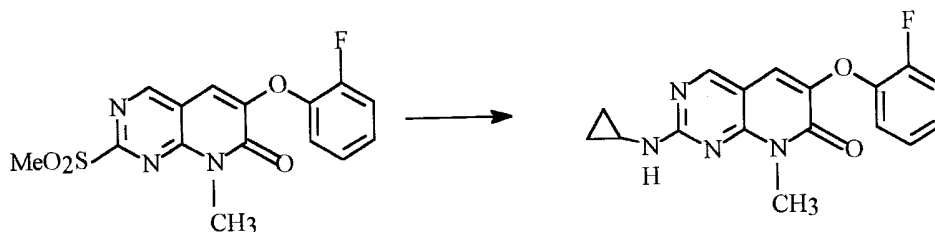
Смес от 0.2 g, 0.55 mmol сулфон 6 и 0.195 g, 1.09 mmol 1-(метилсулфонил)-пиперидин-4-амин (пример 29-стадий А-Г) в 0.2 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрева до 80°C в продължение 3h. Реакционната смес се охлажда и се прибавя 1 ml метанол. Продуктът се утаява и се изолира чрез филтриране. Твърдото вещество се пренася чрез в колба с 5 ml метанол. Прикапват се 1.5 еквивалента 1M солна киселина в етер. После се разбърква и се получава хидрохлоридната сол, която се изолира като твърдо вещество (0.145 g, мас спектър $M+1 = 465$).

Пример 33: Получаване на 6-(4-хлорофенокси)-8-метил-2-[(1-(метилсулфонил)-пиперидин-4-ил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



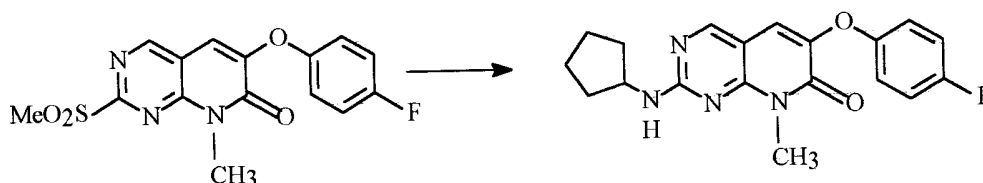
Смес от 0.17 g, 0.46 mmol сулфон 7 и 0.164 g, 0.92 mmol 1-(метилсулфонил)-пиперидин-4-амин (пример 29-стадий А-Г) в 0.2 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрева до 80°C в продължение на 3h. Реакционната смес се охлажда и се прибавя 1 ml метанол. Продуктът се утаява 3 дни и се изолира чрез филтриране. Твърдото вещество се пренася в колба с 5 ml метанол. Прикапва се 1.5 еквивалента 1M хлороводородна киселина в етер. След това се разбърква и се получават 0.2 g хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1 = 465$).

Пример 34: Получаване на 2-(циклопропиламино)-6-(2-флуорофенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



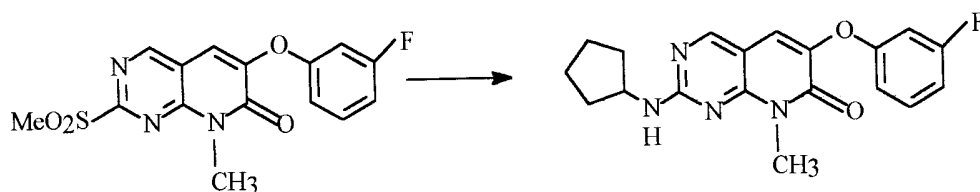
Смес от 0.35 g, 1.0 mmol сулфон 2 и 1 ml, 14 mmol циклопропиламин се загряват до 60°C в продължение на 8h под атмосфера от азот. Реакционната смес се охлажда, изпарява се под понижено налягане и се пречиства чрез колонна хроматография (SiO₂, хексан/ EtOAc-3: 2). Продуктът се суспендира в метанол, прибавя се 1.5 еквивалента 1M хлороводородна киселина в етер и реакционната смес се разбърква за 30 min. Полученото твърдо вещество се изолира чрез филтриране и след сушене се получава хидрохлоридната сол (мас спектър M+1= 327, т.т.= 178.2-179.6°C).

Пример 35: Получаване на 2-(циклопентиламино)-6-(4-флуорофенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-(8H)-он



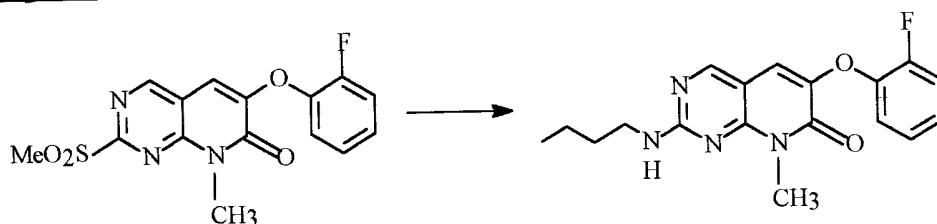
Смес от 0.4g , 1.26 mmol 4-флуорофенокси сулфон (пример 8, като се замества метилов 4-флуоро-феноксиацетат с метилов 2-флуорофеноксиацетат, стадий А-Б) 0.146 g, 1.71 mmol циклопентиламин (Aldrich) в 0.3 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрява до 80°C в продължение на 3 h. Реакционната смес се охлажда и се прибавя 1 ml метанол. Продуктът се утаява и изолира чрез филтриране. Твърдото вещество се пренася в колба с 5 ml метанол. Прикапват се 1.5 еквивалента 1M хлороводородна киселина в етер. После се разбърква и се получават 0.165 g хидрохлоридна сол (мас спектър M+1= 355).

Пример 36: Получаване на 2-(циклопентиламино)-6-(3-флуорофенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес на 0.2 g, 0.57 mmol сулфон 3 и 0.146 g, 1.71 mmol циклопентиламин в 0.3 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрева до 80°C в продължение на 4 h под атмосфера от азот. Реакционната смес се охлажда и се прибавя 1 ml метанол. Продуктът се утаява и се изолира чрез филтриране. Твърдото вещество се пренася в колба с 5 ml метанол. Прикапват се 1.5 еквивалента 1M солна киселина в етер, последвано от разбъркване и се получават 0.105 g хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1=355$).

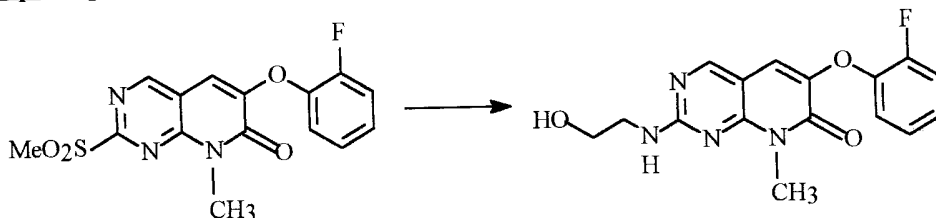
Пример 37: Получаване на 2-(бутиламино)-6-(2-флуорофенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2 и 0.017 g, 0.17 mmol бутирамин в 0.2 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрева до 65°C в продължение на 12h. Реакционната смес се охлажда, прибавя се 1 ml смес 90:10 метанол/вода и се образува утайка.

Продуктът се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид и се изпарява под понижено налягане до получаване на амина (0.019 g, мас спектър $M+1=343$).

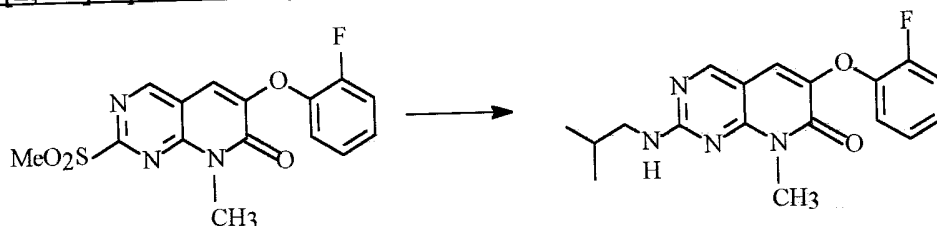
Пример 38: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-[(2-хидроксиетил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2, 0.015 g, 0.2 mmol 2-аминоетанол в 0.2 ml хлороформ се загрева до 65°C в продължение на 12h. Реакционната смес се охлажда и хлороформът се отделя чрез изпаряване. Прибавя се 1 ml смес 90/10 метанол/вода

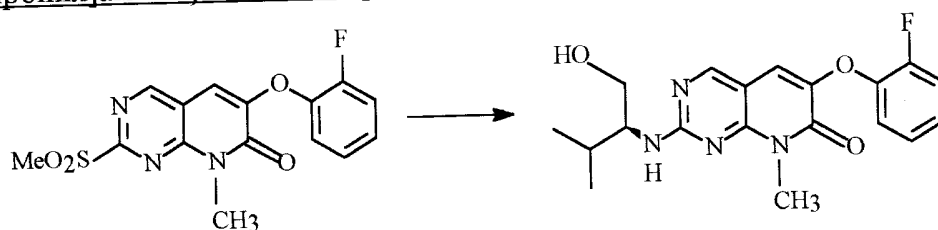
и се образува утайка. Продуктът се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид и се изпарява под понижено налягане. Получават се 0.027 g амин (мас спектър $M+1=331$).

Пример 39: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-(изобутиламино)-8-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



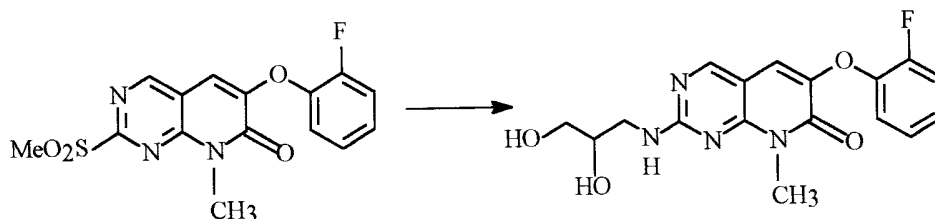
Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2, 0.013 g, 0.18 mmol изобутиламин в 0.2 ml хлороформ се загрева до 65°C в продължение на 12h. Реакционната смес се охлажда и хлороформът се отделя чрез изпаряване. Прибавя се 1 ml смес 90/10 метанол/вода и се образува утайка. Продуктът се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид и се изпарява под понижено налягане. Получават се 0.038 g амин (мас спектър $M+1=343$).

Пример 40: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-[(1S)-1-(хидроксиметил)-2-метилпропил]амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-(8H)-он



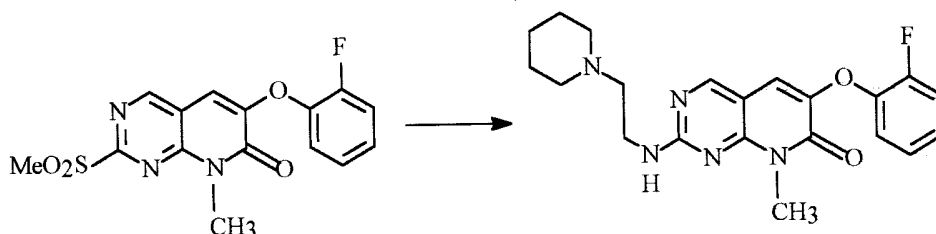
Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2 и 0.044g, 0.43 mmol (2S)-2-амино-3-метилбутан-1-ол в 0.1 ml 1-метил-2-пиролидинон се загреват до 80°C в продължение на 3h. Реакционната смес се охлажда, прибавя се 1 ml метанол/вода 90/10 и се образува утайка. Продуктът се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид, филтрира се през изсушаващ агент (магнезиев сулфат) и се изпарява под понижено налягане. Получават се 0.047 g амин (мас спектър $M+1=373$).

Пример 41: Получаване на 2-[(2,3-дихидроксипропил)амино]-6-(2-флуорофенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



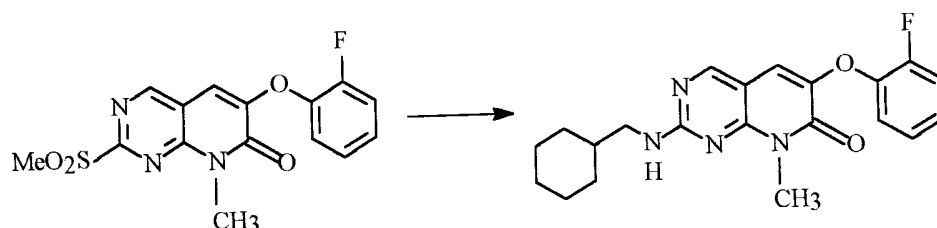
Смес от 0.05g, 0.143 mmol сулфон 2 и 0.016 g, 0.18 mmol 3-аминопропан-1,2-диол в 0.1 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрева 65°C в продължение на 3h. Реакционната смес се охлажда. Прибавя се 1 ml смес 90/10 метанол/вода, но не се образува утайка. Поради това всички разтворители се отделят чрез изпаряване под понижено налягане, прибавя се 1 ml вода и 1ml етил ацетат и продуктът се изолира чрез органичния слой. Водната фаза се отделя, етил ацетатът се суши над магнезиев сулфат и се изпарява. Получават се 0.034 g амин (мас спектър M+1= 361).

Пример 42: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-[(2-пиперидин-1-илетил)-амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



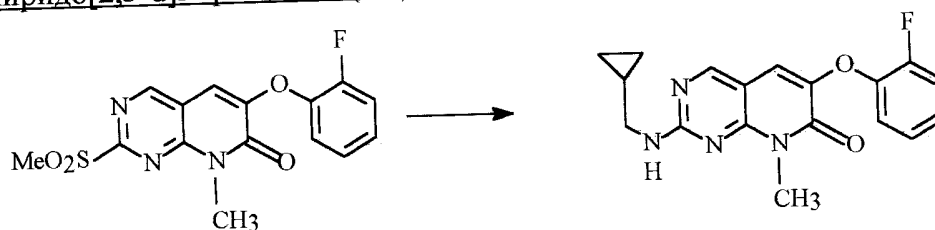
Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2, 0.022 g, 0.17 mmol 2-пиперидин-1-илетиламин в 0.2 ml хлороформ се загрева до 65°C в продължение на 12 h. Реакционната смес се охлажда и разтворителят се отделя чрез изпаряване. Прибавя се смес от 1 ml метанол/вода (90:10) и се образува утайка. Продуктът се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид и се изпарява. Получават се 0.041 g амин (мас спектър M+1= 398).

Пример 43: Получаване на 2-[(циклохексилметил)амино]-6-(2-флуорофенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



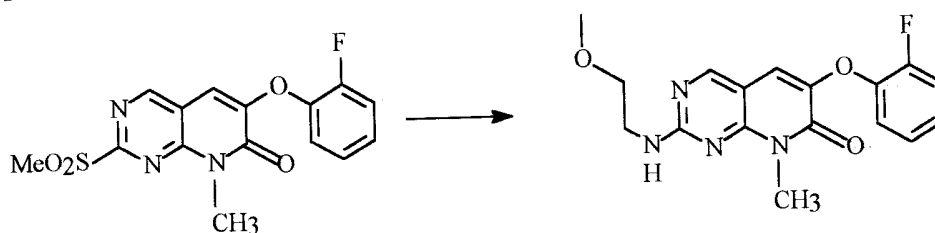
Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2, 0.019 g, 0.17 mmol циклохексиламин в 0.2 ml хлороформ се загрява до 65°C в продължение на 12h. Реакционната смес се охлажда и разтворителят се отделя чрез изпаряване. Прибавя се смес от 1 ml метанол/вода 90:10 и се образува утайка. Продуктът се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид и се изпарява. Получават се 0.045 g амин (мас спектър $M+1=383$).

Пример 44: Получаване на 2-[(циклопропилметил)амино]-6-(2-флуоро-фенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2 и 0.02 g, 0.28 mmol циклопропиламин в 0.2ml хлороформ се загрява до 65°C в продължение на 12h. . Реакционната смес се охлажда и разтворителят се отделя чрез изпаряване. Прибавя се смес от 1 ml метанол/вода 90:10 и се образува утайка. Продуктът се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид и се изпарява под понижено налягане. Получават се 0.03 g амин (мас спектър $M+1=341$).

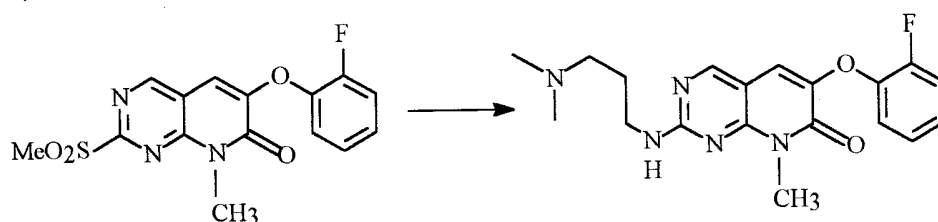
Пример 45: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-[(2-метоксиетил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2 и 0.02 g, 0.27 mmol метоксиетиламин в 0.2ml хлороформ се загрява до 65°C в продължение на 12h. . Реакционната смес се

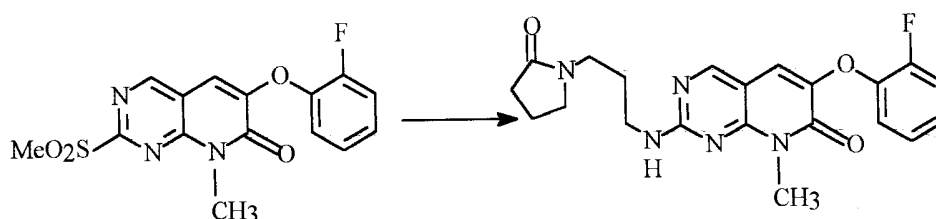
охлажда и разтворителят се отделя чрез изпаряване. Прибавя се смес от 1 ml метанол/вода 90:10 и се образува утайка. Продуктът се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид и се изпарява под понижено налягане. Получават се 0.04 g амин (мас спектър $M+1 = 345$).

Пример 46: Получаване на 2-{[(3-диметиламино)пропил]амино}-6-(2-флуорофенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



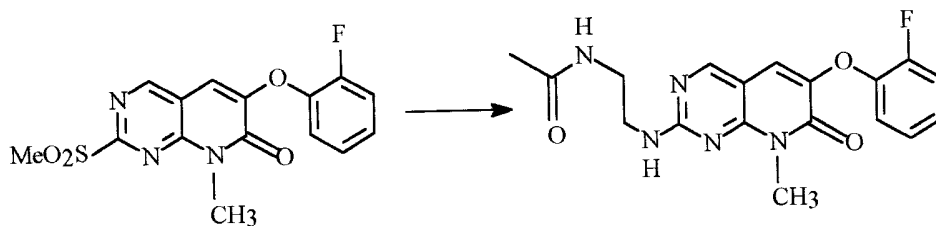
Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2 и 0.018 g, 0.18 mmol N,N-диметилпропан-1,3-диамин в 0.2ml хлороформ се загрява до 65°C в продължение на 12h. Реакционната смес се охлажда и разтворителят се отделя чрез изпаряване. Прибавя се смес от 1 ml метанол/вода 90:10 и се образува утайка. Продуктът се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид и се изпарява. Получават се 0.045 g амин (мас спектър $M+1 = 372$).

Пример 47: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-{[(3-(2-оксопиролидин-1-ил)пропил]амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



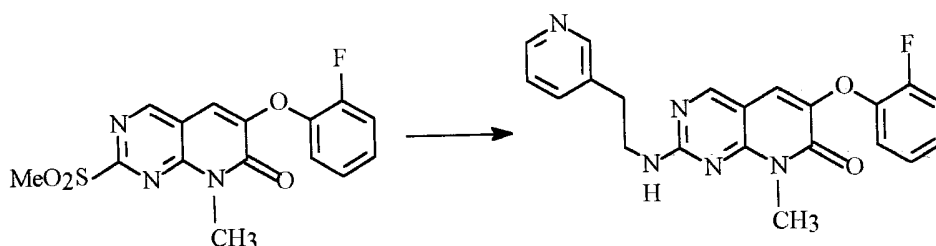
Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2 и 0.024 g, 0.17 mmol 1-(3-аминопропил)-пиролидин-2-он в 0.2ml хлороформ се загрява до 65°C в продължение на 12h. Реакционната смес се охлажда и разтворителят се отделя чрез изпаряване. Прибавя се смес от 1 ml метанол/вода 90:10 и се образува утайка. Продуктът се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид и се изпарява. Получават се 0.033 g амин (мас спектър $M+1 = 412$).

Пример 48: Получаване на N-(2-{[(6-(2-флуорофенокси)-8-метил-7-оксо-7,8-дихидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}етил)ацетамид



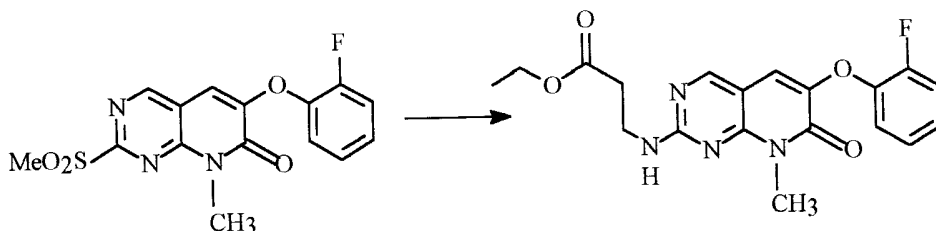
Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2 и 0.024 g, 0.18 mmol N-(2-аминоетил)ацетамид в 0.2ml хлороформ се загрява до 65°C в продължение на 12h. Реакционната смес се охлажда и разтворителят се отделя чрез изпаряване. Прибавя се смес от 1 ml метанол/вода 90:10 и се образува утайка. Продуктът се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид и се изпарява. Получават се 0.035 g амин (мас спекър $M+1=373$).

Пример 49: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-[(2-пиридин-3-илетил)-амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



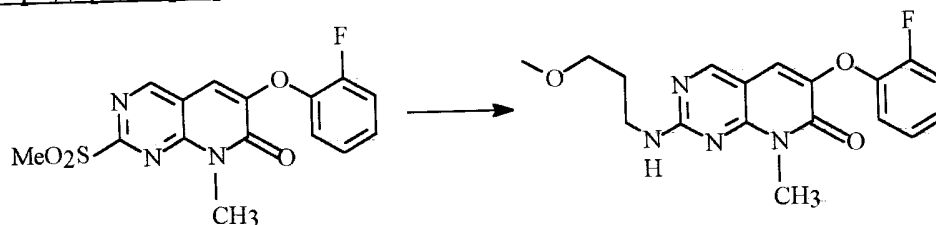
Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2 и 0.021 g, 0.17 mmol 2-пиридин-3-илетиламин в 0.2ml хлороформ се загрява до 65°C в продължение на 12h. Реакционната смес се охлажда и разтворителят се отделя чрез изпаряване. Прибавя се смес от 1 ml метанол/вода 90:10 и се образува утайка. Продуктът се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид и се изпарява. Получават се 0.039 g амин (мас спекър $M+1=392$).

Пример 50: получаване на етилов N-[6-(2-флуорофенокси)-8-метил-7-оксо-7,8-дихидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]-β-аланинат



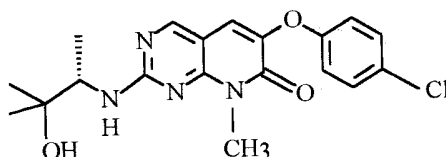
Към разтвор на 0.053g, 0.34 mmol етилов β -аланинат хидрохлоридна сол в 3 ml хлороформ при стайна температура се прибавя 0.45 g MP карбонатна смола (Argomaut Technologies Inc., Foster City, CA, USA). Сместа се оставя да се разбърква в продължение на 1h и после се прибавя 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2. Реакцията се загрява до 65°C и се разбърква в продължение на 24 h. После сместа се охлажда и смолата се отделя чрез филтриране. Разтворителят се изпарява и се хроматографира (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95:5) и последващо изпаряване на съответните фракции води до получаване на 0.027 g амин (мас спектър $M+1=387$).

Пример 51: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-[(3-метоксипропил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

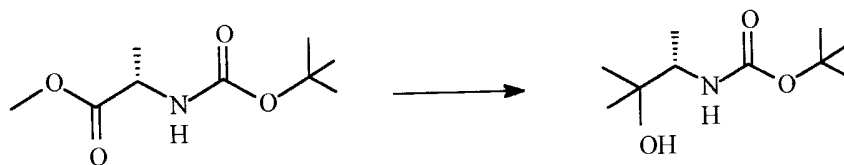


Смес от 0.05g, 0.143 mmol сулфон 2 и 0.015 g, 0.17 mmol 3-метоксипропиламин в 1.5 ml хлороформ се загрява до 65°C в продължение на 12 h. Реакционната смес се охлажда и разтворителят се отделя чрез изпаряване. Суровата реакционна смес се пречиства чрез колонна хроматография 3 ml пълнеж (Supelco Sigma Aldrich, St.Louis, Missouri, USA), SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95:5). След това сместа се изпарява и се получават 0.027 g амин (мас спектър $M+1=359$).

Пример 52: Получаване на 6-(4-хлорофенокси)-2-[(1S)-2-хидрокси-1,2-диметилпропил]амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

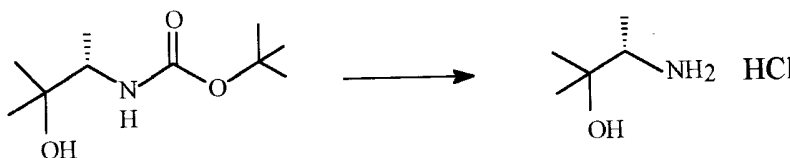


Стадий А: Получаване на трет-бутил (1S)-2-хидрокси-1,2-диметил пропил карбамат



Към разтвор на 10.0 g, 49.3 mmol метил N-(трет-бутоксикарбонил)-L-аланилат в 70 ml тетраhydroфуран при 0°C под атмосфера от азот се прибавят на капки 70ml, 210 mmol 3.0M метилмагнезиев хлорид в THF за период от 30 до 45 min. След като приключи прибавянето реакционната смес се оставя да се загрее до стайна температура и се разбърква в продължение на 2h. Разтворителят и летливите вещества се изпаряват под понижено налягане. Прибавят се 500 ml вода и 1.2L етил ацетат и реакционната смес се разпределя между две фази. Органичният слой се суши (разсол, магнезиев сулфат) и разтворителят се изпарява. Получава се течност, която се хроматографира (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ –90:10), след което се получават 9.6g от защитения амин под форма на течно вещество (мас спектър $M+1=204$).

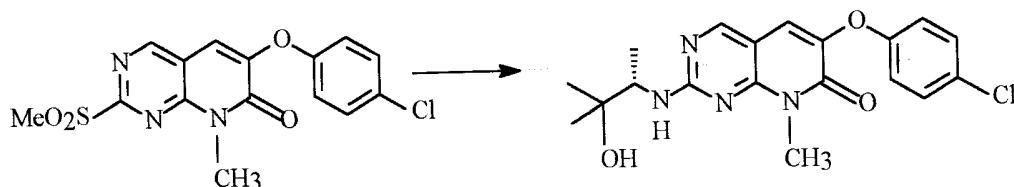
Стадий Б: Получаване на (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол



При 0°C към разтвор на 9.6 g, 47.3 mmol карбамат в 96 ml метилен хлорид под атмосфера от азот се прибавят на капки 4 ml, 51.9 mmol трифлуорооцетна киселина. След като прикапването приключи, реакционната смес се оставя да се загрее до стайна температура и се разбърква в продължение на 2h. Към реакцията се прибавят 2-3 ml бутанол и разтворителят и летливите вещества се отделят под понижено налягане. Прибавяне на толуен (3 x 75ml) с изпаряване, последвано от сушене във вакуумна сушилня, води до получаване на суровия амин като твърдо вещество. Този материал се пренася в колба и се прибавят 10 ml метанол и 5-7 ml 12M солна киселина при разбъркване. След 30 min хидрохлоридната сол на амина се образува като утайка и се промива с 50 ml толуен и Et_2O (2 x 150 ml). После се суши под понижено налягане (мас спектър $M+1=104$, т.т.=128.1-130.1°C). Забележка: този амин е хигроскопичен и се вземат мерки да няма продължително излагане на въздух

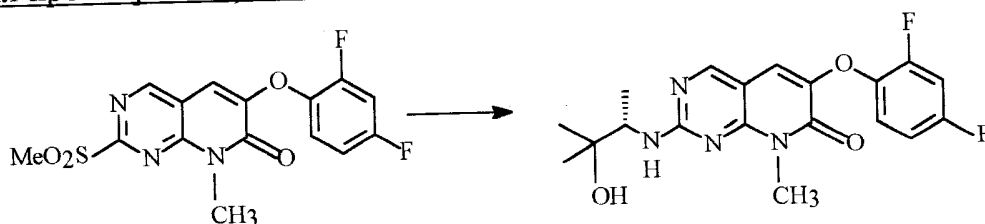
и влага по време на изолирането.

Стадий В: Получаване на 6-(4-хлорофенокси)-2-[[[(1S)-2-хидрокси-1,2-диметил-пропил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Към разтвор на 0.077 g, 0.55 mmol (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол хидрохлорид в 3 mL хлороформ при стайна температура се прибавят 0.75 g МР карбонатна смола (Argonaut Technologies Inc.). Тази смес се оставя да се разбърква в продължение на 1h и после се прибавя 0.1 g, 0.28 mmol сулфон 7. Реакционната смес се загрява до 60°C и се разбърква в продължение на 24h. После сместа се охлажда и смолата се отделя чрез филтриране. Разтворителят се изпарява и сместа се подлага на колонна хроматография (SiO₂, CH₂Cl₂). Получава се суров продукт, който втори път се хроматографира (SiO₂, CH₂Cl₂/хексан –1:1 градиент към CH₂Cl₂/MeOH-99:1). Изолирането на съответните фракции последвано от изпаряване на разтворителя под понижено налягане води до получаване на 0.032 g от амина (мас спектър M+1=389).

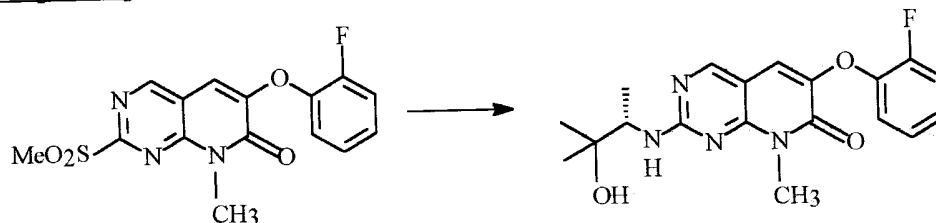
Пример 53: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-2-[[[(1S)-2-хидрокси-1,2-диметил-пропил]амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Към 0.24 g, 1.77 mmol (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол хидрохлорид в 3 ml ацетонитрил при стайна температура се прибавят 0.7 ml, 5.2 mmol триметилсилил цианид (Aldrich). Сместа се кипи на обратен хладник за 30 min, охлажда се до стайна температура и после се прибавят 0.367 g, 1.0 mmol сулфон 5. Реакционната смес се кипи на обратен хладник в продължение на 2h и се охлажда до стайна температура. Прибавят се 2 ml метанол и 1-3 ml 2N воден разтвор на натриев

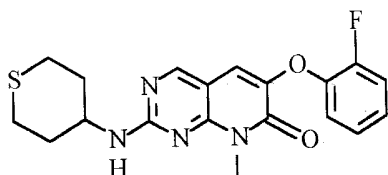
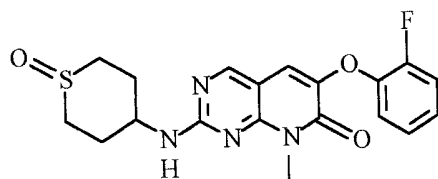
хидроксид и сместа се кипи на обратен хладник за 30 min. Реакционната смес се изпарява и се прибавят 25 ml етил ацетат. Органичният разтвор се суши трикратно с разсол, после се изпарява под понижено налягане и се хроматографира (SiO_2 , подложка за препаративна тънкослойна хроматография, EtOAc/хексан – 75:25). Получава се суров продукт, който се разтваря в 1-2 ml метилен хлорид и се прибавя хлороводородна киселина в етер (1M, X). Твърдото вещество се изолира чрез филтриране и се суши, получават се 0.16 g хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1=391$, т.т.=104.3-107.5°C).

Пример 54: Получаване на 6-(2-флуоробензил)-2-[(1S)-2-хидрокси-1,2-диметилпропил]амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

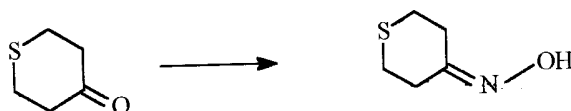


Към смес на 0.31 g, 2.21 mmol (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол хидрохлорид в 3 ml ацетонитрил при стайна температура се прибавят 0.7ml, 4 mmol N,N-диизопропил-етиламин. Тази смес се кипи на обратен хладник за 30 min, охлажда се до стайна температура и после се прибавят 0.4 g, 1.15 mmol сулфон 8. Реакционната смес се кипи на обратен хладник в продължение на 2h и се охлажда до стайна температура. Прибавят се 25 ml етил ацетат и този разтвор се суши трикратно над разсол и магнезиев сулфат. Изпарява се под понижено налягане и се хроматографира (SiO_2 , платка за препаративна тънкослойна хроматография, EtOAc/хексан – 75:25) и се получава суровият продукт. Той се разтваря в 1-2 ml метилен хлорид и се прибавя 1M хлороводородна киселина в етер (X). Твърдото вещество се изолира чрез филтриране и се суши, получават се 0.25 g хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1=371$, т.т.=162.9-170.5°C).

Пример 55: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-[(1-оксидотетрахидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

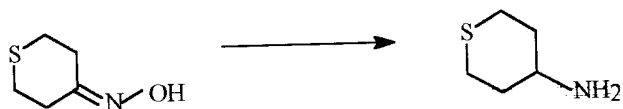


Стадий А: Получаване на тетраhydro-4H-тиопиран-4-он оксим



Смес от суспензия на 5 g, 43 mmol тетраhydroпиран, 29.26 g, 215 mmol натриев ацетат трихидрат и 14.9 g, 215 mmol хидроксиламин хидрохлорид в 200 ml етанол се загрева при кипене на обратен хладник в продължение на 6h. Реакционната смес се охлажда и разтворителят и летливите вещества се отделят под понижено налягане. Остатъкът се разрежда с 400 ml ледена вода и се екстрахира с етил ацетат (3 x 150 ml). Органичният разтвор се суши (разсол, магнезиев сулфат) и се изпарява, при което се получават 5.6 g тианон оксим като бяло твърдо вещество (мас спектър $M^+ = 131$).

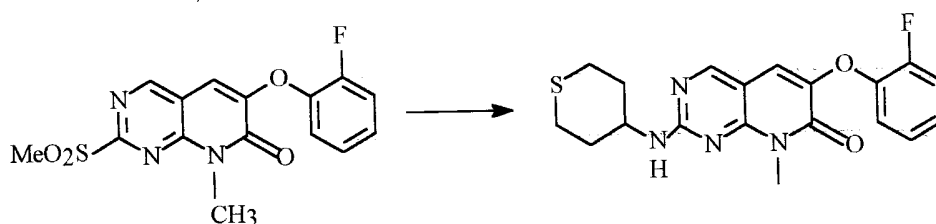
Стадий Б: Получаване на 4-аминотетраhydroтиопиран



Към 1M разтвор на 76 ml, 76 mmol литиев алуминиев хидрид в 76 ml 1M тетраhydroфуран при стайна температура под атмосфера от азот се прибавят на капки 2 g, 15 mmol тианон оксим в 30 ml тетраhydroфуран. След като прибавянето приключи сместа се разбърква при кипене на обратен хладник в продължение на 7h и после при стайна температура в продължение на 12h. Към суспензията се прибавят бавно (на капки) 2.9 mL вода, последвано от 2.9 ml 15%-ов воден разтвор на натриев хидроксид. После се прибавят допълнително 8.7 ml вода и реакционната

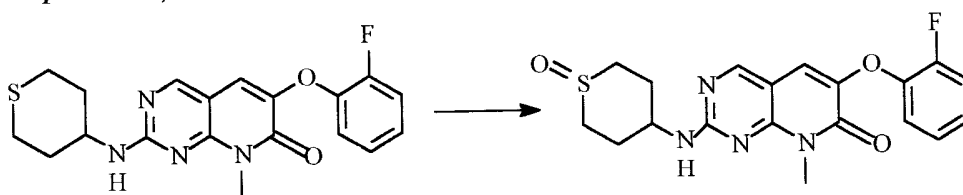
смес се разбърква в продължение на 30 min, филтрира се през целитна подложка и се промива с 200 ml етил ацетат. Филтратът се суши (разсол, магнезиев сулфат) и се изпарява под понижено налягане, до получаване на 1.62 g 4-аминотетрахидро-тиопиран (мас спектър $M+1 = 118$).

Стадий В: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-(тетрахидро-2H-тиопиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 1.0 g, 2.9 mmol сулфон 2 и 0.67 g, 5.8 mmol 4-аминотетрахидротиопиран в 1 ml 1-метил-2-пиридион се загрява до 80°C в продължение на 1h. Реакционната смес се охлажда, прибавят се 100 ml етил ацетат и органичният разтвор се промива с вода (3 x 75 ml) и после се суши (разсол, магнезиев сулфат). Разтворителят се изпарява под понижено налягане и се подлага на колонна хроматография (SiO_2 , EtOAc/хексан-40/60). Получават се 0.84 g от сулфида като бяло твърдо вещество, което директно се използва в стадий Г.

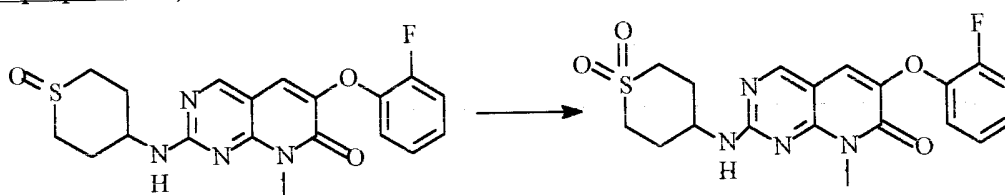
Стадий Г: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-[(1-оксидотетрахидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Разтварят се 0.84 g, 2.2 mmol сулфид в 80 ml дихлорометан и се охлажда до 5°C като се прибавя на три порции 0.5 g, 2.2 mmol 77% 3-хлоропербензоена киселина за период от 30 min. Реакцията се приключва за 30 min и сместа се промива с 100 ml 10%-ов воден разтвор на натриев сулфит, последвано от студен наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Разтворът се суши (разсол, натриев сулфат) и се изпарява под понижено налягане. Продуктът се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5) и се получава амин сулфоксид. Този

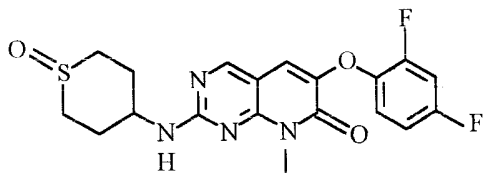
продукт (0.4 g) се разтваря в 1 ml етил ацетат/дихлорометан 1:1 и се прибавят 1.2 ml, 1.2 еквивалента 1M хлороводородна киселина в етер. Образуваната бяла суспензия се разбърква в продължение на 15 min. Твърдото вещество се отфилтрира и се промива с етер, получават се 385 mg хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1=403$, т.т. = 188.8-189.7°C).

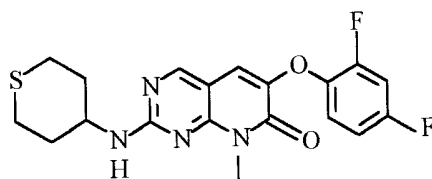
Пример 56: Получаване на 2-[(1,1-диоксидотетрахидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]-6-(2-флуорофенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



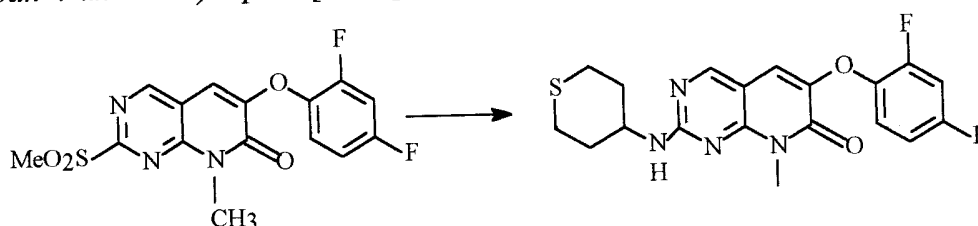
Смес от 0.47 g, 1.2 mmol от сулфоксида и 0.26 g, 1.2 mmol 3-хлорпербензоена киселина в 50 ml дихлорометан се разбърква при стайна температура в продължение на 2h под атмосфера от азот. След това реакцията се спира в 100 ml 10%-ов воден разтвор на натриев сулфит, промива се със 100 ml студен наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Органичният разтвор се суши (разсол, натриев сулфат), изпарява се под понижено налягане и се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -97/3) и се получават 0.45 g сулфон. Той се разтваря в 1 ml метанол/дихлорометан (5:95) и се прибавя 1.3 ml 1M хлороводородна киселина в етер. Образуваната суспензия се разбърква за 30 min. Полученото твърдо вещество се филтрира и се промива с етер, получават се 413 mg хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1=419$, т.т. = 186.2-230.7°C).

Пример 57: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-[(1-оксидотетрахидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



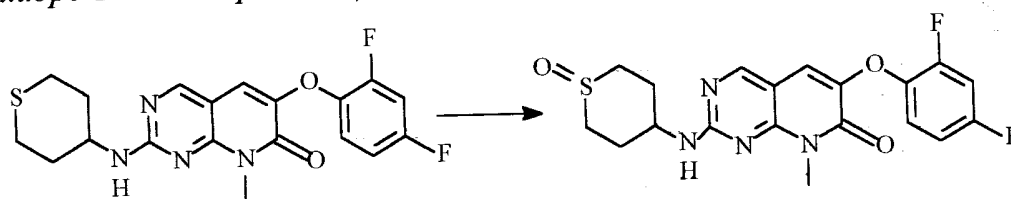


Стадий А: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(тетрахидро-2H-тиопиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 1.14 g, 3.1 mmol сулфон 5 и 0.73 g, 6.2 mmol 4-аминотетрахидротиопиран в 2 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрява до 70°C за 15 min. Реакционната смес се охлажда и се прибавят 100 ml етил ацетат. Органичният разтвор после се промива с вода (3 x 75 ml) и се суши (разсол, магнезиев сулфат). Разтворителят се изпарява, сместа се пречиства чрез колонна хроматография (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc- 90:10) и се получават 0.9 g от сулфида (т.т. 230.7-232.8, MS (M+H)=405), който се използва директно в стадий Б.

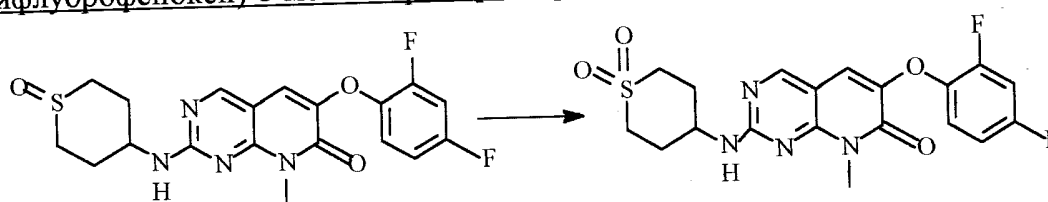
Стадий Б: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-[(1-оксидотетрахидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Разтварят се 0.9 g, 2.2 mmol сулфид в 80 ml дихлорометан и се охлажда до 5°C като се прибавят 0.5 g, 2.2 mmol 77% 3-хлоропербензоена киселина на три порции за период от 30 min. Реакцията приключва за 20 min и после сместа рязко се охлажда със 100 ml 10%-ов воден разтвор на натриев сулфит, последвано от студен наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Разтворът се суши (разсол, магнезиев сулфат) и се изпарява под понижено налягане. Продуктът се пречиства чрез колонна хроматография (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-95/5) и се получава амин сулфоксид. Разтварят

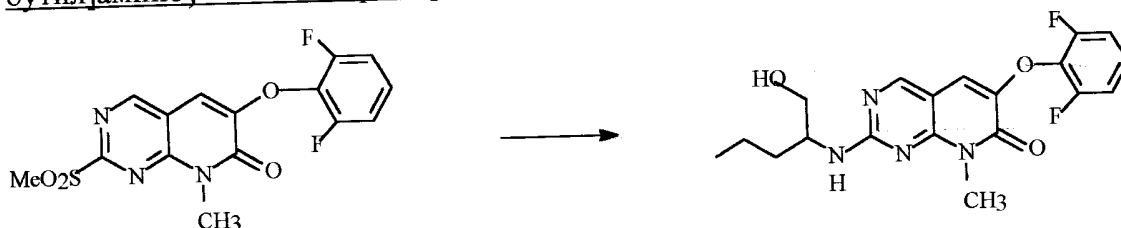
се 0.35 g, 0.8 mmol от този продукт в 1 ml дихлорометан и се прибавя 1.0 ml 1M хлороводородна киселина в етер. Образуваната суспензия се разбърква за 25 min. Твърдото вещество се разтваря в 10 ml етер, филтрира се и се промива с етер. Получават се 344 mg хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1=421$, т.т.=201.8-202.5°C).

Пример 58: Получаване на 2-[(1,1-диоксидотетрахидро-2H-тиопиран-4-иламино)-6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



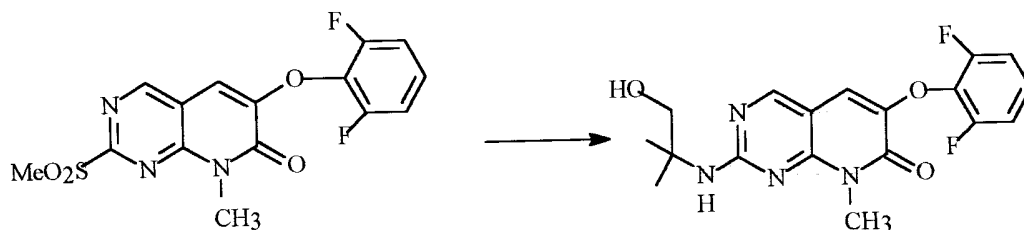
Смес от 0.6 g, 1.4 mmol сулфоксид и 0.48 g, 1.5 mmol 3-хлоропербензоена киселина в 50 ml дихлорометан се разбърква при стайна температура в продължение на 12 h под атмосфера от азот. Реакцията после се охлажда рязко със 100 ml 10%-ов воден разтвор на натриев сулфит, промива се със 100 ml студен наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Органичният разтвор се суши (разсол, натриев сулфат), изпарява се под понижено налягане и се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5), при което се получават 0.41 h от сулфона. Той се разтваря в 1 ml метанол/дихлорометан (95:5) и се прибавя 1.1 mL 1M хлороводородна киселина в етер и разтворът се разбърква за 15 min. Изпарява се под понижено налягане и се прибавят 10 ml етер при разбъркване, при което се получава твърдо вещество. Утайката се филтрира и промива с етер, и се получават 382 mg хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1=437$, т.т. 251.7-254.9°C).

Пример 59: Получаване на 6-(2,6-дифлуорофенокси)-2-([(1-хидрокси-метил)-бутил]амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



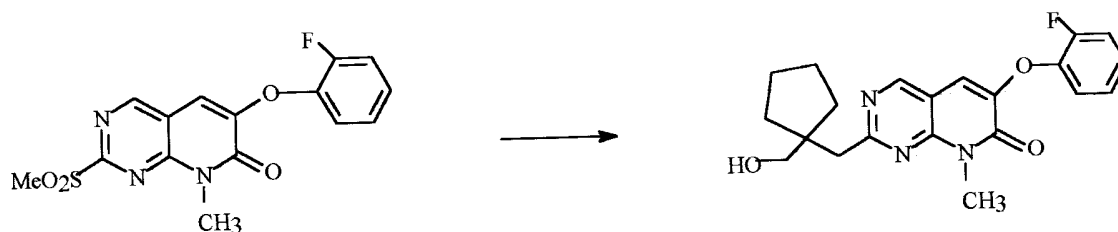
Смес от 0.38 g, 1 mmol сулфон 4 и 0.35 g, 3.4 mmol 2-аминопентен-1-ол в 0.5 ml 1-метил-2-пиролидинон се разбъркват при 80°C в продължение на 1h и после се охлажда до стайна температура. Прибавят се 1-2 ml 9:1 метанол/вода и суспензията се разбърква за 30 min. Филтрира се и получената утайка се промива с етер и после с вода, последвано от сушене. Получава се свободният амин, който се разтваря в 1-2 ml метанол, прибавя се 1M хлороводородна киселина в етер (X) и реакцията се разбърква за 30 min. Органичните разтворители се изпаряват, прибавят се 1-2 ml етер/метанол и се получава утайка. Полученото твърдо вещество се изолира чрез филтриране и се суши. Получават се 0.28 g от хидрохлоридната сол (мас спектър $M+1=391$, т.т. = 176.7°-177.7°C).

Пример 60: Получаване на 6-(2,6-дифлуорофенокси)-2-[(2-хидрокси-1,1-диметилетил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



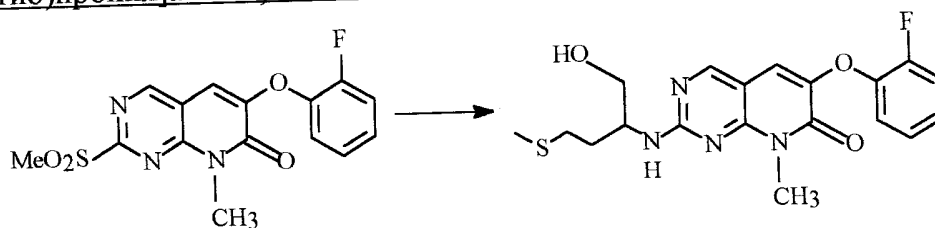
Смес от 0.38 g, 1 mmol сулфон 4 и 0.35 g, 3.4 mmol 2-аминопентан-1-ол в 0.4 ml 2-амино-2-метилпропан-1-ол в 0.4 ml 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 80°C за 1h и после се охлажда до стайна температура. Прибавя се 1-2 ml 9:1 метанол/вода и получената суспензия се разбърква за 30 min. Утайката се филтрира и промива с етер и после с вода, последвано от сушене води до получаване на свободния амин. Той се разтваря в 1-2 ml метанол, прибавя се 1M солна киселина в етер и реакционната смес се разбърква за 30 min. Органичните разтворители се изпаряват, прибавят се 1-2 ml етер/метанол и се получава утайка. Това твърдо вещество се изолира чрез филтриране и сушене, получават се 0.212 g от хидрохлоридната сол (мас спектър $M+1=377$, т.т. 212.8-213.5°C).

Пример 61: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-[(1-(хидроксиметил)-циклопентил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.353 g, 1 mmol сулфон 2 и 0.154 g, 1.42 mmol (1-аминоциклопентил)-метанол в 0.4 ml 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 80°C за 1h. Реакционната смес се охлажда, прибавят се 50 ml вода и 50 в етил ацетат и после се разпределя между две фази. Органичният слой се суши (разсол, магнезиев сулфат), разтворителят се изпарява и остатъкът, който се получава, се пречиства чрез колонна хроматография (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-90/10). Фракциите от колонната хроматография се обединяват и се концентрират под понижено налягане до получаване на свободния амин. Той се суспендира в 1-2 ml метанол, прибавя се 1M хлороводородна киселина в етер (X) и реакционната смес се разбърква за 30 min. Органичните разтворители се изпаряват, прибавят се 1-2 ml етер/ метанол и се получава утайка. Това твърдо вещество се изолира чрез филтриране и сушене, получават се 0.279 g от хидрохлоридната сол (мас спектър M+1= 385, т.т. 198.6-200.3°C).

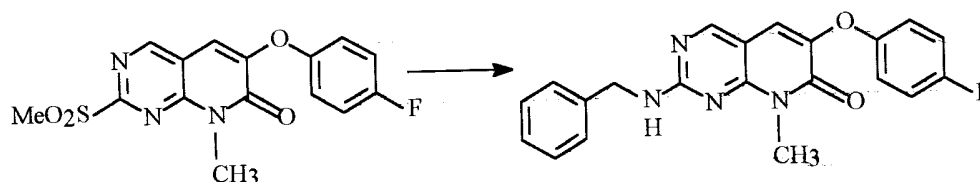
Пример 62: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-{[(1-(хидроксиметил)-3-(метилтио)пропил)амино]}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 10.4 g, 2.94 mmol сулфон 2 и 1.0 g, 9.7 mmol 2-амино-4-(метилтио)бутан-1-ол в 1.0 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрява до 80°C за 1h. Реакционната смес се охлажда и се прибавят 5-7 ml метанол/вода 9:1, но не се образува утайка. Поради това всички разтворители се отделят чрез изпаряване при понижено налягане и се добавя 25 ml вода и 25 ml етил ацетат. Реакционната смес се разпределя между два слоя и водният слой се отделя. Етил ацетатният разтвор се суши (разсол, магнезиев сулфат) и се изпарява под понижено налягане. Суровата реакционна смес се

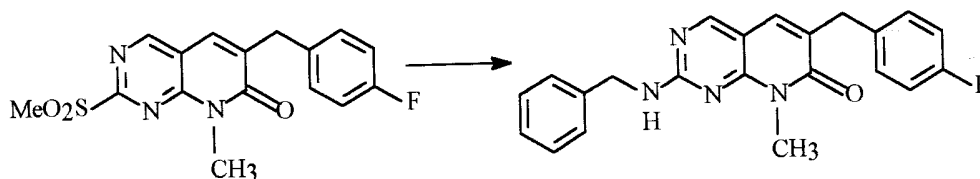
пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5) и колонните фракции се обединяват и концентрират под понижено налягане до получаване на 0.8 g от свободния амин. Суспендират се 0.2 g от този продукт в 1-3 ml метанол, прибавят се 1 M (X) хлороводородна киселина в етер и реакционната смес се разбърква за 30 min. Органичните разтворители се изпаряват, прибавят се 1-2 mL смес от етер/метанол и се получава утайка. Това твърдо вещество се изолира чрез филтриране и се суши. Получават се 0.125 g от хидрохлоридната сол (мас спектър $M+1=405$, т.т. $130.6-132.2^\circ\text{C}$).

Пример 63: Получаване на 2-(бензиламино)-6-(4-флуорофенокси)-8-метилпиридо-[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



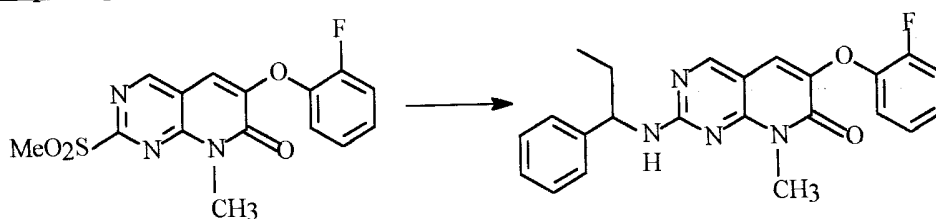
Смес от 0.35 g, 1.0 mmol 6-(4-флуорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (виж пример 8, получено чрез заместване на метилов 2-флуорофеноксиацетат с метилов 4-флуорофеноксиацетат- стадий А и Б) и 0.33 g, 3 mmol бензиламин в 5 ml 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 110°C в продължение на 12h и после се охлажда до стайна температура. Прибавят се 2 ml метанол и суспензията се разбърква за 30 min. Получената утайка се филтрира и промива с метанол, суши се и се получава свободният амин. Той се разтваря в 1-2 ml етил ацетат и се прибавя 1.5 еквивалента 1M хлороводородна киселина в етер. Твърдото вещество се изолира чрез филтриране и се суши, получават се 0.317 g хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1=377$, т.т. $203.2-204^\circ\text{C}$).

Пример 64: Получаване на 2-(бензиламино)-6-(4-флуоробензил)-8-метилпиридо-[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



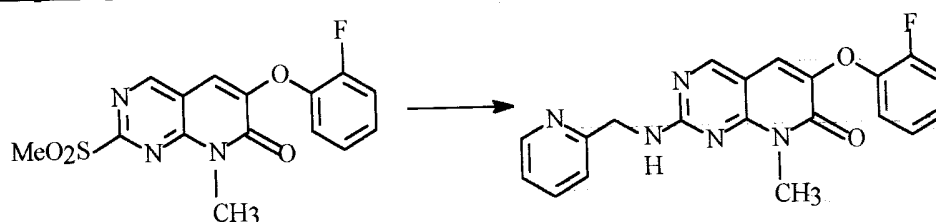
Смес от 0.36 g, 1.03 mmol сулфон 9 и 0.35 mL, 3 mmol бензиламин в 0.3 mL 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 80°C за 1h и после се охлажда до стайна температура. Прибавят се 2 mL етер и получената суспензия се разбърква за 30 min. Утайката се филтрира и се промива с етер, след това се суши и се получава свободният амин. Той се разтваря в 1-2 mL метанол и се прибавя солна киселина в етер (1M, X). Разтворът се изпарява под понижено налягане и се разбърква с 1-3 ml смес етер/метанол, при което се получава утайка. Полученото твърдо вещество се изолира чрез филтриране и се суши. Получават се 0.193 g хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1=375$).

Пример 65: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-[(1-фенилпропил)-амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



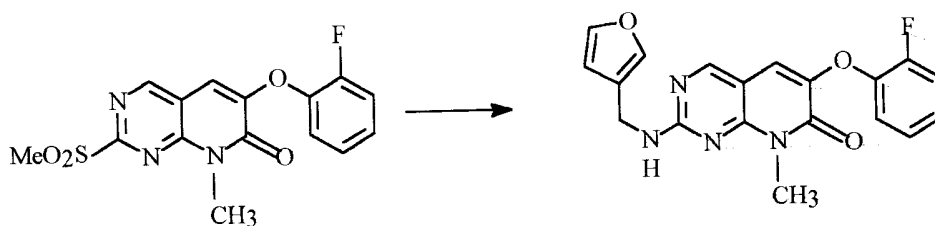
Смес от 0.1 g, 0.286 mmol сулфон 2 и 0.088 ml, 0.573 mmol α -етилбензиламин в 2 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрява до 120°C в продължение на 12 h. Реакционната смес се охлажда и се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , хексан/ацетон-80:20). Фракциите от колонната хроматография се събират и се концентрират под понижено налягане и се получава свободният амин. Този продукт се поставя в 1-3 ml метанол, прибавя се 1 еквивалент 1M солна киселина в етер и реакционната смес се разбърква за 30 min. Полученото твърдо вещество се изолира чрез филтриране и след сушене се получават 0.084 g хидрохлоридна сол (мас спектър $M+16$ 405, т.т.=109.4-111.3°C).

Пример 66: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-[(пиридин-2-илметил)-амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



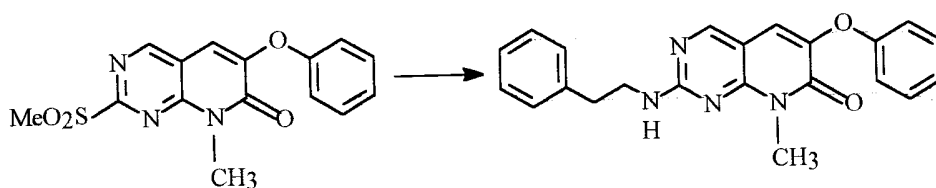
Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2 и 0.154 g, 1.42 mmol пиридин-2-илметиламин в 0.2 ml хлороформ се загрева до 65°C в продължение на 12 h. Реакционната смес се охлажда и разтворителят се отделя чрез изпаряване. Прибавят се 1 ml 90/10 метанол вода и се образува утайка. Този продукт се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид и се изпарява. Получават се 0.035 g амин (мас спектър M+1= 378).

Пример 67: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-[(3-фурилметил)амино]-8-метилпиридо-[2,3-d]пиримидин-7-(8H)-он



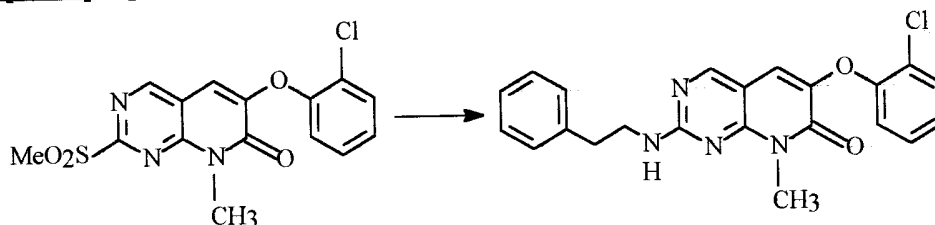
Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2 и 0.023 g, 0.23 mmol 3-фурилметиламин в 0.2 ml хлороформ се загрева до 65°C в продължение на 12h. Реакционната смес се охлажда и разтворителите се отделят чрез изпаряване. Прибавя се 1 mL смес 90:10 метанол/вода и се образува утайка. Продуктът се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид и се изпарява. Получават се 0.042 g амин (мас спектър M+1= 367).

Пример 68: Получаване на 8-метил-6-фенокси-2-[(2-фенилетил)амино]пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-(8H)-он



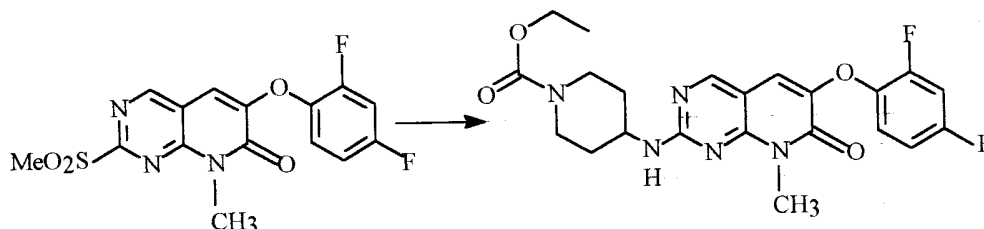
Смес от 0.33 g, 1 mmol сулфон 1 и 0.380 mL, 3 mmol фенетиламин в 0.5 ml 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 110°C в продължение на 12h и после се охлажда до стайна температура. Прибавят се 2 mL метанол и суспензията се разбърква 30 min. Получената утайка се филтрира и промива с метанол, после се суши и се получава свободният амин. Той се суспендира в 1-2 ml метанол и се прибавят 2 ml 1M солна киселина в етер. Твърдото вещество се изолира чрез филтриране и се суши. Получават се 0.127 g хидрохлоридна сол (мас спектър M+1= 373, т.т. 211.8-213°C).

Пример 69: Получаване на 6-(2-хлорофенокси)-8-метил-2-[(2-фенилетил)-амино]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.365 g, 1 mmol сулфон 6 и 0.4 mL, 3.3 mmol фенетиламин в 0.4 ml 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 80°C за 1h и после се охлажда до стайна температура. Прибавят се 2-3 ml етер, но не се образува утайка. Поради това разтворителите се отделят чрез изпаряване под понижено налягане, прибавят се 5 ml вода и 5 mL етил ацетат. Реакционната смес се разпределя между два слоя и водният слой се отделя. Етил ацетатният разтвор се суши (разсол, магнезиев сулфат) и се изпарява до получаване на остатък. Към този остатък се прибавят 2-3 ml етер и се образува утайка. Филтриране, промиване с допълнително количество етер и сушене води до получаването на свободен амин. Това твърдо вещество се суспендира в 1-3 ml метанол, и се прибавя солна киселина в етер (1M, X) и реакционната смес се разбърква за 30 min. После се филтрира, промива с етер и се суши. Получават се 0.321 g хидрохлоридна сол (мас спектър M+1= 407, т.т.= 210-211°C).

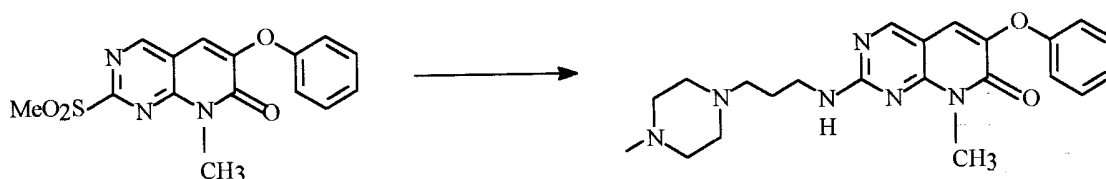
Пример 70: Получаване на етилов 4-{[(6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-7-оксо-7,8-дихидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино} пиперидин-1-карбоксилат



Смес на 1.0 g, 2.72 mmol сулфон 5 и 0.93 mL, 5.44 mmol етилов 4-амино-1-пиперидин-карбоксилат в 5 mL 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 80°C в продължение на 17 h и после се охлажда до стайна температура. Прибавят се 200 mL вода и получената суспензия се разбърква цяла нощ. Получената утайка се

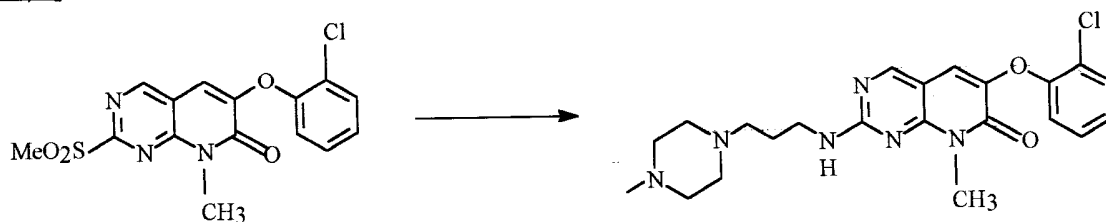
филтрира и се промива с метанол, след това се суши и се получава свободният амин. Разтварят се 0.100 g, 0.216 mmol от този продукт в 1-2 ml метанол и се прибавя 1 еквивалент 1M солна киселина в етер. Твърдото вещество се изолира чрез филтриране, промива се с етер и се суши. Получават се 0.317 g хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1=462$, т.т. = 197.0-204.0°C).

Пример 71: Получаване на 8-метил-2-{[(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)амино]}-6-феноксипиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.33 g, 1 mmol сулфон 1 и 0.51 mL, 3 mmol 1-(3-аминопропил)-4-метилпиперазин в 0.5 ml 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 110°C в продължение на 12 h и после се охлажда до стайна температура. Прибавят се 2 ml метанол и суспензията се разбърква за 30 min. Получената утайка се филтрира, промива се с метанол и се суши, при което се получава свободният амин. Той се суспендира в 1-2 ml метанол и се прибавят 2 ml 1M солна киселина в етер. Твърдото вещество се изолира чрез филтриране и след сушене се получават 0.183 g хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1=409$, т.т. 180.2-182.2°C).

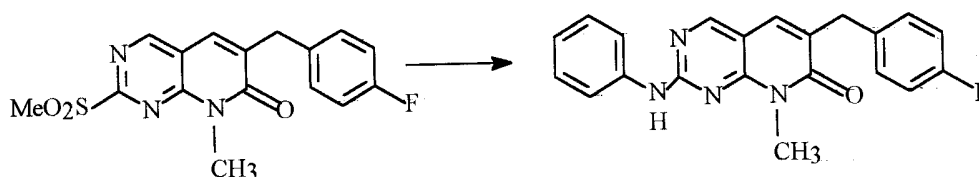
Пример 72: Получаване на 6-(2-хлорофенокси)-8-метил-2-{[(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)амино]}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.38 g, 1 mmol сулфон 6 и 0.46 mL, 2.9 mmol 1-(3-аминопропил)-4-метилпиперазин в 0.4 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрява до 80°C в продължение на 1 h и после се охлажда до стайна температура. Прибавят се 2 ml етер и суспензията се разбърква в продължение на 2h. Получената утайка се филтрира и промива с етер и след сушене се получава свободният амин. Той се суспендира в 1-2 ml метанол,

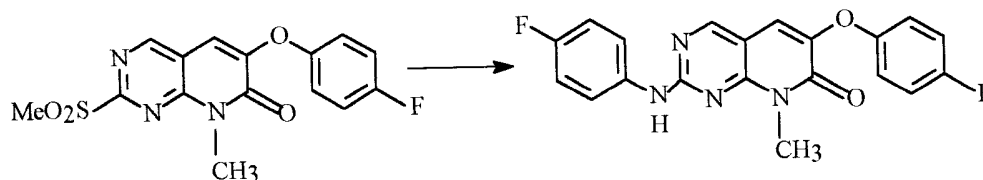
прибавя се солна киселина в етер (1M, X) и реакцията се разбърква още 30 min. Органичните разтворители се изпаряват и след прибавяне на 1-2 ml смес етер/метанол се получава утайка. Този твърд продукт се изолира чрез филтриране и след сушене се получават 0.44 g хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1 = 443$, т.т. $233.9-235.5^{\circ}\text{C}$).

Пример 73: Получаване на 2-анилино-6-(4-флуоробензил)-8-метилпиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.4 g, 1.15 mmol сулфон 9 и 0.4 mL, 4.3 mmol анилин в 0.4 ml 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 110°C в продължение на 12 h и после се охлажда до стайна температура. Прибавят се 2 ml метанол и получената суспензия се разбърква за 30 min. Утайката се филтрира и промива с метанол, после се суши и се получава свободният амин. Той се суспендира в 1-2 ml метанол, прибавя се солна киселина в етер (1M,X) и реакционната смес се разбърква за 30 min. Твърдото вещество се изолира чрез филтриране, промива се с етер и след сушене се получават 0.167 g хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1 = 361$, т.т. $243.1-246.3^{\circ}\text{C}$).

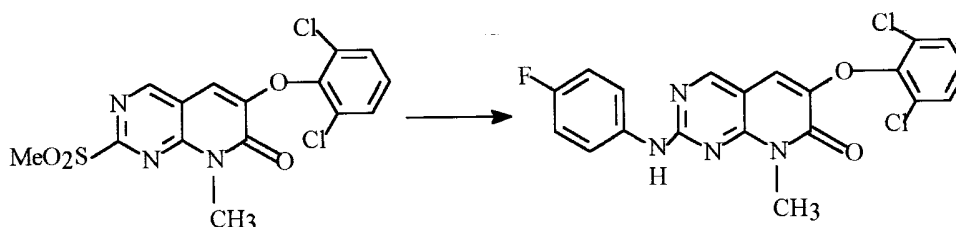
Пример 74: Получаване на 6-(4-флуорофенокси)-2-[(4-флуорофенил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.35 g, 1 mmol 6-(4-флуорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (виж пример 8, като се замества 2-флуорофеноксиацетат с метилов 4-флуорофеноксиацетат- стадий А-Б) и 0.284 mL, 3 mmol 4-флуороанилин в 0.5 ml 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 110°C в продължение на 12 h и после се охлажда до стайна температура. Прибавят се 2 ml метанол и получената суспензия се разбърква за 30 min. Утайката се филтрира и

промива с метанол, после се суши и се получава суров продукт, който се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5). Фракциите от колонната хроматография се обединяват и се концентрират под понижено налягане, и се получава свободният амин. Той се суспендира в 1-2 ml етил ацетат и се прибавя 1.2 еквивалента 1M солна киселина в етер. Твърдото вещество се изолира чрез филтриране и след сушене се получават 0.101 g хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1 = 381$, т.т. = 242.3-242.6°C).

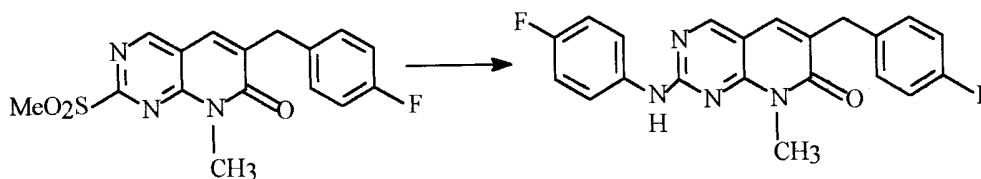
Пример 75: Получаване на 6-(2,6-дихлорофенокси)-2-[(4-флуорофенил)-амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.35 g, 1 mmol 6-(2,6-дихлорофенокси)-2-[(4-флуорофенил)амино]-8-(метил-сулфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (виж пример 12-стадий А-Б) (като се замества метилов 2-флуорофеноксиацетат с метилов 2,6-дихлорофенокси ацетат) и 0.284 ml, 3 mmol 4-флуороанилин в 0.5 ml 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 110°C в продължение на 12 h и после се охлажда до стайна температура. Прибавят се 2 ml метанол и суспензията се разбърква за 30 min.

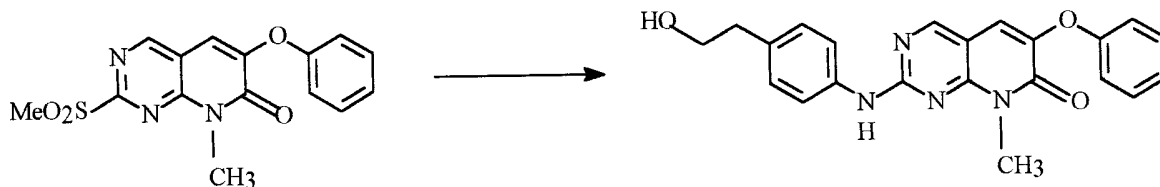
Получената утайка се филтрира и промива с метанол, суши се и се получава суровият продукт, който се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5). Фракциите от колонната хроматография се обединяват и се концентрират под понижено налягане до получаване на свободен амин. Той се суспендира в 1-2 ml етил ацетат и се прибавя 1.2 еквивалента 1M солна киселина в етер. Полученото твърдо вещество се изолира чрез филтриране и след сушене се получават 0.131 g хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1 = 430$, т.т. 248.2-249.1°C).

Пример 76: Получаване на 6-(4-флуоробензил)-2-[(4-флуорофенил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



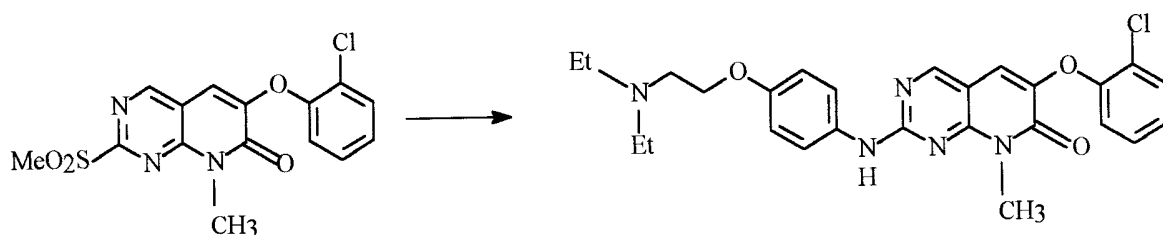
Смес от 0.36 g, 1 mmol сулфон 9 и 0.8 ml, 7.2 mmol 4-флуороанилин в 0.4 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрява при 110°C в продължение на 12 h и после се охлажда до стайна температура. Прибавят се 2 ml метанол и суспензията се разбърква за 30 min. Получената утайка се филтрира и промива с метанол, после се суши и се получава суровият продукт. Той се суспендира в 1-2 ml метанол, прибавя се солна киселина в етер (1M,X) и реакционната смес се разбърква в продължение на 1h. Твърдото вещество се изолира чрез филтриране, промива се с етер и след сушене се получават 0.207 g хидрохлоридна сол (мас спектър M+1= 379, т.т. 246-250°C).

Пример 77: Получаване на 2-{[(4-(2-хидроксиетил)фенил)амино]}-8-метил-6-феноксипиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



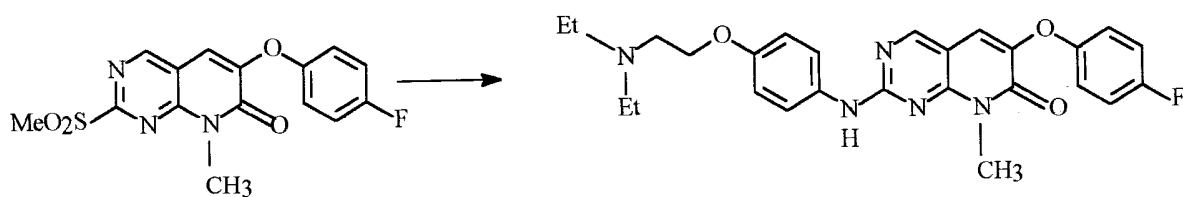
Смес от 0.331 g, 1 mmol сулфон 1 и 0.411 g, 3 mmol 2-(4-аминофенил)етанол в 0.5 ml 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 110°C в продължение на 12 h и после се охлажда. Прибавят се 2 ml метанол и суспензията се разбърква за 30 min. Получената утайка се филтрира и промива с метанол, после се суши и се получава свободният амин. Той се суспендира в 1-2 ml метанол, прибавя се 1.5 ml 1M солна киселина в етер и реакционната смес се разбърква в продължение на 30 min. Твърдото вещество се изолира чрез филтриране, промива се с етер и след сушене се получават 0.127 g хидрохлоридна сол (мас спектър M+1= 389).

Пример 78: Получаване на 6-(2-хлорофенокси)-2-{4-[2-(диетиламино)етокси]}-фенил}-амино-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.4 g, 1.1 mmol сулфон 6 и 0.8 g, 3.8 mmol 4-(2-диетиламиноетокси)анилин в 0.5 mL 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 110°C в продължение на 12 h и после се охлажда до стайна температура. Прибавят се 1-2 ml смес 9:1 метанол/вода и суспензията се разбърква за 30 min. Получената утайка се филтрира и промива с вода, после се суши и се получава суров продукт, който се пречиства чрез колонна хроматография (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-95/5). Фракциите от колонната хроматография се събират и се концентрират под понижено налягане до получаване на свободния амин. Той се суспендира в 1-2 ml метанол, прибавя се солна киселина в етер (1M, X) и реакционната смес се разбърква за 30 min. Органичните разтворители се изпаряват, прибавят се 1-2 ml смес етер/метанол и се получава утайка. Това твърдо вещество се изолира чрез филтриране и сушене и се получават 0.16 g хидрохлоридна сол (мас спектър M+1= 494, т.т. =255.5-261.4°C).

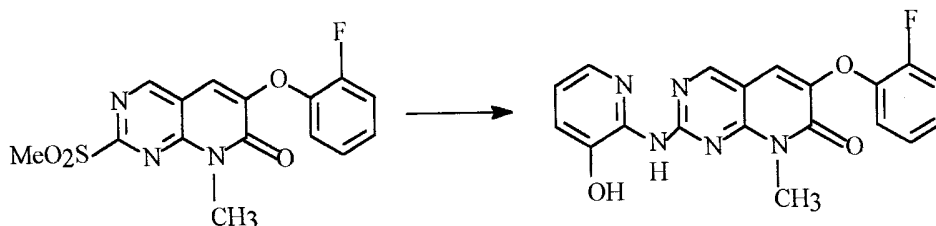
Пример 79: Получаване на 2-(4-[2-(диетиламино)етокси]фенил)амино)-6-(4-флуорофенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.35 g, 1 mmol 6-(4-флуорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (виж пример 8-стадий А-Б) и 0.625 g, 3 mmol 4-(2-диетиламиноетокси)анилин в 0.5 в 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 110°C в продължение на 12 h и после се охлажда до стайна температура. Прибавят се 2 ml метанол и суспензията се разбърква за 30 min. . Получената утайка се филтрира и промива с метанол, после се суши и се получава свободният амин. Той се суспендира в 1-2 ml метанол, прибавя се 1.2 еквивалента 1M солна киселина в

етер и реакционната смес се разбърква в продължение на 30 min. Твърдото вещество се изолира чрез филтриране и след сушене се получават 0.085 g хидрохлоридна сол (мас спектър $M+1 = 478$, т.т. = 245.2-246.1°C).

Пример 80: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-[(3-хидроксипиридин-2-ил)-амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

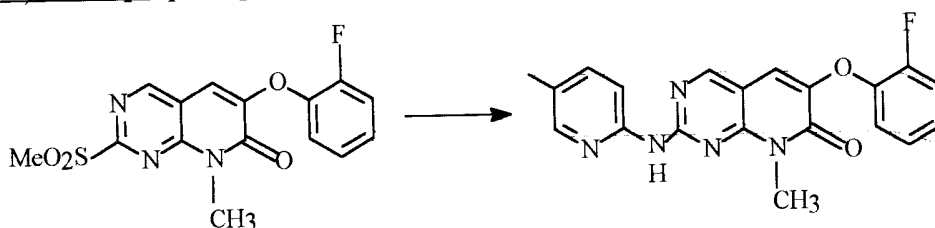


Смес от 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2 и 0.047 g, 0.43 mmol 2-аминопиридин-3-ол в 0.1 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрява до 80°C в продължение на 3h.

Реакционната смес се охлажда, прибавят се 1 ml смес 90:10 метанол/вода и се образува утайка. Полученият продукт се промива с вода, разтваря се в метилен хлорид, филтрира се през изсушаващ агент (магнезиев сулфат) и се изпарява.

Получават се 0.040 g амин (мас спектър $M+1 = 380$).

Пример 81: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

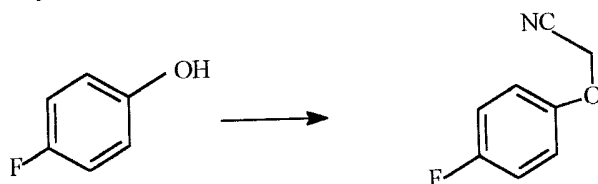


Към разтвор на 0.025 g, 0.17 mmol 5-метилпиридин-2-амин хидрохлорид в 2 ml хлороформ при стайна температура се прибавят 0.16 g, 0.86 mmol бариев хидроксид монохидрат. Тази смес се оставя да се разбърква в продължение на 1h, филтрира се и се изпарява под понижено налягане. Към остатъка се прибавят 0.05 g, 0.143 mmol сулфон 2 в 1 ml хлороформ, реакцията се загрява до 65°C и се разбърква в продължение на 24h. Сместа се охлажда и разтворителите се отделят чрез изпаряване. Прибавя се 1ml смес метанол/вода 90:10 и се образува утайка.

Продуктът се промива с метанол/вода, разтваря се в метилен хлорид и се изпарява, получават се 0.034 g от амина (мас спектър $M+1 = 378$).

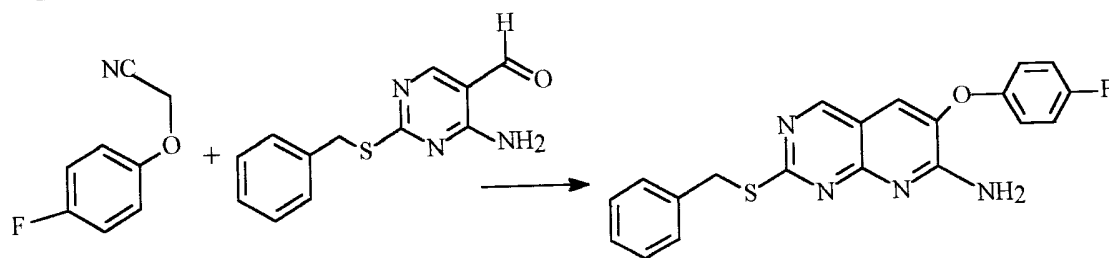
Пример 82: Получаване на 2-(бензилтио)-6-(4-флуорофенокси)пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-амин

Стадий А: Получаване на 4-флуорофенокси)ацетонитрил:



Прибавят се 2.14 ml, 29 mmol йодоацетонитрил към суспензия от 3.0 g, 27 mmol 4-флуорофенол и 4.85 g, 35 mmol K_2CO_3 в 10 ml DMF. Реакционната смес се загрева до $60^\circ C$ в продължение на 15 h и после се охлажда, разрежда се с вода и се екстрахира със 150 ml смес 1:1 етил ацетат/хексан (три пъти). Органичните слоеве се събират и се промиват два пъти с по 200 ml вода, сушат се над разсол и магнезиев сулфат. Разтворителят се отделя под понижено налягане и се получават 4.1 g продукт.

Стадий Б: Получаване на 2-(бензилтио)-6-(4-флуорофенокси)пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-амин

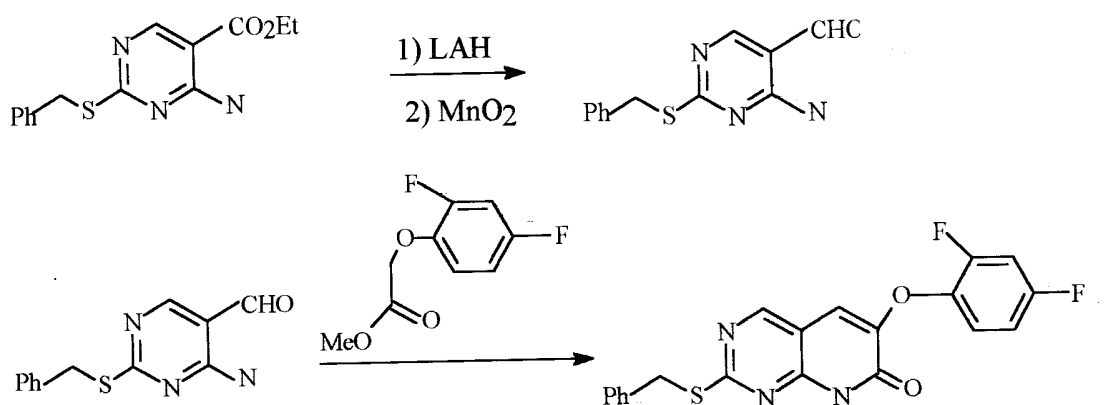


Смес от 1.83 g, 12 mmol нитрил (получен в стадий А), 2.48 g, 10 mmol аминок-пиридин алдехид и 7.0 g, 50 mmol K_2CO_3 в 30 ml диметилформамид се загрева на маслена баня при $120^\circ C$ в продължение на 4h. Сместа се охлажда, разрежда се с вода и се екстрахира с етил ацетат (125 ml, 3X), суши се (разсол, магнезиев сулфат) и се филтрира през къса колона, напълнена със силика. Разтворителят се отделя под понижено налягане и суровият материал се пречиства чрез колонна хроматография

SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 80/20 до 95/5) след което се получават 1.3 g продукта (мас спектър $M+16$ 379, т.т.=186.2-192.2°C).

Заместване на бензилтио групата (или на съответния сулфоксид или сулфон) с амин R^1NH_2 както е описано по-рано, води до получаване на съединения с формула II, където R^8 и R^9 и двата са водород. Следващо алкилиране, ацилиране, сулфониране, редуктивно аминирание и т.н. води до получаване на съединения с формула I, където R^8 и R^9 са както са описани в изложението на изобретението.

Пример 83: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-2-(бензилтио)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он



Стадий А: Получаване на 4-амино-2-бензилтиопиримидин-5-карбоксалдехид

Към 1M разтвор на 185 ml 185 mmol литиево алуминиев хидрид се прибавят на капки 46 g, 159 mmol 4-амино-2-бензилтиопиримидин-5-карбоксалдехид в 500 ml сух тетраhydroфуран в продължение на 1.5h при температура 0°C. Реакционната смес бавно се загрява до температура на околната среда и после отново се охлажда до 0°C, преди внимателно да се охлади със 7 ml вода, 7 ml 2M разтвор на натриев хидроксид, последвано от 14 ml вода. Получената суспензия се филтрира и филтратният остатък се промива 2x 300 ml етил ацетат. Обединените фракции се концентрират и се получават 45.7 g 4-амино-2-бензилтиопиримидин-5-метанол като бяло твърдо вещество.

Получената по-горе суспензия от 45.7 g 4-амино-2-бензилтиопиримидин-5-метанол в 800 ml метилен хлорид се обработва с 87 g активирани прахообразни манганов оксид. Реакционната смес се разбърква в продължение на 18 h, после се филтрира

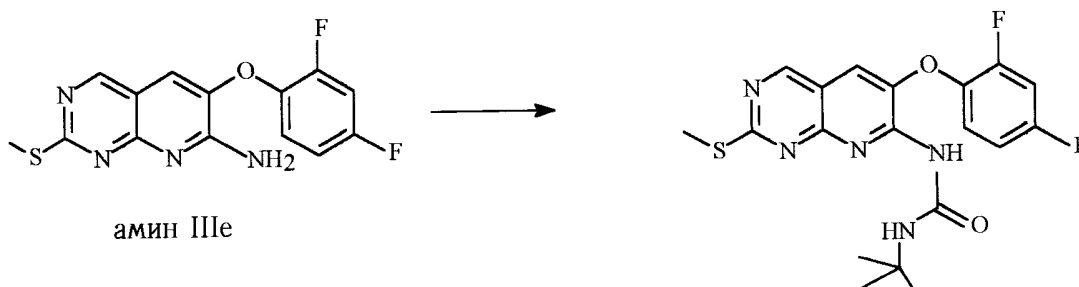
през целитна подложка. Филтърният остатък се промива неколkokратно с разтвор на горещ метилен хлорид и метанол. Обединените фракции се концентрират и се получават 25 g 4-амино-2-бензилтиопиримидин-5-карбоксалдехид като бяло твърдо вещество.

Стадий Б: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-2-(бензилтио)пиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он

Към смес от 19.5 g 80 mmol 4-амино-2-бензилтиопиримидин-5-карбоксалдехид и 25.6 g, 119 mmol 2,4-дифлуорофеноксиацетат в 50 ml NMP се прибавят 16.5 g, 119 mmol калиев карбонат. Сместа се загрева до 80-90°C в продължение на два дни и после се охлажда до стайна температура. Тя се излива върху 1000 g ледена вода и се разбърква в продължение на 1h. Отделените твърди вещества се филтрират, промиват се с вода и етер, сушат се и се получават 27 g сулфит (мас спектър $M+1=398$, т.т. 240-244°C).

Пример 84: Получаване на 1-трет-бутил-3-[6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-карбамид

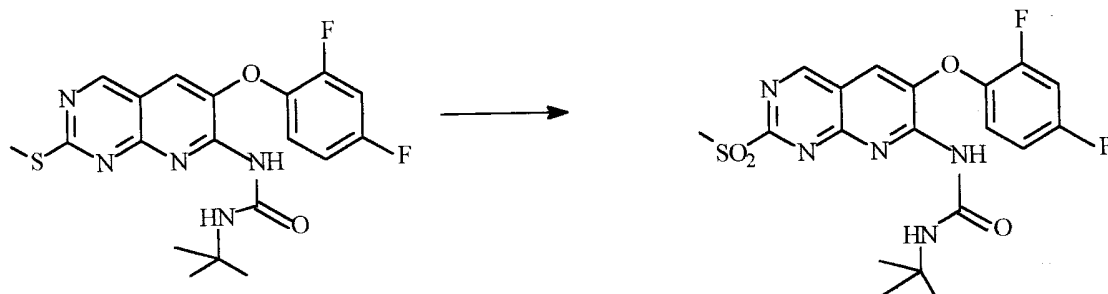
Стадий А: Получаване на 1-трет-бутил-3-[6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-метил-сулфанил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-карбамид



Към разтвор на 0.32 g, 1.0 mmol амин IIIe (получен по подобен начин, както е описано в пример 82) в 5ml 1-метил-2-пиролидинон при стайна температура се прибавят 0.04 g 60%-ов натриев хидрид. Сместа се разбърква при стайна температура за 1h. Прибавят се на капки 0.01 g, 0.11 ml, 1.0 mmol t-бутилизоцианат за период от 3 min. След това тъмно кафявият разтвор се разбърква за още 2h и се излива в 50 mL 1M HCl и се екстрахира с етил ацетат (2 x 50 ml). Обединените етил ацетатни разтвори се промиват с вода (3 x 75 ml) и се сушат (разсол, магнезиев

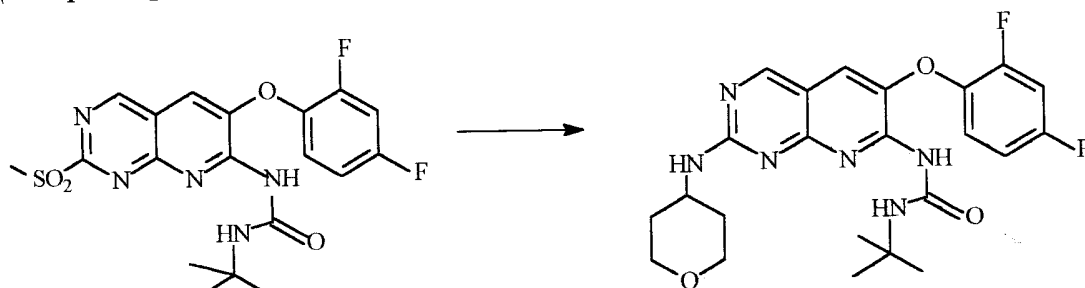
сулфат). Разтворителят се изпарява и продуктът се пречиства чрез колонна хроматография със силика гел, като се елуира с 10%-ов етил ацетат в дихлорометан и се получават 0.164 g от желанния сулфид.

*Стадий Б: Получаване на 1-трет-бутил-3-[6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-метансулфонил-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил]-карбамид*



Към разтвор на 0.164 g, 0.4 mmol сулфид в 50 ml дихлорометан се прибавят 0.19 g, 0.88 mmol 77% максимално *m*-хлоропербензоена киселина при 5°C. Сместа после се разбърква при стайна температура в продължение на 15 h и се излива към 10%-ов разтвор на NaHSO₄. После органичният разтвор се промива с 10%-ов воден разтвор на NaHCO₃ и се суши (разсол, MgSO₄). Разтворителят се изпарява и се получават 0.176 g от сулфона (мас спектър M+1= 452).

*Стадий В: Получаване на 1-трет-бутил-3-[6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-(тетрахидро-перан-4-иламино)-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил]-карбамид*



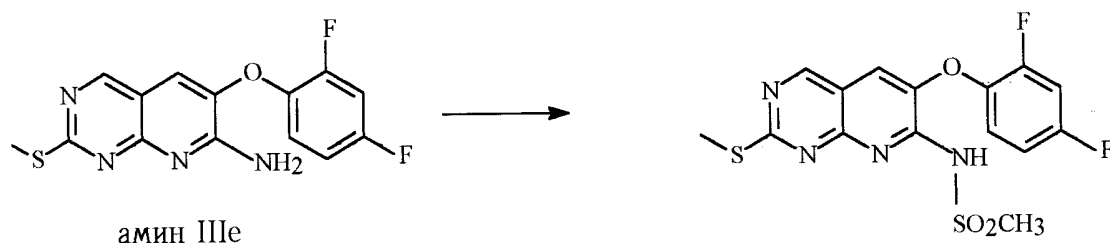
Разтвор на 0.17 g, 2.3 mmol от сулфона и 0.24 g, 2.3 mmol 4-амино-тетрахидропиран в 2 ml 1-метил-2-пиролидинон се загрява до 80°C в продължение на 3 h.

Реакционната смес се охлажда, излива се във вода и се екстрахира с етил ацетат (2 x 50 ml). Органичният разтвор се промива с вода (5 x 50 ml) и се суши (разсол,

магнезиев сулфат). Разтворителят се изпарява под понижено налягане и се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , CH_2Cl_2 /етил ацетат –50/50). Получават се 0.123 g от желания продукт (мас спектър $M+1 = 473$, т.т. = 195-201°C).

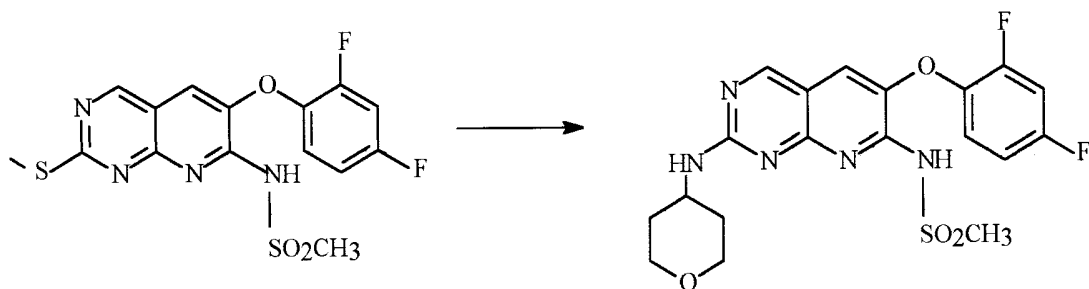
Пример 85: Получаване на N-[6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-(тетрахидропиран-4-иламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-метансулфонамид

Стадий А: Получаване на N-[6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-метилсулфанил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-метансулфонамид



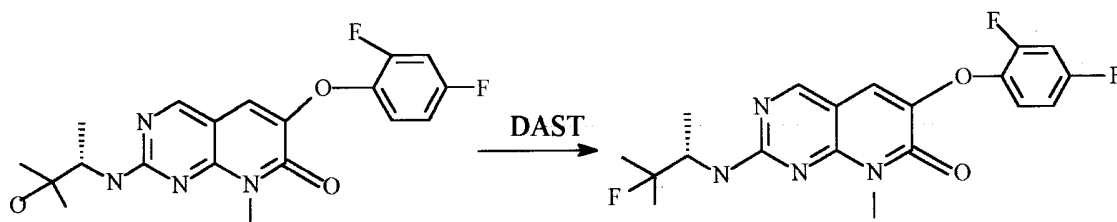
Към суспензия от 0.32 g, 1.0 mmol амин IIIe (получен по подобен начин, както е описано в пример 82) в 10 ml дихлорометан при 5°C се прибавят на капки 0.5 ml, 1.0 mmol 2М триметилалуминиев реактив в толуен. Полученият тъмен разтвор се разбърква за 30 min при температура на околната среда. Прибавят се 0.174 g, 1.0 mmol метансулфонов анхидрид и разтворът се загрява до кипене на обратен хладник. Провеждането на реакцията се проследява чрез TLC и добавянето на повече метансулфонов анхидрид е необходимо до привършване на реакцията. Общо 3.6 еквивалента от анхидрида се прибавят и след кипене на обратен хладник в продължение на 5 h реакционната смес се излива в 50 ml 1М водна солна киселина и се екстрахира с етил ацетат (2 x 50 ml). Разтворителят се суши (разсол, магнезиев сулфат) и след изпаряване съединението се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , CH_2Cl_2 /MeOH-97/3) и се получават 0.164 g от сулфонамид-сулфида (мас спектър $M+1 = 399$).

Стадий Б: N-[6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пиридо-[2,3-d]-пиримидин-7-ил]-метансулфонамид



Към разтвор на 0.164 g, 0.4 mmol от сулфонамид-сулфида в 20 ml дихлорометан се прибавят 0.2 g, 0.9 mmol мета-хлоропербензоена киселина. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 15 h и се промива с 10%-ов воден NaHSO_4 и се суши (разсол, магнезиев сулфат). (Забележка: не трябва да се промива с NaHCO_3 , сулфонът е алкално чувствителен). Разтворителят се изпарява под понижено налягане и 0.4 mmol от този сулфонамид-сулфон и 0.5 g 4-амино-тетрахидрофуран в 1.0 ml 1-метил-2-пиролидинон се загряват до 100°C в продължение на 12 h, след което разтворителят се изпарява под дълбок вакуум и съединението се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -97/3) и се получават 90 mg от желания продукт (мас спектър $M+1 = 452$, т.т. $199-204^\circ$).

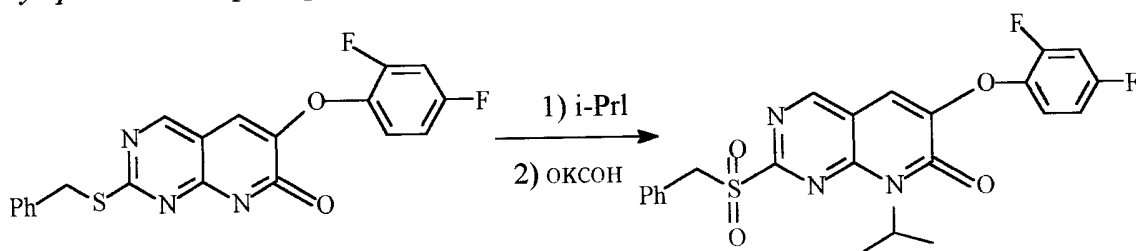
Пример 86: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-2-{[(1S)-2-флуоро-1,2-диметилпропил]амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Към 0.28 g от съединението, получено в пример 53 (като свободна база) в 5 ml метилен хлорид при -78°C се прибавят 0.14 ml DAST (Aldrich). Реакционната смес бавно се загрява до стайна температура. Тя се разпределя между метилен хлорид и вода. Органичният слой се отделя и се промива с наситен воден разтвор на натриев карбонат, суши се и се концентрира до получаване на суров продукт. Той се пречиства чрез препаративна TLC (силика гел, 45% EtOAc /хексан) и се получават 0.16 g чист продукт. Той се превръща в хидрохлоридна сол чрез обработване с 1M HCl в етер и се получава RO3310297-001 (мас спектър $M+16 = 393$, т.т. $196-197.2^\circ\text{C}$).

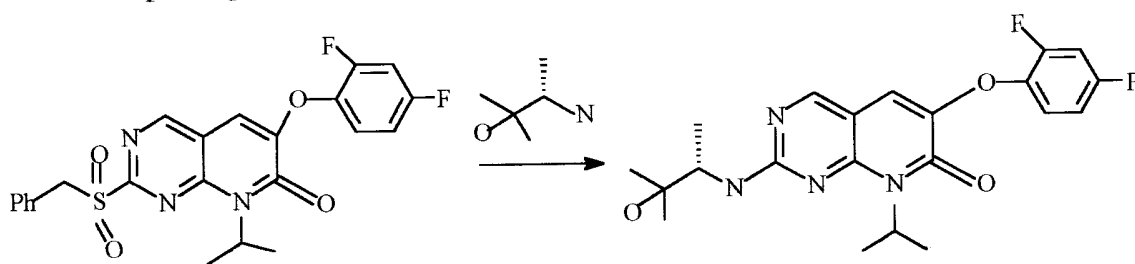
Пример 87: Получаване на 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-{{(1S)-2-хидрокси-1,2-диметилпропил}амино}-8-изопропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

Стадий А: Получаване на 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-изопропил-2- фенил-метан-сулфонил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



Смесват се 2.2 g, 5.5 mmol от горния сулфид, 0.84 g, 6.1 mmol калиев карбонат и 0.58 ml, 5.8 mmol 2-йодопропан в 5 ml сух DMF и се разбъркват при стайна температура цяла нощ. Обработване на сместа с вода води до получаване на суров сулфид. Той се разтваря в 50 ml THF и се третира с 8 g оксон[™] в 50 ml вода при 0-5°C. После сместа се загрява бавно до стайна температура и се разбърква още 5h. След обработване с вода се получава суров сулфон.

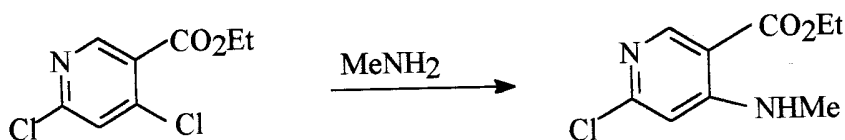
Стадий Б: Получаване на 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-{{(1S)-2-хидрокси-1,2-диметилпропил}амино}-8-изопропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смесват се 0.93 g, 2.05 mmol от горния сулфон, 0.54 g, 4 mmol (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол хидрохлорид и 1 ml триетиламин в 10 ml изопропилов алкохол и се кипят на обратен хладник в продължение на 10h. Сместа се обработва с вода и се получава суров продукт. След колонна хроматография (силика гел, 35%-45% EtOAc/хексан) се получават 0.386 g чист продукт. Той се превръща в хидрохлоридна сол чрез обработване с 1M HCl в етер и прекристализира от изопропилов алкохол до получаване на 0.29 g RO3310294-001 (мас спектър M+1= 419, т.т. 200-202°C).

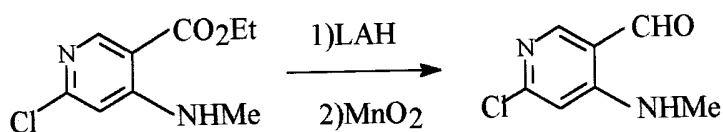
Пример 88 : Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(тетрахидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиридин-7(8H)-он

Стадий А: Получаване на етилов естер на 6-хлоро-4-метиламино-никотинова киселина



Разбъркват се 7.37 g, 33.5 mmol етилов естер на 4,6-дихлоро-3-никотинова киселина (спецификация) с 14.5 ml 40% воден метил амин в 50 ml ацетонитрил при 0-5°C и после при стайна температура в продължение на 6h. Реакционната смес се концентрира и се прибавя EtOAc. Органичният слой се промива с разсол (2x), суши се, и след изпаряване се получават 7.12 g от желаният продукт (т.т.=61.4-63.1°C).

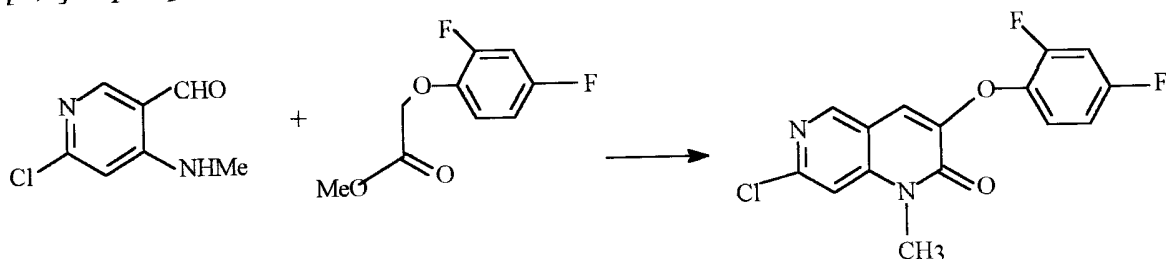
Стадий Б: Получаване на 6-хлоро-4-метиламино-пиридин-3-карбалдехид



Стадий б: към 7.1 g, 33.2 mmol от горния естер в 100 ml THF бавно се прибавят 70 ml 1.0M LAH в THF при -78°C и се разбърква в продължение на 3h. Температурата бавно се повишава до -10°C и чрез TLC се установява, че естерът е консумиран. Прибавят се по 5 ml от MeOH и EtOAc, за да се премахне излишъкът от LAH и сместа се загрява до стайна температура. Прибавят се 50 ml вода и 500 ml EtOAc и се филтрира през пълнеж от целит. Филтратът се отделя и суши. Суровият продукт после се пречиства чрез колонна хроматография (силика гел, 40-75% EtOAc/хексан и после с 5% MeOH/CH₂Cl₂) до получаването на 3.3 g твърдо вещество (мас спектър M+1= 173.1, т.т.= 168.8-169.6°).

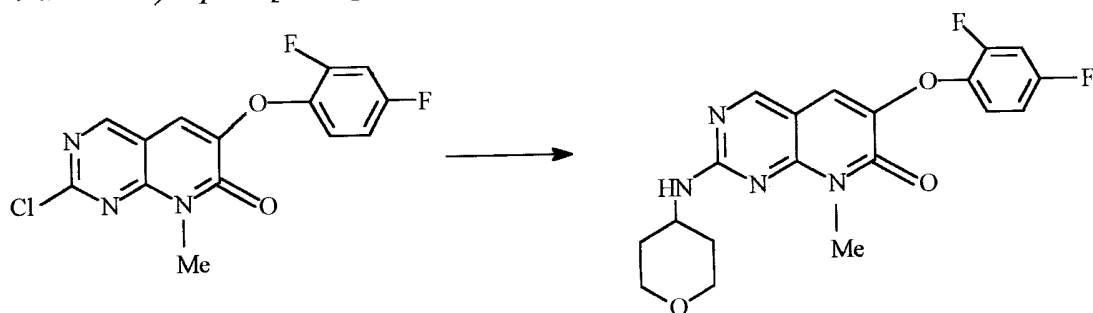
Разбъркват се 3.2 g от получения алкохол с 16.2 g в 800 ml метилен хлорид при стайна температура в продължение на 2h. Сместа се филтрира през целитна подложка и се промива с EtOAc. Филтратът се концентрира и се получават 2.8 g алдехид (т.т.= 77.2-80.8°C).

Стадий В: Получаване на 7-хлоро-3-(2,4-дифлуоро-фенокси)-1-метил-1H-[1,6]нафтиридин-2-он



Загряват се 1.8 g от получения по-горе алдехид с 4.1 g метилов 2,4-дифлуоро-феноксиацетат и 4.1 g калиев карбонат в 20 ml NMP при 70°C в продължение на 2 дни. Прибавят се 200 ml EtOAc и се промива с разсол (три пъти), суши се и се концентрира до получаване на суров продукт. Тритиране с хексан дава 3.07 g бяло твърдо вещество (мас спектър $M+1 = 323$, т.т. 168-170.5°C).

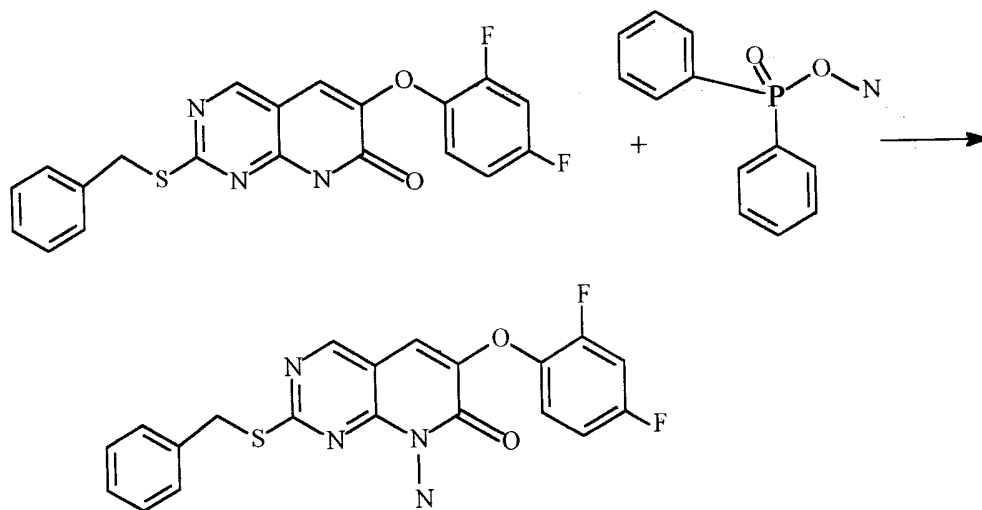
Стадий Г: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(тетрахидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиридин-7(8H)-он



Загряват се 2.06 g, 6.4 mmol от получения по-горе продукт с 3.4 g, 33 mmol 4-амино-тетрахидрофуран при 150-160°C в продължение на три дни. Сместа се охлажда до стайна температура и се разблъква с 200 ml EtOAc и 50 ml разсол. Органичният слой се отделя, суши и концентрира. Полученият суров продукт се пречиства чрез колонна хроматография (40-60% EtOAc/хексан) и се получават 1.65 g твърдо вещество. То се разтваря в по 5 ml CH_2Cl_2 и MeOH и се обработва с 4.5 ml 1M HCl в етер. Разтворителите се отделят и полученото твърдо вещество се прекристализира от изопропил алкохол до 1.3 g бели кристали (мас спектър $M+1 = 388$, т.т. 237.5-239°C).

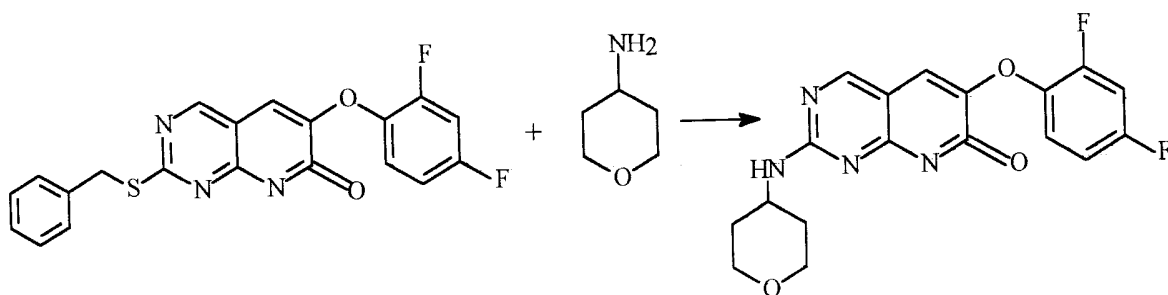
Пример 89: Получаване на 8-амино-6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он

*Стадий А: Получаване на 8-амино-2-бензилсулфанил-6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он*



Към разтвор на 2.67 g, 6.72 mmol от сулфида (получен съгласно пример 83) в 120 ml DMF при 0°C при разбъркване се прибавят на една порция 375 mg, 1.4 еквивалента 60% NaH. Получената смес се разбърква при 0°C за 30 min. После наведнъж се прибавят 2.34 g, 1.5 еквивалента дифенил фосфинил О-хидроксиламин (Tet. Let., Vol., 23, No. 37, 3835-3836, 1982). След около 1 min сместа започва да става много гъста и трудна за разбъркване. Анализът с TLC показва, че всичият първоначален NH сулфид е изконсумиран. Към реакционната смес се прибавят 650 ml етил ацетат и 250 ml вода и слоевете се разпределят в две фази и се отделят. Етилацетатният слой после се промива с вода (4 x 200 ml) и на края се промива с разсол (1 x 200 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрира се и се концентрира. Изпомпва се чрез дълбок вакуум и се получават 2.683 g хидразидо сулфид като тъмно червеникаво кафяв прах (M+H)⁺ = 413, т.т. 179.3-182.3°C).

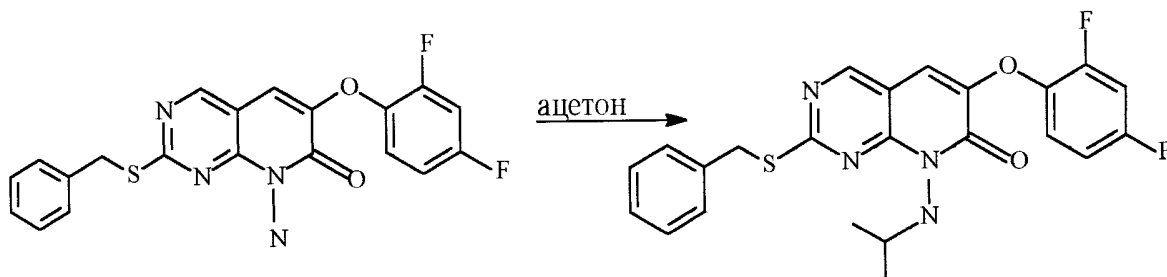
*Стадий Б: Получаване на 8-амино-6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он*



Към 820 mg, 1.99 mmol от сулфида и 500 mg, 2.5 еквивалента 4-аминотетра-хидропиран се прибавят 0.8 mL NMP и получената смес се загрява с разбъркване при 150°C в продължение на 24 h. Чрез TLC се установява, че изходният хидразидо-сулфид е изконсумиран. Прибавят се 175 ml етил ацетат и 50 ml вода и слоевете се разпределят в две фази и после се разделят. Водният слой после се екстрахира с 100 ml етил ацетат и обединените етил ацетатни слоеве се промиват с вода (2 x 200 ml). На края органичният слой се промива с разсол (1 x 150 ml) и после етил ацетатният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрира се и се концентрира, и се получават 882 mg суров продукт. Пречиства се чрез препаративна тънкослойна хроматография, като се елуира с 6% метанол в дихлорометан и се получават 44 mg от свободния амин като тъмно червено кафяв прах. Свободният амин се поставя в 15 ml дихлорометан и после се прибавят 0.17 ml 1.5 еквивалента 1M HCl в етер при разбъркване. Разбъркването продължава още 5 min и после разтворителят се отделя под понижено налягане при 50°C. Суши се под висок вакуум при 56°C в продължение на 24h и се получават 43 mg от желанния продукт като кафяво червен прах (M+H)⁺=390).

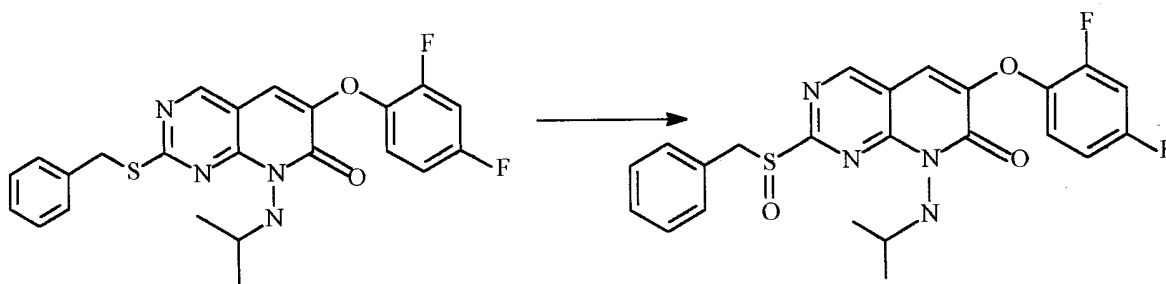
Пример 90: Получаване на 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-изопропиламино-2-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Стадий А: Получаване на 2-бензилсулфанил-6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-изопропиламино-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



Към 300 mg, 0.73 mmol хидразо сулфид в 70 ml метанол и 16 ml оцетна киселина се прибавят 0.16 ml ацетон, последвано от 55 mg 1.2 еквивалента натриев цианоборохидрид. Получената смес се разбърква при стайна температура в продължение на 24h. Следващият ден реакционната смес се излива в 100 ml наситен натриев бикарбонат и после се екстрахира с етил ацетат (2 x 100 ml). Етил ацетатните екстракти се промиват с разсол (1 x 50 ml) и после се сушат над магнезиев сулфат, филтрират се и се концентрират до получаване на 323 mg суров продукт. Пречиства се чрез препаративна тънкослойна хроматография, като се елуира с 30% етил ацетат и се получават 64 mg от желаното съединение ($(M+H)^+=455$).

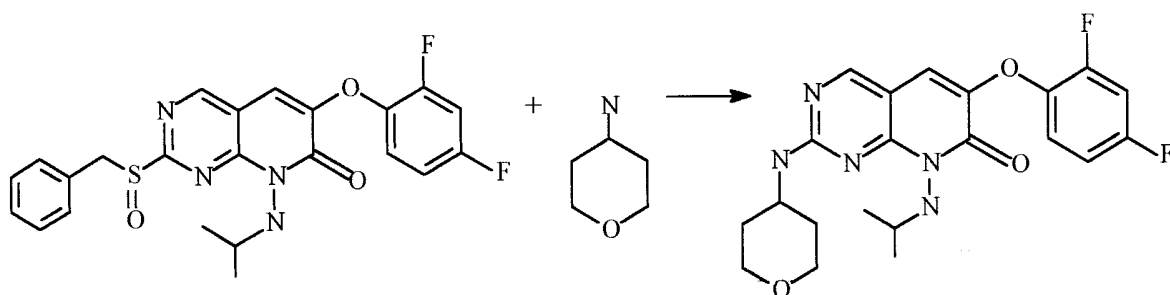
Стадий Б: Получаване на 2-бензилсулфинил-6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-изопропиламино-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



Към 64 mg, 0.141 mmol N-изопропил хидразидо сулфид в 10 ml THF при 0°C с разбъркване се прибавят на капки 130 mg 1.5 еквивалента оксон в 10 ml вода. След като прибавянето приключи получената смес се разбърква от 0°C до стайна температура в продължение на цяла нощ. Следващият ден реакцията се приключва чрез TLC. Прибавят се 75 ml етил ацетат и 25 ml вода и се разпределя между два слоя, като слоевете се разделят. Следва промиване с вода (2 x 25 ml) и накрая промиване с разсол (1 x 75 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат,

филтрира се, концентрира и се подлага на вакуум до получаване на N-изопропил хидразидо сулфоксид, (74 mg, $M+H^+=471$).

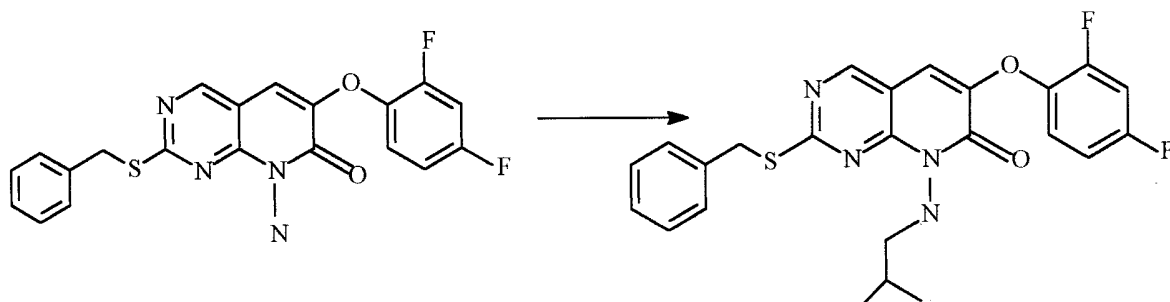
Стадий В: Получаване на 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-изопропиламино-2-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



Смесват се 74 mg, 0.157 mmol от сулфоксида, 80 mg, 5 еквивалента 4-аминотетрахидропиран и 0.1 ml NMP и се загряват до 80°C за 30 min, като се разбърква. Чрез TLC реакцията се провежда до край и се охлажда до стайна температура. Прибавят се 35 ml етил ацетат и 25 ml вода и после се разпределя на слоеве и слоевете се разделят. Органичният слой се промива с вода (2x 25 ml) и накрая с разсол (1 x 25 ml). После етил ацетатните слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтрират се и се концентрират. Изпомпват се под висок вакуум и се получават 75 mg суров продукт. Пречиства се чрез препаративна тънкослойна хроматография, като се елуира с 75% етил ацетат в хексан и се получават 39 mg от желаното съединение като свободен амин. Свободният амин се поставя в 5 ml и при разбъркване се прибавят 0.14 ml 1.2 еквивалента 1 M HCl в диетил етер. Получената смес се разбърква за 5 min. После разтворителят се отделя под понижено налягане при 50°C. Суши се под висок вакуум при 56°C в продължение на 24 h и се получават 39 mg от цитираното съединение като почти бял прах ($M+H^+=432$).

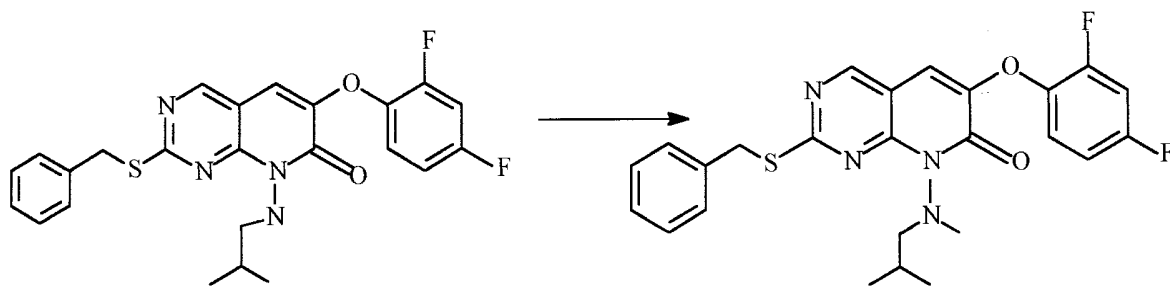
Пример 91: Получаване на 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-[N-метил-(N-3-метил-бутил)-амино]-2-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Стадий А: Получаване на 2-бензилсулфанил-6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8N-изобутиламино-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



Към смес от 1 g, 2.52 mmol хидразидо сулфид в 200 ml метанол и оцетна киселина се прибавят 0.3 ml 1.3 еквивалента изобутиралдехид последвано от 159 mg, 1 еквивалент цианоборохидрид. Получената смес се разбърква при стайна температура в продължение на 3.5 h. После се прибавят 500 ml и се промива с наситен натриев бикарбонат (5 x 200 ml), докато стане леко алкална среда. Накрая се промива с разсол (1 x 150 ml) и органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрира се, концентрира се и се изпомпва до получаване на 1.083 g суров продукт като червеникаво кафяво вещество. Пречиства се чрез флаш колонна хроматография върху силика гел, елуира се с 15% етил хексан и се получават 487 mg от желания продукт като твърда пяна ($M+N$) = 469, т.т. = 132.1-133.9°C).

Стадий Б: Получаване на 2-бензилсулфанил-6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-(N-изобутил-N-метил-амино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

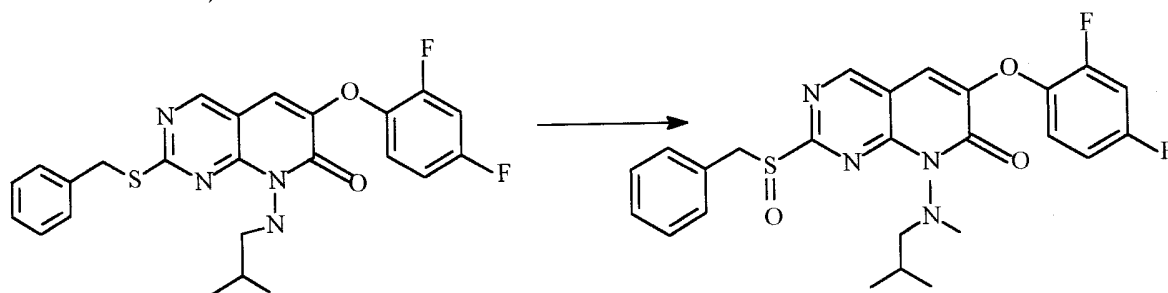


Към 100mg, 213 mmol N-изобутил хидразидо сулфид в 10.5 ml метанол при 0°C се прибавя 3 ml оцетна киселина, последвано от 25 ml 1.6 еквивалента 37% воден формалдехид и после 20 mg, 1.4 еквивалента натриев цианоборохидрид.

Получената смес се разбърква от 0°C до стайна температура цяла нощ. Следващият ден се откриват само следи от изходния материал чрез TLC. Реакционната смес се излива върху 150 ml наситен натриев бикарбонат и после се екстрахира с етил ацетат (3 x 75 ml). Обединените етил ацетатни слоеве се промиват с разсол (1 x 50

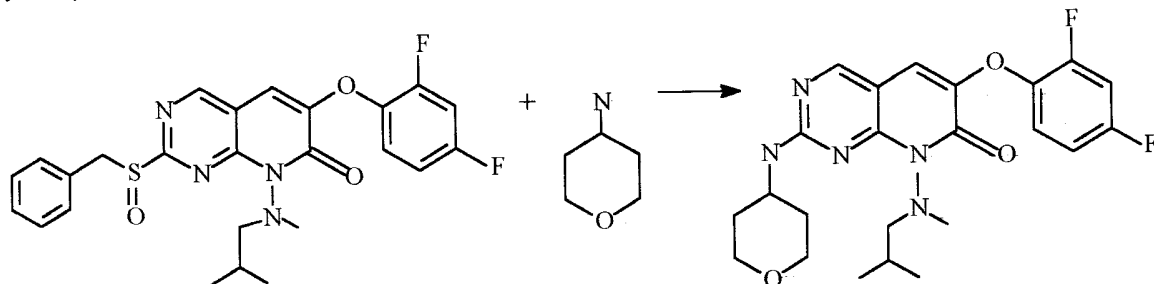
ml) и после се сушат над магнезиев сулфат и се концентрират. Суровият продукт се пречиства чрез препаративна тънкослойна хроматография, елуира се с 20% етил ацетат в хексан и се получават 96 mg от желаното съединение като бяла твърда пяна ($(M+H)^+=483$).

Стадий В: Получаване 2-бензилсулфинил-6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-(N-изобутил-N-метил-амино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



Към 96 mg, 0.199 mmol сулфид в 10 ml THF при 0°C при разбъркване се прибавят на капки 185 mg, 1.5 еквивалента оксон в 10 ml вода. След като прибавянето приключи получената смес се разбърква от 0°C до стайна температура цяла нощ. Следващият ден се установява приключването на реакцията чрез TLC. Прибавя се 75 ml етил ацетат и се промива с вода (4 x 30 ml) и накрая се промива с разсол (1 x 30 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрира се и се концентрира до получаване на желаното съединение като бяла твърда пяна (95 mg, $(M+H)^+=499$).

Стадий Г: Получаване на 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-[N-метил-(N-3-метил-бутил)-амино]-2-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

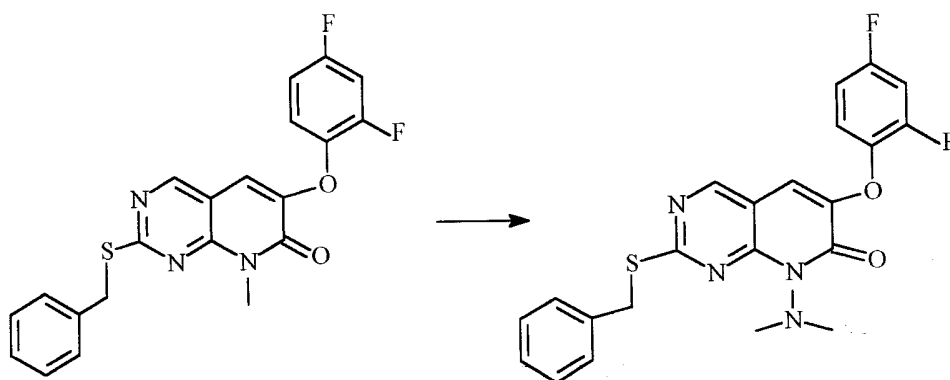


Смесват се 95 mg, 0.191 mmol N-изобутил, N-метил хидразида сулфоксид и 97mg, 5 еквивалента 4-амино-тетрахидропиран и 1 ml NMP и се загряват при 80°C с разбъркване за 30 min. Чрез TLC се проследява консумирането на всички изходен

сулфоксид. Сместа се охлажда до стайна температура и се прибавят 35 ml етил ацетат и 25 ml вода. Сместа се разпределя и слоевете се разделят и после се промиват с вода (2 x 25 ml) и разсол (1 x 25 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрира се, концентрира и изпомпва. След пречистване с препаративна тънкослойна хроматография, като се елуира с 40% етил ацетат в хексан се получават 82 g от желания продукт като свободен амин. Тези 82 mg свободен амин се поставят в 5 ml дихлорометан и после се прибавят 0.2 ml, 1.2 еквивалента 1M HCl в диетилов етер. Получената смес се разбърква за 5 min после разтворителят се отделя под понижено налягане при 50°C. Суши се под висок вакуум при 56°C в продължение на 24h и се получават 60 mg от желаното съединение като почти бял прах. $(M+H)^+ = 460$.

Пример 92: Получаване на 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-N,N-диметиламино-2-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

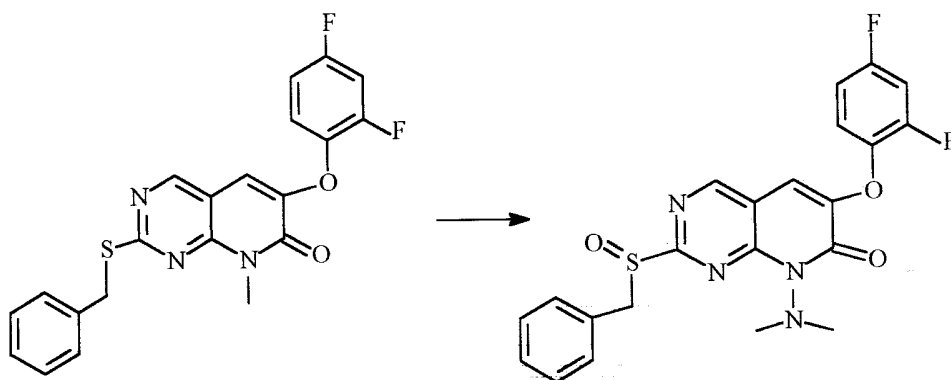
Стадий А: Получаване на 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-N,N-диметиламино-2-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



Разтварят се 1.5 g, 3.64 mmol хидразидо сулфид в 200 ml метанол и 60 ml оцетна киселина и после се прибавят 0.5 ml, 4 еквивалента 37% воден формалдехид, последвано от 458 mg, 2 еквивалента натриев цианоборохидрид. Получената смес се разбърква при стайна температура цяла нощ. Следващият ден се открива още малко останал изходен сулфид и поради това се прибавят допълнително 0.5 ml 37% воден формалдехид и реакцията се разбърква при стайна температура още един ден. На втория ден се установява приключването на реакцията чрез TLC. Прибавят се

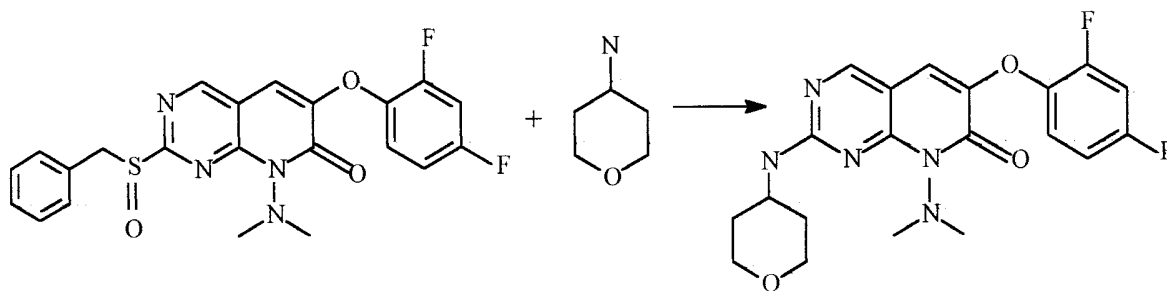
300 ml етил ацетат и 150 ml натриев бикарбонат и се разсоява. После слоеве се отделят и се промиват с повече наситен натриев бикарбонат (3 x 150 ml), докато стане леко алкална среда. Накрая се промива с разсол (1 x 150 ml) и органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрира се, концентрира се и се изпомпва до получаване на 1.93 g суров продукт. Той се пречиства чрез флаш колонна хроматография върху силика гел, като се елуира с 15% етил ацетат в хексан, и се получава желаният продукт като 740 mg почти бяла твърда пана ($M+H$)⁺=441, т.т.=63.0-66.0°C).

Стадий Б: Получаване на 2-бензилсулфинил-6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-N,N-диметиламино-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



Към 725 mg, 1.65 mmol сулфид в 30 ml THF при 0°C и разбъркване се прикапват 1.01 g, 1 еквивалент оксон в 20 ml вода. След като приключи прибавянето получената смес се разбърква при 0°C до стайна температура в продължение на 6 h. После се прибавят 100 ml етил ацетат и се промива с вода (3 x 50 ml), последвано от разсол (1 x 50 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрира се, концентрира се и се подлага на вакуум до получаване на желаното съединение като бяла твърда пана (727 mg ($M+H$)⁺= 457, т.т. 80.5-89.9°).

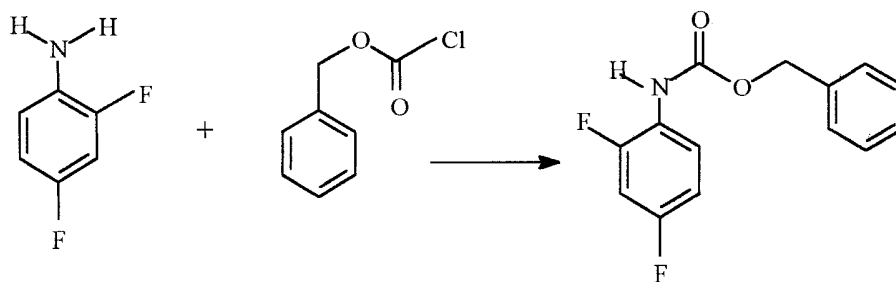
Стадий В: Получаване на 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-N,N-диметиламино-2-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



Смесват се 308 mg, 0.675 mmol сулфоксид, 205 mg, 3 еквивалента 4-амино-тетрахидро-пирани и 0.3 ml NMP и се загреват до 80°C при разбъркване за 30 min. Реакцията се провежда до край като се проследява с TLC. Прибавят се 35 ml етил ацетат и 25 ml вода, разслоява се, и слоевете се разделят. Органичният слой се промива с вода (2 x 25 ml) и на края с разсол (1 x 25 ml). Етил ацетатният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрира се, концентрира се и се подлага на вакуум до получаване на 571 mg суров продукт. Той се пречиства чрез препаративна тънкослойна хроматография, като се елуира с 70% етил ацетат в хексан и се получават 185 mg свободен амин. Този свободен амин се поставя в 20 ml дихлорометан и после се прибавят 1.2 еквивалента, 0.5 ml 1M HCl в диетил етер. Получената смес се разбърква за 5 min и после разтворителят се отделя под понижено налягане при 50°C. Суши се под дълбок вакуум при 56°C в продължение на 24h и се получават 195 mg от желаното съединение като почти бял прах, $(M+H)^+ = 418$, т.т. = 126.4-131.0°C).

Пример 93: Получаване на 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-(2-хидрокси-1,1-диметил-етиламино)-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Стадий А: Получаване на (2,4-дифлуоро-фенил)-карбаминова киселина бензилов естер

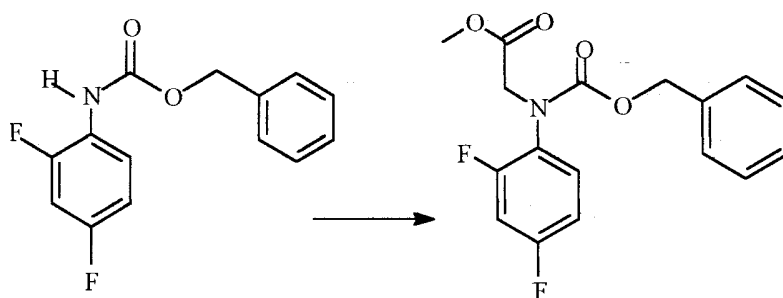


Поставят се 5.06 ml, 49.6 mmol 2,4-дифлуоро-анилин в 76 ml 10%-ова NaOH.

Охлажда се на ледена баня и се прибавят 7.85 ml, 55 mmol бензилов хлороформат.

След разбъркване в продължение на 2h продуктът се отфилтрира, разбърква се с хексан, суши се и се получават 9.4 g добив.

Стадий Б: Получаване на [бензилоксикарбонил-(2,4-дифлуоро-фенил)-амино]-оцетна киселина метилов естер



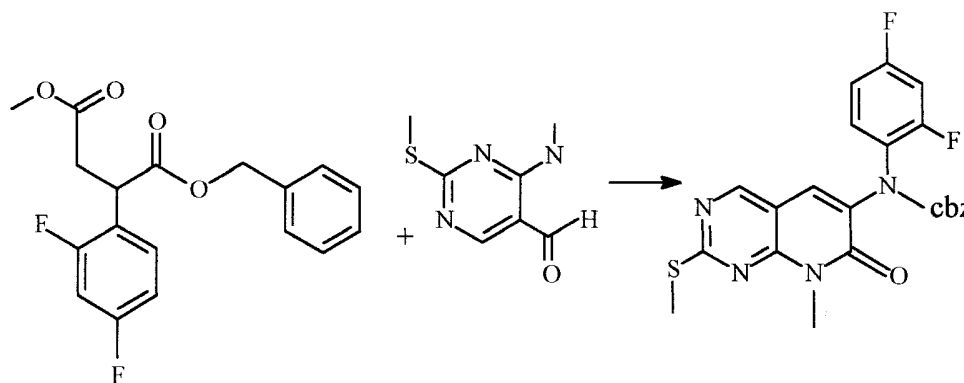
Разтварят се 7.89 g, 30 mmol CBZ защитен анилин в 1-метил-2-пиролидинон (NMP)

и се охлажда на ледена баня до 0°C. Към тази смес се прибавят 1.3 g, 32.5 mmol 60% маслена дисперсия на натриев хидрид и полученото се разбърква за 30 min.

Към този разтвор се прибавят 3.0 ml, 31 mmol метил бромоацетат и разтворът се оставя да се загрее до стайна температура и се разбърква в продължение на 12h.

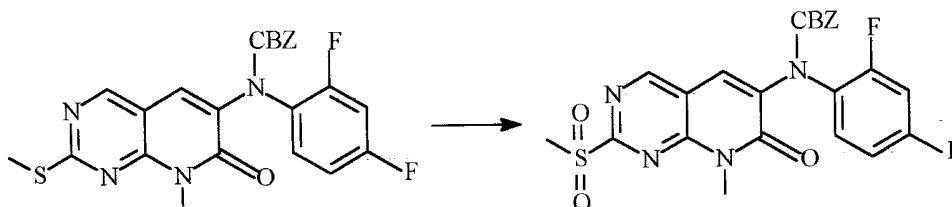
Прибавя се към вода, екстрахира се с етил ацетат, промива се 5 пъти с вода, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява до сухо. Продуктът се пречиства чрез колонна хроматография (80:20 хексан: етил ацетат) и се получават 8.2 g от продукта.

Стадий В: Получаване на (2,4-дифлуоро-фенил)-(8-метил-2-метилсулфанил-7-оксо-7,8-дихидро-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-карбаминова киселина бензилов естер



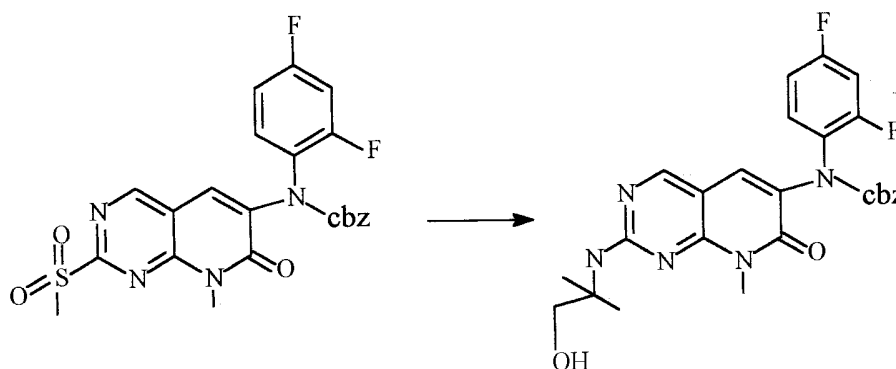
Към разтвор на 1.69 g, 10 mmol от алдехида в NMP и 3.5 g, 10.5 mmol CBZ защитен анилин се прибавят 2.0 g, 14.5 mmol калиев карбонат и се загрява при 120°C в продължение на 12 h. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се прибавя към вода. Екстрахира се с етил ацетат и се промива 5 пъти с вода, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява до сухо. Продуктът се пречиства чрез хроматография (EtOAc:хексан-75:25). Добив 1.9 g (M+H)⁺ 469.

Стадий Г: Получаване на (2,4-дифлуоро-фенил)-(8-метил-2-метилсуфонил)-7-оксо-7,8-дихидро-тиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-карбаминова киселина бензилов естер



Към разтвор на 8.5 g, 18 mmol сулфид в 100 ml CH₂Cl₂ се прибавят 9.0 g, 39 mmol 75%-ова мета-хлоро-пербензоена киселина и се разбърква при стайна температура в продължение на 12 h. Реакционният разтвор се промива с 10%-ов разтвор на NaSO₃ и после три пъти с 10%-ов разтвор на NaHCO₃, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява до сухо. Суровият продукт се разбърква с 100 ml етил ацетат за 1h, филтрира се и се суши. Добив 7.9 g.

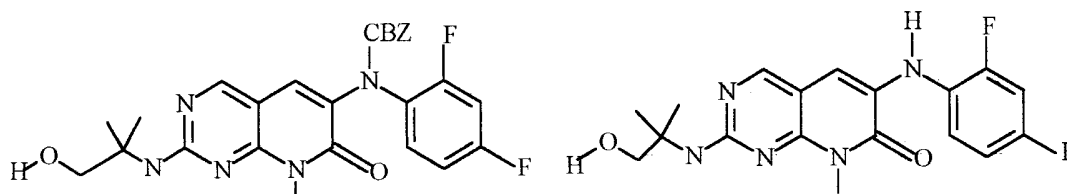
Стадий Д: Получаване на (2,4-дифлуоро-фенил)-[2-(2-хидрокси-1,1-диметил-етиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дихидро-тиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-карбаминова киселина бензилов естер



Смесват се 0.5 g, 1 mmol сулфон с 0.5 g, 5.5 mmol 2-амино-2-метил-1-пропанол и 0.5 ml NMP и този разтвор се загрява до 80°C за 1h. Охлажда се до стайна температура,

прибавят се 2ml MeOH и 4ml вода, разбърква се за 1h, филтрира се и се получава продуктът като твърдо вещество, добив 450 ml (M+H)⁺ 510.

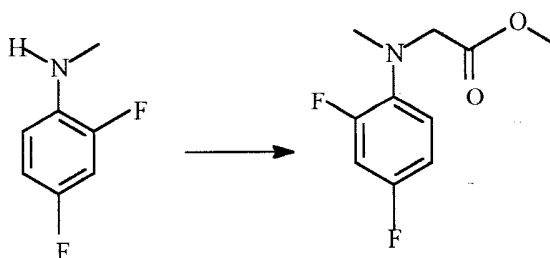
Стадий E: Получаване на 6-(2,4-дифлуоро-фениламино)-2-(2-хидрокси-1,1-диметил-етиламино)-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



Разтварят се 450 mg, 0.8 mmol от CBZ защитения amino в 20 ml EtOH и се прибавят 50 mg 5% Pd/въглерод и се хидрогенира при атмосферно налягане. След 12 h се филтрира през целит и се изпарява до сухо. Полученият материал се суспендира в метанол и се подкиселява с 1 еквивалент 1.0M солна киселина в етер, разбърква се за 20 min, изпарява се под понижено налягане, разбърква се със смес от Et₂O/MeOH в продължение на 2h. След филтриране се получават 140 mg хидрохлоридна сол, т.т. 216-217.9°C, (M+H)⁺ 376.

Пример 94: Получаване на 6-[(2,4-дифлуоро-фенил)-метил-амино]-8-метил-2-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

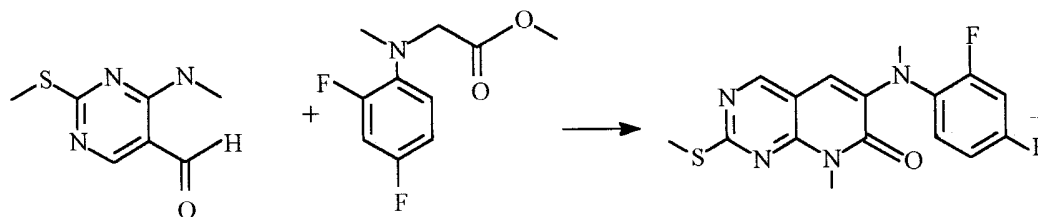
Стадий A: Получаване на [(2,4-дифлуоро-фенил)-метил-амино]-оцетна киселина метилов естер



Към смес на 1.43 g, 100 mmol 2,4-дифлуоро-N-метиламин (Avacado Research Chemical, Heysham UK) в NMP и K₂CO₃, прибавят се 0.945 ml, 10 mmol метил бромоацетат и се разбърква при стайна температура в продължение на 24h. Реакционната смес се прибавя към вода и се екстрахира с етил ацетат (3 x 50 ml),

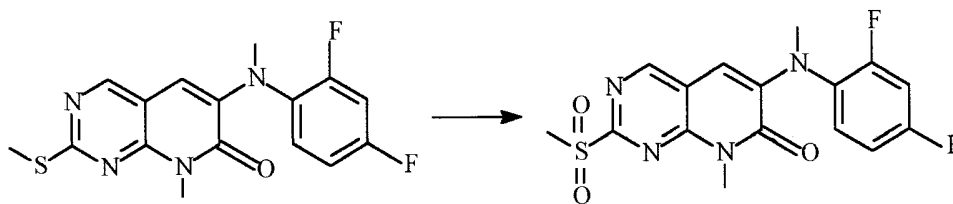
органичните екстракти се промиват (6х) с вода, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват. Получават се 2.0 g продукт под форма на масло.

Стадий Б: Получаване на 6-[(2,4-дифлуоро-фенил)-метил-амино]-8-метил-2-метилсулфанил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



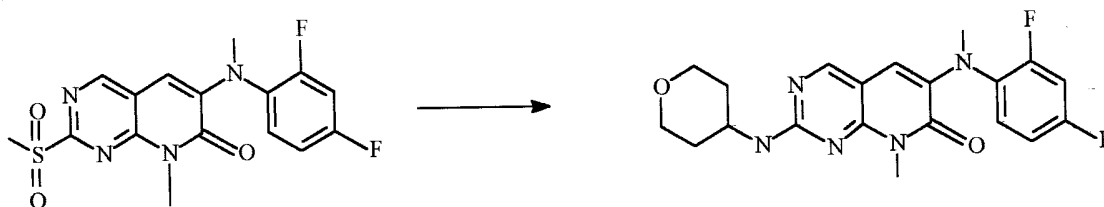
Смес от 915 mg, 5 mmol 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбоксалдехид и 1.1 g, 5.1 mmol анилин и 1.5 g, 10.8 mmol K_2CO_3 в 10 ml NMP се загряват при $120^\circ C$. След 12h реакционната смес се охлажда до стайна температура и се прибавят 100 ml вода. Получената смес се екстрахира с етил ацетат (3 x 100 ml) и органичният слой се промива с вода (6х), суши се над магнезиев сулфат и се изпарява под понижено налягане. Остатъчният продукт се разбърква с 50 ml етер за 1h, филтрира се и се получава продуктът като твърдо вещество. Добив 1.07 g MS $(M+H)^+$ 349.

Стадий В: Получаване на 6-[(2,4-дифлуоро-фенил)-метил-амино]-8-метил-2-метил-сулфонил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



Разтварят се 1.0 g, 2.8 mmol сулфида в 25 ml дихлорометан, към този разтвор се прибавят 1.4 g, 6.2 mmol 77% 3-хлоропербензоена киселина. Този разтвор се разбърква при стайна температура в продължение на 6 h, после се промива с воден разтвор на натриев сулфит (2 x 10 ml) и с наситен разтвор на натриев бикарбонат (3 x 10 ml). След това органичният разтвор се суши над магнезиев сулфат и се изпарява до получаване на твърд остатък. Този остатък се разбърква с 25 ml етер, филтрира се и се получава сулфонът, като твърдо вещество. Добив 870 mg MS $(M+H)^+$ 381.

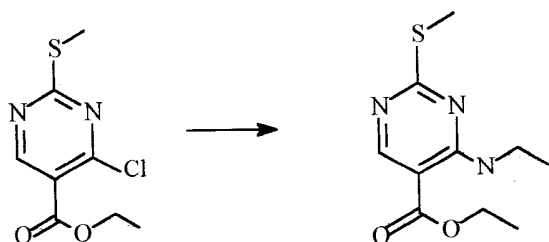
Стадий Г: Получаване на 6-[(2,4-дифлуоро-фенил)-метил-амино]-8-метил-2-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



Смес от 0.4 g, 1.05 mmol от сулфона и 0.35 g, 3.47 mmol 4-амино-тетрахидропиран и 0.3 ml NMP се загрява до 80°C в продължение на 1h. Охлажда се до стайна температура, прибавят се 1.0 ml MeOH и 2.0 ml вода, разбърква се при стайна температура в продължение на 1h и се филтрира, промива се с вода и се суши до получаване на твърд продукт. Този продукт се суспендира в метанол и се подкиселява с 1 еквивалент солна киселина (1.0M в етер) и се разбърква още 1h. Органичният разтворител се изпарява, остатъкът се разбърква със смес от MeOH/Et₂O в продължение на 1h, филтрира се и се получава продуктът като хидрохлоридна сол, добив 0.358 g, т.т 197-198.5°C, MS (M+H)⁺ 402.

Пример 95: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-етил-2-(тетрахидро-2H-пиран-4-иламино)-

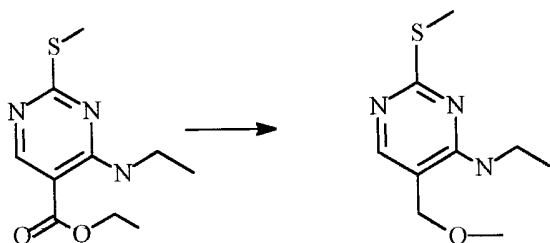
Стадий А: Получаване на етилов 4-етиламино-2-метил-тиопиримидин-5-карбоксилат



Към разтвор на 25g, 107 mmol етилов 4-хлоро-2-метилтио-5-пиримидин-карбоксилат в 250 ml тетраhydroфуран се прибавят 47 ml, 337 mmol и 43 ml, 668 mmol 77% етиламинов разтвор. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 4h. Изпарява се до сухо, полученият продукт се разтваря в смес етил ацетат/вода, промива се два пъти с 10%-ов разтвор на NaHCO₃, суши се над

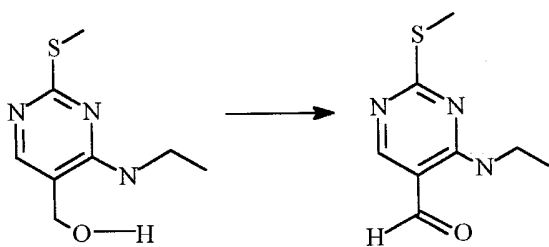
магнезиев сулфат и се изпарява до сухо. Получават се 24.1 g от продукта като твърдо вещество.

Стадий Б: Получаване на 4-етиламино-2-метилтиопиримидин-5-метанол.



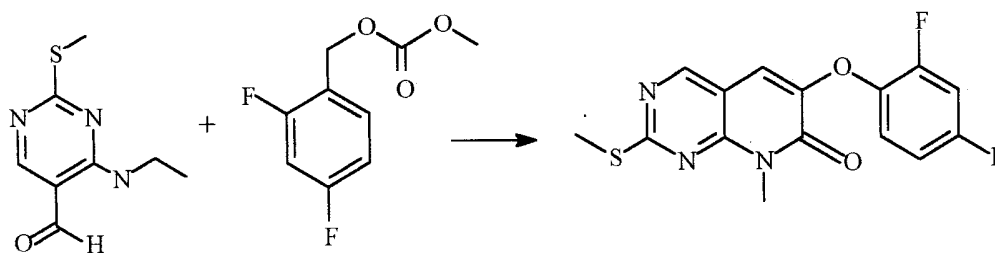
Разтвор на 24.1 g, 100 mmol 4-етиламино-2-метилтио-пиримидинкарбоксилат в 250 ml тетраhydroфуран се охлажда на ледена баня до 0°C. Към този разтвор внимателно се прибавят за период от около един час на малки порции 4.3 g, 113 mmol литиево алуминиев хидрид. Един час след като приключи прибавянето бавно се прибавят 4.3 ml вода, после 4.3 ml, 15%-ов разтвор на NaOH и допълнително 13 ml вода и се разбърква в продължение на 1h. Получената суспензия се филтрира, филтърният остатък се промива два пъти с по 100 ml тетраhydroфуран. Този разтвор се изпарява под понижено налягане. Остатъкът се разбърква с 150 ml Et₂O, филтрира се и се получават 19.1 g продукт.

Стадий В: Получаване на 4-етиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбоксалдехид



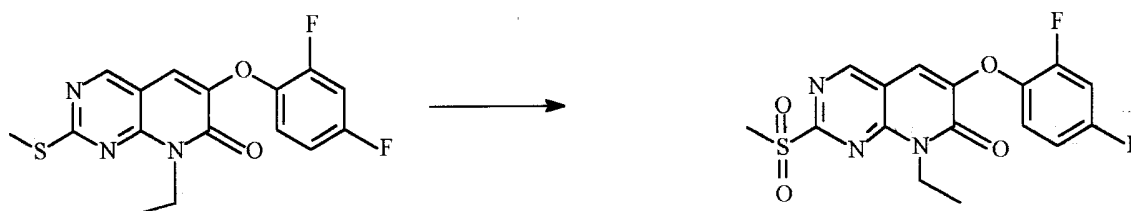
Към разтвор на 19.1 g, 96 mmol 4-етиламино-2-метилтиопиримидин-5-метанол в 1000ml дихлорометан се прибавят 87g манганов диоксид. Получената суспензия се разбърква в продължение на 20h, филтрира се през целит. Остатъкът се промива два пъти с 100 ml дихлорометан, обединените филтрата се промиват и изпаряват под понижено налягане и се получават 12.8 g продукт като твърдо вещество.

Стадий Г: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-етил-2-метилтио)-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он



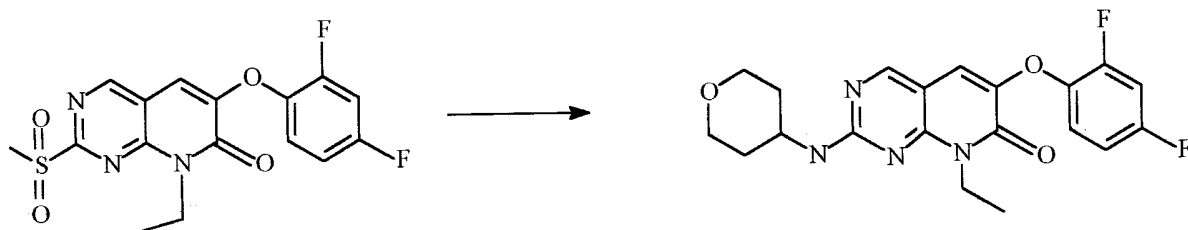
Към смес на 5.0 g, 25.5 mmol 4-етиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбоксалдехид 6.0 g, 29.7 mmol фенокси ацетат в 50 ml NMP се прибавят 6.0 g, 43.4 mmol K_2CO_3 и се загрева при $120^\circ C$. След 2h се прибавят допълнително 1.5g от естера и се загрева още 2h. През това време към реакцията се прибавят допълнително 1.5 g от естера и 2.0 g K_2CO_3 , след още 2h разбъркване реакцията се охлажда до стайна температура. После реакционната смес се прибавя към 300 ml вода и се разбърква в продължение на 2h. Филтрира се, промива се с етер и се суши. Получават се 8.7 g продукт, т.т. $122-127.9^\circ C$, MS $(M+H)^+$ 350.

*Стадий Д: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-етил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-он*



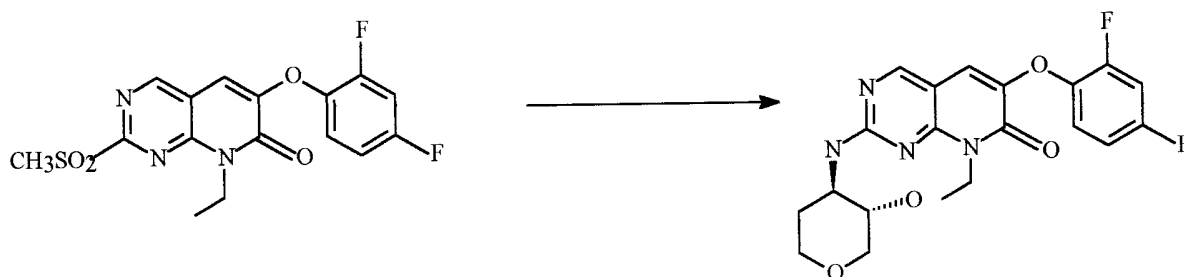
Разтварят се 8.7 g, 24.9 mmol от сулфида в 100 ml дихлорометан и се прибавят 11.5 g, 50 mmol 77% 3-хлоропербензоена киселина. Сместа се разбърква в продължение на 8 h при стайна температура, после се промива с разтвор на натриев сулфит (2 x 75 ml), последвано от наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (3 x 75 ml). Органичният разтвор после се суши над магнезиев сулфат и се изпарява. Полученият твърд остатък се разбърква с етер в продължение на 1h и се филтрира, получават се 6.9 g от сулфона като бяло твърдо вещество, т.т. $128-129.1^\circ C$, MS $(M+H)^+$ 381.

*Стадий Е: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-етил-2-(тетрахидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-он*



Смес от 6.0 g, 15.7 mmol от сулфона и 5.0 g, 49.5 mmol 4-амино-тетрахидропиран и 6.0 ml NMP се загряват до 80°C. След 1h сместа се охлажда до стайна температура, прибавят се 12 ml MeOH и 24 ml вода и се разбърква още 1h. Суспензията се филтрира, промива се с вода и се суши. Полученият твърд остатък се суспендира в 60 ml метанол и се прибавя солна киселина в етер (1.0 M, 1 еквивалент), сместа се разбърква в продължение на 1h и се изпарява. Твърдият остатък се разбърква със смес от MeOH/Et₂O в продължение на 1h, филтрира се, промива се с етер и се суши. Добив 5.9 g, т.т. 199.1-205.9°C, MS (M+H)⁺ 403

Пример 96: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-етил-2-(3-хидрокситетрахидро-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

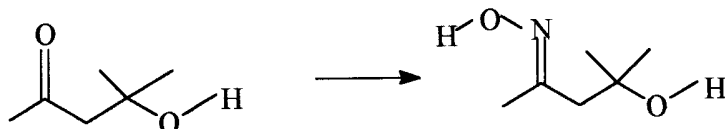


Смес от 0.50 g, 1.31 mmol от сулфона (получен в пример) и 0.23 g, 1.97 mmol транс-4-амино-3-хидрокситетрахидропиран (получаването му е описано както следва [(a) Marquis, Robert W et al., J.Med.Chem., 2001, 44(5), 725-736. (b) Gribbe Andrew D. et al., PCT Int. Appl. 1998, 74,(c) Mochalin, V.B. et al., Zh. Org. Khim., 1971, 7(4) 825-8]), в 2 ml 3-метил-2-пиролидинон се загрява при 100°C в продължение на 12h.

Реакционната смес се охлажда, прибавят се 15 ml етил ацетат и органичният разтвор се промива с вода (3 x 15 ml), разсол и после се суши над магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява под понижено налягане и се подлага на колонна хроматография (CH₂Cl₂/метанол-97/3) и се получават 120 g от продукта, т.т. 174.9-176.3°C, MS (M+H)⁺ = 419.

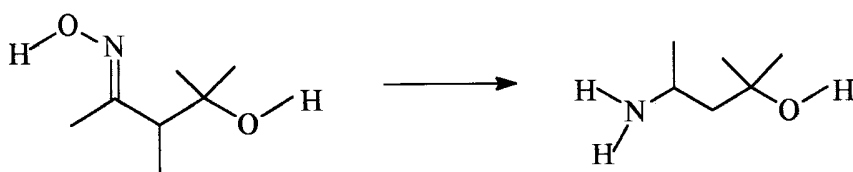
Пример 97: Получаване на 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-(3-хидрокси-1,3-диметил-бутиламино)-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Стадий А: Получаване на 4-хидрокси-4-метил-пентан-2-он оксим



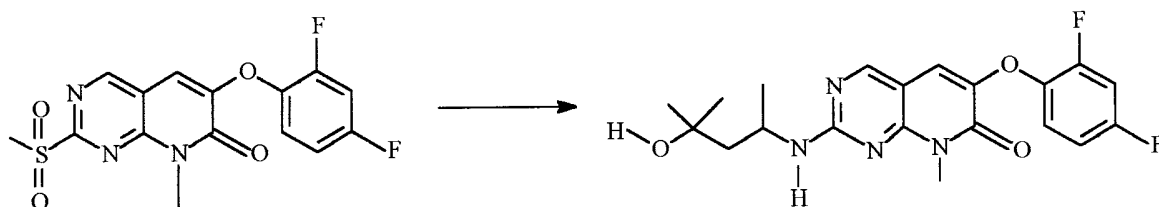
Смес от 10.0 g, 85.7 mmol 4-хидрокси-4-метил-2-пентанон и 22.17 g, 343 mmol хидроксиламин хидрохлорид в 90 ml вода се разбърква енергично при стайна температура. Към този разтвор се прибавят бавно за период от около час 26.8 g, 343 mmol твърд натриев бикарбонат. След 3h реакционната смес се екстрахира с етил ацетат (3 x 100 ml), суши се над магнезиев сулфат и се изпарява под понижено налягане. Получават се 11.2 g от желания продукт под форма на масло.

Стадий Б: Получаване на 4-амино-2-метил-пентан-2-ол



Разтварят се 11.2 g, 85 mmol от оксима в 150 ml етанол и към това се прибавя суспензия от 20 ml 50% Raney Nickel/вода и се излива в Рагт хидрогенатор при 50 psi. След 6h реакционната смес се филтрира през целит, и се изпарява до получаване на горния амин под форма на масло, добив 9.9 g.

Стадий В: Получаване 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-(3-хидрокси-1,3-диметил-бутиламино)-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



Смес от 1.0 g, 2.7 mmol от сулфона, 1.0 g, 8.5 mmol 4-амино-2-хидрокси-2-метил-пентан и 1.0 ml NMP се загряват до 80°C в продължение на 2h. Реакционната смес се охлажда, излива се във вода, екстрахира се с етил ацетат (3 x 75 ml), промива се с

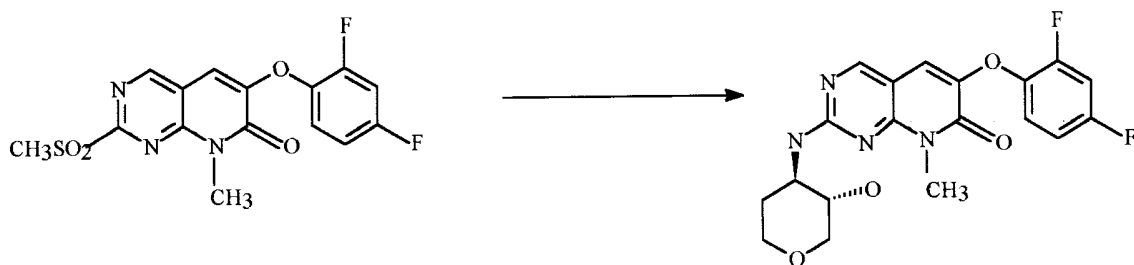
вода (6 x 75 ml) и се суши над магнезиев сулфат, и се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95:5) и се получава чист продукт. Остатъкът се суспендира в метанол и се подкиселява с хлороводородна киселина ($\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$, 1.0M, 1 еквивалент), разбърква се за 30 min и се изпарява. Остатъкът се разбърква в смес от метанол/етер за 1h, филтрира се и се суши. Получават се 818 mg продукт като бяло твърдо вещество. Т.т. 158.9-161°C, MS (M+H)⁺ 405.

Като се използва горният метод и като се разтваря amino алкохолът в стадий Б преди използването в стадий В, може да се получат следните съединения:

6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-(3-хидрокси-1(S),3-диметил-бутиламино)-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, и

6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-(3-хидрокси-1(R),3-диметил-бутиламино)-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он.

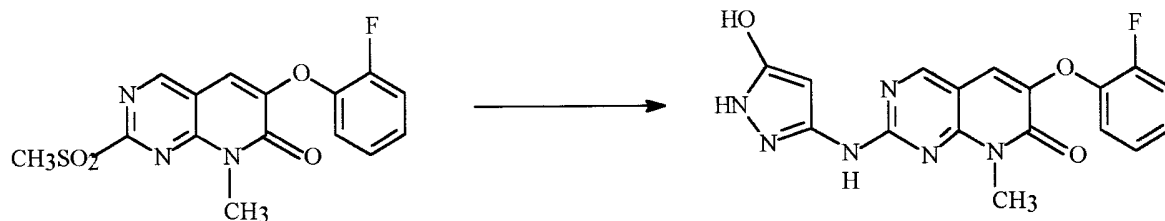
Пример 98: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(3-хидрокси-тетрахидро-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.70 g, 1.4 mmol сулфон 5 и 0.33 g, 2.85 mmol транс-4-амино-3-хидрокси-тетрахидропиран (получаването му е описано както следва [(a) Marquis, Robert W et al., J.Med.Chem., 2001, 44(5), 725-736.; (b) Gribbe Andrew D. et al., PCT Int. Appl. 1998, 74;(c) Mochalin, V.B. et al., Zh. Org. Khim., 1971, 7(4) 825-8]), в 2 ml 3-метил-2-пиролидинон се загрява при 100°C в продължение на 12h. Реакционната смес се охлажда, прибавят се 20 ml етил ацетат и органичният разтвор се промива с вода (3 x 30 ml), разсол и после се суши над магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява и се подлага на тънкослойна хроматография ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ -95/5). Получават се 0.25 g от продукта. Прибавя се солна киселина (1.0M/ Et_2O , 1.2 еквивалента) и се получава

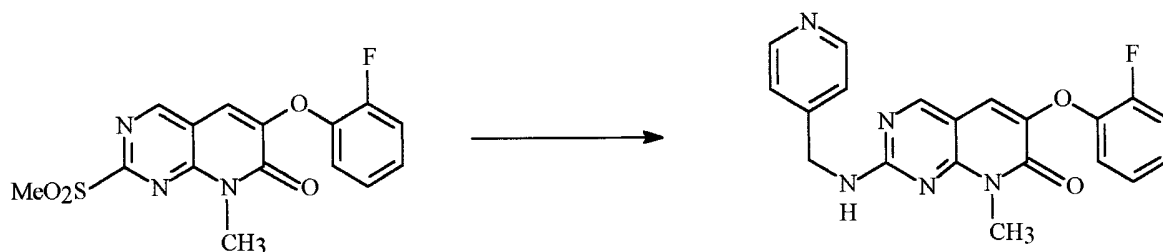
хидрохлоридната сол, която се филтрира и суши, и се получават 185 mg от желаното съединение, т.т. 226.4-227.7°C, MS (M+H)= 405.

Пример 99: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-[(5-хидроксипиразол-3-ил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



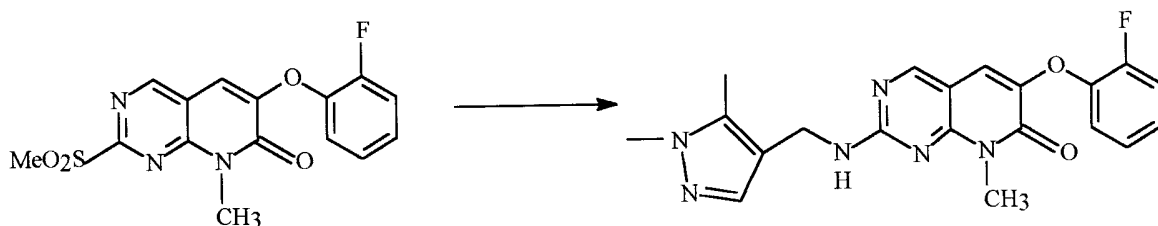
Смес от 0.05 g, 0.142 mmol сулфон 2, 0.017 g, 0.0172 mmol 3-амино-5-хидроксипиразол в 1.0 ml DMF се загрява до 65°C в продължение на 42h и после се охлажда. Разтворителите се изпаряват и се получава остатък, който се пречиства чрез хроматография (Supelco Supelclean™ LC-Si SPE тръбичка, 6 mL/1 g-CH₂Cl₂ до 4% MeOH/CH₂Cl₂ и MS/HPLC). Добив 0.0013 g, мас спектър M+1= 369).

Пример 100: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-[(пиридин-2-ил-метил)амино]-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



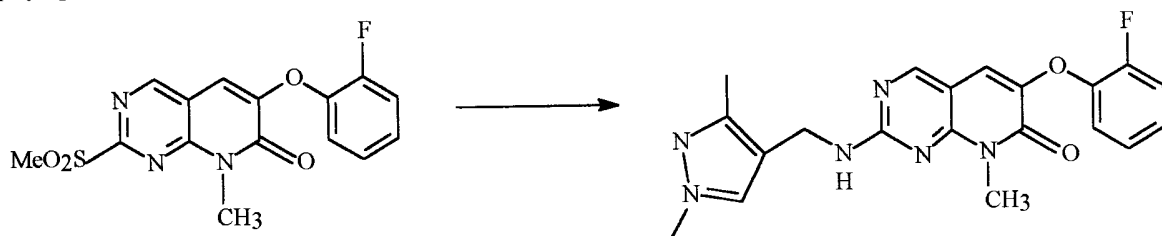
Смес от 0.05 g, 0.142 mmol сулфон 2, 0.019 g, 0.0172 mmol 3-амино-5-хидроксипиразол в 1.0 ml DMF се загрява до 65°C в продължение на 18h и после се охлажда. Охладената реакционна смес се разрежда с по 2 ml вода и EtOAc и се разпределя между двете фази. Етил ацетатът се филтрира през подложка от 0.5 g MgSO₄, изпарява се и се пречиства чрез Supelco Supelclean™ LC-Si SPE тръбичка, 6 mL/1 g-CH₂Cl₂ до 2% MeOH/CH₂Cl₂ и MS/HPLC). Добив 0.0068 g, мас спектър M+1= 378).

Пример 101: Получаване на 2-{[(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]амино}-6-(2-флуорофенокси)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



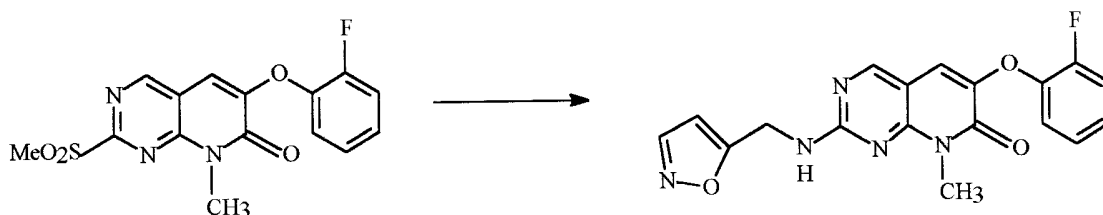
Третира се 0.031 g, 0.172 mmol (1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метиламин $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ с 0.0172 ml 1M KOH/MeOH и сместа се изпарява. Аминът се смесва с 0.05 g, 0.142 mmol сулфон 2 в 1 ml DMF при 65°C в продължение на 18 h. Охладената реакционна смес се разрежда с по 2 ml вода и етил ацетат и се разпределя между двете фази. Етил ацетатът се филтрира през пълнеж от 0.5 g MgSO_4 , изпарява се и получената смес се хроматографира чрез Supelco Supelclean™ LC-Si SPE тръбичка, 6 mL/1 g- CH_2Cl_2 до 2% MeOH/ CH_2Cl_2 и MS/HPLC). Добив 0.005 g, мас спектър $M+1=395$).

Пример 102: Получаване на 2-{[(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]амино}-6-(2-флуорофенокси-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



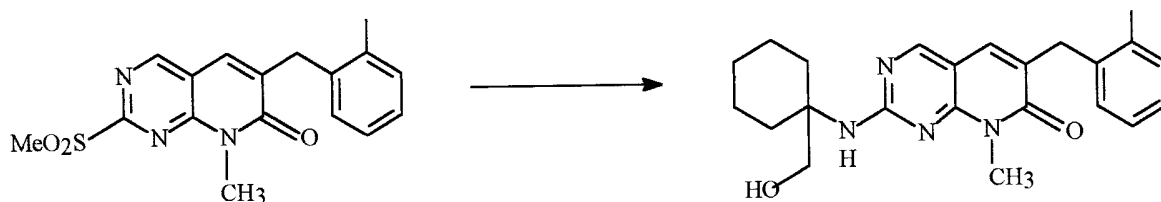
Третира се 0.037 g, 0.172 mmol (1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метиламин $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ с 0.0172 ml 1M KOH/MeOH и сместа се изпарява. Свободният амин се смесва с 0.05 g, 0.142 mmol сулфон 2 в 1 ml DMF при 65°C в продължение на 18 h. Охладената реакционна смес се разрежда с по 2 ml вода и етил ацетат и се разпределя между двете фази. Органичната фаза се филтрира през подложка от 0.5 g MgSO_4 и се изпарява. Получената смес се хроматографира чрез Supelco Supelclean™ LC-Si SPE тръбичка, 6 mL/1 g- CH_2Cl_2 до 2% MeOH/ CH_2Cl_2). Добив 0.0266 g, мас спектър $M+1=395$).

Пример 103: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-2-{[(3-метил-изоксазол-5-ил)метил]амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



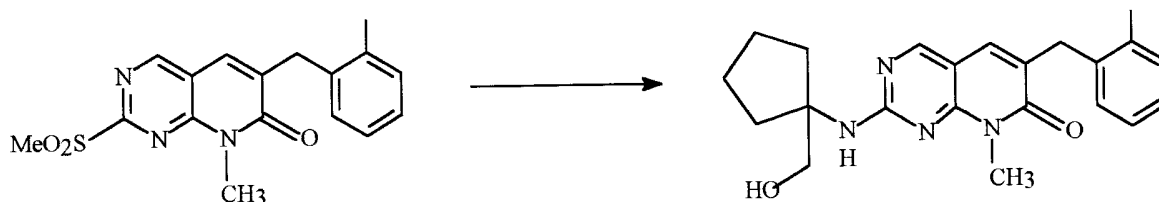
Третира се 0.026 g, 0.172 mmol (3-метил-изоксазол-5-ил)метиламин HCl с 0.0172 ml 1M KOH/MeOH и сместа се изпарява. Свободният амин се смесва с 0.05 g, 0.142 mmol сулфон 2 в 1 ml DMF при 65°C в продължение на 18 h. Охладената реакционна смес се разрежда с по 2 ml вода и етил ацетат и се разпределя между двете фази. Етил ацетатът се изпарява и получената смес се хроматографира чрез Supelco Supelclean™ LC-Si SPE тръбичка, 6 mL/1 g-CH₂Cl₂ до 2% MeOH/CH₂Cl₂). Добив 0.0094 g, мас спектър M+1= 382).

Пример 104: Получаване на 2-{[1-(хидроксиметил)циклохексил]амино}-6-(2-метил-бензил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



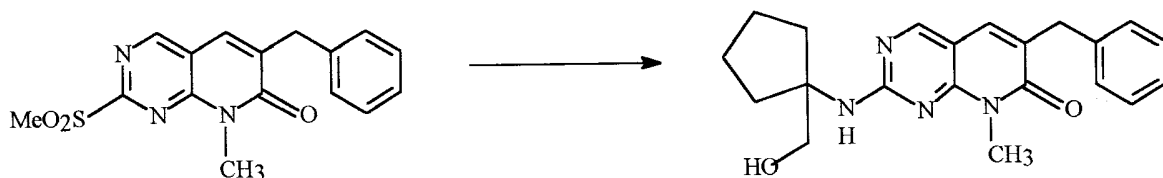
Смес от 0.05 g, 0.146 mmol сулфон (получен по подобен начин като сулфон 8), 0.038 g, 0.291 mmol (1-аминоциклохексил)метанол в 2 ml CHCl₃ се загрява до 65°C в продължение на 18 h. Охладената реакционна смес се изпарява и се прибавя 1 ml MeOH. Получената утайка се събира и се пречиства чрез Supelco Supelclean™ LC-Si SPE тръбичка, 6 mL/1 g-CH₂Cl₂ до 4% MeOH/CH₂Cl₂) и MS/HPLC. Добив 0.0249 g, мас спектър M+1= 393).

Пример 105: Получаване на 2-{[1-(хидроксиметил)циклопентил]амино}-6-(2-метил-бензил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



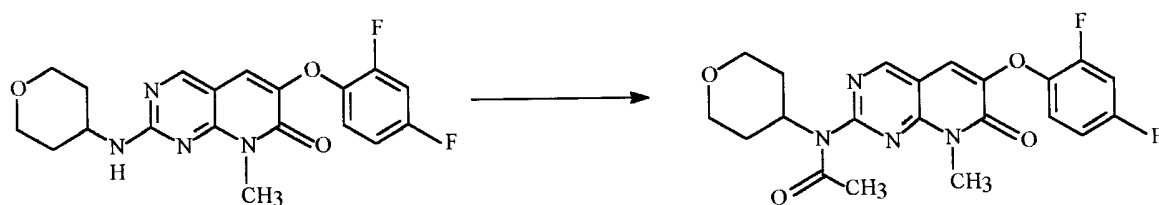
Смес от 0.05 g, 0.146 mmol сулфон (получен по подобен начин като сулфон 8), 0.033 g, 0.291 mmol (1-аминоциклохексил)метанол в 2 ml CHCl_3 се загрева до 65°C в продължение на 18 h. Охладената реакционна смес се изпарява и се прибавя 1 ml MeOH. Получената утайка се събира и се пречиства чрез Supelco Supelclean™ LC-Si SPE тръбичка, 6 mL/1 g- CH_2Cl_2 до 4% MeOH/ CH_2Cl_2) и MS/HPLC. Добив 0.0155 g, мас спектър $M+1=379$).

Пример 106: Получаване на 6-бензил-2-{[1-(хидроксиметил)циклопентил]амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.05 g, 0.152 mmol сулфон (получен по подобен начин като сулфон 8), 0.033 g, 0.291 mmol (1-аминоциклохексил)метанол в 1 ml CHCl_3 се загрева до 65°C в продължение на 18 h. Прибавят се още 0.020 g (1-аминоциклопентил)метанол и се загрева до 65°C в продължение на 18 h. Охладената реакционна смес се изпарява и се прибавя 1 ml MeOH. Получената утайка се събира и се пречиства чрез Supelco Supelclean™ LC-Si SPE тръбичка, 6 mL/1 g- CH_2Cl_2 до 1% MeOH/ CH_2Cl_2) и MS/HPLC. Добив 0.0345 g, мас спектър $M+1=365$).

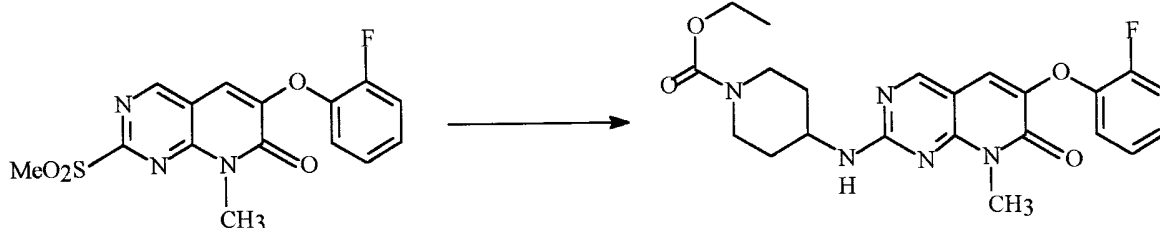
Пример 107: Получаване на N-[6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-метил-7-оксо-4a,7,8,8a-тетрахидро-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]-N-(тетрахидро-пиран-4-ил)-ацетамид



Смес от 1.0 g, 2.57 mmol 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(тетрахидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (пример 23), 0.498 g, 0.67 ml, 3.86 mmol N,N-диизопропилетиламин в 1.42 g, 1.02 ml, 13.9 mmol оцетен анхидрид се загрева до $123-127^\circ\text{C}$ в продължение на 2h. Летливите вещества се изпаряват при

60°C и се получава гъст остатък, който се разтваря в 4 ml ацетон при 67-70°C. Към получения разтвор се прибавят 5 ml хексан, като температурата се поддържа до 53-55°C. Тази смес се оставя да се охлади до температура на околната среда в продължение на 18 h. Полученото твърдо вещество се филтрира и промива с 3 x 3 ml смес 1:2 ацетон:хексан. Така промитото вещество се суспендира в 5 ml хексан и се загрява при кипене на обратен хладник за 45 min. След охлаждане до температура на околната среда суспензията се филтрира и твърдите частици се промиват с хексан и сушат под вакуум (добив 0.903 g, мас спектър $M+1 = 431$, т.т. 185.3-186.9°C).

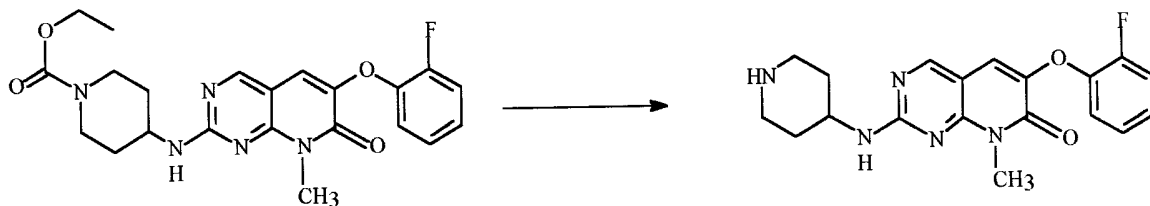
Пример 108: Получаване на етил 4-{[6-(2-флуорофенокси)-8-метил-7-оксо-7,8-дихидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат



Смес от 1.0 g, 2.86 mmol сулфон 2 и 0.98 ml, 5.73 mmol етилов 4-амино-1-пиперидинкарбоксилат в 5 ml 1-метил-2-пиролидинон се разбърква при 120°C в продължение на 2h и после се излива в 200 ml вода и се разбърква при стайна температура за 1h. Сместа се филтрира и суши и се получава свободният амин. Разтваря се част от този продукт (0.050 g, 0.113 mmol) в 1-2 ml метанол и се прибавя солна киселина в етер (1M, 1 еквивалент). Твърдото вещество се изолира чрез филтриране, след това се промива с етер и суши. Получават се 0.038 g от желаното съединение като хидрохлоридна сол, т.т. 171.2-183.5°C).

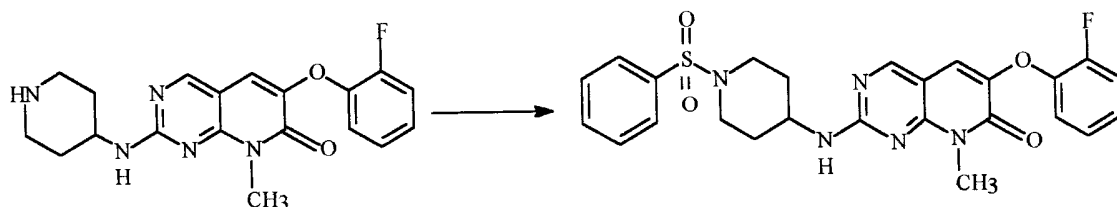
Пример 109: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-{[(1-бензилсулфонил)-пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

Стадий А: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-(4-пиперидиламино)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.500 g, 1.13 mmol свободна база на етилов 4-{[6-(2-флуорофенокси)8-метил-7-оксо-7,8-дихидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат и 0.32 ml, 2.27 mmol йодотриметилсилан в 5 ml дихлорометан се кипи на обратен хладник. След 4h се прибавят допълнително 0.32 ml, 2.27 mmol йодотриметилсилан и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 3 дни. Реакционната смес се разрежда с метанол и се изпарява, остатъкът се поставя в метанолен разтвор на 0.5 M, 9.1 mmol натриев метоксид и отново се изпарява. Полученото твърдо вещество се промива с дихлорометан и се суши под вакуум, получават се 540 mg от желания свободен аминопиперидин.

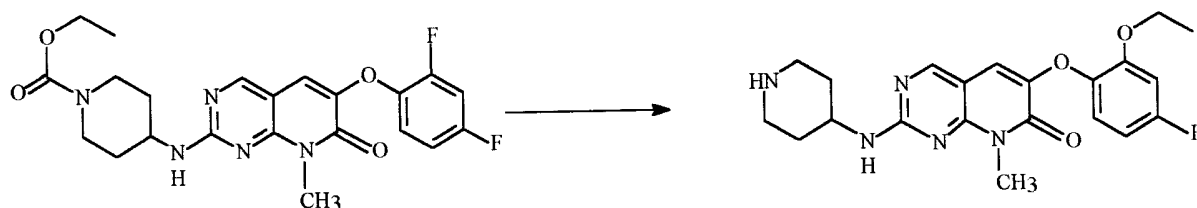
Стадий Б: Получаване на 6-(2-флуорофенокси)-8-метил-2-{[(1-бензил-сулфонил)-пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.125 g, 0.338 mmol аминопиперидин, 0.072 g, 0.677 mmol натриев карбонат и 0.052 ml, 0.406 mmol бензенсулфонил хлорид в 4ml дихлорометан се разбърква при стайна температура в продължение на 4 дни. Реакционната смес се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\text{OH}$ -95/4/1). Фракциите от колонната хроматография се обединяват и се концентрират под понижено налягане до получаване на свободния амин. Разтварят се 0.040 g, 0.078 mmol от този свободен амин в 1-2 ml етил ацетат и се прибавя солна киселина в етер (1M, 1 еквивалент). Твърдото вещество се изолира чрез филтриране, промива се с етер и се суши. Получават се 0.032 g от желания продукт като хидрохлоридна сол, т.т.=130.0-135.0°C).

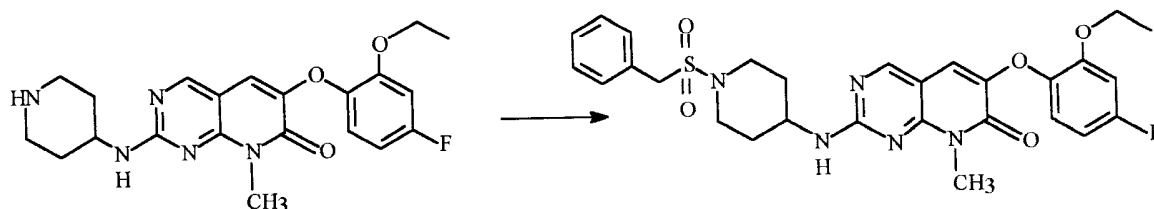
Пример 110: Получаване на 6-(2-етокси-4-флуорофенокси)-8-метил-2-[(1-бензилсулфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

Стадий А: Получаване на 6-(2-етокси-4-флуорофенокси)-8-метил-2-(4-пиперидил-амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 1.0 g, 2.16 mmol етилов 4-{[6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-7-оксо-7,8-дихидро-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат (пример 70) и 2.43 g, 43.2 mmol калиев хидроксид в 20 ml етанол се кипи на обратен хладник в продължение на 17 h, след което се прибавят 0.5 ml вода и продължава да се кипи на обратен хладник още 20 h, преди да се изпари реакционният обем под понижено налягане. Остатъкът се поставя в 100 ml вода и се замразява на ледена баня преди да се подкисели чрез прикапване на солна киселина. Киселият воден разтвор се екстрахира с дихлорометан (2x), като преди това отново се алкализира с натриев хидроксид и отново се екстрахира с дихлорометан (2x). Органичните екстракти от алкалния воден разтвор се обединяват, сушат се над магнезиев сулфат, сушат се под вакуум и се получава аминопиперидин ($M+1 = 414.1$).

Стадий Б: Получаване на 6-(2-етокси-4-флуорофенокси)-8-метил-2-[(1-бензилсулфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

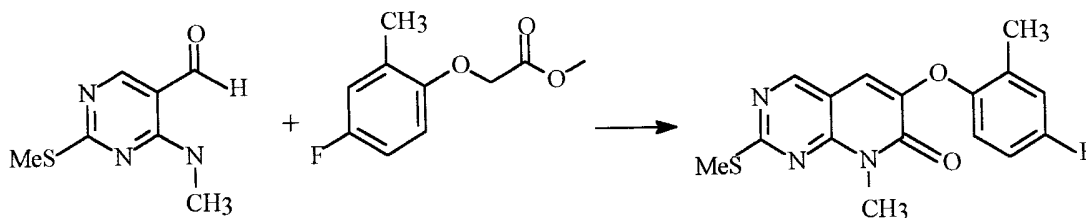


Поставят се 0.150 g, 0.387 mmol от горния пиперидин в 2 ml дихлорометан с 0.082 g, 0.774 mmol натриев карбонат и 0.085 ml, 0.465 mmol α -толуенсулфонил хлорид и се разбърква при стайна температура в продължение на 17h. Реакционната смес се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5). Фракциите от

колонната хроматография се събират и се концентрират под понижено налягане до получаване на свободния амин. Разтварят се 0.076 g, 0.140 mmol от този свободен амин в 1-2 ml метанол и се прибавя солна киселина в етер (1M, 1 еквивалент), и след това се изпарява под понижено налягане. Твърдото вещество се изолира чрез промиване с етер, филтриране и сушене под вакуум. Получават се 0.031 g от желанния продукт като хидрохлоридна сол, т.т. = 134.6-187.3°C).

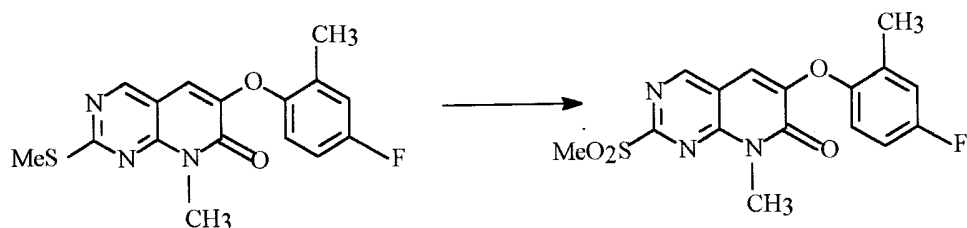
Пример 111: Получаване на 6-(2-метил-4-флуорофенокси)-8-метил-2-[(1-бензилсулфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

Стадий А: Получаване на 6-(2-метил-4-флуорофенокси)-8-метил-2-метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



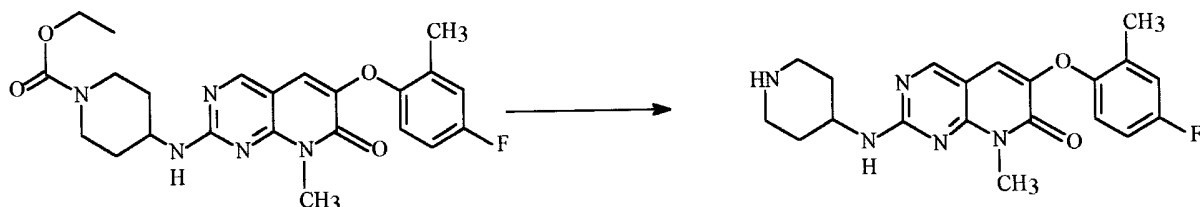
Към смес на 7.3 g, 39.6 mmol 4-метиламино-2-метилтиопиримидин-5-карбоксалдехид (получаването е описано в пример 1) и 11.8 g, 59.4 mmol метилов 2-метил-4-флуорофеноксиацетат (получен както в пример 4, като се замести 2-метил-4-флуоро-фенол вместо 2-флуорофенол) в 80 ml 1-метил-2-пиролидинон се прибавят 11.0 g, 79.3 mmol калиев карбонат. Реакционната смес се загрява до 120°C и след 3 дни се прибавя допълнително 15.0 g, 75.7 mmol феноксиацетат. Разбърква се в продължение на 18 h при 120°C, реакционната смес се охлажда до стайна температура и се прибавя 1L вода. Суспензията се разбърква за 2h и после се екстрахира с етил ацетат (2x). Обединените екстракти се промиват с вода (3x) и наситен разсол, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват под вакуум. Получават се 10.1 g суров продукт, който се промива с етилов етер и етил ацетат, после се суши под вакуум и се получават 2.3 g чист сулфид (мас спектър M+1= 332).

Стадий Б: Получаване на 6-(2-метил-4-флуорофенокси)-8-метил-2-(метилсулфонил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



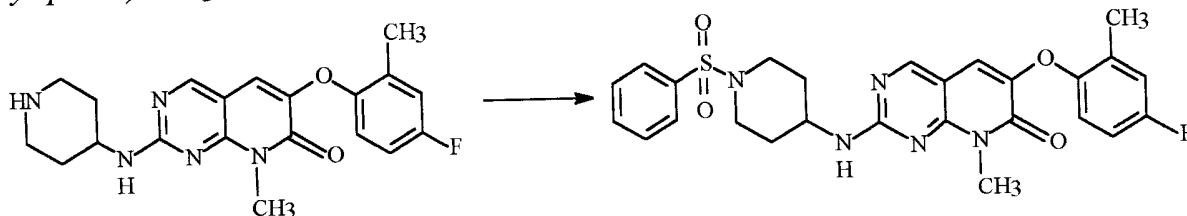
Разтварят се 2.3 g, 6.9 mmol от сулфида в 100 ml метилен хлорид и се прибавят 3.6 g, 20.6 mmol 77% 3-хлоропербензоена киселина. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 2h, после се излива върху 100 ml 10%-ов воден разтвор на натриев сулфит и се разбърква в продължение на 2h при стайна температура. После слоевете се разделят. Органичният слой се промива с полунаситен воден разтвор на натриев бикарбонат (3 x 100 ml), суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Полученото твърдо вещество се разбърква с етер за 1h и се филтрира до получаване на цитирания сулфон.

*Стадий В: Получаване на 6-(2-метил-4-флуорофенокси)-8-метил-2-(4-пиперидил-амино)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-он*



Пиперидин етил карбоксилат (получен от сулфона, описан в стадий Б и етил 4-амино-1-пиперидин карбоксилат по подобен начин, както е описано в пример 70), се изолира като хидрохлоридна сол, т.т. 184.0-210.3°C. Смесват се 1.03 g, 2.26 mmol от този етил карбамат и 4.81 g, 85.7 mmol калиев хидроксид в 60 ml етанол и се кипят на обратен хладник в продължение на 3 дни и после се изпарява под вакуум. Остатъкът се разтваря в 2M воден разтвор на солна киселина и се екстрахира с дихлорометан (2x), после се охлажда на ледена баня и отново се алкализира с твърд натриев хидроксид. Получената маслена утайка се отдекантира и се промива с метанол и дихлорометан, суши се над натриев карбонат и се изпарява под вакуум. Получават се 0.550 g от желанния пиперидин.

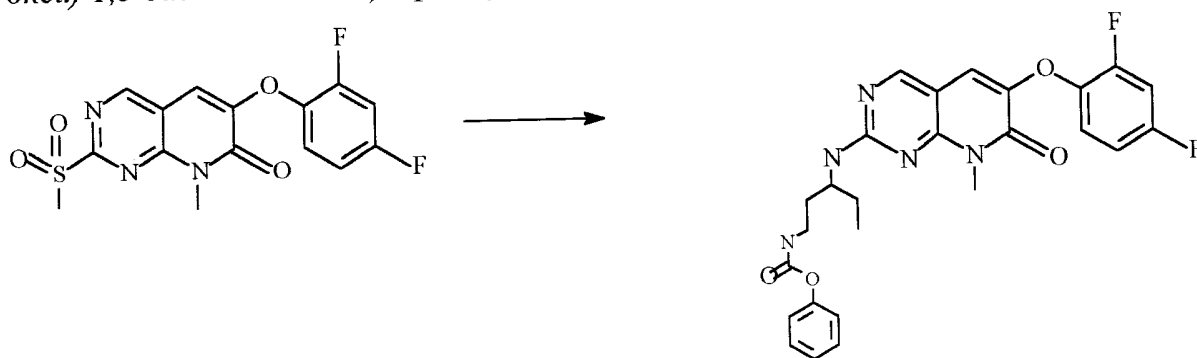
Стадий Г: Получаване на 6-(2-метил-4-флуорофенокси)-8-метил-2-{[(1-бензилсулфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Смес от 0.125 g, 0.326 mmol пиперидин, 0.069 g, 0.652 mmol натриев карбонат и 0.050 ml, 0.391 mmol бензенсулфонил хлорид в 2 ml дихлорометан се разбърква при стайна температура в продължение на 5 дни и се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5). Фракциите от колонната хроматография се събират и се концентрират под понижено налягане до получаване на свободния амин. Разтварят се 0.185 g, 0.363 mmol от този свободен амин в 1-2 ml етил ацетат и се прибавя 1 еквивалент 1M солна киселина в етер. Полученото твърдо вещество се изолира чрез филтриране, промива се с етер и се суши под вакуум. Получават се 0.156 g от хидрохлоридната сол, т.т. 115.2-122.9°C).

Пример 112: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(N¹-метилсулфонил)-1,3-диаминопентан)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-(8H)-он

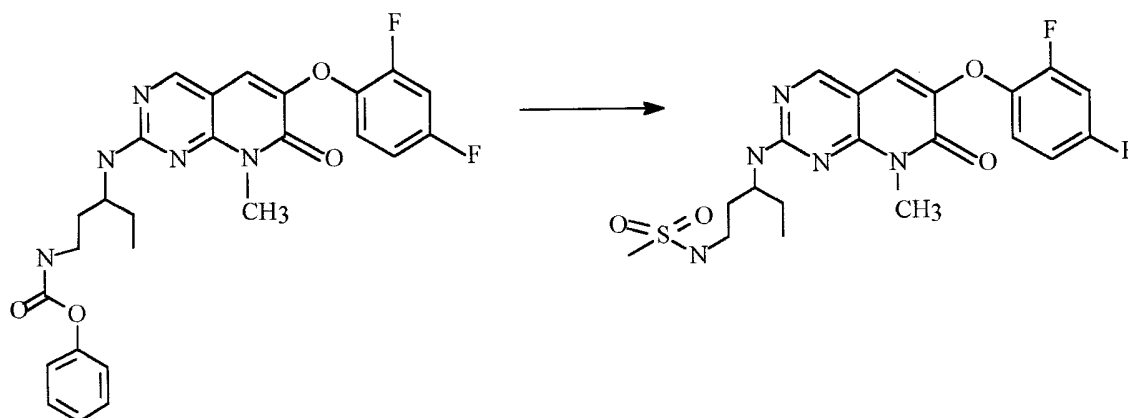
Стадий А: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(N¹-(карбобензилокси)-1,3-диаминопентан)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Разтварят се 0.47 g, 6.4 mmol сулфон 5 в безводен THF, към който се прибавят 1.52 g, 6.4 mmol N¹-(карбобензилокси)-1,3-диаминопентан (Org. Prep. And Proceed. Int., 30(3), 339-348 (1998)), и се разбърква цяла нощ при 23°C под азот. Сместа се концентрира под вакуум и се получава суров маслообразен продукт, който се

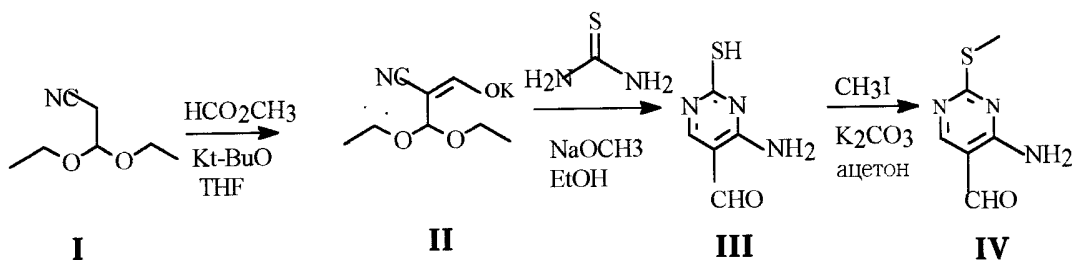
разтваря с дихлорометан, промива се с наситен натриев бикарбонат, после с разсол и се суши над магнезиев сулфат. Филтрира се и се концентрира, и се получава сурово масло, което се хроматографира върху силика гел, като се елуира с 2% метанол в дихлорометан. Получават се 0.657 g 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(N¹-(карбобензилокси)-1,3-диаминопентан)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он, (мас спектър M+1 = 524).

Стадий Б: Получаване на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(N¹-метилсулфонил)-1,3-диаминопентан)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он



Към 0.65 g, 1.2 mmol разтвор на 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(N¹-(карбобензилокси)-1,3-диаминопентан)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он в THF се прибавят 0.13 g Pd/C и се разбърква в продължение на 4h при 23°C под газообразен водород. Сместа се филтрира и концентрира под вакуум. Остатъкът се разтваря с 10 ml дихлорометан и се охлажда до -10°C, прибавят се 5 ml, 62 mmol пиридин и 0.070 ml, 0.86 mmol метансулфонил хлорид и се разбърква. Сместа се концентрира под вакуум и се хроматографира върху силика гел, като се елуира с 1% метанол в дихлорометан и се получават 0.121 g 6-(2,4-дифлуорофенокси)-8-метил-2-(N¹-метилсулфонил)-1,3-диаминопентан)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он, който се разтваря в безводен етер и се превръща в хидрохлоридната сол (мас спектър M+1 = 468, т.т. = 178.6-181.2°C).

Пример 113: Получаване на 4-амино-2-метилтиопиримидин-5-карбалдехид



Получаване на 3,3-диетокси-2-формилпропионитрил калиева сол (II)

Към разбъркван разтвор на 283.80 g, 1.98 mmol 3,3-диетоксипропан-нитрил (I) и 148.80 g, 2.48 mmol метил формиат в 1.1 L THF при 10°C се прибавят 1.0 M калиев трет-бутоксид в 2.2 L, 2.2 mol THF. Температурата се поддържа в порядъка на 10°C до 15°C в продължение на 45 min докато трае прибавянето. След като приключи прибавянето получената суспензия се разбърква в продължение на 2h при стайна температура. Прибавят се 400 ml хексан и разбъркването продължава още 20 min. Суспензията се филтрира и получената утайка върху филтъра се промива със смес 1:1 хексан/THF и се суши цяла нощ при 60°C във вакуумна сушилня. Получават се 302.5 g (73.0%) от съединението под форма на бледо червено кафяв прах. Данните за ¹H-NMR (CD₃OD) са съвместими с тези за желаната структура II.

Получаване на 4-амино-2-сулфанилтиримидин-5-карбоксалдехид (III)

Суспензия от 92.8 g, 1.22 mmol в 90 ml етанол се загрява при кипене на обратен хладник и се разбърква енергично. Към тази суспензия се прибавят 222.20 g, 1.06 mol калиева сол II в 85.5 ml, 0.37 mol 25% натриев метоксид/метанол в пет аликвоти за период от 10 min като се поддържат условия на кипене на обратен хладник (алтернативно последната суспензия може да се загрява до 50°C до получаване на хомогенен разтвор за прибавянето). Прибавя се допълнителна порция от 150 ml етанол, за да се улесни разбъркването. След прибавянето тъмната суспензия придобива светло жълт цвят и се поддържа при кипене на обратен хладник още за 1h. После сместа се охлажда и се изпарява почти до сухо на ротоизпарител. Остатъкът се разтваря в 940 ml вода. Суровият продукт се утаява от разтвора чрез прибавяне на 280 ml 30% оцетна киселина и се изолира чрез филтриране като се използва среда от фрита за филтриране. Утайката се промива с 800 ml вода.

Пречиства се чрез тритуриране в 1 L гореща вода за 30 min, последвано от охлаждане и филтриране, и се получават 118.9 g, 72.3% от продукта, като светло жълто твърдо вещество след сушене цяла нощ при 60°C във вакуумна фурна (следващите приготовления са показали, че това тритуриране не е необходимо). След HPLC се получава чистота 98.6%. Данните за $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) са съвместими за желаната структура III.

Получаване на 4-амино-2-метил-тиопиримидин-5-карбалдехид (IV)

Към разтвор на 100.0 g, 644.4 mmol 4-амино-2-сулфанил-пиримидин-5-карбалдехид и 325 меша 178.10 g, 1.29 mol калиев карбонат в 1.5 L се прибавят на капки 128.10 g, 902.2 mmol йодометан за 20 min с леко охлаждане. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на един уикенд. Проследяване с TLC показва остатъчен III и се прибавя допълнително аликуот от 8 ml йодометан и разбъркването продължава цяла нощ. Отново TLC показва остатъчен III и се добавя допълнително порция от 8 ml йодометан и разбъркването продължава за още един период от 24h. Следваща HPLC показва 95.9% S-алкилиран продукт и 33.7% от съединение III. Реакционната смес се дестилира почти до сухо на ротоизпарител. Прибавя се 1ml вода към остатъка и продуктът се събира чрез филтриране и се промива с 200 ml вода. Продуктът се суши цяла нощ във вакуумна сушилня при 60°C. Добив 103.37 g, 94.8%, HPLC показва 95.8% IV и 4.2 % III.

Пример 114

Този пример илюстрира p38 (MAP) киназа в *in vitro* опит, който се използва за изпитване на съединенията от настоящето изобретение.

MAP p38 киназната инхибиторна активност на съединенията от това изобретение *in vitro* се определя като се измерва превръщането на γ -фосфат в γ -33P-АТР чрез p38 киназа до Myelin Basic протеин (MBP), като се използват малки изменения на метода, описан от Ahn et al., J. Biol. Chem., 266; 4220-4227 (1991)).

Фосфорилираната форма на рекомбинантна p38 киназа се експресираща заедно с SEK-1 и MEKK в E.coli (виж Khokhlatchev et al., J. Biol. Chem. 272; 11057-11062 (1997)),

и после се пречиства чрез афинитетна хроматография, като се използва Nickel колона.

Фосфорилираната р38 MAP киназа се разрежда в киназен буфер (20 mM 3-(N-морфолино)пропансулфонова киселина, pH 7.2-, 25 mM β -глицерол фосфат, 5 mM етилен-гликол-бис(бета-аминоетил)-N,N,N',N'-тетраоцетна киселина, 1 mM натриев орто-ванадат, 1 mM дитиотриетол, 40 mM магнезиев хлорид). Тестваното съединение се разтваря в DMSO, или се прибавя само DMSO (контрола) и пробите се инкубират за 10 min при 30°C. Киназната реакция се инициира чрез прибавяне на субстратен коктейл, съдържащ MBP и γ -33P-ATP. След като се инкубира допълнително за още 20 min при 30°C, реакцията се приключва чрез прибавяне на 0.75% фосфорна киселина. После фосфорилираната MBP се разделя от остатъчния γ -33P-ATP, като се използва фосфоцелулозна мембрана (Millipore, Bedford, MA, USA) и количествено използване на сцинтилационен брояч (Packard, Meriden, CT, USA).

Пример 115

Този пример илюстрира *in vitro* изпитването за отчитане на инхибирането на LPC-индуцирано TNF- α продуциране от клетки THP1.

Способността на съединенията от настоящето изобретение да инхибират отделянето на TNF- α се определя като се използва леко модифицирани методи, описани от Blifeld et al., *Transplantation*, 51: 498-503, (1991)).

(а) Индуциране на TNF биосинтеза

Клетките THP-1 се суспендират в културална Среда [RPMI (Gibco-BRL, Gaithersburg, MD, USA), която съдържа 15% говежди зародишен серум, 0.02 mM 2-меркаптоетанол] при концентрация 2.5×10^6 клетки/mL и после се поставят в пластина с 96-ямки (0.2 ml аликвоти във всяка ямка). Тестваните съединения се разтварят в DMSO и после се разреждат с културална среда, така че крайната концентрация на DMSO да е 5%. От тествания разтвор се прибавят към всяка ямка 25 μ L аликвоти или само среда с DMSO (контрола). Клетките се инкубират за 30 min при 37°C. Към ямките се прибавя LPS (Sigma, St. Louis, MO, USA), при крайна

концентрация от 0.5 mg/ml, и клетките се инкубират в продължение на още 2h. В края на периода на инкубиране културалните супернатанти се събират и количеството от наличен TNF- α се определя като се използва експеримент на ELISA, както е описано по-долу.

Експеримент ELISA

Количеството наличен човешки TNF- α се определя чрез специфичен (трапинг) ELISA експеримент, който използва две анти-TNF- α антитела (2TNF-H12 и 2TNF-H34), описани от Reimund J.M., et al., GUT. Vol. 39(5), 684-689 (1996).

Полистиренови пластини с 96-ямки се зареждат с по 50 ml за всяка ямка от антитяло 2TNF-H12 в 10 μ g/ml PBS и се инкубират в навлажнена камера при 4°C цяла нощ. Пластините се промиват с PBS и после се блокират с 5% обезмаслено сухо мляко в PBS за 1 h при стайна температура и се промива с 0.1% BSA (говежди серумен албумин) в PBS.

Стандартите на TNF се приготвяват от разтвор на човешки рекомбинантен TNF- α (R & D Systems, Minneapolis, MN). Концентрацията на стандартите в експеримента започва при 10 ng/ml, последвано от 6 серийни разреждания (half log).

Смесват се 25 μ l аликвоти от горните културални супернатанти или TNF стандарти или само среда (контрола) с 25 μ l аликвоти от биотинилирано моноклонално антитяло 2TNF-H34 (2 μ g/ml в PBS, съдържащ 0.1% BSA) и после се добавя към всяка ямка. Пробите се инкубират в продължение на 2h при стайна температура с внимателно разбъркване и после се промиват 3 пъти с 0.1% BSA в PBS. Към всяка ямка се прибавят 50 μ l разтвор на пероксидаза-стрептавидин (Zymed, S. San Francisco, CA, USA), който съдържа 0.416 μ g/ml пероксидаза-стрептадивин и се прибавя също 0.1% BSA в PBS. Пробите се инкубират допълнително още 1h при стайна температура и после се промиват 4 пъти с 0.1% BSA в PBS. След това към всяка ямка се прибавят 50 μ L О-фенилендиаминов разтвор (1 mg/ml О-фенилендиамин и 0.03% водороден пероксид в 0.2M цитратен буфер pH 4.5) и пробите се инкубират на тъмно в продължение на 30 min. при стайна температура. Оптичната плътност на пробите и на контролата се разчита съответно при 450 nm и 650 nm.

Нивата на TNF- α се определят от графиката, която отнася оптичната плътност при 450 nm към използваната концентрация.

Стойността на IC₅₀ се определя като концентрацията на тестваното съединение, съответстваща на половината от максималното редуциране при 450 nm абсорбция.

Пример 116

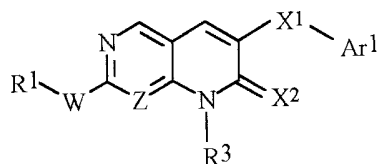
Този пример илюстрира *in vitro* изпитване за определяне на инхибирането на LPS-индуцираното TNF- α продуциране при мишки (или плъхове).

Способността на съединенията от това изобретение да инхибират отделянето *in vivo* на TNF- α се определя като се използват малки модификации в методите, описани от Zanetti et al., *J. Immunol*, 148: 1890 (1992), и Sekut et al., *J. Lab. Clin. Med.*, 124: 813 (1994). Женски мишки от порода BALB/c с тегло 18-21 g (Charles River, Hollister, CA, USA) се аклиматизират в продължение на една седмица. Групи от по 8 мишки всяка се дозират или с тестваното съединение, суспендирано или разтворено във воден вехикул, съдържащ 0.9% натриев хлорид, 0.5% натриев карбоксиметил-целулоза, 0.4% полисорбат 80, 0.9% бензилов алкохол (CMC вехикул) или само с вехикул (контролна група). След 30 min мишките се инжектират с 2 mg LPS (Sigma, St. Louis, MO) интраперитонеално. След 1.5 h мишките се умъртвяват чрез инхалиране с CO₂ и кръв от тях се събира чрез кардиосинтеза. Кръвта се избистря чрез центрофугиране при 15,600 X g за 5 min и серумът се пренася в чисти епруветки и се замразява при -20°C докато се подложат на анализ чрез експеримент ELISA за TNF- α (Biosource International, Camarillo, CA, USA), като се спазват упътванията на производителя.

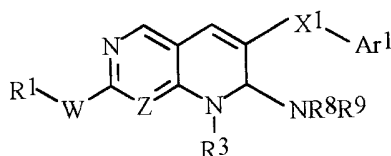
Избрани съединения от настоящето изобретение са представени в таблица 1 и таблица 2 по-долу. Съединенията от таблица 1 и 2 имат IC₅₀ активност срещу p38 киназа в порядъка на от около 0.1 до 5000 nM, като по-голямата част е между 1 до 1000 nM и те са изненадващо селективни към p38 киназа, в сравнение с циклин-зависимите кинази и тирозин киназата. Данните за IC₅₀ за отделни съединения са представени в “единици”, при което единицата (микромоларна) в таблиците от “0.01” съответства на 10 nM.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула I или II



Формула I



Формула II

или негови фармацевтично приемливи соли, където Z е N или CH;

W е NR²;

X¹ е O, NR⁴ (където R⁴ е водород или алкил), S или CR⁵R⁶ (където R⁵ и R⁶ независимо са водород или алкил) или C=O;

X² е O или NR⁷;

Ar¹ е арил или хетероарил;

R² е водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил,

хетероалкилкарбонил, хетероалкилоксикарбонил, или -R²¹R²², където R²¹ е алкилен или -C(=O)- и R²² е алкил или алкокси;

R¹ е водород, алкил, халоалкил, арил, хетероарил, хетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкилсубституиран циклоалкил, хетеросубституиран

циклоалкил, хетероалкил, цианоалкил, хетероциклил, хетероциклилалкил, R¹²-SO₂-

хетероциклоамино (където R¹² е халоалкил, арил, аралкил, хетероарил, или

хетероаралкил), -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (където Y¹ и Y² независимо един от друг или

отсъстват, или са алкиленова група, и R¹¹ е водород, алкил, халоалкил, хидрокси,

алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), (хетероциклил)-(цикло-

алкил)алкил или (хетероциклил)(хетероарил)алкил;

R³ е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, халоалкил,

хетероалкил, цианоалкил, алкилен-C(O)-R³¹ (където R³¹ е водород, алкил, хидрокси,

алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), amino, моноалкиламино, диалкиламино или $\text{NR}^{32}\text{-Y}^3\text{R}^{33}$ (където Y^3 е $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, $\text{S}(\text{O})^2$, или $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{35}$; R^{32} , R^{34} и R^{35} са независимо водород или алкил; и R^{33} е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил или евентуално заместен фенил) или ацил;

R^7 е водород или алкил, и

R^8 и R^9 са независимо водород, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкилсулфонил, арилсулфонил, $(-\text{C}(\text{O})\text{-R}^{18})$ (където R^{18} е алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкокси, арилокси, amino, моно- или ди-алкиламино, ариламино или арил(алкил)амино, или R^8 и R^9 заедно образуват $=\text{CR}^{82}\text{R}^{83}$ (където R^{82} и R^{83} са независимо водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или евентуално субституиран фенил).

2. Съединение съгласно претенция 1, където Z е N или CH ; W е NR^2 или O ; X^1 е O , NR^4 (където R^4 е водород или алкил), S или CR^5R^6 (където R^5 и R^6 са независимо водород или алкил), или $\text{C}=\text{O}$;

X^2 е O или NR^7 ;

Ar^1 е арил или хетероарил;

R^2 е водород или алкил;

R^1 е водород, алкил, халоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкилсубституиран циклоалкил, хетеросубституиран циклоалкил, хетероалкил, цианоалкил, хетероциклил, хетероциклилалкил, $-\text{Y}^1\text{-C}(\text{O})\text{-Y}^2\text{-R}^{11}$ (където Y^1 и Y^2 са независимо един от друг или липсващи или алкиленова група, и R^{11} е водород, алкил, халоалкил, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), (хетероциклил)(циклоалкил)алкил или (хетероциклил)-(хетероарил)алкил;

R^3 е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, халоалкил, хетероалкил, цианоалкил, алкилен- $\text{C}(\text{O})\text{-R}^{31}$ (където R^{31} е водород, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), amino, моноалкиламино, диалкиламино или $\text{NR}^{32}\text{-Y}^3\text{-R}^{33}$ (където Y^3 е $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, $\text{S}(\text{O})_2$ или

$S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} и R^{35} са независимо водород или алкил; и R^{33} е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил или евентуално субституиран фенил) или ацил;

R^7 е водород или алкил, и

R^8 и R^9 са независимо водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкилсулфонил, арилсулфонил, $-C(O)-R^{81}$ (където R^{81} е алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил,

3. Съединение съгласно претенция 1 или 2, характеризиращо се с това, че Z е N.

4. Съединение съгласно претенции от 1 до 3, характеризиращо се с това, че W е NH

5. Съединение съгласно претенции от 1 до 4, характеризиращо се с това, че Ar^1 е евентуално субституиран фенил.

6. Съединение съгласно претенции от 1 до 5, характеризиращо се с това, че X^1 е O или CH_2 .

7. Съединение съгласно претенции от 1 до 6, характеризиращо се с това, че X^1 е O.

8. Съединение съгласно претенции от 1 до 7, характеризиращо се с това, че R^1 е арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкилсубституиран циклоалкил, хетеросубституиран циклоалкил, хетероалкил, хетероциклил или хетероциклилалкил.

9. Съединение съгласно коя да е претенция от 1 до 8, характеризиращо се с това, че R^1 е хетероалкилсубституиран циклоалкил, хетеросубституиран циклоалкил, хетероалкил или хетероциклил.

10. Съединение съгласно коя да е претенция от 1 до 9, характеризиращо се с това, че R^1 е хетероциклил.

11. Съединение съгласно претенции от 1 до 9, характеризиращо се с това, че R^1 е хетероалкил.

12. Съединение съгласно претенции от 1 до 11, характеризиращо се с това, че R^1 е хидроксиалкил.

13. Съединение съгласно претенции от 1 до 12, характеризиращо се с това, че Ar^1 е 2-субституиран фенил, 4-субституиран фенил или 2,4-дисубституиран фенил.

14. Съединение съгласно претенции от 1 до 13, характеризиращо се с това, че Ar^1 е 2-хлорофенил, 2-флуорофенил, 2-метилфенил, 2-флуоро-4-метилфенил или 2,4-дифлуорофенил.

15. Съединение съгласно претенции от 1 до 14 с формула I, характеризиращо се с това, че X^2 е O и R^3 е метил, пропил или циклопропил, за предпочитане метил.

16. Съединение съгласно претенции от 1 до 14 с формула I, характеризиращо се с това, че X^2 е NR^7 и R^3 е метил, пропил, или циклопропил, за предпочитане метил.

17. Съединение съгласно претенции от 1 до 14 с формула II, характеризиращо се с това, че R^8 е водород и R^9 е алкил, алкилсулфонил или $-C(O)-R^{81}$, където R^{81} е алкил, алкокси, арилокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино.

18. Съединение съгласно претенция 15, характеризиращо се с това, че Ar^1 е 2,4-дифлуоро-фенил и R^1 е тетраhydro-2H-пиран-4-ил, например 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-метил-2-(тетраhydro-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он.

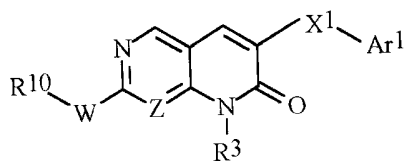
19. Съединение съгласно претенция 15, характеризиращо се с това, че Ar^1 е 2,4-дифлуоро-фенил и R^1 е тетраhydro-2H-пиран-4-ил, например 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-пропил-2-(тетраhydro-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он.

20. Съединение съгласно претенция 15, характеризиращо се с това, че Ar^1 е 2,4-дифлуоро-фенил и R^1 е тетраhydro-2H-пиран-4-ил, например 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-8-циклопропил-2-(тетраhydro-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он.

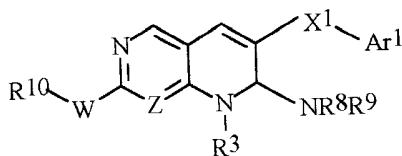
21. Съединение съгласно претенция 15, характеризиращо се с това, че Ar^1 е 2,4-дифлуоро-фенил и R^1 е 1,3-диметил-3-хидрокси-бутил, например 6-(2,4-дифлуоро-фенокси)-2-(3-хидрокси-1,3-диметил-бутиламино)-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

22. Съединение съгласно претенция 21, характеризиращо се с това, че е 6-(2,4-дифлуорофенокси)-2-(3-хидрокси-1(S),3-диметил-бутиламино)-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

23. Съединение съгласно претенция 21, характеризиращо се с това, че е 6-(2,4-дифлуорофенокси)-2-(3-хидрокси-1(R),3-диметил-бутиламино)-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]-пиримидин-7-он
24. Съединение съгласно претенция 1 с формула I, характеризиращо се с това, че R^2 е ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, хетероалкилкарбонил, хетероалкилоксикарбонил или $-R^{21}-R^{22}$, където R^{21} е алкилен или $-C(=O)$ и R^{22} е алкил или алкокси.
25. Съединение съгласно претенция 24, характеризиращо се с това, че R^1 е хетероалкил или хетероциклил.
26. Съединение съгласно претенция 25, характеризиращо се с това, че R^1 е хетероциклил.
27. Съединение съгласно коя да е претенция от 24 до 26, характеризиращо се с това, че X^1 е O, X^2 е O и R^3 е метил.
28. Съединение съгласно претенции от 25 до 27, характеризиращо се с това, че R^2 е ацил.
29. Съединение съгласно претенции от 24 до 28, характеризиращо се с това, че Ar^1 е 2,4-дифлуоро-фенил, R^1 е тетрахиidro-2Н-пиран-4-ил и R^2 е ацетил.
30. Съединение с формула I' или II'



Формула I'



Формула II'

където: Z е N или CH;

W е S, S(O), S(O)₂ или O;

X^1 е O, NR^4 , където R^4 е водород или алкил, S или CR^5R^6 , (където R^5 и R^6 са независимо водород или алкил), или $C=O$;

X^2 е O или NR^7 ;

Ar^1 е арил или хетероарил;

R^{10} е алкил, арил, циклоалкил, или циклоалкилалкил, или $R^{10}W$ заедно образуват напускаща група или хидроксид;

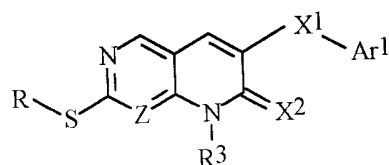
R^3 е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, халоалкил, хетероалкил, цианоалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$ (където R^{31} е водород, алкил, хидроксид, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), amino, моноалкиламино, диалкиламино или $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (където Y^3 е $C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$, $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} и R^{35} са независимо водород или алкил, и R^{33} е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил или евентуално субституиран фенил), или ацил;

R^7 е водород или алкил; и

R^8 и R^9 са независимо водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкилсулфонил, арилсулфонил, $-C(O)-R^{81}$ (където R^{81} е алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил, алкокси, арилокси, amino, моно- и ди-алкиламино, ариламино или арил(алкил)амино или R^8 и R^9 заедно образуват $=CR^{82}R^{83}$ (където R^{82} и R^{83} са независимо водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, или евентуално субституиран фенил).

31. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа фармацевтично приемливо помощно вещество и едно или повече съединения, съгласно коя да е претенция от 1 до 29 или негови фармацевтично приемливи соли.

32. Метод за получаване на сулфидно съединение с формула:



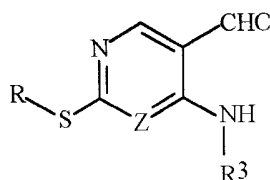
където Z е N или CH;

X^2 е O;

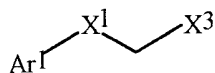
Ar^1 е арил или хетероарил;

R е алкил или арил;

R^3 е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилакил, арил, аралкил, халоалкил, хетероалкил, цианоалкил, алкилен- $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{31}$ (където R^{31} е водород, алкил, хидрокси, алкокси, amino, моноалкиламино или диалкиламино), amino, моноалкиламино, диалкиламино или $\text{NR}^{32}-\text{Y}^3-\text{R}^{33}$ (където Y^3 е $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}$; R^{32} , R^{34} и R^{35} са независимо водород или алкил; и R^{33} е водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хетероалкил или евентуално субституиран фенил); като споменатият метод се състои от следните стадии:
алдехид с формула



реагира с арилно съединение с формула

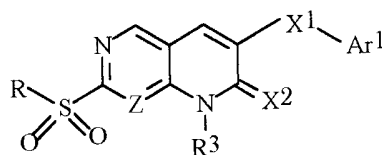


където X^3 е $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^1$ и R^1 е алкил, при подходящи условия за да се получи споменатото сулфидно съединение.

33. Метод съгласно претенция 32, характеризиращ се с това, че Z, X^1 , Ar^1 или R^3 е както е дефинирано в коя да е претенция от 1 до 29.

34. Метод съгласно претенция 33, характеризиращ се с това, че R^3 е водород.

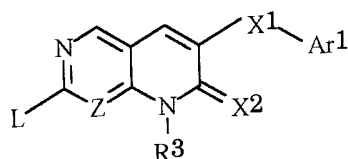
35. Метод съгласно коя да е претенция от 32 до 34, при който се получава сулфонилно производно с формула:



където R, Z, R^3 , X^1 , X^2 и Ar^1 имат значенията, посочени в претенции 32-34, характеризиращ се с това, че споменатото сулфидно производно се поставя в условия на оксидиране за да се получи споменатото сулфонилно производно.

36. Метод съгласно претенция 35 характеризиращ се с това, че споменатите условия на оксидиране се състоят от участието на MCPBA, Oxone®, перйодат или рениев перйодат.

37. Метод за получаване на съединение с формула I съгласно коя да е претенция от 1 до 29, характеризиращ се с това, че се състои от следните стадии:
съединение с формула IV



където Z, R³, X¹, X² и Ar¹ имат значенията, посочени в претенции от 1 до 29, и L е напускаща група; реагира с амин с формула R¹R²NH, при което R¹ и R² имат същите значения, както R¹ и R² в коя да е претенция от 1 до 29, при условия на нуклеофилно заместване.

38. Метод съгласно претенция 37 характеризиращ се с това, че L е напускаща група RS(O)_n- където R е алкил или фенилна група и n е цяло число от 0 до 2.

39. Съединение съгласно коя да е претенция от 1 до 29, получено чрез метода съгласно претенция 37.

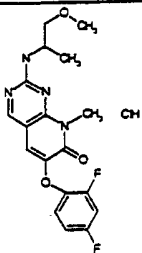
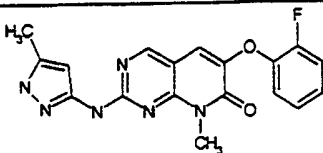
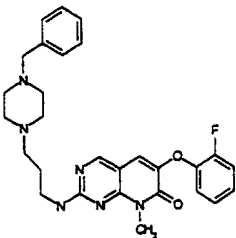
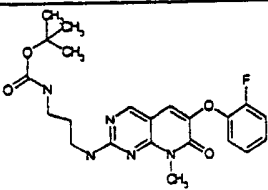
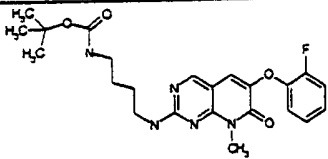
40. Съединение съгласно претенция 30, което се получава чрез метода съгласно коя да е претенция от 32 до 36.

41. Използване на съединение съгласно претенции от 1 до 29 или 39 за получаване на лекарствени средства за лечение на заболявания, медириани чрез p38, по-специално когато споменатите заболявания, свързани с p38 са артрит, болест на Crohn, синдром на възпалени черва, респираторен дистрес синдром при възрастни, или хронично обструктивно пулмонално заболяване, или заболяването, което се медира от споменатата p38 киназа, е болест на Алцхаймер.

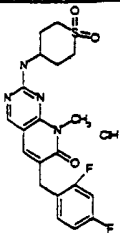
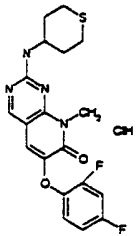
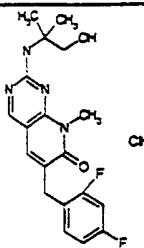
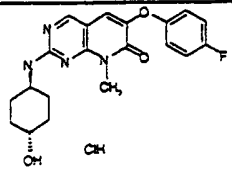
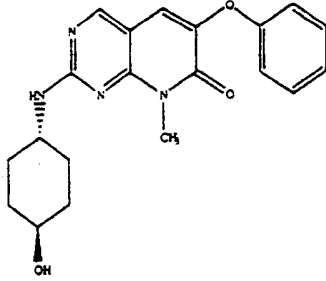
42. Метод за третиране на заболяване, свързано с p38, по-специално когато заболяването, предизвикано от споменатата p38 е артрит, болест на Crohn, синдром на възпалени черва, респираторен дистрес синдром при възрастни, или хронично обструктивно пулмонално заболяване, или заболяването, което се медира от

споменатата p38 киназа, е болест на Алцхаймер, характеризиращ се с това, че на пациенти, които се нуждаят от такова лечение се прилага ефективно количество от съединението съгласно претенции от 1 до 29 или 39.

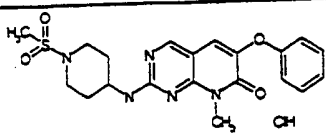
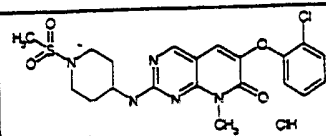
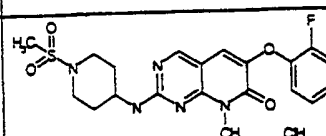
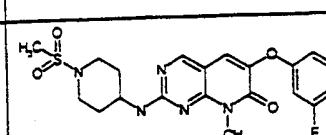
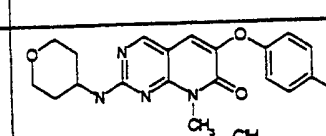
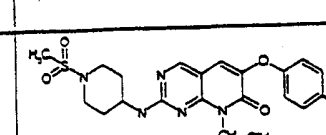
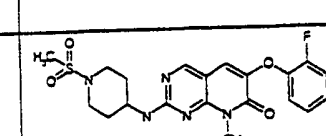
Таблица 1. Избрани съединения с формула I.

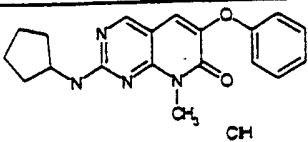
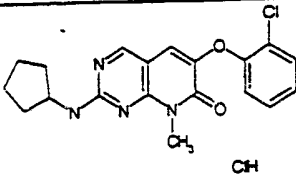
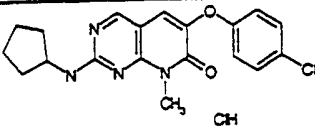
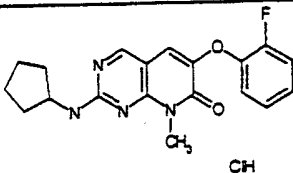
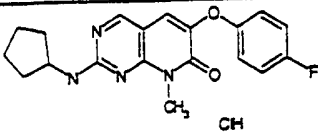
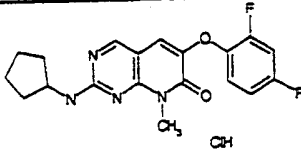
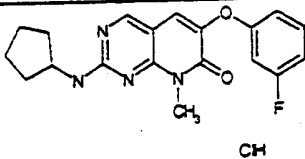
	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектър	Пример	IC50
I-1		182.1-183.8			0.014
I-2					> 10
I-3					0.163
I-4					0.175
I-5					0.053

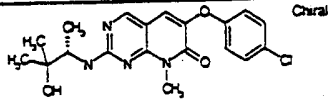
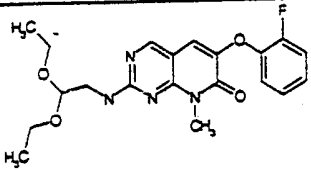
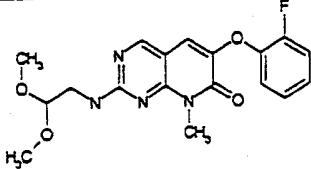
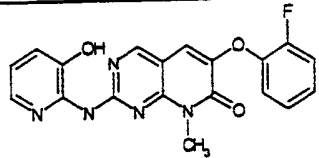
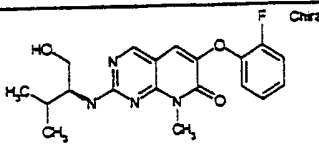
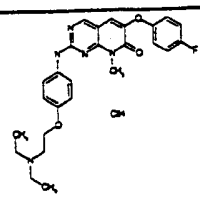
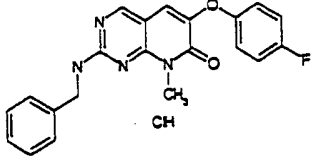
	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектър	Пример	IC50
I-6	<chem>CC(C)(O)CNc1nc2c(nc(=O)n2C)c3cc(OC4=CC=C(F)C=C4F)cc3</chem>	200.9 to 201.6			0.074
I-7	<chem>CC(O)CNc1nc2c(nc(=O)n2C)c3cc(OC4=CC=C(F)C=C4F)cc3</chem>	197-197.4			
I-8					
I-9	<chem>Cc1c2nc3cc4c(nc(=O)n4C)c5cc(OC6=CC=C(F)C=C6F)cc5n3c2c7ccccc71</chem>				0.321
I-10	<chem>CC(C)(O)CNc1nc2c(nc(=O)n2C)c3cc(OC4=CC=C(F)C=C4F)cc3</chem>	210.4-231.5			0.149

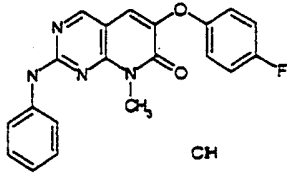
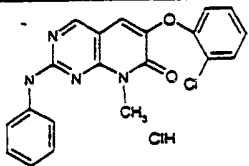
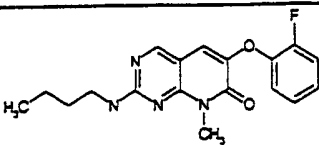
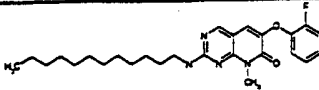
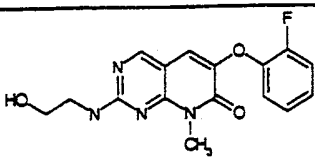
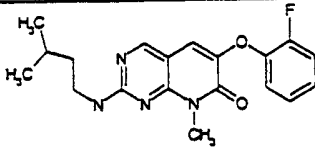
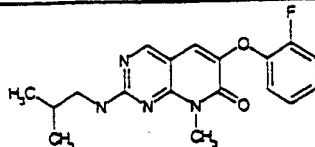
	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектър	Пример	IC50
I-11		235-253			0.121
I-12		230.7-232.8		57	0.008
I-13		224.2-225			0.145
I-14		253.2-253.9	M+1=385	26	0.003
I-15		253.8-254.7			0.393

	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектър	Пример	IC50
I-16			M+1=387		
I-17			M+1=387		
I-18			M+1=353	21	0.232
I-19			M+1=465	33	0.224
I-20			M+1=371	22	
I-21		183-191	M+1=370		0.024
I-22		208-211	M+1=389	23	0.010

	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектр	Пример	IC50
I-23			M+1=430		0.011
I-24			M+1=465	32	0.006
I-25			M+1=448	29	0.001
I-26			M+1=448		0.028
I-27			M+1=371		0.003
I-28			M+1=448		0.01
I-29			M+1=466		0.001

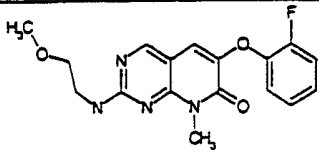
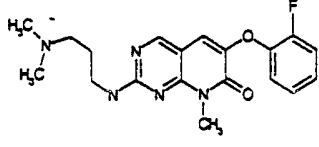
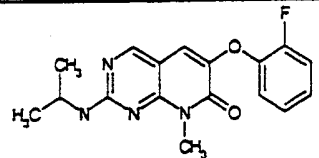
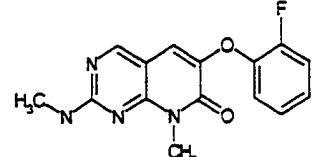
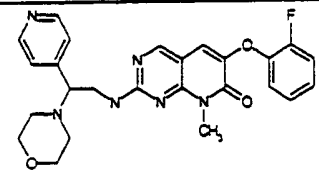
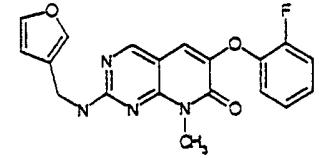
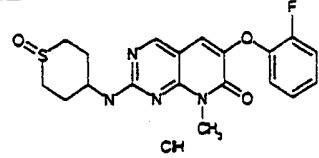
	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектър	Пример	IC50
I-30			M+1=337		0.039
I-31			M+1=371		0.129
I-32			M+1=371		0.119
I-33			M+1=355		0.018
I-34			M+1=355	35	0.080
I-35			M+1=373		0.002
I-36			M+1=355	36	0.958

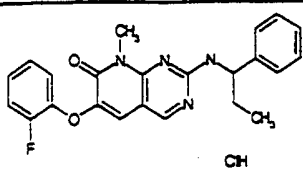
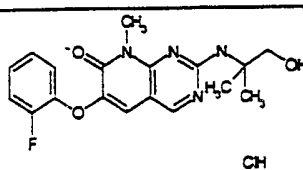
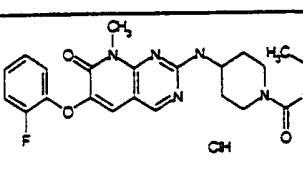
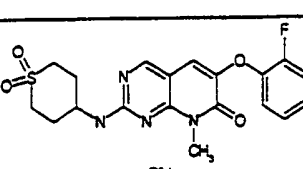
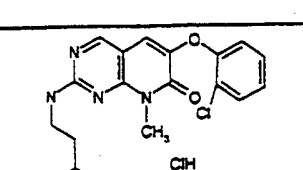
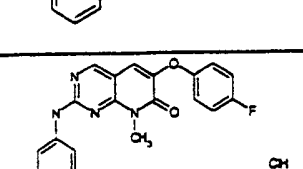
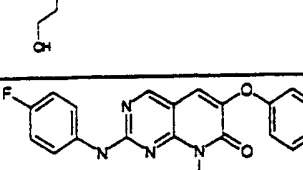
	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектр	Пример	IC50
I-37			M+1=389	52	3.93
I-38			M+1=403		0.621
I-39			M+1=375		1.07
I-40			M+1=380	80	10.77
I-41			M+1=373	40	0.220
I-42		245.2-246.1	M+1=478	79	0.254
I-43		203.2-204	M+1=377	63	0.356

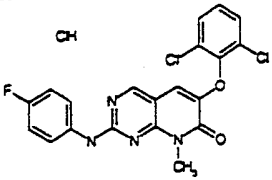
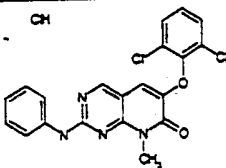
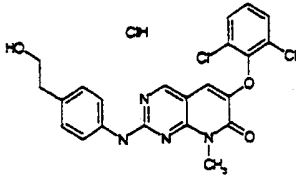
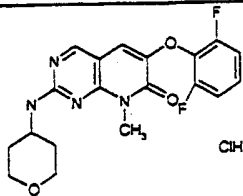
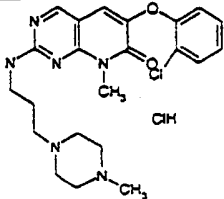
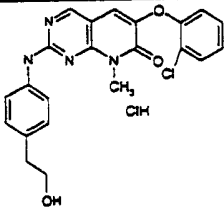
	Молекулна структура	Мас спектр	Точка на топене	Пример	IC50
I-44		245.2-246.1			
I-45		214.7-226.8			0.273
I-46			M+1=343	37	0.066
I-47			M+1=456		0.648
I-48			M+1=331	38	0.372
I-49			M+1=356		0.066
I-50			M+1=343	39	0.028

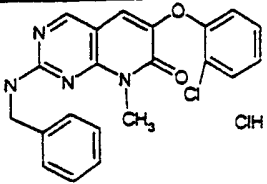
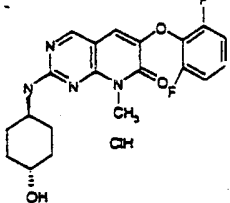
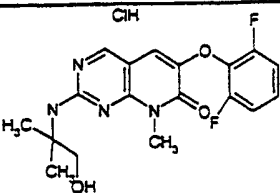
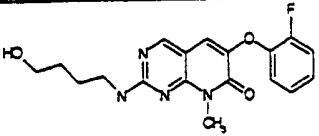
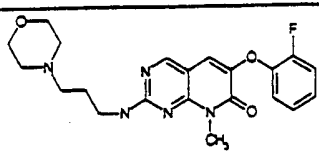
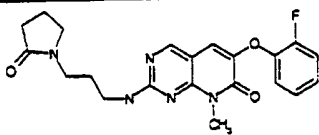
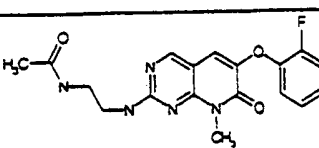
	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектр	Пример	IC50
I-51		255.5-261.4	M+1=494	78	0.246
I-52		249-.4- 251.2			0.011
I-53		215.2-218.1			0.073
I-54			M+1=361	41	1.09
I-55			M+1=345		0.263
I-56			M+1=371		0.038
I-57		122.1-161.2			0.181

	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектр	Пример	IC50
I-58			M+1=378	66	0.309
I-59			M+1=400		2.42
I-60			M+1=398	42	5.45
I-61			M+1=383	43	0.171
I-62		210.4-211.2			0.017
I-63		207.2-207.5			0.203
I-64			M+1=341	44	0.113

	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектр	Пример	IC50
I-65			M+1=345	45	0.475
I-66			M+1=372	46	1.14
I-67			M+1=329		0.018
I-68			M+1=301		1.13
I-69			M+1=477		0.410
I-70			M+1=367	67	0.095
I-71		188.8-189.7	M+1=403	55	0.130

	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектър	Пример	IC50
I-72		109.4-111.3	M+1=405	65	0.014
I-73		180.2-183.9	M+1=359		0.060
I-74			M+1=442		0.002
I-75			M+1=419	56	0.095
I-76		210-211	M+1=407	69	0.410
I-77		222.7-224.8	M+ =407		0.019
I-78		242.3-242.6	M+1=381	74	0.017

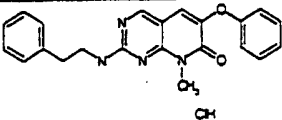
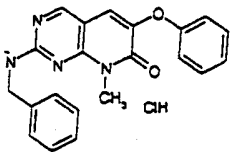
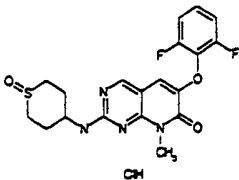
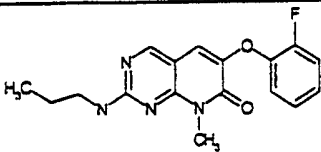
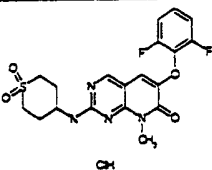
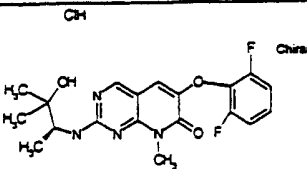
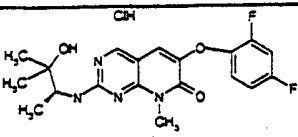
	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектр	Пример	IC50
I-79		248.2-249.1	M+1=430	75	0.029
I-80		239.3-240.5			0.135
I-81		266-268	M+ =457		0.724
I-82		234.9-236.1			0.029
I-83		233.9-235.5	M+1=443	72	0.341
I-84		239.7-240.4			0.054

	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектр	Пример	IC ₅₀
I-85		188-196			0.085
I-86		243.6-244.7			0.051
I-87		212.8-213.5	M+1=377	60	0.162
I-88			M+1=359		0.113
I-89			M+1=414		1.81
I-90			M+1=412	47	0.045
I-91			M+1=373	48	0.613

	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектр	Пример	IC50
I-92			M+1=392		0.003
I-93			M+1=392	49	0.006
I-94			M+1=357		0.006
I-95		201.8-202.5	M+1=421	57	0.027
I-96		251.7-254.9	M+1=437	58	0.031
I-97		216.3-218.1	M+ =441		0.056
I-98		253.4-257.8	M+ =363		0.113

	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектр	Пример	IC50
I-99					
I-100		227.9-228.8	M+1=389	77	0.030
I-101					
I-102		210.8-211.8	M+1=391		0.025
I-103			M+1=474	31	0.001
I-104			M+1=358		>10
I-105			M+1=384		>10

	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектр	Пример	IC50
I-106			M+1=398		0.345
I-107			M+1=315		0.074
I-108			M+1=378	81	1.07
I-109		180.2-182.2	M+1=409	71	0.368
I-110		176.7-177.7	M+1=391	59	0.121
I-111		208.7-212.4			4.88
I-112		242.7-243.1			0.993

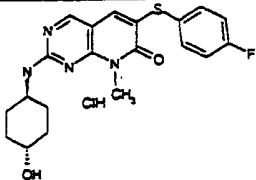
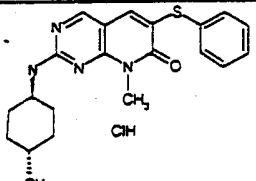
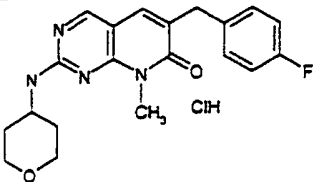
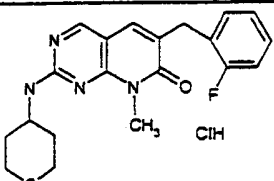
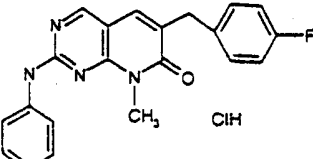
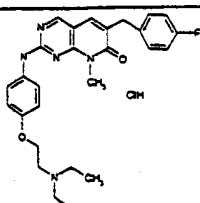
	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектр	Пример	IC50
I-113		211.8-213	M+1=373	68	0.020
I-114		193.7-194.3			0.147
I-115		207.3-207.6	M+1=421		0.699
I-116			M+1=329		0.145
I-117		222.1-222.8	M+1=437		0.823
I-118		174.6-175.2	M+1=391		0.643
I-119		104.3-107.5	M+1=391	53	0.045

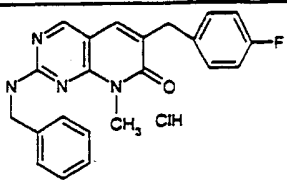
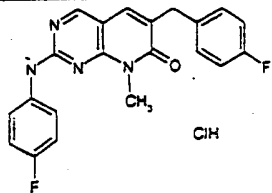
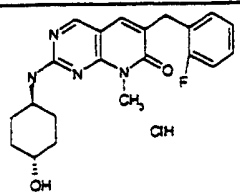
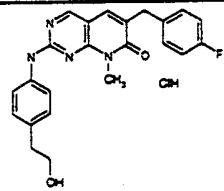
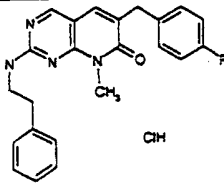
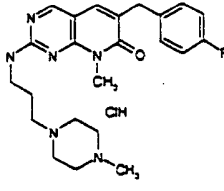
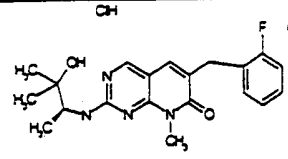
	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектър	Пример	IC50
I-120		223.4-225	M+1=528	30	0.001
I-121		107.2-111.4	M+1=373		0.107
I-122		250.5-253.7			1.13
I-123		178.2-179.6	M+1=327	34	0.092
I-124		130.6-132.2	M+1=405	62	0.031
I-125		198.6-200.3	M+1=385	61	0.110
I-126			M+1=357		0.008

	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектър	Пример	IC50
I-127			M+1=387	50	0.080
I-128			M+1=466		2.54
I-129			M+1=359	51	0.046
I-130		203.6-207.5			0.035
I-131		224-224.9			0.073
I-132		232.4-233.7			0.260
I-133		197-204	M+1=462	70	0.002

	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектр	Пример	IC50
I-134		197.0-204.0			0.034
I-135		mp=135- 145	M+1=399	28	2.0
I-136			M+1=397		0.101
I-137			M+1=398		0.567
I-138		205.0-207.0			0.099
I-139			M+1=427		0.200
I-140			M+1=423		1.41

	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектър	Пример	IC50
I-141		149-180	M+1=453		0.073
I-142		240.8-242.6	M+1=287	20	1.83
I-143					> 10
I-144					0.066
I-145					0.026
I-146					0.266
I-147		60.3-61.4	(M+H)+=3 87	55	0.008

	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектър	Пример	IC50
I-148		246-247.5	M+1=401	25	0.489
I-149		233-235.7			1.22
I-150		209-211.2			0.219
I-151		198.4-201.6	M+1=369	24	0.057
I-152		243.1-246.3	M+1=361	73	0.189
I-153		254.5-256.1			0.958

	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектр	Пример	IC50
I-154		154-175	M+1=375	64	0.621
I-155		246-250	M+1=379	76	0.410
I-156		229.5-230.2	M+1=383	27	0.054
I-157		243.2-243.8			0.163
I-158		179.6-182.7			0.060
I-159		254.4-255.7			0.364
I-160		162.9-170.5	M+1=371	54	0.448

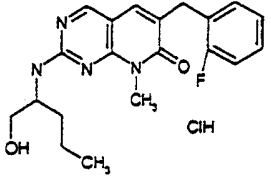
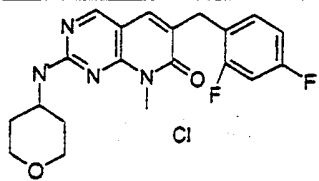
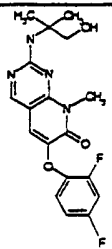
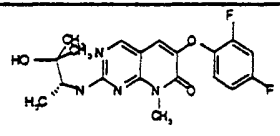
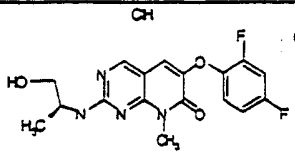
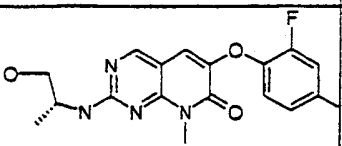
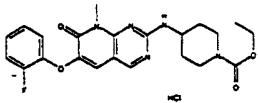
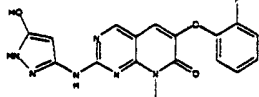
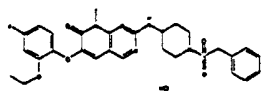
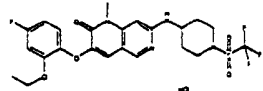
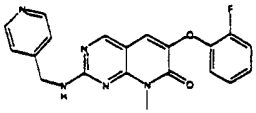
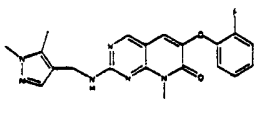
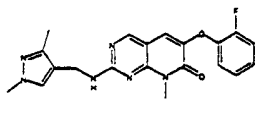
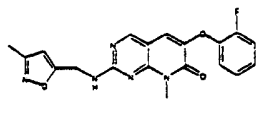
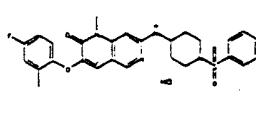
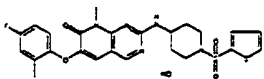
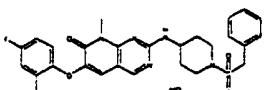
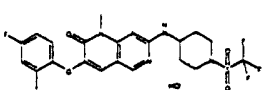
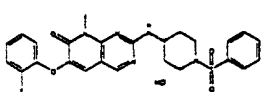
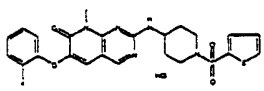
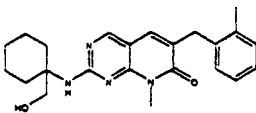
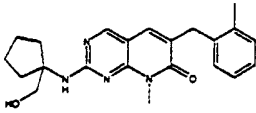
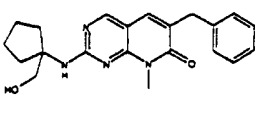
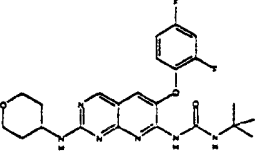
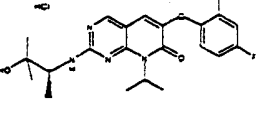
	Молекулна структура	Точка на топене	Мас спектър	Пример	IC50
I-161	 CH	178.3-179.3			0.118
I-162	 Cl	233.8-234.6			0.054
I-163	 CH	215.2-218.1			0.073
I-164	 Chiral	85.0-89.0			0.009
I-165	 Chiral	201.5-203.0			0.055
I-166			363		0.011

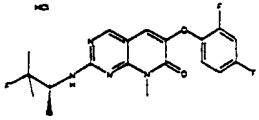
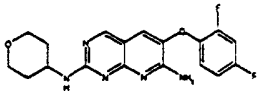
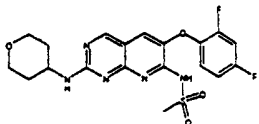
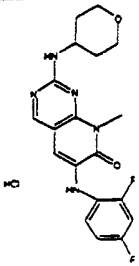
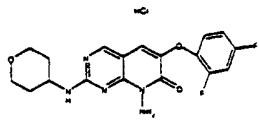
Таблица 2. Допълнителни избрани съединения с формула I и избрани съединения с формула II

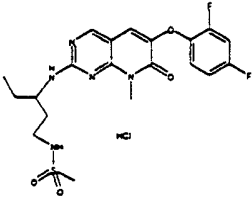
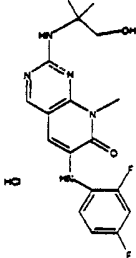
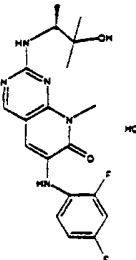
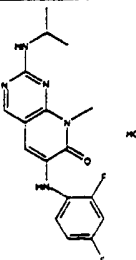
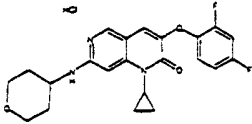
	Структура	М.спектр	Т. Т.	Пример	IC50
2-1			171.2 – 183.5	108	0.016
2-2		M+1=369		99	> 10
2-3			134.6- 187.3	110	0.081
2-4			155.0- 185.8		1.15

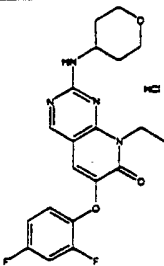
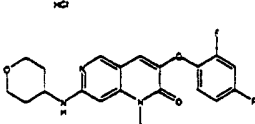
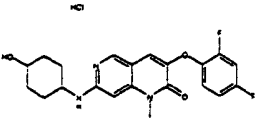
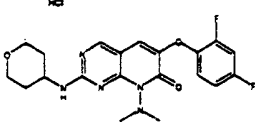
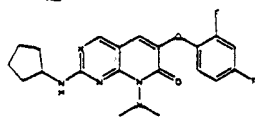
	Структура	М.спектър	Т. Т.	Пример	IC50
2-5		M+1=378		100	0.246
2-6		M+1=395		101	0.719
2-7		M+1=395		102	0.213
2-8		M+1=382		103	0.571
2-9			115.2- 122.9	111	0.008

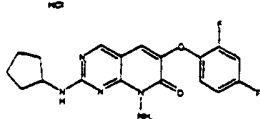
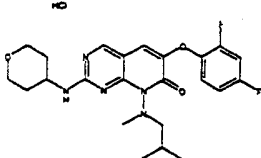
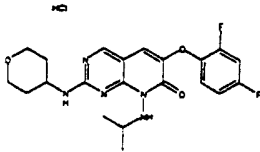
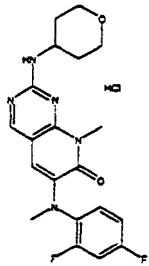
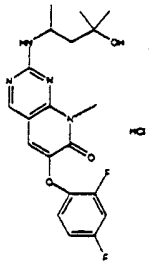
	Структура	М.спектр	Т. Т.	Пример	IC50
2-10			136.0- 140.0		0.004
2-11			194.0- 197.0		0.001
2-12			150.5- 153.0		0.034
2-13			130.0- 135.0	109	> 0.001
2-14			130.0- 135.0		> 0.001

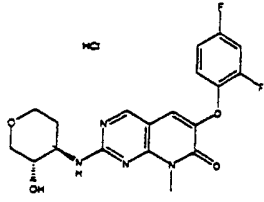
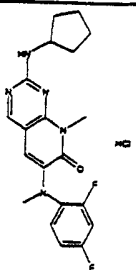
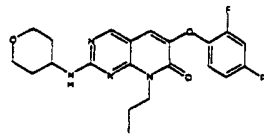
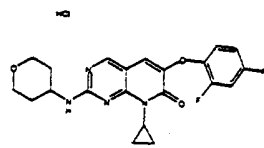
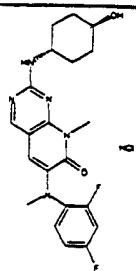
	Структура	М.спектър	Т. Т.	Пример	IC50
2-15		M+1=393		104	3.74
2-16		M+1=379		105	> 10
2-17		M+1=365		106	7.19
2-18		(M+H)+416	195-201	84	0.005
2-19		419.1MH+	200-202	87	

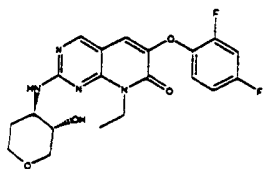
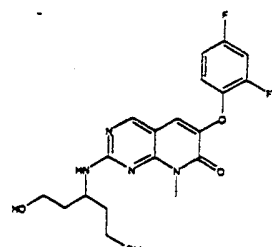
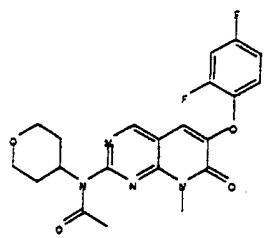
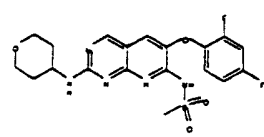
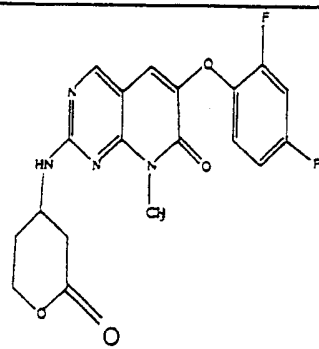
	Структура	М.спектър	Т. Т.	Пример	IC50
2-20		393MH+	196-197.2	86	0.005
2-21		(M+H)+374			0.073
2-22		(M+H)+452	199-204		0.037
2-23		(M+H)+388	257.1- 257.8		0.002
2-24		(M+H)=390		89	0.116

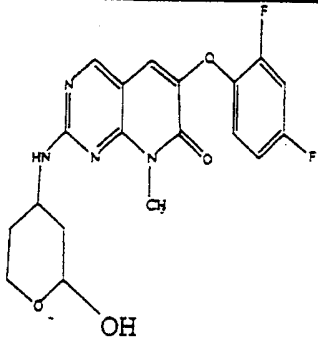
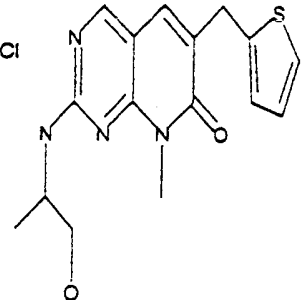
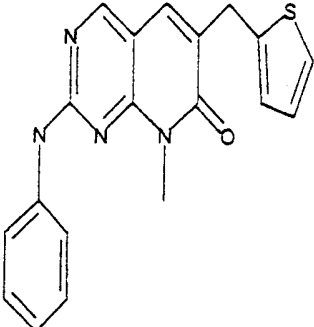
	Структура	М.спектър	Т. Т.	Пример	IC50
2-25		467	178.6- 181.2	112	0.002
2-26		(M+H)+376	216-217.9	93	0.051
2-27		(M+H)+389	200.9- 206.7		0.092
2-28		(M+H)+346	222-230.6		0.003
2-29		414.43MH	239-244		0.004

	Структура	М.спектър	Т. Т.	Пример	IC50
2-30		(M+H)+403	199.1- 205.9	95	0.001
2-31		388MH	237.5-239	88	0.006
2-32		402MH	151-164.8		0.043
2-33		(M+H)=418	136.4- 131.0	92	0.004
2-34		(M+H)=402	198.1- 199.7		0.002

	Структура	М.спектър	Т. Т.	Пример	IC50
2-35		(M+H)=374	212.2- 214.0		0.507
2-36		(M+H)=460		91	0.008
2-37		(M+H)=432		90	0.003
2-38		(M+H)=402	197-198.5	94	0.125
2-39		(M+H)=405	154.5- 156.0	97	0.003

	Структура	М.спектър	Т. Т.	Пример	IC50
2-40		M+H=405	226.4- 227.7	98	0.014
2-41		(M+H)+386	210.3- 219.8		0.227
2-42		M+1=417	175.3°- 176.9°		< 0.001
2-43					0.001
2-44			239.5 to 249.7		0.052

	Структура	М.спектър	Т. Т.	Пример:	IC50
2-45		(M+H) = 419	174.9- 176.3	96	0.010
2-46			148-152		0.006
2-47			185.3- 186.9	107	0.001
2-48		(M+H)=452	199-204	85	0.037
2-49					

	Структура	М.спектьр	Т. Т.	Пример	IC50
2-50					
2-51					6.93
2-52					1.29