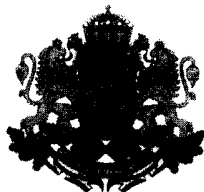


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 100614A

(51) A61K 31/505

A61K 31/52

C07D471/04

C07D487/04

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 100614

(22) Заявено на 20.05.1996

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

186735	25.01.1994	US
(31) 186745	(32) 25.01.1994	(33) US
358351	23.12.1994	US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 3 | 31.03.1997

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, ., .,
07950 MORRIS PLAINS, 201 TAVOR ROAD
NEW JERSEY (US);

(72) Изобретател(и):

BRIDGES, Alexander J. ., 48176 Saline
MICHIGAN (US); DENNY, William A. ., 1706
Auckland (NZ); FRY, David ., 48197 Ypsilanti
MICHIGAN (US); KRAKER, Alan ., 48105
Ann Arbor MICHIGAN (US); MEYER, Robert
. ., 48105 Ann Arbor MICHIGAN (US);
REWCASTLE, Gordon W. ., 1702 Auckland (NZ);
THOMPSON, Andrew M. ., 1003 Mount
Eden, Auckland (NZ);

(74) Представител по индустриална
собственост:

Фани Владимирова Божинова, 1000
София, п.к.728

(86) № на PCT заявка:

PCT/ US95/0 / 0941, 23.01.1995

(87) № и дата на PCT публикация:

95/197 / 74, 27.07.1995

**(54) БИЦИКЛИЧНИ СЪЕДИНЕНИЯ, СПОСОБНИ ДА ИНХИБИРАТ ТИРОЗИН
КИНАЗИ НА РЕЦЕПТОРНО СЕМЕЙСТВО НА ЕПИДЕРМАЛНИЯ РАСТЕЖЕН
ФАКТОР**

(57) Изобретението се отнася до инхибитори на епидермалния растежен фактор с формула в която поне един и най-много три от а, в, d и е са азот, с останалия атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в а, в, d и е взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, п, о или s, при което един от двата останали атома трябва да е въглерод, а другият да е или въглерод, или азот, х е о, s, пн пг7, като г7 е нисш алкил (1-4 въглеродни атома), он, пн2, нисш алкокси (1-4 въглеродни атома) или нисш моноалкиламино (1-4 въглеродни атома), и п има стойност 0, 1 или 2.

81 претенции 81 претенции, 0

BG 100614A

Doc № 100 614
F. H. K

**БИЦИКЛЕНИ СЪЕДИНЕНИЯ, СПОСОБНИ ДА ИНХИБИРАТ
ТИРОЗИН КИНАЗИ НА РЕЦЕПТОРНО СЕМЕЙСТВО ЗА
ЕПИДЕРМАЛНИЯ РАСТЕЖЕН ФАКТОР**

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася до бициклени хетероароматни съединения, които инхибират рецептора за епидермалния растежен фактор и сходни с него рецептори, и в частност, тяхната тирозин киназна ензимна активност.

НИВО НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Ракът обикновено е заболяване на вътреклетъчната сигнална система, или на сигналния трансдукционен механизъм. Клетките получават сигнали от много екстрацелуларни източници, инструктиращи ги да пролиферират или да не пролиферират. Целта на сигналната трансдукционна система е да получи тези или други сигнали на клетъчната повърхност, да ги предаде на клетката и след това да препрати тези сигнали до ядрото, клетъчния скелет и средствата за

транспортиране и синтез на протеина. Най-общоприетата причина за рака е серия от дефекти както в тези протеини, поради мутацията им, така и в регулирането на количеството на протеина в клетката, което може да бъде продуцирано в количество повече или по-малко от необходимото. Най-често, налице са ключови лезии в клетката, които водят до конститутивно състояние, при което клетъчното ядро получава сигнал за пролиферация, когато такъв сигнал липсва. Това може да протече по много начини. Понякога клетката може да започне да продуцира автентичен растежен фактор за своите собствени рецептори когато не трябва, така нареченият автокринен бримков механизъм. Мутациите в клетъчно-повърхностните рецептори, за които се получава сигнал в клетката посредством тирозин кинази, могат да доведат до активиране на киназата при липса на връзка, и препращане на такъв сигнал, който в действителност отсъства. Обратно, много повърхностни кинази могат да бъдат свръхекспресирани на клетъчната повърхност, което води до неподходящо силен отговор на слаб сигнал. Съществуват много нива вътре в клетката, при които мутация или суперекспресия могат да доведат до възникване на същия фалшив сигнал в клетката, а съществуват и много други такива сигнализиращи за дефект, включени в рака. Изобретението се занимава с видовете рак, които са резултат на трите механизма, описани по-горе, и които включват семейство клетъчно-повърхностни рецептори на епидермалния растежен фактор (EGFR) за тирозин киназите. Това семейство се състои от EGF рецептор (известен още като Erb-B1), Erb-B2 рецептора и неговият конститутивно активен онкопротеинов мутант Neu, Erb-B3 рецептора и Erb-B4 рецептора. В допълнение, със съединенията от изобретението,

описани по-долу, могат да бъдат третираны и други членове на EGF рецепторното семейство.

EGFR притежава свои два особено важни лиганда - Епидермален растежен фактор (EGF) и Трансформиращ растежен фактор алфа (TGFalpha). Рецепторите се проявяват с маловажни функции у възрастни хора, но очевидно са съпричастни при заболяване в повечето случаи на рак, по-специално рак на дебелото черво и на гърдата. Близко родствените Erb- B2, Erb- B3 и Erb- B4 рецептори имат семейство Heregulin като техни основни лиганди, и рецепторна суперекспресия и мутация е била недвусмислено демонстрирана като главен рисков фактор за ясна прогноза на рак на гърдата. В допълнение, показано е, че всичките четири члена на това рецепторно семейство може да формират хетеродимерни сигнални комплекси с други членове на семейството и че това може да доведе до синергичен трансформиращ капацитет, ако повече от един член от семейството бъде суперекспресиран при злокачественост. Суперекспресията на повече от един член на семейството е относително обща за злокачествените случаи у човек.

Пролиферативното кожно заболяване псориазис понастоящем не се лекува удачно. Често се въздейства с противоракови агенти като метотрексат, който причинява много сериозни странични ефекти и които не са особено ефективни при лимитиращо-токсичните дози, които следва да бъдат използвани. Счита се, че TGFalpha е основният растежен фактор, суперпродуциран при псориазиса, докато 50 % от трансгенните мишки, които суперекспресират TGF alpha развиват псориазис. Това предполага, че следва да се използва добър инхибитор на EGFR сигнала като антипсориазисен агент, за предпочитане, но не задължително, чрез локално дозиране.

EGF е потенциален митоген за бъбречните тубуларни клетки. Забелязано е четирикратно повишение на EGF уринарната секреция и EGF mRNA у мишки с ранен етап на стрептозотоцин- индуциран диабет. В допълнение, установена е повишена експресия на EGFR у пациенти с пролиферативен гломерулонефрит (*Roychaudhry et al. Pathology 1993, 25, 327*). Съединенията от настоящето изобретение следва да бъдат приложими при лечение както на пролиферативен гломерулонефрит, така и при лечение на предизвикано от диабет бъбречно заболяване.

Докладвано е, че хроничният панкреатит у пациенти корелира с голямо увеличение на експресията както на EGFR, така и на TGF alpha. (*Korc et al., Gut 1994, 35, 1468*). У пациенти показващи по- различна форма на заболяването, типизиращо се с уголемяване главата на панкреаса, също е показано, че има суперекспресия на Erb- B2 рецептора (*Friess et al. Ann Surg. 1994, 220, 183*). Съединенията на настоящето изобретение са доказано приложими при лечение на панкреат.

Процесът на зреенето на бластоцитите, бластоцитното имплантиране в ендометриума на матката и други преимплантационни събития, продуцирането на EGF и TGF alpha от тъканите на матката (*Taga Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1992, 44, 939*) , повишават нивото на EGFR (*Brown et al. Endocrinology, 1989, 124, 2882*), и могат да бъдат индуцирани да продуцират хепарин- свързаните EGF чрез близостта на развиващите се, но не загържани, бластоцити. (*Das et al. Development 1994, 120, 1071*). На свой ред бластоцитите притежават твърде високо ниво на TGF alpha и EGFR експресия (*Adamson Mol. Reprod. Dev. 1990, 27, 16*). Хирургичното отстраняване на субмандибуларните жлези, голямата страна на EGF секрецията в тялото и третиране с анти- EGFR моноклонални антитела силно редуцират фертилитета у мишки (*Tsutsumi*

et al. , J. Endocrinology 1993, 138, 437) чрез редукция на успешното имплантиране на бластоцитите. Поради това за съединенията от настоящето изобретение следва да се докаже, че притежават приложими контрацептивни свойства.

РСТ заявки NNo WO92/ 07844, публикувана на 14. май, 1991 и WO 92/ 14716, публикувана на 3. септември, 1992 описват 2, 4- диаминоквиназолина като потенциални хемотерапевтични агенти при лечението на рак.

РСТ публикувана заявка No WO92/ 20642, публикувана на 26. ноември, 1992, разкрива бисмоно- и бициклени арилови и хетероарилови съединения, които унибират EGF и/ или PDGF рецепторна тирозин киназа.

Обект на настоящето изобретение е да инхибира митогенните ефекти на епидермалния растежен фактор, използвайки ефективно количество бициклени пиримидинови производни, в частност сляти хетероциклени пиримидинови производни.

Друг обект на настоящето изобретение е да се опишат бициклени пиримидинови производни, в частност кондензирани хетероциклени пиримидинови производни, като инхибитори на EGF, Erb- B2 и Erb- B4 рецепторни тирозин кинази.

Още един обект на настоящето изобретение е да се опишат бициклени пиримидинови производни, в частност кондензирани хетероциклени пиримидинови производни, които са приложими в ниски дози като инхибитори на EGF- индуциран мутагенезис. Това води до друг обект от съединения с изключително ниска цитотоксичност.

По- нататък обект на настоящето изобретение е да се опишат бициклени пиримидинови производни, в частност кондензирани хетероциклени пиримидинови производни, които са приложими при

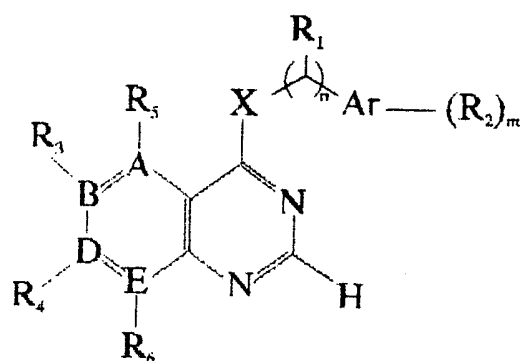
супресивни тумори, по-специално при рак на гърдата, където митогенезиса трудно протича с членовете от семейството на EGFR.

Друг обект на настоящето изобретение е да се опишат бициклени пиримидинови производни, в частност кондензирани хетероциклени пиримидинови производни, които са приложими за постоянна терапия в качеството им на инхибитори на EGF-индуцирани отговори.

Друг обект на настоящето изобретение е да се опишат бициклени пиримидинови производни, в частност кондензирани хетероциклени пиримидинови производни, които са приложими като терапевтични агенти срещу заболявания, свързани с пролиферативен свръхрастеж, включващи, но не ограничаващи се до синувиална рампна инвазия при артрити, васкуларна растеноза, псориазис и ангиогенезис. Описаните тук съединения са приложими при лечение на панкреатит и заболяване на бъбреците и като контрацептивен агент.

ОБЩО ЗА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Описан е метод за инхибиране епидермалния растежен фактор чрез въздействие с ефективно инхибиращо количество върху животно, което се нуждае от това, със съединение с Формула I:



Формула I

където поне един и най-много три от А-Е са азот, с останалите атом(и) въглерод, или които и да са две прилежащи позиции в А-Е, взети заедно, може да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, в който случай един от двата останали атома следва да бъде въглерод и другият да бъде или въглерод или азот;

X = O, S, NH или NR⁷, така че R⁷ = ниско алкил (1-4 въглеродни атома), OH, NH₂, ниско алкокси (1-4 въглеродни атома);

n = 0, 1, 2;

R¹ = H или ниско алкил (1-4 въглеродни атома); ако n = 2, R¹ може да бъде независимо H или ниско алкил (1-4 въглеродни атома) при всеки свързващ въглероден атом;

R² е ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), ниско алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси

(3- 8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бромно, йодо), ниско
 перфлуороалкил (1- 4 въглеродни атома), хидрокси, ниско ацилокси (1- 4
 въглеродни атома; - O- C(O)R), амино, ниско моно или диалкиламино
 (1- 4 карбонови атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3- 8
 въглеродни атома), хидроксиметил, ниско ацил (1- 4 въглеродни атома;
 - C(O) R), циано, ниско тиоалкил (1- 4 въглеродни атома), ниско
 сулфинилалкил (1- 4 въглеродни атома), ниско сулфонилалкил (1- 4
 въглеродни атома), тиоциклоалкил (3- 8 въглеродни атома),
 сулфинилциклоалкил (3- 8 въглеродни атома), сулфинилциклоалкил (3- 8
 въглеродни атома), сулфонамидо, ниско моно или диалкилсулфонамидо
 (1- 4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамидо (3- 8
 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо (- C(O) -NH₂),
 ниско моно или диалкилкарбоксамидо (1- 4 въглеродни атома), моно или
 дициклоалкилкарбоксамидо (3- 8 въглеродни атома), ниско алкоксикарбонил
 (1- 4 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3- 8 въглеродни атома),
 ниско алкенил (2- 4 въглеродни атома), циклоалкенил (4- 8 въглеродни
 атома), ниско алкенил (2- 4 въглеродни атома), или два R² взети заедно
 при прилежащи въглеродни атома могат да формират карбоциклен
 пръстен от 5- 7 члена или мононенаситен 1, 3- диоксоланил, 1, 4- диоксанил,
 1, 4- диоксепанил, пиранил, фуранил, пиролидин, пиперидинил, тиоланил,

оксазоланил, тиазоланил, гуазоланил, пиперазинил, морфолинов или тиоморфолинов пръстен; и

$m = 0 - 3$, където Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиридинил, пиримидил, имидазол, пиразинил, оксазол, тиазол, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индол, квинолин, изоквинолин и квиназолинид;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 са независими, липсват, H , ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), ниско алкокси (1-4 атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), хидрокси, ниско ацилокси (1-4 въглеродни атома), амино, ниско моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3-8 въглеродни атома), карбонатно ($-OC(O)OR$), където R е ниско алкил или 1 до 4 въглеродни атома или циклоалкил от 3-8 въглеродни атома;

или уреидо или тиoureидо или N - или O - свързан уретан, всеки от които е незагъжтелно заместен с моно или ди- ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3-8 въглеродни атома);

ниско тиоалкил (1-4 въглеродни атома), меркапто, ниско алкенил (2-4 въглеродни атома), хидразино, N' - ниско алкилхидразино (1-4 въглеродни атома), ниско ациламино (1-4 въглеродни атома), хидроксиламино, ниско O - алкилхидроксиламино (1-4 въглеродни атома);

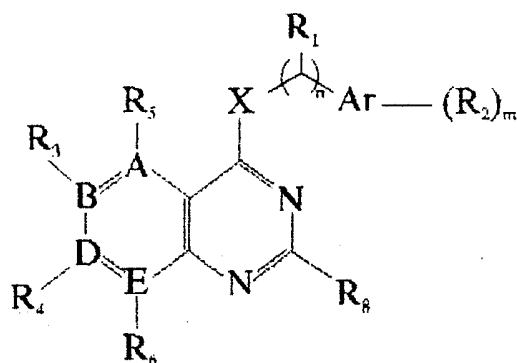
или всеки два от $R^3 - R^6$ взети заедно при съседни атоми може да формира карбоцикличен пръстен от 5-7 члена или мононенаситен 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксанил, 1,4-диоксепанил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолинов пръстен;

всеки заместител, представляващ ниско алкилна група при който и да е от заместителите в $R^3 - R^6$, който съдържа такова количество, може да бъде факултативно заместен с един или повече хидрокси, амино, ниско моноалкиламино, ниско диалкиламино, N-пиролидинил, N-пиперидинил, N-пиридиниум, N-морфолино, N-тиоморфолино или N-пиперазинови групи;

ако една или повече от A до E са N, тогава всяка $R^3 - R^6$ при C атом, съседен на един от N атомите, не може да бъде нито OH, нито SH; и

ако всеки от заместителите R^1, R^2, R^3, R^5 или R^6 съдържа хирални центрове, или в случая на R^1 създава хирални центрове в свързващите атоми, тогава се включват всички стереоизомери, както поотделно, така и като рацемични и/или диастереоизомерни смеси.

Описан е също метод за инхибиране на епидермалния фактор на растежа чрез въздействие с ефективно инхибиращо количество върху животно, нуждаещо се от това, със съединение с Формула II :



Формула II

където

Ar, n, m, R₁ - R₇ и X са същите както във Формула I;

R⁸ е алкил от 1- 4 въглеродни атома или амино или моно или диниско алкил (1- 4 въглеродни атома) амино.

Изобретението е приложимо също в съставите от Формулите I и II при условие, че поне един от заместителите R³ - R⁶ следва да бъде взет отделно като заместител, различен от водород, хало, ниско алкил (1- 4 атома) или ниско алкокси (1- 4 въглеродни атома) и при условие, че A, B, D и E всички трябва да бъдат взети отделно като въглеродни или азотни атоми.

КРАТКО ОПИСАНИЕ НА ЧЕРТЕЖИТЕ

Фигура 1 е резултата от Примери 6 и 7 върху EGF рецепторно автофосфорилиране в A431 човешка епидермална карцинома;

Фигура 2 е резултата от Пример 8 върху рецепторно автофосфорилиране в A431 човешка епидермална карцинома;

Фигура 3 е времето за инхибиране на EGF рецепторно автофосфорилиране в A431 по Пример 27;

Фигура 4 е резултата от Пример 27 върху EGF рецепторно автофосфорилиране в A431 клетки;

Фигура 5 е инхибиране на EGF рецепторно автофосфорилиране в човешка епидермална карцинома по Пример 40;

Фигура 6 е резултата от Пример 40 върху медирана от растежния фактор тирозинова фосфорилация в Swiss 3T3;

Фигура 7 е резултата от Пример 40 върху зависимата от растежния фактор експресия на c-jun mRNA в Swiss 3T3 миши фибробласти;

Фигура 8 е резултата от Пример 40 върху медираната с растежния фактор експресия на p39^{c-jun} ;

Фигура 9 е резултата от Пример 59 за рецепторно автофосфорилиране в A431 човешка карцинома;

Фигура 10 е резултата от Пример 60 върху рецепторното автофосфорилиране в A431 човешка епидермална карцинома;

Фигура 11 е резултата от Пример 61 върху EGF рецепторно автофосфорилиране в A431 човешка епидермална карцинома;

Фигура 12 е резултата от Пример 70 върху EGF рецепторно автофосфорилиране в A431 човешка епидермална карцинома;

Фигура 13 е графика, показваща инхибирането на EGF рецепторна тирозин киназа по Пример 27;

Фигура 14 е графика, показваща резултата от Пример 40 върху медиацията от растежния фактор митогенезис в Swiss 3T3 муринови фибробласти;

Фигура 15 е снимка на NIH 3T3 миша фибробластна линия, трансфектирана с човешки EGFR ген, показващ нормална сплескана морфология;

Фигура 16 е снимка на същата клетъчна линия, третирана с 100 ng/ml EGF, показваща типична вретеновидна морфология; и

Фигура 17 е снимка на същата клетъчна линия в присъствието както на 100 ng/ml EGF и 5 μ m от Пример 27, показваща морфологична реверсия от трансформирания тип обратно към нормалния тип.

ОПИСАНИЕ НА ПРЕДПОЧИТАНИТЕ ВАРИАНТИ НА ИЗПЪЛНЕНИЕ

1. Предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 или $R^4 = H$, с друг един ниско алкокси или халоген.

2. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е

незагължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 и R^4 Н, с друг един амино.

3. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 или R^4 Н, с друг един ниско моно или диалкиламино.

4. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 или R^4 Н, с друг един хидразино.

5. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 или R^4 с друг един ниско алкил.

6. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 и R^4 ниско алкокси.

7. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е

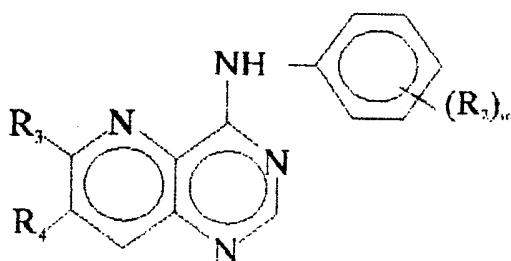
незадължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 и R^4 ниско алкил.

8. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незадължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 или R^4 с друг един ниско алкокси.

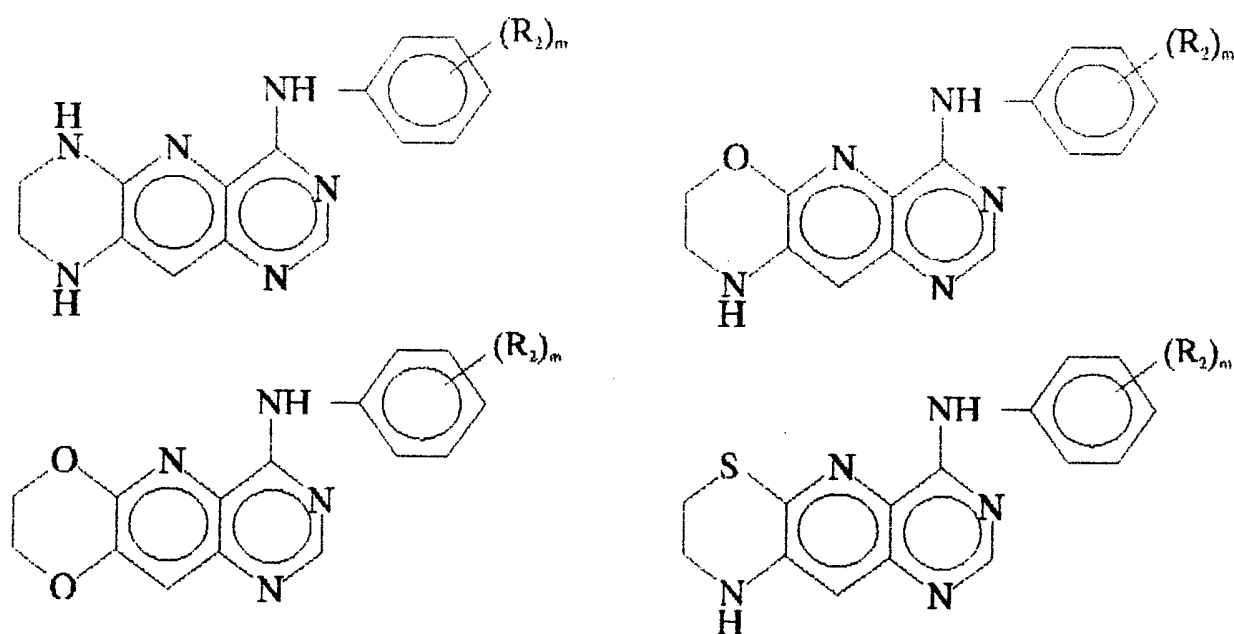
9. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незадължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот, и R^3 или R^4 ниско моно или диалкиламино, с друг един ниско алкокси.

10. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незадължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 ниско моно или диалкиламино, с R^4 хидрокси.

Подходяща структура на пръстена за групите 1 - 10 е :



11. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незадължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 и R^4 взети заедно диоксиметилен, диоксиетилен, 2, 3- кондензиран пиперазин, 2, 3- кондензиран морфолин или 2, 3 - кондензиран тиоморфолин. Подходящи структури на пръстените са:



12. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незадължително заместено, А, D & E въглерод, с В азот и R^4 ниско алкокси или халоген.

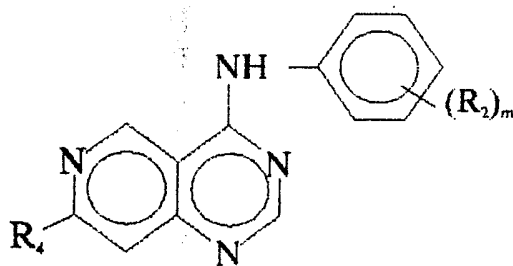
13. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, $n = 0$ или 1 , ароматното фенилно ядро е незадължително заместено, А, D & E въглерод, с В азот и R^4 амино.

14. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, D & E въглерод и R^4 ниско моно или гуаalkиламино.

15. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, D & E въглерод, с В азот и R^4 хидразино.

16. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, С & E въглерод, с В азот и R^4 ниско алкил.

Подходяща структура на пръстена за групите 12- 16 е :



17. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & E въглерод, с D азот и R^3 ниско алкокси или халоген.

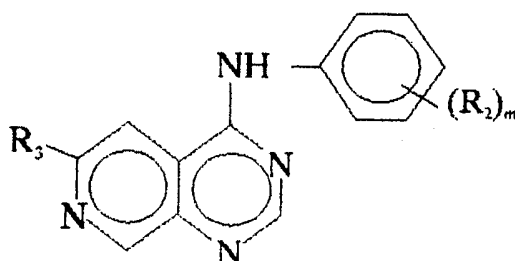
18. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & E въглерод, с D азот и R^3 амино.

19. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & Е въглерод, с D азот и R^3 ниско моно или диалкиламино.

20. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & Е въглерод, с D азот и R^3 хидразино.

21. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & Е въглерод, с D азот и R^3 ниско алкил.

Подходяща структура на пръстена за групите 17 - 21 е :



22. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или $R^4 H$, с друг един ниско алкокси.

23. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или $R^4 H$ с друг един амино.

24. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или $R^4 H$, друг един ниско моно или диаalkиламино.

25. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или R^4 с друг един хидразино.

26. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, $n = 0$ или 1 , ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или $R^4 H$, с друг един ниско алкил.

27. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или R^4 ниско алкокси.

28. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 и R^4 ниско алкил.

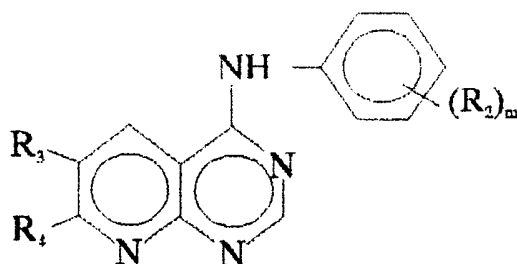
29. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или R^4 амино, с друг един ниско алкокси.

30. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & D

въглерод, с Е азот и R^3 или R^4 ниско моно или гуалкиламино, с друг един ниско алкокси.

31. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^4 ниско моно или гуалкиламино с R^3 хидрокси.

Подходяща структура на пръстена за групите 22- 31 е :



32. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, А, В & D въглерод, с Е азот, и R^3 и R^4 взети заедно са диоксиметилен, диоксиетилен, 2, 3- кондензиран пиперазин, 2, 3- кондензиран морфолин или 2, 3- кондензиран тиоморфолин.

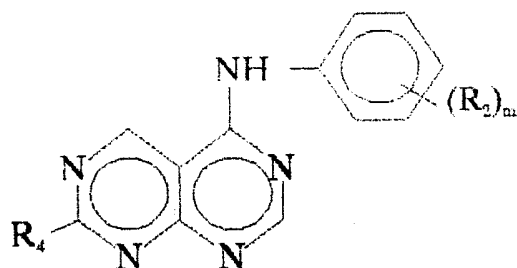
33. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, А & D въглерод, с Е азот и R^4 ниско алкокси.

34. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, А & D въглерод, с В и Е азот и R^4 ниско моно или гуалкиламино.

35. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А & D въглерод, с В и Е азот и R^4 амино.

36. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А & D въглерод, с В и Е азот и R^4 хидразино.

Подходяща структура на пръстена за групите 33 - 36 е :



37. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В & D въглерод, с А и Е азот и R^3 и R^4 ниско алкокси.

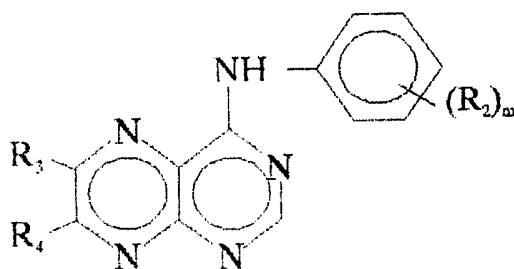
38. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В & D въглерод, с А и Е азот и R^3 и R^4 ниско моно или гуалкиламино.

39. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В & D въглерод, с А и Е азот и R^3 или R^4 ниско алкокси, с друг ниско моно или гуалкиламино.

40. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В & D въглерод, с А и Е азот и R^3 и R^4 взети заедно са етилендиокси, 2, 3-

кондензиран пиперазин, 2, 3- кондензиран морфолин или 2, 3- кондензиран тиоморфолин.

Подходяща структура на ядрото за групите 37 - 40 е :



41. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено и също А и В взети заедно са серен атом, с D & Е въглерод, или А & В са въглерод с D и Е взети заедно като серен атом, с R^4 или $R^3 H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или диалкиламино.

42. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, и също А и В заедно са кислороден атом, с D & Е въглерод, или А & В са въглерод с D и Е заедно са кислороден атом, с R^4 или $R^3 H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или диалкиламино.

43. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, и или А и В заедно са азотен атом, с D & Е въглерод, или А & В са въглерод с D и Е взети заедно като азотен атом, с R^4 или $R^3 H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или диалкиламино.

44. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, и или А и В взети заедно са серен атом с D въглерод и Е азот, или D и Е взети заедно са серен атом, и А е азот и В е въглерод, с $R^{3/4} H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или гуалкиламино.

45. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, и или А и В взети заедно са кислороден атом с D въглерод и Е азот, или D и Е взети заедно са кислороден атом, и А е азот и В е въглерод, с $R^{3/4} H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или гуалкиламино.

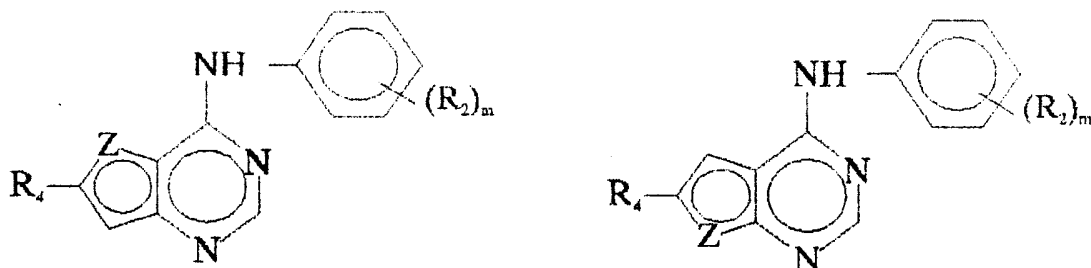
46. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А и В взети заедно са азотен атом, и D е въглерод и Е е азот, с $R^{3/6} H$, или ниско алкил, и $R^{3/6} H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или гуалкиламино.

47. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, и или А и В взети заедно са кислороден атом с D азот и Е въглерод, или А и В взети заедно са въглероден атом с D азот и Е кислород, с $R^{3/6} H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или гуалкиламино.

48. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, и или А и В взети заедно са серен атом с D азот и Е въглерод, или А и В взети заедно са въглероден атом с D азот и Е сяра, с $R^{3/6} H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или гуалкиламино.

49. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагъжтелно заместено, и или А и В взети заедно са азотен атом с D азот и Е въглерод, или А и В взети заедно са въглероден атом с D и Е азотни атоми, с $R^{3/6} H$ или ниско алкил ако е върху азот, или H, ниско алкил, ниско алкокси, амина, или ниско моно или диалкиламино ако е върху въглерод.

Други подходящи структурни са :



Където Z - азот, кислород или сяра

Съединенията от настоящето изобретение се получават съгласно множество алтернативни последователности от реакции.

Начини за получаване на съединенията от изобретението.

Схема 1- Начин за получаване на предпочитани групи 1- 5, $R^1 = H$

Изместването на 2- хлор от 2, 6- дихлоро- 3- нитропиридин се осъществява от купро цианид в NMP. Изместването на втория хлор от този нитрил чрез флуорид на този етап може да бъде преимущество. Това е последвано от слаба редукция на нитро групата, при условия изключващи хидрогенолизата на водорода. Хидролизата на нитрила е последвано от ортоформиатно циклизиране и хлорирането тип- Vilsmeister ще доведе до получаване на дихалопиридопиримидин. Изместването на по- реактивния 4- хлор с подходящ амин е последвано от изместване на 6- халогена с подходящ нуклеофил, амоняк, ниско алкиламин, хидразин, метоксид, за формиране на крайните продукти. (NMP е разтворител, N-метил- 2- пиридон).

1. Предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В, D & Е въглерод, с А азот и R^3 или $R^4 H$, с друг ниско алкокси или халоген.

2. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В, D & Е въглерод, с А азот и R^3 или $R^4 H$, с друг амино.

3. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В, D & Е въглерод, с А азот и R^3 или $R^4 H$, с друг ниско моно или диаалкиламино.

4. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В, D & Е въглерод, с А азот и R^3 или $R^4 H$, с друг един хидразино.

5. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В, D & Е въглерод, с А азот и R^3 или $R^4 H$, с друг един ниско алкил.

Схема 2- Начин за получаване на предпочитани групи 1- 5, $R^3 = H$

Изместване на хлор от 2- хлоро- 3, 5- динитропиридин се съпътства от $CuCN$ в NMP.

Редукцията на нитро групите до амини е последвано от хидролиза на нитрила до амид. Той се циклизира до пиримидон с ортоформиат, който се превръща в хлорид посредством $POCl_3$, като е възможно и превръщането му в тиометил производно чрез въздействие с фосфорен пентасулфид, последвано от MeI и слаба основа. Изместването с подходящият амин дава желаното 7- амино съединение. Функционалността на амина може да бъде редуктивно алкилирана или активирана чрез диазотиране на аmino групата в алкална или кисела среда, последвано от хидразинова редукция или превръщане в ниско алкилов етер, или халоген, последвано от купрат или купелуване по Stille по методи, познати на специалистите в областта. Обратно, амина може да бъде редуктивно аминиран или ацилиран и редуциран за формиране на страничната алкиламино верига.

Схема 3-

Начин за получаване на предпочитани групи 6 и 8- 10, където $R^4 = RO$

Познатото металиране на 2, 6- дифлуоропиридин се провежда двукратно. Третирането с LDA, последвано от борат/ водороден пироксид въвежда 3- хидрокси заместител. Ако пиридина води до второ металиране (заместване на Н от С- Н връзките с метал) при 4- та позиция, алкохола може да бъде защитен като TIPS (триизопропил силил) етер, който ще усилви второто металиране при 5- позиция. Обратно, може да бъде използвано азотиране, като превръщащо междинният литий до станан и въздействие с тетранитрометан, или използването на $\text{NO}_2 \text{BF}_4$ (нитро тетрафлуороборат). Изместването може да бъде осъществено с купроцианиден йон. След азотната хидролиза и редукция на нитро групата, за циклизиране може да бъде използван етилов ортоформиат вместо формамид и това може да стане възможно поради факта, че някои циклизации изискват изместване на F от MeS преди реакцията. 4- та позиция се активира чрез хлориране и страничната amino верига се въвежда след това. Крайното заместване може да се осъществи чрез алкоксид или аминови нуклеофили за генериране на различни диалкокси и amino- алкокси видове, и подходящо използване на R може да позволи на 7- алкокси групата да бъде разкрита към края на синтеза. (LDA означава литиев диизопропил амид).

6. Друга предпочитана форма на изобретението има $\text{X} = \text{NH}$, $n = 0$ или 1, при което $\text{R}^1 = \text{H}$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 и R^4 ниско алкокси.

8. Друга предпочитана форма на изобретението има $\text{X} = \text{NH}$, $n = 0$ или 1, при което $\text{R}^1 = \text{H}$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, B, D & E въглерод, с A азот, и R^3 или R^4 с друг ниско алкокси.

9. Друга предпочитана форма на изобретението има $\text{X} = \text{NH}$, $n = 0$ или 1, при което $\text{R}^1 = \text{H}$, ароматното фенилно ядро е незагължително

заместено, В, D & E въглерод, с А азот, и R³ или R⁴ ниско моно или гуалкиламино, с друг ниско алкокси.

10. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R¹ = H, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R³ ниско моно или гуалкиламино, с R⁴ хидрокси.

Схема 4 - Начин за получаване на предпочитана група 7

Използването на 6- алкилквиналдиновата киселина, последвано от йонно бромране при форсирани условия дава анхидрид, който се отваря при амония, рециклизира при имида, и след това се осъществява Хофманово разпадане при по- малко активния карбонил. Циклизирането и добавянето на пръстен от странична верига по обичайния начин е последвано от купелуване по Stille за въвеждане на R⁴ алкилова група. На този етап също могат да бъдат въведени алкенилови или арилови заместители с помощта на метода на купелуване.

7. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R¹ = H, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R³ и R⁴ ниско алкил.

Схема 5 - Начин за получаване на Предпочитаните групи 8, 9, R³ = OR

Диазотирането на 2, 6- дихидроксипиридин е последвано от превръщане до много реактивното дихлоросъединение. Динитродихлоропиридинът се измества от купро цианида в NMP, и след това съединението се редуцира при

меки условия до диамин. Азотът се хидролизира до амид, който след това може да бъде циклизиран до пиридопиримидон, който е 4- хлориран по обикновен начин. Изместването на по- реактивния хлор с 4- странична верига е последвано от изместване на 6- хлора с алкоксиг. За група 9, амина следва да бъде алкилиран по подходящ начин с методи, известни на специалиста в областта.

Схема 6 - Начин за получаване на предпочитаната група 11

Съединенията от предпочитана група 11 са специални случаи от предпочитаните групи 6, 8, 9 и 10, където R^3 и R^4 са циклизирани заедно. Те могат да бъдат получени по същия път както тези, описани за предпочитаните групи, с малки модификации, които са в компетенцията на специалиста в областта. Например, вицинално (съседно) заместени алкокси амино съединения могат да бъдат деалкилирани и съответстващите съседни амино алкохоли могат да бъдат бисалкилирани с подходящ дихалоалкан.

11. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 и R^4 взети заедно са диоксиметилен, диоксиетилен, 2, 3- кондензиран пиперазин, 2, 3- кондензиран морфолин или 2, 3 - кондензиран тиоморфолин.

Схема 7 - Начин за получаване на предпочитаните групи 12- 16

2, 4 - Диамино- 5- цианопиридин може да бъде циклизиран директно до много производни на 4- бензиламинопиридопиримидина чрез въздействие с бензиламин и мравчена киселина при висока температура. За по- малко

нуклеофилни амини 2, 4- диамино- 5- цианопиридин се превръща чрез третиране с етил ортоформиатен оцетен анхидрид, последвано от циклизиране с хидросулфиден йон в безводни условия, за получаване на 7-амино- 4- тионо- 3Н- пиридо [4, 3- d] пиримидин. S- алкилиране и заместване с подходящ амин дава желаният продукт. Ако R^4 не е амино, амина може да бъде ацилиран или редуктивно алкилиран. Обратно, 2, 4- диамино- 5- цианопиридина може да бъде хидролизиран до съответния амид, и този вид може да бъде циклизиран до 7- амино- 4- оксо- 3Н- пиридо [4, 3- d] пиримидин с ортоформиат. Диазотирането на 7- амина и заместването с флуор позволява въвеждане на други амино или алкокси нуклеофили на края на синтеза след като C4 заместителя бъде въведен по обичайния начин. Диазотирането и заместването на амина с бромид позволява купелуване по Stille в 7- ма позиция.

12. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, А, D & Е въглерод, с В азот и R^4 ниско алкокси или халоген.

13. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, А, D & Е въглерод, с В азот и R^4 амино.

14. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, А, D & Е въглерод, с В азот и R^4 ниско моно или диаalkиламино.

15. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, А, D & Е въглерод, с В азот и R^4 хидразино.

16. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагъжително заместено, А, С & Е въглерод, с В азот и R^4 ниско алкил.

Схема 8 - Начин за получаване на предпочитаните групи 17 - 21

2- Хлоро- 5- нитропиридин се превръща до съответното 2-флуоросъединение чрез KF в DMSO. Редукцията на нитрогрупата, последвано от третиране с Вос анхидрид дава Бокаминово производно, което може да бъде металирано и карбоксилирано при 4- та позиция. Отстраняването на Вос с TFA и циклизиране на пиримидиновото ядро с формамид дава 6- флуоро- 4- оксо- 3Н- пиридо [3, 4- d] пиримидин. Той е 4- хлориран по обичаен начин и 4- страничната верига е въведена чрез заместване с подходящ амин. Заместването на 6- флуора с подходящи нуклеофили води до различни крайни продукти. Ако флуора е заместен с тиометоксид, той на свой ред може да бъде заместен с алкилни групи в катализирани с Ni- реакции на Гринярг.

17. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагъжително заместено, А, В & Е въглерод, с D азот и R^3 ниско алкокси или халоген.

18. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагъжително заместено, А, В & Е въглерод, с D азот и R^3 амино.

19. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагъжително заместено, А, В & Е въглерод, с D азот и R^3 ниско моно или диалкиламино.

20. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & Е въглерод, с D азот и R^3 хидразина.

21. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & Е въглерод, с D азот и R^3 ниско алкил.

Схема 9 - Начин за получаване на предпочитаните групи 22- 26. $R^4 = H$

Азотирането на 2- метоксиникотинова киселина е последвано от заместване на активирания метокси група и циклизиране на пиримидиновото ядро, вероятно изцяло в един етап с формамидин, или обратно, в два етапа с амоний, последвано от циклизиране с еквивалент на формамида. Карбонилната група конвертира до хлорид и се замества от страничната верига по обичаен начин, а нитро групата след това се редуцира селективно до амин група. Диазо съединението може да бъде превърнато в хидрокси или до бромид или йодид, които по-нататък да участват в купелуване по Stille за въвеждане на ниско алкил, алкенил, арил и т. н. при R^3 .

22. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В, & D въглерод, с Е азот и R^3 или $R^4 H$, с друг един ниско алкокси.

23. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или $R^4 H$ с друг един амино.

24. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или $R^4 H$, с друг един ниско моно или диаalkиламино.

25. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или $R^4 H$ с друг един хидразино.

26. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или $R^4 H$, с друг един ниско алкил.

Схема 10 - Начин на получаване на предпочитани групи 22- 26, $R^3 = H$

При този начин на получаване се използва познатият метод на металиране и карбоксилиране на 2, 6- дифлуоропиридин, последвано от заместване на 2- флуоро заместителя. Циклизирането на пиримидоновия пръстен с формамид, последвано от конверсия на карбонила в хлорид по обичайния начин дава хлорофлуоропиридопиримидин. Ар(алк)иламино страничната верига се въвежда чрез заместване на по- реактивния пиримидинов хлорид и R^4 заместителя след това се въвежда чрез заместване на флуора. Въвеждането на алкилна група става посредством заместване на F с алкоксид, етерно разграждане до пиридона, о- трифлиране и купелуване по Стийл.

Схема 11- Начин на получаване на предпочитани групи 29 - 31, $R^3 = RO$

Тази схема се основава на металирането на 2, 6- дифлуоропиридина аналогично на схема 10. Първото металиране се използва за въвеждане на кислород, а второто за въвеждане на карбокси киселина. Ако е необходимо да се форсира второто металиране, в позиция 5 кислорода може да бъде защитен като много обемен TIPS етер, и са необходими по- силни бази отколкото LDA. Амония се въвежда при позиция 2 при висока температура и налягане, и пиридоновият пръстен се циклизира и активира при позиция 4 по обичайния начин и след това се замества в позиция 4 със странична верига. Заместването на 7- флуоро заместителя с подходящ нуклеофил, последвано от конверсия както е описано в предишните схеми завършва синтеза.

27. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 и R^4 ниско алкокси.

29. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, А, В & D въглерод, с Е азот, и R^3 или R^4 амино, с друг един ниско алкокси.

30. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или R^4 ниско моно или диакиламино с друг един ниско алкокси.

31. Друга предпочитана форма на настоящето изобретение има $X = NH$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^4 ниско моно или диакиламино, с R^3 хидрокси.

Схема 12- Начин на получаване на предпочитаната група 28

5- Бром- 2, 6- дифлуороникотинова киселина се получава от 2, 6- дифлуоропиридин чрез поетапно взаимодействие с литий с помощта на LDA. Позиция 5 се алкилира чрез купелуване по Стийл и пиримидиновият пръстен се циклизира в два етапа. Заместителя в 4- та позиция се въвежда по обичайния начин и 7- флуоро групата се замества с тиометоксид. Този тиоестер на свой ред се замества от Гриняров реagensт в присъствието на катализатор никелова сол. Отново използването на подходящи органометални реагенти в реакциите на купелуване по Гринярд и Стийл водят до алкенил, алкинил и арилови заместители при R^3 и R^4 .

28. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 и R^4 няколко алкил.

Схема 13 - Начин на получаване на предпочитани групи 29, 30, $R^4 = RO$

Нитрирането на търговско достъпната дихлороникотинова киселина се последва от селективно заместване на по- реактивния C1 при меки условия, последвано от по- форсирано заместване на другия C1, в подходящия ред. Получената в резултат 6- алкокси- 2- амино- 5- нитроникотинова киселина се циклизира до пиримидона, и 4- карбонила се превръща в хлорид и се замества по обичайния начин с подходящ амин за да даде 4- амино- 7- алкокси-

6- нитропиридо [2, 3- d] пиримидин. Редукцията на нитро групата, последвано от което и да е желано алкилиране или ацилиране дава желаните съединения.

Схема 14 - Начин за получаване на предпочитана група 32

Съединения от група 32 са специални случаи от предпочитани групи 27, 29, 30 и 31, където R^3 и R^4 са циклизирани заедно. Те могат да бъдат получени с помощта на същите начини, описани за посочените по-горе групи с малки модификации. Например, заместени в съседство алкокси амино съединения могат да бъдат гуалкилирани, и съответните съседни амино алкохоли може да бъдат бисалкилирани с подходящ дихалоалкан. Пиперазини могат да бъдат получени по начина, показан на Схема 13, при условие че се използва подходящ амино нуклеофил за заместване на 6- хлоро заместителя вместо алкоксиг.

Друга предпочитана форма от изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, А, В & D въглерод, с Е азот, и R^3 и R^4 взети заедно са диоксиметилен, диоксиетилен, 2, 3- кондензиран пиперазин, 2, 3- кондензиран морфолин или 2, 3- кондензиран тиомолфолин.

Схема 15 - Начин за получаване на предпочитани групи 33- 36

Взаимодействие на подходящ S- алкилизотиоурониева сол с метоксиметилидинов малононитрил води до напълно функционален пиримидинов предшественик. Формираният в началото пиримидин може да има SEt замесен с R^4 както преди, така и след нитрилната хидролизация, ако заместването или окисляването доказват проблематичен лагер.

Заместването на Set групата може да бъде постигнато също без окисление за активиране на сярата. Циклизацията на второто пиримидиново ядро е последвано от активиране на 4- карбонила чрез сулфониране (thiation) и алкилиране. Дори ако 7- тио групата е изместена в този пункт, въвеждането на 4- амино страничната верига става преференциално.

33. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $m = 0$, ароматното фенилно ядро - незагължително замествено, A & D въглерод с B и E азот и R^4 ниско алкоксиамино.

34. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното фенилно ядро - незагължително замествено, A & D въглерод, с B и E азот и R^4 ниско моно или диалкиламино.

35. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното фенилно ядро - незагължително замествено, A & D въглерод, с B и E азот или R^4 амино.

36. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното фенилно ядро - незагължително замествено, A & D въглерод, с B и E азот и R^4 хидразино.

Схема 16- Начин на получаване на предпочитани групи 37 - 40

Птериновото ядро се получава по добре установена процедура. За група 37, птеридиновото междинно съединение може да бъде 0- алкилирано, и за тази и другите групи, птеридиона може да бъде превърнат до трихлороптерин, и да бъде проведено селективно заместване при халогени в подходящ ред за получаване на желаното съединение.

37. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното фенилно ядро - незагължително заместено, В & D въглерод, с А и Е азот и R^3 и R^4 ниско алкокси.

38. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното бензолно ядро - незагължително заместено, В & D въглерод и R^3 и R^4 ниско моно или гуалкиламино.

39. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното фенилно ядро - незагължително заместено, В & D въглерод, с А и Е азот и R^3 и R^4 ниско алкокси, с друг ниско моно или гуалкиламино.

40. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$, ароматното фенилно ядро - незагължително заместено, В & D въглерод, с А и Е азот и R^3 и R^4 взети заедно са етилендиокси, 2, 3- кондензиран пиперазин, 2, 3- кондензиран морфолин или 2, 3- кондензиран тиоморфолин.

Схема 17 -

Начин на получаване на предпочитани групи 41 с (3, 2- d) кондензирано ядро

3, Н- Тисно [3, 2- d] пиримид- 4- он може да бъде получен по стандартна химична технология от търговски достъпен етил 3- аминотиофен карбоксилат и формамид. Превръщането на карбонила в хлорид по стандартни техники, последвано от заместване с подходящ амин, дава желаните тисно [3, 2- d] пиримидини. Ако R^4 не е Н, може да бъде въведен подходящ електрофилен субституент, например нитро за amino базични или такива, получени чрез гуазотиране или Вг за купелувани по Стийл крайни продукти, на посочения етап или в по- ранен етап и след това да бъде превърнат до R^4 чрез редукция или аминиране например или чрез купелуване по Стийл, или други методи, познати на специалиста в областта. (Тази

техника следва също за всички от следващите предпочитани категории, които имат възможността за заместване при R^3 или R^4 , тъй като те всички съдържат богати на електрони петчленни пръстени, които могат лесно да бъдат манипулирани чрез ароматно електрофилно заместване]. (DMSO е диметил сулфоксид).

41. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $p = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, незагължително замествено ароматно фенилно ядро, и както А, така и В взети заедно са серни атоми, с D & Е въглерод, или А & В са въглерод с D и Е взети заедно като серни атоми, с R^4 или R^3 Н ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или диалкиламино.

Схема 18-

Начин на получаване на предпочитани групи 41 с [2, 3 - d] кондензирано ядро

Тиено [2, 3- d] пиримид- 4- он се изгражда чрез синтеза на Gewald от 2p 5- дихидрокси- 1, 4- дитиан и етил цианоацетат, последвано от формамидно циклизиране. Конверсията на карбонила в хлорид по стандартни техники, последвано от заместване с подходящ амин дава желаните тиено [2, 3- d] пиримидини.

Схема 19-

Начин на получаване на предпочитани групи 42 с [3, 2 - d] кондензирано ядро

Съединенията с [3, 2- d] кондензирано ядро се получават от 3- бромифурфурал както е показано по- горе на Схема А. Заместването на бромид с азид, последвано от окисление на алдехида, структурира основната аминифуронова киселина, необходима за кондензиране на

пиримидиновото ядро. Показаното образуване на пръстена може да бъде използвано, или чрез манипулиране с производни на киселини, би могло да се използват множество други образувания на пръстени, при което е необходимо съответно активиране в позиция 4.

42. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, незагължително заместено ароматно фенилно ядро, и както А, така и В взети заедно са кислороден атом, с D & E въглерод, или А & В са въглерод с D и E взети заедно като кислороден атом, с R^4 или $R^3 H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или диаalkиламино.

Схема 20 -

Начин на получаване на предпочитани групи 42 с [2, 3- d] кондензирано ядро

Взаимодействие на 6 - хлоро- 4 - метилтиопиримидин с LDA последвано от DMF дава съответният 5- алдехид, на който се въздейства с натриева сол на подходящ естер на гликоловата киселина, заместващ хлор, и *in situ* формиращ фураново ядро чрез вътремолекулна алдолова кондензация. Изкъсването на естера и декарбоксилирането на нежеланата 7- киселинна функционалност може да бъде осъществена в отделна реакция с добър нуклеофил в диполярен апротонен разтворител при висока температура, или в отделно сапониране и етапи на Si/ квинолиново декарбоксилиране. Заместването на 4- метилтио групата с подходящ амин дава желаните фурано [2, 3- d] пиримидини.

Схема 21-

Начин на получаване на предпочитани групи 43 с [2, 3- d] кондензирано ядро

За получаване на пироло [2, 3- d] пиримидина, пиримидиновото ядро се циклизира върху циано аминопирал с помощта на познати техники както е показано на схема В по- горе. Активирането и заместването на тиола със странична верига може да бъде предшествано или последвано от незагължителна електрофилно заместване на пироловото ядро.

43. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро - незагължително замествено, и както А, така и В взети заедно са азотен атом, с D & Е въглерод, или А & В въглерод с D и Е взети заедно като азотен атом, с R^4 или R^3 Н ниско алкил, ниско алкокси, амино или ниско моно или диалкиламино.

Схема 22-

Начин на получаване на предпочитани групи 43 с [3, 2- d] кондензирано ядро

Получаването на пироло [3, 2- d] пиримидина става по познатия начин на кондензиране на ортоформиат с подкислената 4- метилна група на 6- пиримидоните за формиране на пиролопиримидин както е показано по- горе. Страничната верига може да бъде присъединена по стандартни техники както на Схема 1, и R^4 заместителя може да бъде въведен по стандартна електрохимична техника както е описано по- горе.

Схема 23 -

Начин на получаване на предпочитани групи 44 [5, 4- d] кондензирано ядро

Кондензиране на дитиомавчена киселина с 2- аминомалононитрил в присъствието на дехидратиращ агент като PPA дава 5- амино- 4- цианотиазол. Взаимодействието му с ортоформиат, последвано от

въздействие с MeSNa дава тиазоло [5, 4- d] пиримидинови производни, които при въздействие с подходящ амин дава желаните съединения.

44. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n=0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително замествено, и както А, така и В взети заедно са серен атом с D въглерод и Е азот, или А е азот и В е въглерод, с $R^{3/4} H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или диалкиламино.

Схема 24 -

Начин на получаване на предпочитани групи 44 с [4, 5- d] кондензирано ядро

Взаимодействие на N- цианобисметилтиометиленеимид с етил тиогликолат дава етил 2- метилтио- 4- аминотиазол- 5- карбоксамид. Циклизирането с формамид или негов еквивалент, последвано от десулфитиране на метилтио дава тиазолопиримидон, който може да бъде активиран с Вилсмайеров реактив и хлора изместен от желаният амин да даде желаните тиазоло [4, 5- d] пиримидинови производни както е показано по- горе.

Схема 25 -

Начин на получаване на предпочитани групи 45 с [5, 4- d] кондензирано ядро

На познатият 5- амино- 4- цианооксазол се въздейства с етил ортоформиат/ оцетен анхидрид и след реагира с MeSNa за да даде 4- метилтиооксазоло [5, 4- d] пиримидин, който при заместване с подходящ амин дава желаните оксазоло [5, 4- d] пиримидини както е показано по- горе.

амин дава желаните оксазоло [5, 4- d] пиримидини както е показано по-горе.

45. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n=0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незадължително заместено и както А, така и В взети заедно са кислороден атом с D въглерод и E азот, или D и E взети заедно са кислороден атом, с $R^{3/4} H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино или ниско моно или диалкиламино.

Схема 26 -

Начин на получаване на предпочитани групи 45 [4, 5- d] кондензирано ядро

Диазотиране на познатият 5 - амино- 4, 6- дихлоропиримидин, последвано от претиране с разредена сярна киселина дава съответното 5 - хидрокси съединение. Един от хлорните атоми е заместен с амониѝ, и оксазоловият пръстен се затваря с мравчена киселина или подходящ еквивалент. Заместването на другият хлор с подходящ амин дава желаните оксазоло [4, 5- d] пиримидини както е показано по- горе.

Схема 27 - Начин на получаване на предпочитани групи 46

Тези съединения могат да бъдат получени чрез директно заместване на халоген в подходящи 6- хлоропурины, с добре описани в литературата по въпроса средства. Заместителите R^3 могат да бъдат въведени със средствата на електрофилни замествания при активираната позиция 8 на пуриновото ядро, последвано от типовете трансформация, дискутирани в предишни примери.

46. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, А и В взети заедно са азотен атом, и D е въглерод и E е азот, с $R^{3/4} H$ или ниско алкил, и $R^4 H$ ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или диалкиламино.

Схема 28 -

С Начин на получаване на предпочитани групи 47 с [5, 4- d] кондензирано ядро

Взаимодействие на 6- хлоро- 4- метилтиопиримидин с LDA последвано от DMF дава съответният 5- алдехид, който се третира с хидроксиламин в слабо киселинна среда, и след това алкална среда за завършване формирането на пръстена, даващ 4- метилтиоизоксазол [5, 4- d] пиримидин, който при заместване с подходящ амин дава желаните изоксазол [5, 4- d] пиримидинови производни както е показано по- горе.

С 47. Друга предпочитана форма на изобретението има $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, и както А, така и В взети заедно са кислороден атом с D азот и E въглерод, или А и В взети заедно са H, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или диалкиламино.

Схема 29 -

Начин на получаване на предпочитани групи 47 с [4, 5- d] кондензирано ядро

Взаимодействие на 4, 6- дихлоро- 5- нитропиримидин с $CuCN/NMP$ дава 4- нитрил. Редукцията на нитро групата до съответният амин е последвана от диазотиране и въздействие с разредена сярна киселина за да

да даде съответното 5- хидрокси съединение. Взаимодействието му с $\text{Me}_3\text{Al}/\text{NH}_4\text{Cl}$ дава амидин, който е окислително циклизиран до 7- амино- 4- хлоризоксазоло [4, 5- d] пиримидин. Отстраняването на функционалността на амина чрез диазотиране/ хипофосфорна киселина е последвано от заместване на 4- хлора с подходящ амин за да даде желаните изоксазоло [4, 5- d] пиримидинови производни както е показано по- горе.

Схема 30 -

Начин на получаване на предпочитани групи 48 с [5, 4- d] кондензирано ядро

Взаимодействие на 6- хлоро- 4 - метилтиопиримидин с LDA, последвано от DMF дава съответният 5- алдехид, който се третира последователно с NaSH, NBS и амоняк за завършване формирането на пръстена давайки 4- метилтиоизотиазоло [5, 4- d] пиримидин, който при заместване с подходящ амин дава желаните изотиазоло [5, 4- d] пиримидинови производни както е описано по- горе.

48. Друга предпочитана форма на изобретението има $\text{X} = \text{NH}$, $n=0$ или 1, при което $\text{R}^1 = \text{H}$, ароматното фенилно ядро е незагъжително замествено, и както А, така и В взети заедно са серен атом с D азот и E въглерод, или А и В взети заедно са въглероден атом с D азот и E сяра, с $\text{R}^{3/6} \text{H}$, ниско алкил, ниско алкокси, amino или ниско моно или диалкиламино.

Схема 31-

Начин на получаване на предпочитани групи 48 с [4, 5- d] кондензирано ядро.

Взаимодействие на 4, 6- дихлоро- 5- нитропиримидин с CuCN/NMP дава 4- нитрил. Редукцията на нитро групата до амина е последвано от гуазотиране/ сулфониране за да даде съответното меркапто съединение. Взаимодействието му с $\text{Me}_3\text{Al}/\text{NH}_3$ дава амидина, който е окислително циклазиран с NBS до 7- амино- 4- хлоризотиазоло [4, 5- d] пиримидин. Отстраняването на амино функционалността чрез гуазотиране/ хипофосфорна киселина е последвано от заместване на 4- хлора с подходящ амин за да даде желаните изотиазоло [4, 3- d] пиримидинови производни както е показано по- горе.

Схема 32-

Начин на получаване на предпочитани групи 49 с [3, 4- d] кондензирано ядро

Взаимодействието на 6- хлоро- 4- метилтиопиримидин с LDA последвано от DMF дава съответният 5- алдехид, който се третира с хидразин за формирането пръстена на 4- метилтиопиразола [3, 4- d] пиримидин, който при заместване с подходящ амин дава желаните пиразоло [3, 4- d] пиримидинови производни както е описано по- горе.

49. Друга предпочитана форма на изобретението има $\text{X} = \text{NH}$, $n=0$ или 1, при което $\text{R}^1 = \text{H}$, ароматното фенилно ядро е незагъжтелно заместено, и както А, така и В взети заедно са азотен атом с D азот и E въглерод, или А и В взети заедно са въглероден атом с D и E азотни атоми, с $\text{R}^{3/6} \text{H}$ или ниско алкил ако е върху азот, или H, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или диалкиламино ако е върху въглерод.

Схема 33 -

Начин на получаване на предпочитани групи 49 с [4, 3 - d] кондензирано ядро

Нитрирането на пиразол- 3- карбоксилна киселина последвано от редукция дава 4- аминопиразол- 3- карбоксилна киселина. Тя се циклизира до пиразоло [4, 3- d] пиримид- 4- он с формамидинова HCl, и субституцията на карбонила с халид по стандартни процедури, последвано от заместване на хлорида с подходящ амин води до желания пиразоло [4, 3- d] пиримидин, както е показано по- горе.

Най- предпочитани форми на изобретението

Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматният пръстен е 3- бромобензил, В, D & Е са въглерод, А е азот и R^4 е амино.

2. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматният пръстен е 3- бромобензил, В, D & Е са въглерод, А е азот и R^4 е метиламино.

3. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматният пръстен е 3- бромобензил, В, D & Е са въглерод, А е азот и R^4 е диметиламино.

4. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматният пръстен е 3- нитробензил, А, D & Е са въглерод, В е азот и R^4 е амино.

5. Най- предпочитана форма на изобретение е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е 3- бромобензил, A, D & E са въглерод, B е азот и R^4 е амино.

6. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е 4- бромобензил, A, D & E са въглерод, B е азот и R^4 е амино.

7. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е трифлуорометилбензил, A, D & E са въглерод, B е азот и R^4 е амино.

8. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е 3- бромобензил, A, D & E са въглерод, B е азот и R^4 е ацетиламино.

9. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 1$, $R^1 = H$, ароматното ядро е бензил, A, D & E са въглерод, B е азот.

10. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 1$, $R^1 = H$, ароматното ядро е бензил, A, D & E са въглерод, B е азот и R^4 е ацетиламино.

11. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е 3- бромобензил, A, B & E са въглерод, D е азот, $R^3 = Cl$.

12. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното бензилно ядро е 3- бромобензил, A, D & E са въглерод, B е азот и R^3 е метокси.

13. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното бензилно ядро е 3- бромобензил, A, D & E са въглерод, B е азот и R^3 е метиламино.

14. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е 3- бромобензил, A, D & E са въглерод, D е азот и R^3 е диметиламино.

15. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е 3- бромобензил, D & E са въглерод и A и B взети заедно са S.

16. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 1$, $R^1 = H$, ароматното ядро е бензил, D & E са въглерод и A и B взети заедно са S.

17. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е 3- бромобензил, D & B са въглерод и D и E взети заедно са S.

18. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е 3- бромобензил, B е въглерод и A и D и E взети заедно са азот.

19. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е 3- бромобензил, A, B & E са въглерод, D е азот и R^3 е N - пиперинил.

20. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е 3- бромобензил, A, D & E са въглерод, B е азот и R^4 е флуоро.

21. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е 3- хидроксифенил, A, D & E са въглерод, B е азот и R^4 е амино.

22. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е 3- бромобензил, A, D & E са въглерод, B е азот и R^4 е метиламино.

23. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е 3- бромобензил, A, D & E са въглерод, B е азот и R^4 е диметиламино.

24. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = Nme$, $x = 0$, ароматното ядро е 3- бромобензил, A, D & E са въглерод, B е азот и R^4 е метиламино.

25. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното бензилено ядро е 3- бромобензил, A, D & E са въглерод, B е азот и R^4 е метокси.

26. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която $X = NH$, $x = 0$, ароматното ядро е 3- бромобензил, A, B & D са въглерод, E е азот и R^4 е флуоро.

БИОЛОГИЯ

Тези съединения са потенциални и селективни инхибитори на човешки EGF рецепторна тирозин киназата и други членове на EGF рецепторното семейство, включително ERB- B2, ERB- B3, ERB- B4 рецепторни кинази и са приложими за лечение на пролиферативни заболявания у бозайници. Тези инхибитори предотвратяват митогенезиса в клетки, където митогенезиса е започнал благодарение действието на един или повече от рецепторите на това семейство. Това може да включва нормални клетки, където е желателно да бъде предотвратена митогенезата, както се вижда от клетките, трансформирани чрез суперекспресия или мутация на това киназно семейство, например при рак на гърдата, където суперекспресия на EGFR, ERB- B2 и ERB- B3 или мутация на ERB- B2 в онкопротеина NEU е главен фактор в клетъчната

трансформация. Тъй като предпочитаните съединения не са силно цитотоксични и не показват свойства на потенциални растежни инхибитори, поради тяхната висока специфичност срещу инхибиране на EGFR киназното семейство, те ще притежават по-ясен профил на токсичност отколкото повечето анти-ракови и анти-пролиферативни лекарства. Техният много различен начин на действие срещу действащи противо-ракови лекарства би позволил тяхното приложение при множествена лекарствена терапия, при което синергизма с налични средства е предвидим.

Съединения от изобретението е показано, че са много силни, обратими инхибитори на EGF рецепторната тирозин киназа, свързващи се към аденозин трифосфат свързващият сайт на киназата с висок афинитет. Тези съединения показват сила IC_{50} s, вариращ от 10 микромола до 5 пикомола, за тирозин киназната активност на ензима, основаваща се на измерване фосфорилирането на пептид, получен от фосфорилационният сайт на протеина PLCgamma1, познат EGFR субстрат за фосфорилиране. Тези данни са показани на Таблица 1.

Биологични данни

Материали и методи

Пречистване на тирозин киназния рецептор за епидермален растежен фактор - Човешка EGF рецепторна тирозин киназа е изолирана от A431 човешки епидермоидни карциномни клетки, които суперекспресират EGF рецептор по следните методи. Клетките се култивират в ролерни бутилки в 50% -на модифицирана среда на Delbuco и 50% HAM F- 12 хранителна среда (Gibco) съдържаща 10% фетален телешки серум.

Приблизително 10^9 клетки се лизират в два обема буфер, съдържащ 20 mM 2 - (4N- [2- хидроксиптил] пиперазин-1 - ил) етансулфонова киселина (хепес), pH 7.4, 5 mM етилен гликол бис (2- аминокетолов етер) N, N, N', N'-тетраоцетна киселина, 1% Тритон X- 100, 10% глицерол, 0.1 mM натриев ортованадат, 5 mM натриев флуорид, 4 mM пиродифосфат, 4 mM бензамид, 1 mM гуптиотреитол, 80 $\mu\text{g/ml}$ апротинин, 40 $\mu\text{g/ml}$ апротинин, 40 $\mu\text{g/ml}$ леупептин и 1 mM фенилметилсулфонил флуорид. След центрофузиране при 25 000 x g за 10 мин, супернатантата се еквилибрира за 2 часа при 4°C с 10 ml аглутинин сефароза от пшеничен зародиш, предварително еквилибриран с 50 mM Хепес, 10 % глицерол, 0.1% Тритон X- 100 и 150 mM NaCl, pH 7.5, (еквилибрационен буфер). Контаминиращите протеини се промиват от смолата с 1 M NaCl в еквилибрационен буфер и ензима се елуира с 0.5 M N- ацетил- 1- D- галактозамин в еквилибрационен буфер, последвано от 1 mM уреа. Ензима се елуира с 0.1 mg/ml EGF. Очевидно рецептора е хомогенен както става видно от оцветяването на полиакриламиден електрофоретичен гел с Coomassie blu.

Определяне степените на IC_{50} - ензимните изпитвания за определяне на IC_{50} се осъществяват в общ обем от 0.1 ml, съдържащ 25 mM Хепес, pH 7.4, 5 mM $MgCl_2$, 2 mM $MnCl_2$, 50 μM натриев ванадат, 5 - 10 ng от EGF рецептор за тирозин киназа, 200 μM субстратен пептид, (Ac- Lys- His- Lys- Lys- Leu- Ala- Glu- Ser- Ala- Tyr⁴⁷²- Glu- Glu- Val- NH_2), получен от аминокиселината (Tyr⁴⁷² е показано че е един от четирите тирозина в PLC (фосфолипаза C)- гама 1, които са фосфорилирани от EGF рецепторната тирозин киназа [Wahl, M. I. ; Nishibe, S. ; Kim, J. W. ; Kim, H. ; Rhee, S. G. ; Carpenter, G. , J. Biol. Chem. , (1990), 265, 3944- 3948.], и пептидите, получени

от ензимната последователност, заобикаляща този сайт са отлични субстрати за ензима.), 10 μM АТР съдържащ 1 μCi от $[\text{P}^{32}]$ АТР и инкубиране за 10 минути при стайна температура. Реакцията се прекъсва с добавяне на 2 ml 75 mM фосфорна киселина и се прекарва през 2.5 cm фосфоцелулозен филтърен диск за свързване на пептида. Филтъра се промива петкратно със 75 mM фосфорна киселина и се поставя в епруветка заедно с 5 ml сцинтилационна течност (Ready gel Beckman).

Таблица 1
EGF Рецепторна тирозин киназна инхибиция

Пример #	IC_{50}
1	8 μM
2	3.6 μM
3	1.1 μM
4	225 nM
5	1.9 μM
6	7.6 nM
7	3.1 nM
8	9.6 nM
9	405 nM
10	6.1 μM
11	194 nM
12	13 nM
13	250 nM

11	194 nM
12	13 nM
13	250 nM
14	70 nM
15	134 nM
16	3.7 μ M
17	1.55 μ M
18	173 nM
19	1.8 μ M
20	4.9 μ M
21	1.25 μ M
22	39 nM
23	840 nM
24	123 nM
25	377 nM
26	241 nM
27	10 nM
28	
29	262 nM
30	10 μ M
31	15 nM
32	4.7 μ M
33	130 pM
34	91 pM
35	3.1 nM
36	29 nM
37	39 nM

38	71 nM
39	590 nM
40	578 nM
41	220 nM
42	226 nM
43	10 μ M
44	10 μ M
45	2. 87 μ M
46	1. 42 μ M
47	1. 67 μ M
48	1. 0 μ M
49	2. 5 μ M
50	10 μ M
51	1. 95 μ M
52	8 μ M
53	1. 8 μ M
54	100 nM
55	400 nM
56	110 nM
57	124 nM
58	40 nM
59	2. 6 nM
60	8 pM
61	6 pM
62	6. 1 μ M
63	6. 1 μ M
64	11 nM

65	5. 1 μ M
66	190 nM
67	6. 1 μ M
68	263 nM
69	7. 0 μ M
70	473 nM
71	11 nM
72	35 nM
73	36 nM
74	11. 5 μ M
75	55 nM
76	10 μ M
77	39 nM
78	670 nM
79	6. 7 nM

Клетки

Шведски 3T3 миши фибробласти, A431 човешки епидермоидни карциномни клетки и MCF- 7 (Michigan Cancer Foundation human mammary carcinoma cells), SK- BR- 3 (човешки карциномни клетки от млечна жлеза), MDA- MB- 231 и MDA- MB- 468 (човешки карциномни клетки от млечна жлеза) карциноми на гърда са получени от Американската щамова колекция, Rockville, Maryland и съхранявани като монослой в dMEM (модифицирана среда на Dulbecco)/ F12, 50: 50 (Gibco/BRL), съдържаща 10%

фетален телешки серум. За получаване на кондиционирана среда, клетки MDA- MB- 231 се култивират за сливане в ролерна бутилка от 850 см² и средата се прехвърля с 50 ml свободна на серум среда. След 3 дни кондиционираната среда се отстранява, замразява се в еднакви части и се използва като източник за стимулиране на erbB- 2, 3, 4.

Антитела

Моноклонални антитела, продуцирани срещу PDGF (platelet- desired growth factor) рецептора или фосфомирозина са получени от Upstate Biotechnology, Inc. , Lake Placid, NY. Анти- pp39^{src} (антитяло срещу транскрибционният фактор c-jun, който е фосфопротеин с размер 39 kD) и анти - EGF рецепторни антитела са получени от Oncogene Science, Uniondale, NY.

Имунопреципитиране и разсояване по Western

Клетките се култивират до 100% сливане в 100 mm Петриеви панички (Corning). След като клетките се третират за 5 минути с EGF (епидермален растежен фактор), PDGF или bFGF (базичен фибробластен растежен фактор) (20 ng/ml) или 1 ml кондиционирана среда от MDA- MB- 231 клетки, средата се отстранява и монослоят се изгребва в 1 ml ледено студен лизисен буфер (50 mM Hepes, pH 7. 5, 150 mM NaCl, 10% глицерол, 1% Triton X- 100, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 10 mM, 10 mM натриев пирофосфат, 1 mM фенилметилсулфонилфлуорид, 10 µg/ ml аprotinin и 10 µg/ ml леупептин). Лизатът се прехвърля в микрофужна епруветка (малка центрофуга, която носи 1- 2 ml пластмасови центрофужни епруветки), оставя се върху лед за 15 мин и се центрофузира 5 минути на 10 000 x g.

Супернатантата се прехвърля в чиста микрофужна епруветка и 5 μ g от антипиялото се добавят към означените проби. Епруветките се въртят 2 часа на 4° C след които се добавят 25 μ l протеин А сефароза и след това въртенето продължава за още поне 2 часа. Протеин А сефарозата се промива петкратно с 50 mM Hepes, pH 7.5, 150 mM NaCl, 10% глицерол и 0.02% натриев азид. Преципитатите се ресуспендират с 30 μ l буфер на Laemmli (*Laemmli, Nature, Vol. 227, pp. 680-685, 1970*), нагрява се до 100° C в продължение на 5 минути и се центрофузира за получаване на супернатантата. Пълните клетъчни екстракти се получават чрез изстържаване на клетките, култивирани в кладенчетата на 6-кладенчова паничка в 0.2 ml връщ буфер на Laemmli. Екстрактът се прехвърля в микрофужна епруветка и се нагрява до 100° C за 5 минути. Цялата супернатанта от имунопреципитацията или 35 μ l от пълния клетъчен екстракт се натоварва на полиакриламиден гел (4-20%) и се провежда електрофореза по метода на Laemmli (*Laemmli, 1970*). Протеините в гела се прехвърлят електрофоретично в нитроцелулоза и мембраната се промива еднократно в 10 mM Tris буфер, pH 7.2, 150 mM NaCl, 0.01% Azide (TNA) и се блокира за една нощ в JNA съдържащ 5% телешки серумен албумин и 1% овалбумин (блокиращ буфер). Мембраната се разсоява за 2 часа с първичното антипияло (1 μ g/ml в блокиращ буфер) и след това се промива двукратно поотделно в TNA, TNA съдържащ 0.05% Tween-20 и 0.05% Nonidet P-40 (търговски достъпен детергент) и TNA. След това мембраните се инкубират за 2 часа в блокиращ буфер съдържащ 0.1 μ Ci/ml [^{125} I] протеин и след това се промива отново както е показано по-горе. След изсушаване на разсояванията, те се поставят във филмова касета и се експонират върху чувствителен на рентгенови лъчи филм X-AR в

продължение на 1- 7 дни. Протеин А е бактериален протеин който свързва специфично IgG субтипове и е приложим за свързване на и изолиране на анти тяло- антигенни комплекси.

Разслоявания по Northern

Общата клетъчна РНК се изолира от непретирана контрола или претирани Swiss 3T3 клетки с помощта на РНКзол- В (запазена марка на Tel Test Inc. за кит за изолиране на РНК от тъкани) използвана съгласно инструкциите на производителя. Четиридесет или петдесет μg РНК се наповарват на 1% агарозен гел и електрофорезата протича за 3- 4 часа при 65 волта. РНК в гела се прехвърля по капиларен път в найлонова мембрана (Hybond- N, Amersham). 40- мерната с-јун проба се бележи с $[P^{32}]$ АТФ с помощта на Т4 нуклеотид киназа (Promega) и се пречиства на колона Сефадекс G25 съгласно процедурата, препоръчана от снабдителя, Oncogene Science. ибридизацията се осъществява за една нощ при 65°C (с- јун е бързодействащ транскрибционен фактор; той е един от компонентите на AP- 1 докато FOS е вторият компонент на AP- 1.

Медирана от растежният фактор мутагенеза

3T3 фибробласти се култивират до 90- 100% сливане в 24- кладенчови панички (1. 7 x 1. 6 см, плоско дъно) и развитието продължава в свободна на серум среда за 18 часа. Към специални кладенчета се добавя лекарство 2 часа преди растежните фактори и след това клетките се излагат на действието или на 20 ng/ ml EGF, PDGF или bFGF или 10% серум за 24 часа. Към всяко кладенче се добавят два μCi от [метил- H^3] и се инкубират за 2 часа при 37°C. Клетките се трипсинизират и инжектират

В 2 ml ледено студена 15% трихлороцетна киселина (TCA). Полученият в резултат преципитат се събира върху филтри от стъклени влакна, промива се петкратно с 2- ml равни части ледено студена 15% TCA, изсушава се и се поставя в сцинтилационни епруветки заедно с 10 ml Ready гел (Beckman, Irvine, CA).

Радиоактивността се измерва в сцинтилационен брояч Beckman LS 6800 .

Инхибиционна растежна проба

Клетките (2×10^4) се посяват в 24- каденчови панички (1.7 x 1.6 cm, плоско дъно) в 2 ml от средата със или без различни концентрации лекарство. Паничките се инкубират в продължение на 3 дни при 37°C в овлажнена атмосфера съдържаща 5% CO₂ във въздуха. Клетъчният растеж се определя чрез преброяване на клетките с електронен клетъчен брояч Coulter модел AM. (Coulter Electronics, Inc. , Hialeah, FL).

Инхибиране на EGF- индуцирано автофосфорилиране в A431 епидермоидни карциномни клетки и кондиционирано индуцирано от средата автофосфорилиране в SK- BR- 3 туморни клетки на гърдата чрез съединенията от настоящето изобретение

Пример #	EGFR IC₅₀ nM	A431 IC₅₀ nM	SKBR- 3 IC₅₀ nM
4	225	> 1000	> 10 000
6	7.6	53	2660
7	3.1	20	100

8	9. 6	32	71
22	39	252	-1500
27	10	110	-800
59	2. 6	12	< 10
60	0. 008	13	< 10
61	0. 006	21	39
70	11	124	< 10
74	55	> 1000	> 1000

Антипролиферативни свойства на тирозин киназните инхибитори

IC₅₀ (nM)

	<u>Ex 60</u>	<u>Ex 61</u>
B104- 1- 1	2100	1000
SK- BR- 3	600	900
MDA- 468	3000	12000

B104- 1- 1- NIH- 3T3 фибробласти трансфектирани от новия онкоген, Stem et al. , Science, 234, pp. 321- 324 (1987).

SK- BR- 3- Човешка карцинома на гърда, суперекспресираща erbB- 2 и erbB- 3

MDA- 468- Човешка карцинома на гърда, суперекспресираща EGF рецептор.

Описаните по-горе гелове, получени както е пояснено в експерименталния раздел, показват ефикасността на съединенията от настоящето изобретение при блокиране на дадени EGF- стимулиращи митогенни сигнални събития в целите клетки. Броя отляво на геловите показват местата на стандартите по молекулни тегла в килодалтони. Белязаните с линия контроли показват степента на експресия на свързаният с растежа сигнал в отсъствие на EGF стимулиране, докато белязаните с линия EGF (или PDGF или b- FGF) показват величината на стимулирания с растежния фактор сигнал. Другите линии показват ефекта на потвърдените количества от обозначените лекарства върху измерената и стимулирана с растежния фактор активност , която показва че съединенията от настоящето изобретение притежава потенциални въздействия върху целите клетки, съгласуващи се с тяхната способност да инхибират тирозин киназната активност на EGF рецептора.

Гелът от Пример 40 (Фиг. 7) показва mРНК за c- jun чрез хибридизация със специфична радиоактивно белязана РНК сонда за c- jun. Гелът демонстрира, че растежните фактори EFG, PDGF и b-FGF стимулират c- jun продукцията в Swiss 3T3 клетки, и че това съединение 40 блокира продуцирането на EFG- стимулирани клетки, но не и за PDGF или b- FGF стимулирани клетки.

Ефект на Пример 40 върху медирана от растежния фактор експресия на p39^{c-jun}

Този гел показва количеството на c- jun , индуцирано в Swiss 3T3 клетки от растежните фактори EGF, PDGF и b- FGF, определено с анти-

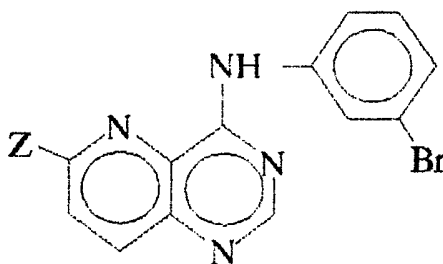
c- jun експресия в Swiss 3T3 при стимулиране с EGF, но не и при стимулиране с PDGF или b- FGF.

Може да се прецени, че описаните съединения могат да бъдат използвани в комбинация с други съединения за повишаване тяхната активност. Такива допълнителни компоненти са анти- неопластични материали, като напр. доксорубицин, таксол, цис платин и др.

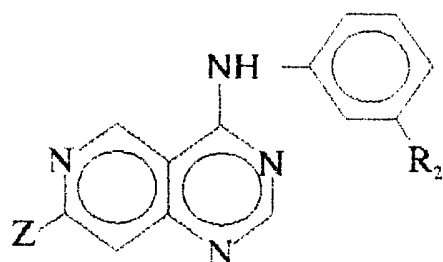
Установено е, че тук описаните съединения могат да инхибират както erb-B2 рецептори, така и erb- B4 рецептори и поради това притежават значително повишена клинична активност преимуществено в комбинация с отбелязаните по- горе анти- неопластични агенти.

Виж също резултатите, показани на Фигури 1- 17.

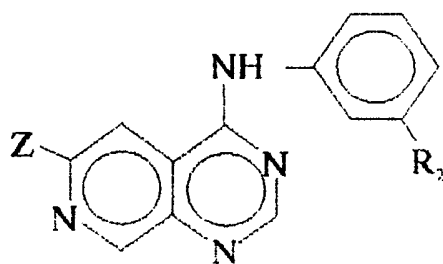
Някои предпочитани структури са както следва :



Ех. #	Z
4	- флуор
6	- NH ₂
7	- NHCH ₃
8	- N (CH ₃) ₂



Ex. #	Z	R ₂
22	NH ₂	-NO ₂
27	NH ₂	Br



Ex. #	Z	R ₂
59	-OCH ₃	Br
60	-NHCH ₃	Br
61	-N(CH ₃) ₂	Br

Химични експерименти

Изброените по-долу примери са предпочитаните варианти на изпълнение, където всички температури са в градуси по Целзий и всички части са тегловни части, доколкото друго не е означено.

Пример 1

4- Анилинопиридо [3, 2- d] пиримидин мезилам

3Н- Пиридо [3, 2- d] пиримидин- 4 - он. Разтвор на 6- хлоро- 3- нитропиколинамид (2. 00 g, 9. 91 mmol) в EtOAc/ MeOH (1: 1, 100 ml) се хидрогенира над 5% Pd-C (0. 40 g) при 60 psi за 6 дни, с добавяне на свеж катализатор след 2 и 4 дни. След отстраняване на катализатора чрез филтриране, разтвора се концентрира до изсушаване, за да даде 3- аминопиколинамид като оранжево масло, което се използва директно в следващият етап. Суровият продукт се разбърква на обратен хладник с триетил ортоформиат (50 ml) за 42 часа, като по това време се формира преципитационна кора. След охлаждане, солта се филтрира, промива се с петролеев етер и се изсушава под вакуум до получаване на 3Н- пиридо [3, 2- d] пиримидин- 4- он (1. 27 g, 87%), mp 343- 345 °C [*Price, C. C. and Curtin, D. Y. J. Amer. Chem. Soc. 68, 914, 1946 report mp 346- 347 °C*].

4- Хлоропиридо [3, 2- d] пиримидин.

Суспензия от описания по-горе пиримидинон (1 00g, 6. 80 mmol) в POCl₃ (30 ml) се нагрява на обратен хладник за 4 часа и след това се концентрира до изсушаване при редуцирано налягане. Остатъка се

разпределя между CH_2Cl_2 и разреден разтвор на NaHCO_3 и органичният носител, служещ да даде 4- хлоропиридо [3, 2- d] пиримидин (0. 97 g, 86%) като твърда кора, mp 335°C (dec), който се използва без по- нататъшно охарактеризиране.

4- Анилинопиридо [3, 2- d] пиримидин мезилат

Разтвор на 4- хлоропиридо [3, 2- d] пиримидин (84 mg, 0. 5 mmol), анилин (56 mg, 0. 6 mmol) и триетиламин (0. 62 mg, 0. 6 mmol) в EtOH (2 ml) се бъркат на обратен хладник в присъствие на азот в продължение на 2 часа. Суровата реакционна смес се пречиства на препаративна tlc паничка (силикатна), с еднократно елуиране с 3% MeOH в CHCl_3 . Голямата ивица се екстрахира и изпарява до изсушаване при редуцирано налягане и останалата твърда маса се разтваря в ацетон, (5ml), филтрува се и бавно се добавя метансулфонова киселина (32 μl , 0. 5 mmol) със завихряне. Преципитата се събира с вакуум филтрация, изплаква се с ацетон и се изсушава под вакуум до получаване на 4- антипиридо [3, 2- d] пиримидин мезилат (91 mg, 57%) като тъпи жълти излички. ^1H NMR (DMSO) δ 11. 75 (1H, slbrs), 9. 11 (1H, dd, $J = 1. 5, 4. 3$ Hz), 8. 97 (1H, s), 8. 32 (1H, dd, $J = 1. 5, 4. 3$ Hz), 8. 97 (1H, s), 8. 32 (1H, dd, $J = 1. 5, 8. 4$ Hz), 8. 12 (1H, dd, $J = 4. 3, 8. 5$ Hz), 7. 88 (2H, d, $J = 8. 2$ Hz), 7. 49 (2H, t, $Z = 8. 0$ Hz), 7. 32 (1H, t, $J = 7. 0$ Hz), 2. 34 (3H, s).

Пример 2

4- Бензиламинопиридо [3, 2- d] пиримидин

Разтвор на прясно приготвен 4- хлоропиридо [3, 2- d] пиримидин (0. 10 g, 0. 60 mmol) (приготвен както е описано в предишни експерименти) и бензиламин (0. 13 ml, 1. 20 mmol) в пропан- 2- ол (15 ml) съдържащ следи на концентрирана HCl се затопля на 50°C за 30 мин и след това се концентрира до изсушаване. Остатъка се разпределя между вода и EtOAc и органичен носител, положен и хроматографиран върху силика гел. EtOAc елуира първа фракция, докато MeOH/ EtOAc (1:9) елуира 4- (бензиламино)пиридо [3, 2- d] пиримидин (0. 11 g, 77%). ¹ H NMR (CDCl₃,) δ 8= 67 (1H, s), 6. 50 (1H, dd, J = 4. 3, 1. 5 Hz), 8. 10 (1H, dd, J = 8. 5, 1. 5 Hz), 7. 63 (1H, dd, J = 8. 8 , 4. 3 Hz), 7. 55 (H, brs), 7. 41 - 7. 29 (5H, m), 4. 86 (2H, d, J = 5. 9 Hz).

Пример 3

4- (3- бромоданино)пиридо[3, 2- d] пиримидин

Взаимодействието на 4- хлоропиридо [3, 2- d] пиримидин (получен както е описано в предишни експерименти) с 3- бромоданин в пропан- 2- ол съдържащ следи от конц. HCl на 50°C за 30 мин, последвано от хроматография на продукта върху силика гел, дава 4- (3- бромоданин) аминопиридо [3, 2- d] пиримидин (87% добив). ¹ H NMR (CDCl₃,) δ 9. 19 (1H, brs), 8. 83 (1H, s), 8. 80 (1H, dd, J = 4. 3, 1. 5 Hz), 8. 29 (1H, brs), 8. 19 (1H, dd, J = 8. 5, 1. 5 Hz), 7. 83 (1H, m), 7. 76 (1H, dd, J = 8. 5, 4. 3 Hz), 7. 29 - 7. 27 (2H, m).

Пример 4

4- (3- Бромоданино) - 6- флуоропиридо [3, 2 - d] пиримидин

2-циано-6-флуоро-3-нитропиридин. Смес от 6-хлоро-2-циано-3-нитропиридин [Colbry, N. L. ; Elslager, E. F. ; Werbel, L. M. ; J. Het. Chem. , 1984, 21, 1521- 1525] (10. 0 g, 0. 054 mol) и KF (9. 48 g, 0. 163 mol) в MeCN (200 ml) се нагрява при разбъркване в обратен поток за 18 часа, след това се отлива във вода и се екстрахира с EtOAc. Екстрактът се промива с вода и остатъкът се хроматографира върху силика гел, елуирайки се с EtOAc / петролеев етер (3: 7), за да даде след отстраняване на разтворителя при редуцирано налягане 2-циано-6-флуоро-3-нитропиридин (7. 2 g, 79%). ¹ H NMR (CDCl₃ ,) δ 8. 79 (1H, dd, J = 9. 0, 6. 0 Hz), 7. 48 (1H, dd, J = 9. 0, 3. 0 Hz).

6-Флуоро-3-нитропиридин-2-карбоксамид. Разтвор на 2-циано-6-флуоро-нитропиридин (1. 40 g, 8. 39 mmol) в 90 % H₂ SO₄ (30 ml) се затопля при 70° C за 90 мин, след което се охлажда, отлива се върху лед и се нормализира с конц. амониум. Екстрахира се с EtOAc и като резултат се получава 6-флуоро-3-нитропиридин-2-карбоксамид (0. 94 g, 61%). ¹ H NMR (CDCl₃ ,) δ 8. 70 (1H, dd, J = 8. 9, 6. 5 Hz), 8. 30, 8. 03 (1H, 1H, brs), 7. 62 (1H, dd, J = 8. 9, 2. 9 Hz).

6-Флуоро-3Н-пиридо [3, 2- d] пиримид-4-он. Разтвор на 6-флуоро-3-нитропиридин-2-карбоксамид (1. 50 g, 8. 10 mmol) в EtOAc (80 ml) се хидрогенира над 5% Pd- C (0. 30 g) при 60 psi за 2 h. След отстраняване на катализатора чрез филтруване, разтворителят се отстранява при редуцирано налягане, за да даде остатък от суров 3-амино-6-флуоропиримидин-2-карбоксамид, който се използва директно в следващият етап. Добавя се триетил ортоформиат (60 ml) и сместа след това се

нагрива при разбъркване на обратен хладник за 18 часа. Охладената смес се разрежда с еднакъв обем петролеум етер и полученият в резултат преципитат се събира чрез филтруване и се промива добре с петролеум етер за да даде 6- флуоро- 3H- пиридо [3, 2- d] пиримид- 4- он (1. 26 g, 84%). ^1H NMR (DMSC) δ 12. 72 (1H, brs), 8. 31 (1H, dd, $J = 8. 6, 7. 7$ Hz), 8. 20 (1H, s), 7. 66 (1H, dd, $J = 8. 6, 3. 0$ Hz).

4- (3- Бромонапино)- 6- флуоропиридо [3, 2- d] пиримидин.

Суспензия от 6- флуоро- 3H- пиридо [3, 2- d] пиримид- 4- он (20 g, 1. 21 mmol) в POCl_3 (30 ml) се нагрива на обратен хладник до хомогенизиране (2 часа) и след това за още 1 час. Излишъка от POCl_3 се отстранява при понижено налягане и остатъкът се разпределя между CH_2Cl_2 и разрежен разтвор на NaHCO_3 . Обработването на органичната част дава суров 4- хлоро- 6- флуоропиридо [3, 2- d] пиримидин (100%) като нестабилна бяла сол която се използва директно в следващият етап.

Разтвор на 4- хлоро- 6- флуоропиридо [3, 2- d] пиримидин (0. 20 g, 1. 1 mmol) и 3- бромонапин (0. 12 ml, 2. 18 mmol) в пропан- 2- ол (20 ml) съдържащ конц. HCl (1 капка), се нагрива при разбъркване в обратен поток за 15 мин, след това се охлажда, отлива се във вода и се екстрахира с EtOAc . Екстрактът се обработва и остатъкът се хроматографира върху силика гел, елуирайки се с EtOAc / петролеев етер (1: 2) за да даде след отстраняване на разтворителя при понижено налягане 4- (3- бромонапино)- 6- флуоропиридо [3, 2- d] пиримидин (0. 18 g, 52%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8. 82 (1H, s), 8. 65 (1H, brs), 8. 31 (1H, t, $J = 7. 4$ Hz), 8. 27 (1H, brs), 7. 77 (1H, dd, $J = 8. 9, 2. 2$ Hz), 7. 29 (2H, brs).

Пример 5

4- (3- Бромoанилино)- 6- хлоропиридо [3, 2- d] пиримидин

6- хлоро- 3- нитропиколинамид. Разтвор на 6- хлоро- 3- нитропиколинонитрил (1. 00 g, 5. 45 mmol) в 90% H_2SO_4 (15 ml) се нагрява при 70° C за 3. 5 часа и след това се отлива в ледено- студена вода. Сместа се екстрахира четирикратно с EtOAc и комбинираните екстракти се обработват за да дадат 6- хлоро- 3- нитропиколинамид (0. 80 g, 73%). ^1H NMR (DMSO) δ 8. 55 (1H, d, $J = 8. 5$ Hz), 8. 31, 8. 04 (1H, 1H, 2 brs), 7. 93 (1H, d, $J = 8. 5$ Hz).

6- хлоро- 3H- пиридо [3, 2- d] пиримидин- 4- он. Разтвор на 6- хлоро- 3- нитропиколинамид (0. 30 g, 1. 49 mmol) в EtOAc (30 ml) се хидрогенира при 60 psi върху 5% Pd- C (0. 10 g) за 20 мин. След отстраняване на катализатора чрез филтруване, разтворът се концентрира до изсушаване за да даде 3- амино- 6- хлоропиколинамид като жълто масло, което се използва директно в следващия етап. То се разтваря в триетилортоформиат (30 ml) и сместа се нагрява в обратен хладник за 18 часа. Добавя се петролеев етер (30 ml) към охладения разтвор и полученият в резултат преципитат на суров 6- хлоро- 3H- пиридо- [3, 2- d] пиримидин- 4- он (0. 27 g, 99%) се филтрува и изсушава във вакуумна сушилня.

4- (3- Бромoанилино)- 6- хлоропиридо [3, 2- d] пиримидин. Суспензия от горния квиназолон (0. 20 g, 1. 10 mmol) в $POCl_3$ нагрява на обратен хладник за 3 часа и след това се концентрира до изсушаване при понижено налягане. Остатъкът се разпределя между CH_2Cl_2 и разреден разтвор на $NaHCO_3$ и органичната част се обработва за да даде 4, 6- дихлоропиридо [3, 2- d]

пиримидин (0.16 g, 73%) като твърда сол, която се използва директно в следващият етап. Разтвор на суровият дихлоропирогонпиримидин (0.16 g, 0.80 mmol) и 3-бромоданилин (0.17 ml, 1.60 mmol) в пропан-2-ол (25 ml) съдържащ следи от конц. HCl се затопля до 50°C за 30 мин. Охладената смес се отлива върху наситен NaHCO₃ и се екстрахира с EtOAc и екстракта се обработва и хроматографира върху силика гел. Елуирането с EtOAc/петролеев етер (1:4) дава 3-бромоданилин, докато EtOAc/петролеев етер (1:1) дава 4-(3-бромоданилино)-6-хлоропирого [3, 2- d] пиримидин (0.17 g, 63%). ¹ H NMR (CDCl₃) δ 8.90 (1H, brs), 8.84 (1H, s), 8.30 (1H, dd, J = 2.1, 2.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.82-7.78 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32-7.29 (2H, m).

Пример 6

4-(3-Бромоданилино)-6-аминопирого [3, 2- d] пиримидин

Взаимодействие на 4-(3-бромоданилино)-6-флуоропирого [3, 2- d] пиримидин (0.12 g, 0.38 mmol) (описано в предишните експерименти) с наситен разтвор на амоняк в етанол във вакуумни колби при 100° C за 18 часа дава 6-амино-4-(3-бромоданилино) пирого [3, 4- d] пиримидин, (87 mg, 73%). ¹ H NMR (CDCl₃) δ 8.76 (1H, s), 8.23 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, dt, J₁ = 7.7 Hz, J₂ = 1.8 Hz), 7.28-7.22 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.90 (2H, brs).

Пример 7

4-(3-Бромоданилино)-6-метиламинопирого [3, 2- d] пиримидин

Взаимодействие на 4- (3- бромoанилино)- 6- флуоропиридо [3, 2- d] пиримидин (50 mg, 0. 16 mmol) (описано в предишен експеримент) с метиламин хидрохлорид (32 mg, 0. 47 mmol) и триетиламин (70 μ l, 0. 55 mmol) в етанол (10 ml) във вакуумни колби при 100°C за 18 часа дава 6- метиламино- 4- (3- бромoанилино)пиридо [3, 2- d] пиримидин (43 mg, 81%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8. 81 (1H, brs), 8. 61 (1H, s), 8. 19 (1H, t, $J = 1. 8$ Hz), 7. 86 (1H, d, $J = 9. 1$ Hz), 7. 83 (1H, dt, $J_a = 7. 7$ Hz, $J_b = 1. 8$ Hz), 7. 28 - 7. 21 (2H, m), 6. 92 (1H, d, $J = 9. 1$ Hz), 4. 97 (1H, q, $J = 5. 0$ Hz), 3. 13 (3H, d, $J = 5. 0$ Hz).

Пример 8

4- (3- Бромoанилино)- 6- диметиламинопиридо [3, 2- d] пиримидин

Смес от 4- (3- бромoанилино)- 6- флуоропиридо [3, 2- d] пиримидин (0. 15 g , 0. 47 mmol) (описана в предишен експеримент), диметиламин хидрохлорид (0. 11 g, 1. 41 mmol) и триетиламин (0. 23 ml, 1. 64 mmol) в EtOH (15 ml) се нагрява във вакуумни колби при 100°C за 18 часа. Разтворителят се отстранява при понижено налягане и остатъкa се разпределя между EtOAc и вода. Органичната част се обработва и остатъкa се хроматографира върху силика гел. Елуирането с EtOAc / петролеев етер (1: 1) дава първична фракция, докато EtOAc елуира 4- (3- бромoанилино)- 6- диметиламинопиридо [3, 2 - d] пиримидин 0. 14 g, 86%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8. 72 (1H, brs), 8. 56 (1H, s), 8. 17 (1H, t, $J = 1. 9$ Hz), 7. 85 (1H, d, $J = 9. 3$ Hz), 7. 77 (1H, dt, $J_a = 7. 7$ Hz, $J_b = 1. 9$ Hz), 7. 27 - 7. 18 (2H, m), 7. 08 (1H, d, $J = 9. 3$ Hz), 3. 21 (6H, s).

Пример 9

4- (3- Бромoанилино)- 6- метоксипиридо [3, 2- d] пиримидин

4- (3- Бромoанилино)- 6- флуоропиридо [3, 2- d] пиримидин (описан в предишен експеримент) (0. 11 g, 0. 34 mmol) се добавя към разтвор на NaOMe (изготвен чрез добавяне на метал Na (31 mg, 1. 38 mmol) към сух MeOH (15 ml). След нагряване във вакуумна колба при 90°C за 3 часа, разтворът се концентрира до изсушаване и остатъкa се разпределя между EtOAc и вода. Обработката на органичната част дава 4- (3- бромoфенил) amino- 6- метоксипиридо [3, 2- d] пиримидин (92 mg, 82%). ¹ H NMR (CDCl₃) δ 8. 73 (1H, s), 8. 66 (1H, brs), 8. 18 (1H, m), (1H, d, J = 8. 9 Hz), 7. 83 - 7. 80 (1H, m), 7. 30 - 7. 24 (2H, m), 7. 23 (1H, d, J = 8. 9Hz), 4. 12 (3H, s).

Пример 10

4- Анилинопиридо [4, 3- d] пиримидин

4- (N- t- бутоксикарбониламино) пиримидин Към смес от 4- аминопиридин (2 g, 21. 24 mmol), натриев хидроксид (3. 57 g, 63. 72 mmol), вода (10 ml), и 2- метил- 2- пропанол (4 ml) върху лег се добавя ди- t- бутил- дикарбонат (6. 95 g, 31. 87 mmol). Полученият в резултат двуфазен разтвор се разбърква при 25°C в продължение на 1 седмица, след това се добавя вода (20 ml). Разтворът се екстрахира с 1X CH₂ Cl₂ и 2X EtOAc. Органичният носител се изсушава (MgSO₄) и се концентрира при понижено налягане за да даде 4- (N- t- бутоксикарбониламино) пиридин (4. 08 g, 99%). ¹ H NMR (DMSO) δ 9. 84 (1H, s), 8. 35 (2H, d, J = 6 Hz), 7. 44 (2H, d, J = 7 Hz), 1. 49 (9H, s).

4 - (N- t- Бутоксикарбониламино) никотинова киселина

п- Бутил литий се добавя (2. 18 M, 24 ml, 52. 51 mmol) бавно към разтвор от 4- (N- t- бутоксикарбониламино) - пиридин (4. 08 g, 21 mmol) в THF (50 ml), разбърква се в азотна среда при - 78°C. След това разтворът се оставя да се затопли до 0°C, бърка се 3 часа, след това се охлажда отново до 78°C и се отлива в етер (100 ml), съдържащ сух лед. Разтворът се затопля до стайна температура с постоянно бъркане. Добавя се вода и сместа се неутрализира с оцетна киселина. Получената в резултат твърда маса се събира чрез вакуум филтрация и се изсушава във вакуумна сушилка за да даде 4- (N- t- бутоксикарбониламино) никотинова киселина (2. 72 g, 54%) като кафява сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 11. 75 (1H, brs), 8. 95 (1H, d, J = 6. 0 Hz), 8. 20 (1H, d, J = 6. 0 Hz), 1. 49 (9H, s).

4- Амино никотинова киселина. Смес от 4- (N- t-

бутоксикарбониламино) никотинова киселина (2. 72 g, 11. 4 mmol), TFA (10 ml) и CH₂ Cl₂ (20 ml) се разбърква при стайна температура за 12 часа. Летливите компоненти се отстраняват при понижено налягане и получената в резултат сурова 4- амино никотинова киселина се използва директно в следващата реакция.

3H- Пиридо [4, 3- d] пиримидин- 4- он. Пресна 4- амино никотинова киселина (2. 72 g, 11. 4 mmol) се нагрява във формамид (20 ml) до 170°C за 12 часа. Летливите компоненти се отгестилират при понижено налягане (0. 8 mmHg). Полученият твърд остатък след това се пречиства на колона от силика гел със средно високо налягане, елуираща с 10 % MeOH в CHCl₃, за да даде 3H- пиридо [4, 3- d] пиримидин - 4- он (780 mg, 47%) като белезнисаво

жълта сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 12.64 (1H, brs), 9.28 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.30 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 5.8$ Hz).

3Н-Пиридо [4, 3- d] пиримидин - 4- тион

Фосфорен пентасулфид (2.59 g, 5.83 mmol) се добавя към разтвор на 3Н- пиридо [4, 3- d] пиримидин - 4- он (780 mg, 5.3 mmol) в пиридин (5 ml). Сместа се подлага на кипене на обратен хладник в продължение на 5 часа. При охлаждане се формира преципитат и супернатанта се отделя. Твърдата утайка се суспендира във вода (20 ml) и след това се филтрира до получаване на 3Н- пиридо [4, 3- d] пиримидин - 4- тион (676 mg, 78%) като черна сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 14.53 (1H, brs), 9.65 (1H, s), 8.84 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 8.32 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

4- Метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 3Н- пиридо [4, 3- d] пиримидин- 4- тион (676 mg, 4.14 mmol), триетиламин (1.4 ml, 10.31 mmol), DMSO (4 ml) и йодометан (0.48 ml, 7.72 mmol) се бъркат в продължение на 12 часа в азотна среда при 25°C. Сместа се отлива във вода и се екстрахира с EtOAc. Органичните екстракти се изсушават (MgSO_4) и разтворителят се отстранява при понижено налягане за получаване на 4- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (1.15 g) като кафява сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9.52 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.95 (1H, d, $J = 6$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8$ Hz), 2.75 (1H, s).

4- Антипиридо [4, 3- d] пиримидин. Смес от 4- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (174 mg, 0.97 mmol) и анилин (186.2 mg, 1.99 mmol) в EtOH (2 ml) се нагряват на обратен хладник в атмосфера на азот в продължение на 12

часа. Охлаждането до 0°C формиро сол, която се филтрува за да даде 4-анилинопиридо- [4, 3- d] пиримидин (34. 5 mg, 16%). ¹ H NMR (DMSO) δ 10. 29 (1H, brs), 9. 86 (1H, d, J = 5. 8 Hz), 8. 72 (1H, s), 7. 85 (2H, d, J = 7. 5 Hz), 7. 66 (1H, d, J = 5. 5 Hz), 7. 45 (2H, t, J = 8. 0 Hz), 7. 23 (1H, t, J = 7. 3 Hz).

Пример 11

4- (3- Бромoанилино)пиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 4- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (176 mg, 0. 96 mmol), (виж предишни експерименти) и 3- бромoанилин (1 ml се загряват до 100°C за 2 часа. Твърдият преципитат се охлажда и се събира чрез акуум филтрация и след това се рекристализира от EtOH за да даде 4- (3- бромoанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (30 mg, 10%). ¹ H NMR (DMSO) δ 10. 33 (1H, s), 9. 86 (1H, s), 8. 84 (1H, d, J = 5. 8 Hz), 8. 79 (1H, s), 8. 22 (1H, s), 7. 89 (1H, d, J = 7. 2 Hz), 7. 69 (1H, d, J = 5. 8 Hz), 7. 40 (2H, dt, J_d = 8. 0 Hz, J_t = 1. 5 Hz).

Пример 12

4- (- Бромoанилино)- 7 - флуоропиридо [4, 3- d] пиримидин

3- Циано- 4, 6- гуаминопиридин [*W. J. Middleton, US Patent 2, 790, 806 (April 30, 1957), Du Pont; Chem. Abstr. 51: P14829 (1957)*, виж следващите експерименти] (15. 1 g, 0. 071 mole) се хидрогенира в THF/MeOH (200 ml, 2 : 1), съдържащ KOAc (7. 0 g, 0. 071 mole) и 5% Pd/C (4 g) при 55 p. s. i. и 20°C за 7 дни. Филтруване върху селит , промиване с THF/ MeOH и отстраняване

на разтворителя дава сол, която се разтваря в разредена HCl и вода. Регулирането на pH на разтвора до 10 (с конц. NaOH) с последващо охлаждане дава 3-циано-4,6-диаминопиримидин (6.58 g, 69%) като жълта сол, mp 197-198°C [Metzger, R.; Oberdorfer, J.; Schwager, C.; Thielecke, W.; Boldt, P. *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 946-953 record mp (benzene) 205°C]. Екстрахирането на остатъчния ликвор с EtOAc (4 x 200 ml) дава по-нататъшен продукт (2.12 g, 22%). ¹H NMR (DMSO) δ 7.91 (1H, s), 6.26, 6.24 (2H, 2H, brs), 5.63 (1H, s).

4,6-Диамино-3-пиримидилкарбоксамид. 3-Циано-4,6-диаминопиримидин (4.30 g, 0.032 mole) се добавят към 90% H₂SO₄ (125 ml), след това се разбъркват при 60-70°C за 3 часа. Полученият в резултат разтвор се добавя към студена конц. NaOH (40%) за да даде смес от 4,6-диамино-3-пиримидилкарбоксамид и неорганични соли. Аналитично чиста проба се получава чрез хроматография върху алуминий (10-50% MeOH/CHCl₃ за да даде бледо жълта сол. ¹H NMR (DMSO) δ 8.15 (1H, s), 6.91 (2H, brs), 7.7-6.3 (2H, brm), 5.78 (2H, brs), 5.56 (1H, s).

7-Амино-4-оксо-3H-пиримидо [4,3-d] пиримидин. Пресен 4,6-диамино-3-пиримидилкарбоксамид (9.2 g) се нагрява в пречистен (EtO, CH₃) (дистирана от Na, 60 ml) при 170°C за 1.5 d. След отстраняване на разтворителя, остатъка се разтваря в гореща 2M NaOH, филтрува се, неутрализира се (конц. HCl) и се охлажда за да даде 7-амино-4-оксо-3H-пиримидо [4,3-d] пиримидин (3.57 g, 69% от нитрила) във вид на светло кафява сол. ¹H NMR (DMSO) δ 11.79 (1H, s), 7.97 (1H, s), (2H, brs), 6.38 (1H, s).

7- Флуоро- 4- оксо- 3Н- пиридо [4, 3- d] пиримидин Разтвор на 7-амино- 4- оксо- 3Н- пиридо [4, 3- d] пиримидин (1. 00 g, 6. 17 mmol) 60% HBF_4 (25 ml) при 0°C се третира с твърд NaNO_2 (0. 85 g, 12. 3 mmol, добавян на порции в продължение на 2 часа) и след това се разбърква при 0°C за още 1 час и при 20°C за 30 мин. Получената в резултат смес се охлажда върху лед, неутрализира се с наситен воден Na_2CO_3 и се екстрахира с EtOAc (4 x 100 ml). Екстрактът се промива във вода, след това се филтрува през силика гел (EtOAc) за да даде 7- флуоро- 4- оксо- 3Н- пиридо [4, 3- d] пиримидин (0. 48 g, 47%) като кремообразна сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 12. 69 (1H, s), 8. 31 (1H, s).

4- (3- Бромoанилино) - 7 - флуоропиридо [4, 3- d] пиримидин.

Суспензия от 7- флуоро- 4- оксо- 3Н- пиридо [4, 3- d] пиримидин (0.23 g 1. 39 mmol) в POCl_3 (10 ml) се разбърква при кипене на обратен хладник за 3. 5 часа и след това се концентрира под вакуум. Полученото масло се охлажда върху лед, разрежда се с CH_2Cl_2 (100 ml), наситен воден Na_2CO_3 (40 ml) и лед, и се разбърква при 20°C за 2 часа. Екстрактът с CH_2Cl_2 (се отделя и водната част по- нататък се екстрахира с CH_2Cl_2 (2 x 100 ml), след което комбинираните екстракти се изсушават (Na_2SO_4) за да даде суров 4-хлоро- 7- флуоропиридо [4, 3- d] пиримидин. Добавят се 3- Бромoанилин (1. 26 g, 7. 35 mmole), 3- бромoанилин хидрохлорид (20 mg) и сух изопропанол (5 ml), след това полученият в резултат разтвор се концентрира под вакуум за отстраняване на CH_2Cl_2 и се разбърква при 20°C за 1 час. При добавяне на разреден NaHCO_3 и вода, продукта кристализира. Филтриране, промиване с вода и CH_2Cl_2 дава чист 4- (3- бромoанилино) - 7- флуоропиридо [4, 3- d] пиримидин (276 mg, 67%) като кремоподобна маса. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ

10.38 (1H, brs), 9.59 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.38 (3H, m).

Пример 13

7-Амино-4-анилинопиридо [4,3-d] пиримидин

4,6-Диамино-2-бромо-3-цианопиридин. HBr се барбутира за 2 часа в смес от малононитрил (16.3 g, 0.247 mol) и толуен (400 ml) при 0°C. Формира се светло жълт преципитат. След това реакционната смес се нагрява на 100°C за 2 часа, при подаване на повече газ. След охлаждане на стайна температура, жълтата сол се изолира чрез вакуумфилтрация, промива се с толуен и се изсушава на въздуха. Солта (25.96 g) се смесва с вода (500 ml), и pH на суспензията се довежда до 9-10 с NH₄ OH (конц. - 15 ml). След разбъркване на стайна температура за 1 час сместа се филтрува. Рекристализацията от EtOH води до получаване на жълта сол. След изсушаване на 60°C във вакуумна сушилка, се получава 4,6-диамино-2-бромо-3-цианопиридин (12.95 g, 49%). ¹ H NMR (DMSO) δ 6.67 (2H, brs), 6.55 (2H, brs), 5.59 (1H, s).

2,4-Диамино-5-цианопиридин ацетат. 4,6-Диамино-2-бромо-3-цианопиридин (12.77 g, 60 mmol) се хидрогенира в THF/ MeOH (240 ml, 2:1), съдържащ KOAc (5.9 g, 60 mmol) и 20 % Pd/ C (0.5 g) при 18 psi и 20°C за 4 часа. Сместа се филтрира и разтворителя се дестилира при понижено налягане за да даде сол, която се разбърква с THF (100 ml) при стайна температура за 20 мин. Сместа рефилтрира и филтратът се дестилира до изсушаване за да даде желанят продукт. След изсушаване във вакуумна

сушилка, 2, 4- диамино- 5- цианопиримидин ацетат (10.65 g, 92%) се събира като жълта сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7.90 (1H, s), 6.26 (4H, brs), 5.62 (1H, s), 1.90 (3H, s).

7- Амино- 4- тионо- 3H- пиридо [4, 3- d] пиримидин. Смес от 2, 4- диамино- 5- цианопиримидинев ацетат (0.199 g, 1.0 mmol), триетил ортоформат (1.95 ml) As_2O (1.95 ml) се нагрява на обратен хладник в присъствие на азот с разбъркване за 3 часа. Разтворителят след това се дистилюва и остатъка се разтваря в MeOH (10 ml) съдържащ NaOMe (0.18 g, 15 mmol). H₂S се барбутира през сместа за 5 мин, която се нагрява на обратен хладник за една нощ. След като разтворителят се дистилюва, остатъка се разтваря в гореща вода и се вари с активен въглен. След филтриране, филтрат се неутрализира с оцетна киселина на горещо за генериране на жълта сол. При охлаждане, солта се събира чрез филтруване и се изсушава във вакуумна сушилка за една нощ. 7- Амино- 4- тионо- 3H- пиридо [4, 3- d] пиримидина (84 mg, 51%) се изолира като светло жълта сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9.82 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.38 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.61 (2H, brs) 6.43 (1H, s).

7- Амино- 4- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин. Net_3 , 6 ml, 43 mmol) се добавят към разтвор на 7- амино- 4- тионо- 3H- пиридо [4, 3- d] пиримидин (0.77 g, 4.3 mmol) в DMSO (7 ml) при разбъркване в азотна среда при температура 25°C. След като двете фази биват разбъркани в продължение на 20 мин, се добавя MeI (0.26 ml, 4.2 mmol). След 2 часа реакционната смес се отлива при разбъркване в ледено студена вода.

Незабавно се образуват солите. След по-нататъшно охлаждане при 0°C, солта се събира чрез филтруване и се изсушава във вакуумна сушилня за да даде 7-амино-4-метилтиопиридо[4,3-d]пиримидин (0.564 g, 68%). ¹H NMR (DMSO) δ 8.98 (1H, s), 8.71 (1H, s), 6.94 (2H, brs), 6.49 (1H, s) 2.63 (3H, s).

7-Амино-4-анилинопиридо[4,3-d]пиримидин. Смес от 7-амино-4-метилтиопиридо[4,3-d]пиримидин (0.136 g, 0.7 mmol) и анилин (0.5 ml, 5.5 mmol) се нагряват на обратен хладник в азотна среда при 180°C за 2 часа. Реакционната смес се охлажда до 25 °C, когато преципитира. Сместа се събира чрез сукционна филтрация и рекристализира от изопропанол и се изсушава във вакуумна сушилня за една нощ. 7-Амино-4-анилинопиридо[4,3-d]пиримидин (84 mg, 51%) се изолира като светло жълта сол. ¹H NMR (DMSO) δ 9.82 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.38 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.61 (2H, brs) 6.43 (1H, s).

Пример 14

7-Амино-4-(3-хидроксианилино)пиридо[4,3-d]пиримидин

Смес от 7-амино-4-метилтиопиридо[4,3-d]пиримидин (299 mg, 1.56 mmol) и 3-аминофенол (1.60 g, 14.7 mmol) се разбъркват при 160°C за 15 мин. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (9% MeOH/CH₂Cl₂ за да даде 7-амино-4-(3-хидроксианилино)пиридо[4,3-d]пиримидин (108 mg, 18%) като бледо оранжева сол. ¹H NMR (DMSO) δ 9.69 (1H, brs), 9.44 (1H, brs), 9.33 (1H, s), 7.37 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.21

(1H, brd, $J = 7.4$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.59 (2H, brs), 6.53 (1H, ddd, $J = 7.9, 2.2, 0.8$ Hz), 6.43 (1H, s).

Пример 15

7-Амино-4-(3-метоксианилино)пуридо [4,3-d]пиримидин

Смес от 7-Амино-4-метилтиопуридо [4,3-d]пиримидин (266 mg, 1.18 mmol) (описана в предходен експеримент) и m-анизидин (1.00 ml, 8.90 mmol) се разбъркват в атмосфера на азот при 190° за 1.5 часа. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (5-7% EtOH/ EtOAc) за да даде 7-амино-4-(3-метоксианилино)пуридо [4,3-d]пиримидин (136 mg, 43%) като светло кафява сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9.78 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.50 (1H, brs), 7.44 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.28 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 6.61 (2H, brs), 6.45 (1H, s), 3.77 (3H, s).

Пример 16

7-Амино-4-(2-метоксианилино)пуридо [4,3-d]

Смес от 7-амино-4-(3-метоксианилино)пуридо [4,3-d]пиримидин (227 mg, 1.18 mmole) и o-анизидин (1.00 ml, 8.87 mmol) се разбърква в азотна среда при 180 °C за 2.5 часа. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (5% EtOH/ EtOAc) за да даде 7-амино-4-(2-метоксианилино)пуридо [4,3-d]пиримидин (147 mg, 47%) като жълта сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9.44 (1H, brs), 9.25 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz), 7.24 (1H, ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.5$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 6.98 (1H, dt, $J_s = 1.3$ Hz, $J_t = 7.5$ Hz), 6.52 (2H, brs), 6.41 (1H, s), 3.79 (3H, s).

Пример 17

7-Амино- 4- (3- аминоанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 7- амино- 4- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (307 mg, 1. 60 mmol) се разбърква при 200° C за 1. 5 часа и суровият продукт се суспендира в MeOH/ THF (4: 1, 250 ml) и се хидрогенира върху 5% Pd/ C (2 g) при 60 psi и 20° C за 24 часа. Разтворът се филтрува върху селит, промива се внимателно (горещ MeOH) и след това се адсорбира върху алуминий и се хроматографира на алуминий (4 - 8% EtOH/ CHCl₃ за да даде 7- амино- 4- (3- аминоанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (66mg, 16%) като зелена сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 9. 57 (1H, brs), 9. 30 (1H, s), 8. 33 (1H, s), 7. 04 (1H, t, J = 2. 0 Hz), 6. 99 (1H, t, J = 8. 0 Hz), 6. 88 (1H, brd, J = 8. 0 Hz), 6. 55 (2H, brs), 6. 40 (1H, s), 6. 34 (1H, dd, J = 7. 9, 1. 3 Hz), 5. 10 (2H, brs).

Пример 18

7- Амино - 4- (4- аминоанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин.

7- Амино- 4- (4- ацетамидоанилино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин. Смес от 7- амино- 4- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (138 mg, 0. 72 mole) и 4- аминоацетилинид (1. 50 g, 10. 0 mole) се разбъркват в азотна среда при 200°C за 1 час. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху алуминий (8 - 10 % MeOH/ CH₂ Cl₂ (за да даде 7- амино- 4- (4- ацетамидоанилино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин (110 mg, 52%) като бледо жълта сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 9. 94, 9. 79 (1H, 1H, 2 brs), 9. 31 (1H, s), 8. 34 (1. 34 (1H, s), 7. 69 (2H, d, J = 8. 9 Hz), 7. 57 (2H, d, J = 8. 9 Hz), 6. 57 (2H, brs), 6. 43 (1H, s), 2. 05 (3H, s).

7 - Амино- 4- (4- аминоанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин. Разтвор на 7 - амино- 4- (4- ацетаминиоанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (0.30 g, 1.02 mmole) във водна NaOH (2 M, 10 ml) и MeOH (10 ml) се разбъркват при 100 °C за 7 часа. полученият в резултат продукт се хроматографира върху алуминий (3- 4% EtOH/ CHCl₃, за да даде 7- амино- 4- (4- аминоанилино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин (86 mg, 33%) като органична сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 9.58 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.31 (2H d, J = 8.6 Hz), 6.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.48 (2H, brs), 6.39 (1H, s), 5.00 (2H, brs).

Пример 19

7- Амино- 4- (3- диметиламиноанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 7 - амино- 4- метилпиридо [4, 3- d] пиримидин (245 mg, 1.28 mmol) (описана в предишен експеримент) и N, N- диметил- 1, 3- фенилендиамин (1.60 g, 11.8 mmol) се разбъркват в азотна среда при 190° C за 1 час и полученият в резултат продукт се хроматографира (двукратно) върху алуминий (3% EtOH/ CHCl₃, за да даде 7- амино - 4- (3- диметиламиноанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (113 mg, 32%) като бледо жълта сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 9.66 (1H, brs), 9.33 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.22 (1H, brd, J = 7.8 Hz), 7.16 (2H, m), 6.57 (2H, brs), 6.51 (1H, ddd, J = 8.0, 2.3, 1.2 Hz), 6.42 (1H, s), 2.91 (6H, s).

Пример 20

7- Амино- 4- (4- диметиламино) пиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 7-амино-4-метилпиридо [4, 3- d] пиримидин (256 mg, 1.33 mmole) и N, N- диметиламин- 1, 4- фенилендиамин (1.95 g, 14.4 mmole) се разбъркват в азотна среда при 190°C за 20 мин. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху алуминий (3 - 7 % EtOH/ CHCl₃ за получаване на 7-амино-4-(4-диметиламиноанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (198 mg, 53%) като органична сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 9.65 (1H, brs), 9.27 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.51 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.51 (2H, brs), 6.39 (1H, s), 2.89 (6H, s).

Пример 21

7-Амино-4-(2-нитроанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 7-амино-4-метилпиридо [4, 3- d] пиримидин (220 mg, 1.15 mmole) и 2-нитроанилин (2.00 g, 14.5 mmole) се нагрява до 100 °C, след това се добавя излишък от суха газообразна HCl, към горещия разтвор при разбъркване и сместа се бърка при 120°C в продължение на 20 мин.

Полученият в резултат продукт се неутрализира с излишък от NaHCO₃, разтваря се в MeOH/ CHCl₃, , изсушава се върху силика гел и се хроматографира върху силика гел (2- 4% MeOH/ CHCl₃ за получаване на 7-амино-4-(2-нитроанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (108 mg, 33%) като жълто кафява сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 10.40 (1H, brs), 9.24 (1H, brs), 8.20 (1H, brs), 8.12 (1H, brs), 8.01 (2H, brs), 7.75 (1H, brs), 6.70 (2H, brs), 6.43 (1H, brs).

Пример 22

7-Амино-4-(3-нитроанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 7-амино-4-метилтиопуридо [4, 3- d] пуримидин (127 mg, 0.66 mmol) (описана в предишен експеримент) и 3-нитроанилин (1.70 g, 12.3 mmol) се бъркат в азотна среда в продължение на 1.5 часа при 200°C. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху алуминий (5-20% EtOH/ CHCl₃) за да даде 7-амино-4-(3-нитроанилино) пуридо [4, 3- d] пуримидин (81 mg, 39%) като кафява сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 10.17 (1H, brs), 9.37 (1H, s), 8.87 (1H, brs), 8.48 (1H, s), 8.33 (1H, brd, J = 7.5 Hz), 7.95 (1H, ddd, J = 8.2, 2.1, 1.0 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.70 (2H, brs), 6.47 (1H, s).

Пример 23

7-Амино-4-(3-флуороанилино) пуридо [4, 3- d] пуримидин

Смес от 7-амино-4-метилтиопуридо [4, 3- d] пуримидин (125 mg, 1.12 mmol) и 3-флуороанилин (1.16 g, 10.4 mmol) се бъркат при 160°C в продължение на 30 мин. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (6-7% MeOH/ CH₂ Cl₂) за да даде 7-амино-4-(3-флуороанилино) пуридо [4, 3- d] пуримидин (185 mg, 65%) като бяла сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 9.94 (1H, brs), 9.36 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.91 (1H, brd, J = 11.9 Hz), 7.63 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 15.7, 7.7 Hz), 6.93 (1H, dt, J_d = 8.5 Hz, J_t = 2.4 Hz), 6.68 (2H, brs), 6.38 (1H, s).

Пример 24

7-Амино-4-(3-хлороанилино) пуридо [4, 3- d] пуримидин

Смес от 7-амино-4-метилтиопуриго [4, 3- d] пуримидин (208 mg, 1.08 mmol) и 3-хлороанилин (1.21 g, 9.48 mmol) се бъркат в продължение на 20 мин при 150°C. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху алуминий (5-10% MeOH/ CH₂ Cl₂) за получаване на 7-амино-4-(3-хлороанилино) пуриго [4, 3- d] пуримидин (177 mg, 60%), като бяла сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 9.92 (1H, brs), 9.35 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.08 (1H, brs), 7.79 (1H, brd, J = 8.0 Hz), 7.40 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 6.68 (2H, brs), 6.46 (1H, s).

Пример 25

7-Амино-4-(3,4-дихлороанилино) пуриго [4, 3- d] пуримидин

Смес от 7-амино-4-метилтиопуриго [4, 3- d] пуримидин (247 mg, 1.29 mmol) и 3,4-дихлороанилин (1.50 g, 9.26 mmol) се бъркат при 165°C за 30 мин. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (7-8% MeOH/ CH₂ Cl₂) за получаване на 7-амино-4-(3,4-дихлороанилино) пуриго [4, 3- d] пуримидин (252 mg, 64%) като бего жълта сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 9.97 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.29 (1H, brs), 7.86 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.70 (2H, brs), 6.46 (1H, s).

Пример 26

7-Амино-4-(2-бромоанилино) [4, 3- d] пуримидин

Смес от 7-амино-4-метилтиопуриго [4, 3- d] пуримидин (198 mg, 1.03 mmol) (описана в предишен експеримент) и 2-бромоанилин (1.00 ml, 9.18

mmol) се разбърква в азотна среда при 180°C за 2.5 часа и полученият в резултат продукт се хроматографира върху алуминий (1% EtOH/ CHCl₃ за да даде 7-амино-4-(2-бромоанилино) пиридо [4,3-d] пиримидин (108 mg, 33%) като бледо жълта сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 9.91 (1H, brs), 9.27 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.50 (1H, m), (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.25 (1H, m), 6.59 (2H, brs), 6.42 (1H, s).

Пример 27

7-амино-4-(3-бромоанилино) пиридо [4,3-d] пиримидин

Смес от 7-амино-4-метилтиопиридо [4,3-d] пиримидин (167 mg, 0.87 mmol) (описана в предишен експеримент) и 3-бромоанилин (0.75 ml, 7.8 mmol) се бъркат в азотна среда в продължение на 2.5 часа при 190° и преципитата, който се получава при охлаждане рекристализира от Prⁱ OH. ¹ H NMR (DMSO) δ 9.91 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.68 (2H, brs), 6.45 (1H, s).

Пример 28

7-Амино-4-(4-бромоанилино) пиридо [4,3-d] пиримидин

Смес от 7-амино-4-метилтиопиридо [4,3-d] пиримидин (261 mg, 5.81 mmol) се бъркат в азотна среда при 200°C за 15 мин. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (10 - 15% EtOH/ EtOAc) за получаване на 7-амино-4-(4-бромоанилино) пиридо [4,3-d] пиримидин (200 mg, 46%) за получаване на бледо жълта сол. ¹ H NMR

(DMSO) δ 9.98 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.64 (2H, brs), 6.44 (1H, s).

Пример 29

7-амино-4-(3-йодоанилино)пиридо [4,3-d]пиримидин Смес от 7-амино-4-метилтиопиридо [4,3-d]пиримидин (72 mg, 0.37 mmol) и 3-йодоанилин (1.25 g, 5.71 mmol) се бърка в продължение на 30 мин при 160°C. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (5 - 7% MeOH/ CH₂ Cl₂) за получаване на 7-амино-4-(3-йодоанилино)пиридо [4,3-d]пиримидин (83 mg, 61%) като светло кафяви розетки. ¹H NMR (DMSO) δ 9.84 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.30 (1H, brs), 7.90 (1H, dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.66 (2H, brs), 6.46 (1H, s).

Пример 30

7-Амино-4-(2-трифлуорометиланилино)пиридо [4,3-d]пиримидин.

Смес от 7-амино-4-метилтиопиридо [4,3-d]пиримидин (300 mg, 1.56 mmol), 2-аминобензотрифлуорид хидрохлорид (2.00 g, 5.06 mmol) и 2-аминобензотрифлуорид (2.00 g, 12.4 mmol) се бъркат в продължение на 10 мин при 160°C. Полученият в резултат продукт се неутрализира с излишък от NaHCO₃, изсушава се върху силика гел и се хроматографира върху силика гел (6 - 7% MeOH/ CH₂ Cl₂) за получаване на 7-амино-4-(2-трифлуорометиланилино)пиридо [4,3-d]пиримидин (194 mg, 41%) като кремообразна сол, mp (MeOH/ CHCl₃/непроев етер) 126 - 130°C (dec.). ¹H NMR

(DMSO) δ 10.60 (1H, brs), 9.17 (1H, brs), 8.13 (1H, brs), 7.76, 7.69 (1H, m, m), 7.45 (2H, m), 6.66 (2H, brs), 6.36 (1H, s).

Пример 31

7-Амино-4-(3-трифлуорометиланилино)пиридо [4,3-d] пиримидин

Смес от 7-амино-4-метилтиопиридо [4,3-d] пиримидин (234 mg, 1.22 mmol) (описана в предишен експеримент) и 3-аминобензотрифлуорид (2.00 ml, 16.0 mmol) се бъркат в продължение на 2 часа в азотна среда при 190-200°C и полученият в резултат продукт след това се хроматографира върху силика гел (5 - 10% EtOH/ EtOAc), и след това върху алуминий (5 - 7 % EtOH/ CHCl₃) за получаване на 7-амино-4-(3-трифлуорометиланилино) пиридо [4,3-d] пиримидин (157 mg, 42%) като кремообразна сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 10.04 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.69 (2H, brs), 6.47 (1H, s).

Пример 32

7-Амино-4-(4-трифлуорометиланилино)пиридо [4,3-d] пиримидин

Смес от 7-амино-4-метилтиопиридо [4,3-d] пиримидин (390 mg, 2.03 mmol), 4-аминобензотрифлуорид хидрохлорид (0.40 g, 2.02 mmol) и 4-аминобензотрифлуорид (1.61 g, 10.0 mmol) се бърка при 180°C в продължение на 2 мин. Полученият в резултат продукт се неутрализира с излишък от NaHCO₃, разтворен в MeOH/ CHCl₃, изсушен върху алуминий и хроматографиран върху алуминий (4-7% MeOH/ CH₂ Cl₂) за получаване на

7-амино-4-(4-трифлуорометиланилино)пиридо [4, 3- d] пиримидин (390 mg, 63%) като кремоподобна сол. Аналитично чист материал е получен чрез понататъшно хроматографиране върху силика гел (5% MeOH/ CH₂ Cl₂) за получаване на бледо жълти кристали. ¹ H NMR (DMSO) δ 10. 09 (1H, brs), 9. 40 (1H, s), 8. 48 (1H, s), 8. 13 (2H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 74 (2H, d, J = 8. 7 Hz), 6. 72 (2H, brs), 6. 40 (1H, s).

Пример 33

4-(3-Бромоанилино)-7-метиламинопиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 7-флуоро-4-(3-бромоанилино)-пиридо [4, 3- d] пиримидин (74 mg, 0. 23 mmol), триетиламин (7 ml, 50 mmol) и метиламин хидрохлорид (3. 0 g, 44 mmol) в изопропанол (30 ml) поставени в стоманена бомба се бърка в продължение на 5 часа при 95°C (маслена баня). Получената в резултат смес се концентрира под вакуум, алкализира се с воден Na₂ CO₃, разрежда се с вода и се екстрахира с EtOAc (3 x 100 ml). Хроматографирането на този екстракт върху силика гел (3% MeOH/ CH₂ Cl₂) дава 4-(3-бромоанилино)-7-метиламинопиридо [4, 3- d] пиримидин (50 mg, 65%) като бледо жълта сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 9. 93 (1H, brs), 9. 37 (1H, s), 8. 47 (1H, s), 8. 18 (1H, s), 7. 84 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 34 (1H, t, J = 7. 9 Hz), 7. 30 (1H, brd, J = 8. 1 Hz), 7. 19 (1H, q, J = 4. 7 Hz), 6. 35 (1H, s), 2. 85 (3H, d, J = 4. 8 Hz).

Пример 34

4-(3-Бромоанилино)-7-диметиламинопиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 7-флуоро-4-(3-бромоанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (101 mg, 0.32 mmol), триетиламин (4.4 ml, 32 mmole) и диетиламин хидрохлорид (2.58 g, 32 mmol) в изопропанол (30 ml) поставени в стоманена бомба се бърка при 100°C (маслена баня) за 4 часа. Полученият в резултат разтвор се концентрира под вакуум, алкализира се с воден Na_2CO_3 и се разрежда с вода за да даде сол. Филтрирането и рекристализирането от $\text{MeOH} / \text{CHCl}_3$ дава 7-диметиламино-4-(3-бромоанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (102 mg, 94%) като бледо жълта сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9.93 (1H, brs), 9.42 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.30 (1H, td, $J = 7.8$ Hz), 6.53 (1H, s), 3.16 (6H, s).

Пример 35

4-[N-(3-Бромофенил)-N-метиламино]-7-метиламино-пиридо [4, 3- d] пиримидин.

Смес от 7-флуоро-4-(3-бромоанилино)-пиридо [4, 3- d] пиримидин (100 mg, 0.31 mmole), триетиламин (4.4 ml, 32 mmole) и метиламин хидрохлорид (2.12 g, 32 mmole) в изопропанол (30 ml), поставени в стоманена бомба се бърка при 100°C (маслена баня) в продължение на 5 часа. Получената в резултат смес се концентрира под вакуум, алкализира се с воден Na_2CO_3 , разрежда се с вода и се екстрахира с EtOAc (3 x 100 ml). Хроматографирането на този екстракт върху силика гел (1-2% $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$), дава 4-[N-(3-бромофенил)-N-метиламино]-7-метиламинопиридо [4, 3- d] пиримидин (23 mg, 21%) като бледо жълта сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8.14 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.30 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (1H, ddd, $J = 7.9, 1.8, 0.8$ Hz), 7.03 (1H, brq, $J = 4.9$ Hz), 7.01 (1H,

t, $J = 1.9$ Hz), 6.82 (1H, ddd, $J = 7.8, 1.8, 0.9$ Hz), 6.25 (1H, s), 3.40 (3H, s), 2.73 (3H, d, $J = 4.9$ Hz).

Пример 36

7-Ацетиламино-4-(3-бромоанилино)пиридо[4,3-d]пиримидин

Смес от 7-амино-4-(3-бромоанилино)-пиридо[4,3-d]пиримидин (0.154 g, 0.49 mmol), оцетен анхидрид (0.14 ml, 1.5 mmol), триетиламин (0.14 ml, 1.0 mmol) и каталитично количество от 4-(N,N-диметиламино)пиридин се бъркат в азотна среда при стайна температура в продължение на 18 часа. Реакцията след това се прекъсва чрез добавяне на ледено студена вода. Тъмният преципитат се събира чрез Бюхнерова филтрация и се пречиства с препаративна tlc ($R_f = 0.25$, 7% MeOH/ CHCl_3). Рекристализацията от EtOH дава 7-ацетиламино-4-(3-бромоанилино)пиридо[4,3-d]-пиримидин (13.5 mg, 7.7%). $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 10.92 (1H, s), 10.22 (1H, s), 9.64 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 7.7$ Hz) 7.41 - 7.34 (3H, m), 2.16 (3H, s).

Пример 37

4-(3-Бромоанилино)-7-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин

Смес от 7-флуоро-4-(3-бромоанилино)-пиридо[4,3-d]пиримидин (100 mg, 0.31 mmol) в 1 M натриев метоксид - метанол (30 ml) се бърка при нагряване в обратен хладник в продължение на 42 часа. Получената в резултат смес се концентрира при понижено налягане, разрежда се с вода и се неутрализира с разредена HCl за да даде 7-метокси-4-(3-бромо-анилино)

пируго [4, 3- d] пиримидин (92 mg, 89%) във вид на бяла сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 10.22 (1H, brs), 9.57 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.86 (1H, brd, $J = 7.9$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.9$, 1.5 Hz), 6.96 (1H, s), 4.00 (3H, s).

Пример 38

4- Бензиламинопируго [4, 3- d] пиримидин

4- Метилтиопируго [4, 3- d] пиримидин (160 mg, 0.902 mmol), и бензиламин (106.3 mg, 0.992 mmol) в EtOH (2ml) се нагряват при 80°C за 12 часа и след това разтворителят се отстранява при понижено налягане. Получената в резултат сол се суспендира в CH_2Cl_2), филтрира се и получената в резултат сол се пречиства чрез препаративна tlc върху силика гел и се елуира с 5% MeOH в CHCl_3 . Отстраняването на разтворителя при понижено налягане води до получаване на 4- бензиламинопируго [4, 3- d] пиримидин (36 mg, 17%). $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9.60 (1H, s), 9.37 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 8.72 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 8.57 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.33 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.81 (2H, d, $J = 5.8$ Hz).

Пример 39

4 - ([R] - 1- Фенилетиламино) пируго [4, 3- d] пиримидин

Към смес от 4- метилтиопируго [4, 3- d] пиримидин (85 mg, 0.48 mmol) и EtOH (2.5 ml) се добавя на капки R - метилтилбенин (0.13 ml, 1.0 mmol). получената в резултат смес се нагрява на обратен хладник при 80°C в

продължение на 20 часа. Разтворителят се отстранява при понижено налягане за да даде масло, което кристализира от MeOH за да даде 4- ([R] - 1 - фенилетиламино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (41.6 mg, 35%), mp 138- 138.5°C. ¹ H NMR (DMSO) δ 9.77 (1H, d, J = 0.7 Hz), 9.00 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.73 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.54 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J = 5.8, 0.5 Hz), 7.45 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.33 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.23 (1H, tt, J = 7.5, 1.2 Hz), 5.63 (1H, p, J = 7.2 Hz), 1.61 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Пример 40

7- Амино- 4- бензиламинопиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 2, 4 - гуамино, 5- цианопиридиниев ацетат (8.78 g, 45 mmol), мравчена киселина (10.66 g, 0.204 mol) и бензиламен (45 ml, 0.41 mol) се нагрява при 200° C в азотна среда в продължение на 2 часа. При охлаждане, се втвърдява. Добавя се вода (500 ml) и сместа твърда смола/ вода се бърка за 20 мин при 0°C. Течността се отдекантира. Солта се промива с вода и след това рекристализира от изопропанол (25 ml). След изсушаване във вакуумна сушилня за една нощ, 7- амино- 2- бензиламинопиридо [4, 3- d] пиримидин (8.29 g, 73%) се получава във вид на светло жълта сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 9.10 (1H, s), 8.85 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.21 - 7.36 (5H, m), 6.46 (2H, brs), 6.35 (1H, s), 4.74 (2H, d, J = 6.0 Hz).

Пример 41

7- Амино- 4- ([R] - 1- фенилетиламино) пиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от [R]- 1 - фенилетиламин (0. 072 ml, 0. 55 mmol) и 7- амино- 4- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (97 mg, 0. 5 mmol) (описани в предишен експеримент) се нагряват при 180°C в азотна среда в продължение на 1. 5 часа. Реакцията след това се охлажда до стайна температура, при което се получава преципитат. Сместа се добавя към вода и CHCl_3 , обработва се с ултразвук и се филтрира. Фазите се разделят и водната фаза се екстрахира с CHCl_3 . Комбинираните екстракти се промиват с вода, разреден разтвор на сол и се изсушават (MgSO_4). Разтворителят се отстранява при понижено налягане и остатъкът се пречиства с помощта на препаративна tlc (5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) и рекристализация от CHCl_3 за получаване на 7- амино- 4- ([R]- 1 - фенилетиламино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (14. 5 mg, 11%), mp 231. 8 - 232. 1°C. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9. 23 (1H, s), 8. 50 (1H, d, $J = 8. 0$ Hz), 8. 19 (1H, s), 7. 41 (2H, d, $J = 7. 0$ Hz), 7. 31 (2H, t, $J = 8. 0$ Hz), 7. 21 (1H, tt, $J = 7. 4, 1. 2$ Hz), 6. 45 (2H, s), 6. 33 (1H, s), 5. 56 (1H, p, $J = 7. 2$ Hz), 1. 55 (3H, d, $J = 7. 0$ Hz).

Пример 42

7- Амино- 4- (2 - аминобензиламино) пиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 7- амино- 4- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (1. 36 mg, 0. 71 mmol) (описана в предишен експеримент) и 2- аминобензиламин (. 70 g, 13. 8 mmol) в изопропанол (5 ml) се бърка при нагряване на обратен хладник за 1 час и полученият в резултат продукт след това се хроматографира върху силика гел (7 - 20% EtOH/EtOAc) и алуминий (6 - 10% $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$ за получаване на 7 - амино - 4 - (2- аминобензиламино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (89 mg, 47 %) като бяла сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9. 08 (1H, s), 8. 68 (1H, t,

$J = 5.8 \text{ Hz}$), 8.26 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 6.96 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.63 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 6.51 (1H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 6.46 (2H, brs), 6.35 (1H, s), 5.20 (2H, brs), 4.56 (2H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$).

Пример 43

7 - Амино - 4 - (3 - диметиламинобензиламино) пиридо [4, 3 - d] -
пиримидин

Смес от 7-амино-4-метилпиридо [4, 3 - d] пиримидин (236 mg, 1.23 mmol) (описан в предишни експерименти) и 3-диметиламино-бензиламин (1.36 g, 9.07 mmol) в изопропанол (5 ml) се бъркат в азотна среда при нагряване в обратен хладник в продължение на 1 час и полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (10 - 15% EtOH/ EtOAc), след това върху алуминий (1% EtOH/ CHCl₃ за получаване на 7 - амино - 4 - (3 - диметиламинобензиламино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин (145 mg, 40 %) като бяла сол. NMR (DMSO) δ (1H, s), 8.79 (1H, t, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 8.26 (1H, s), 7.11 (1H, dd, $J = 8.0, 7.7 \text{ Hz}$), 6.73 (1H, brs), 6.63 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J = 8.1, 2.2 \text{ Hz}$), 6.44 (2H, brs), 6.35 (1H, s), 4.67 (2H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 2.86 (6H, s).

Пример 44

7 - Амино - 4 - (3- нитробензиламино) пиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 7 - амино- 4 - метилпиридо [4, 3- d] пиримидин (228 mg, 1.19 mmol) (описана в предишен експеримент) и 3- нитробензиламин (0.81 g, 5.33 mmol) се бъркат в азотна среда при 150 - 160°C за 1.5 часа и

полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (5 - 10% EtOH/ EtOAc) за получаване на 7 - amino - 4 - (3 - нитробензиламино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (151 mg, 43 %) като жълта сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9. 11 (1H, s), 8. 98 (1H, t, $J = 5. 5$ Hz), 8. 26 (1H, s), 8. 22 (1H, brs), 8. 12 (1H, dd, $J = 8. 0, 1. 8$ Hz), 7. 83 (1H, d, $J = 7. 7$ Hz), 7. 63 (1H, t, $J = 7. 9$ Hz), 6. 50 (2H, brs), 6. 38 (1H, s), 4. 85 (2H, d, $J = 5. 8$ Hz).

Пример 45

7 - Амино - 4 - (3 - метоксибензиламино) пиридо [4, 3 - d] пиридо

Смес от 7 - amino - 4 - метилтиопиридо [4, 3 - d] пиримидин (136 mg, 0. 71 mmol) (описана в предишен експеримент) и 3- метоксибензиламин (1. 37 g, 10, 0 mmol) в изопропанол (3 ml) се бъркат в азотна среда при азряване в обратен хладник в продължение на 3 часа. Изпаряването на разтворителя и хроматографирането върху силика гел дава 7 - amino - 4 - (3 - метоксибензиламино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин (153 mg, 77%) като бяла сол $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9. 11 (1H, s), 7. 24 (1H, dt, $J_d = 0. 8$ Hz, $J_t = 8. 1$ Hz), 6. 92 (2H, m), 6. 81 (1H, dt, $J_d = 8. 2$ Hz, $J_t = 1. 2$ Hz), 6. 46 (2H, brs), 6. 37 (1H, s), 4. 71 (2H, d, $J = 5. 8$ Hz), 3. 73 (3H, s).

Пример 46

7 - Амино - 4 - (4 - хлоробензиламино) пиридо [4, 3- d] пиримидин мезилат

Свободните бази (56 mg, 0. 20 mmol) (получени от 2, 4 - диамино, 5- цианопиридиниев ацетат, мравчена киселина и 4- хлоробензиламин при 200°C както е описано в предходен експеримент, преципитира от разтвор на

ацетон с метансулфонова киселина (105 μ l, 0.23 mmol) за получаване на полимезилатна сол¹ $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 10.59 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 9.24 (1H, s), 8.69 (1H, s), 7.42 (4H, s), 6.42 (1H, s), 5.8 (~6H, vbrs), 4.89 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 2.41 (~7.5H, s).

Пример 47

7-Амино-4-(2-бромобензиламино)пиридо [4,3-d] пиримидин

Смес от 7-амино-4-метилтиопиридо [4,3-d] пиримидин (225 mg, 1.17 mmol) (описана в предходен експеримент) и 2-бромобензиламин (0.84 g, 4.52 mmol) се бъркат в азотна среда при 140 °C за 1 час и полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (1-5% EtOH/ EtOAc) за получаване на 7-амино-4-(2-бромобензиламино)пири [4,3-d] пиримидин (175 mg, 45%) като светло кафява сол¹ $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9.16 (1H, s), 8.85 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 8.24 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 7.7, 7.1$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 7.7, 2.4$ Hz), 7.21 (1H, ddd, $J = 7.8, 6.9, 2.4$ Hz), 6.50 (2H, d, $J = 5.7$ Hz).

Пример 48

7-Амино-4-(3-бромобензиламино)пиридо [4,3-d] пиримидин

Смес от 7-амино-4-метилтиопиридо [4,3-d] пиримидин (228 mg, 1.19 mmol) (описан в предходен експеримент) и 3-бромобензиламин (0.84 g, 4.52 mmol) се бъркат в азотна среда в продължение на 1 час и при 140°C. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (2-10% EtOH/ EtOAc) за получаване на 7-амино-4-[(3-бромофенил)]

метиламино] пиридо [4, 3- d] пиримидин (203 mg, 52%) като светло кафява сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9.0 (1H, s), 8.86 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 8.26 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 6.48 (2H, s), 6.37 (1H, s), 4.73 (2H, d, $J = 5.8$ Hz).

Пример 49

7 - Амино - 4 - (4 - бромобензиламина) пиридо [4, 3 - d] пиримидин

Смес от 7 - амино - 4 - метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (234 mg, 1.22 mmol) (описана в предходен експеримент) и 4 - бромобензиламин (0.84 g, 4.52 mmol) се бъркат в азотна среда при 140°C за 1 час и полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (10 % EtOH/ EtOAc) за получаване на 7 - амино - 4 - (4 - бромобензиламино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (192 mg, 48% като кремоподобна сол $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9.09 (1H, s), 8.87 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 8.25 (1H, s), 7.51 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.46 (2H, brs), 6.37 (1H, s), 4.70 (2H, d, $J = 5.8$ Hz).

Пример 50

7 - Амино - 4 - (2 - трифлуорометилбензиламино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин

Смес от 7 - амино - 4 - метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (225 mg, 1.17 mmol) и 2 - (трифлуорометил) бензиламин (0.90 ml, 6.42 mmol) се бъркат в азотна среда при 150°C за 1 час. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (5% EtOH/ EtOAc) за получаване на 7 -

амино - 4- (2- трифлуорометилбензил) аминопуридо [4, 3- d] пуримидин (0. 22 g, 59%) като бяла сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9. 16 (1H, s), 8. 88 (1H, T, J = 5. 7 Hz), 8. 23 (1H, s), 7. 75 (1H, d, J = 7. 7 Hz), 7. 62 (1H, t, J = 7. 5 Hz), 7. 50 (1H, d, J = 7. 4 Hz), 7. 47 (1H, t, J = 7. 6 Hz), 6. 51 (2H, brs), 6. 36 (1H, s), 4. 92 (2H, d, J = 5. 5 Hz).

Пример 51

7 - Амино - 4 - (3- трифлуорометилбензиламино) пуридо [4, 3 - d] пуримидин

Смес от 7 - амино- 4 - метилтиопуридо [4, 3- d] пуримидин (225 mg, 1. 17 mmol) и 3- (3- флуорометил) бензиламин (0. 63 ml, 4. 40 mmole) се бъркат в азотна среда при 140°C за 1 час. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (3 - 5 % EtOH/ EtOAc) за получаване на 7 - амино - 4 - [(3- трифлуорометилфенил) метиламино] пуридо [4, 3- d] пуримидин (0. 24 g, 63%) като светло кафява сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9. 10 (1H, s), 8. 92 (1H, t, J = 5. 7 Hz), 8. 26 (1H, s), 7. 71 (1H, s), 7. 66 (1H, d, J = 7. 4 Hz), 7. 62 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 57 (1H, t, J = 7. 6 Hz), 6. 49 (2H, brs), 6. 38 (1H, s), 4. 82 (2H, d, J = 5. 8 Hz).

Пример 52

7 - Амино - 4 - (4- трифлуорометилбензиламино) пуридо [4, 3- d] пуримидин

Смес от 7 - амино - 4 - метилтиопуридо [4, 3 - d] пуримидин (225 mg, 1. 17 mmol) и 4 - (трифлуорометил) бензиламин (0. 63 ml, 4. 42 mmol) се

бъркат при 140°C в азотна среда в продължение на 1 час. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху алуминий (5 - 19 % EtOH/ CHCl₃, след това върху силика гел (2 - 10% EtOH/ EtOAc) за получаване на 7 - амино - 4 - [(4- трифлуорометилфенил) метиламино] пиридо [4, 3- d] пиримидин (0.21 g, 56%) като светло кафява сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 9.12 (1H, s), 8.94 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.24 (1H, s), 7.69 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.48 (2H, brs), 6.38 (1H, s), 4.82 (2H, d, J = 5.8 Hz).

Пример 53

7- Амино - 4 - (тиен - 2 - илметиламино) [4, 3- d] пиримидин димезилат

Съединението се получава от 2, 4- диамино, 5- цианопиридинев ацетат (190 mg, 0.98 mmol), мравчена киселина (0.23 g, 4.4 mmol) и тиенилметиламин (1.07 ml, 10 mmol) както е описано в предходен експеримент. Суровият продукт се превръща в димезилатна сол по начин, описан по-рано и рекристализира от Pr¹ OH, за да се получи 7 - амино - 4 - (тиен- 2- илметиламено) пиридо [4, 3- d] пиримидин димезилат с добив 19%. ¹H NMR (DMSO) δ 10.67 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.21 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 5.1, 1.2 Hz) 7.16 (1H, dd, J = 3.4, 0.7 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 4.8, 3.4 Hz), 6.42 (1H, s), 5.06 (2H, d, J = 5.7 Hz), 2.41 (6H, s).

Пример 54

7- Ацетиламино - 4- бензиламинопиридо [4, 3- d] пиримидин

7 - Ацетиламино-4 - метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин. Ацетил хлорид (0.70 ml, 9.84 mmol) се добавят към разтвор на 7 - амино - 4 - метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (0.20 g, 1.04 mmol) (описан в предходен експеримент) и Et₃N (1.51 ml, 10.8 mmol) в THF при 0° C и след това сместа се бърка при 20° C в продължение на 4 часа. Добавя се вода (50 ml), след това разтворът се екстрахира с EtOAc (3 x 50 ml). Изпаряването и хроматографирането върху алуминий (1% EtOH/CHCl₃) води до получаване на 7 - ацетиламино-4 - метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (0.12 g, 49%) като жълта сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 11.05 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.38 (1H, s), 2.71 (3H, s), 2.18 (3H, s).

7 - Ацетиламино - 4 - бензиламинопиридо [4, 3- d] пиримидин. Смес на 7 - ацетиламино - 4 - метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (0.40 g, 1.71 mmol) и бензиламин (9.0 ml, 9.15 mmol) се бърка в азотна среда при 140° C в продължение на 1 час и полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (EtOAc) за получаване на 7 - ацетиламино - [4, 3- d] пиримидин (0.31 g, 62%) като бяла сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 10.79 (1H, s), 9.42 (1H, s), 9.23 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.39 (1H, dt = 6.9 Hz, J_d = 6.9 Hz, J_t = 1.7 Hz), 7.34 (1H, tt, J = 7.3, 1.7 Hz), 7.25 (1H, tt, J = 7.1, 1.7 Hz), 4.80 (2H, d, J = 5.8 Hz), 2.15 (3H, s).

Пример 55

4 - Аминопиридо [3, 4 - d] пиримидин

4 - Карбоксамидоникотинова киселина. 3, 4 - пиримидин дикарбоксилов анхидрид (8.3 g, 55.6 mmol) се добавят към конц. NH₄ OH

(12 ml) в H_2O (60 ml) и се бъркат при 0°C наг 5 мин. При добавянето се формира пастата, която се бърка в продължение на 1 час при стайна температура. Бялата паста се оросява с азот в продължение на 30 мин и се разрежда с вода (10 ml) за формиране на бистър разтвор. След това през разтвора се барбутира SO_2 , редуцирайки неговото pH до 2. При охлаждане получената сол се филтрира, изплаква се с вода и изсушава на сушилня за получаване на 4- карбоксамидоникотинова киселина (7 g, 76%) като бяла сол.

^1H NMR (DMSO) δ 8.93 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.08 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

Изоквинолинов имид. 4 - Карбоксамидоникотинова киселина (280 mg, 1.68 mmol) се нагрява до 200°C за 5 часа до получаване на изоквинолинов имид (177.2 mg, 71%) като бяла сол. ^1H NMR (DMSO) δ 11.68 (1H, s), 9.12 - 9.03 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

3- Амино изоникотинова киселина. Към 10 % KOH (30 ml) върху лед се добавя бром (1.71 g). Полученият в резултат разтвор се добавя към дребнозърнест изоквинолинов имид (1.46 g, 9.86 mmol). При добавянето сместа започва да се разпенва. Когато цялата сол се разтвори, се добавя водна KOH (15%, 7ml) и сместа се нагрява до 80°C , след което се охлажда. Сместа се неутрализира със SO_2 и се охлажда до 0°C до получаване на преципитати. Солта се събира чрез сукционна филтрация и се промива с H_2O и се изсушава във вакуумна сушилня за получаване на 3 - амино изоникотинова киселина (485 mg, 36%) като бяла сол. ^1H NMR (DMSO) δ 9.5 - 8.8 (2H, brs), 8.20 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 5$ Hz).

3H - Пиридо [3, 4 - d] пиримид - 4 - он. Смес от 3 - амино изоникотинова киселина (485 mg, 3.51 mmol) във формамид (3 ml) се нагрява до 160°C за 12 часа. При охлаждане получената сол се филтрува, промива се с вода и се изсушава във вакуумна сушилня за получаване на 3H-пиридо [3, 4- d] пиримид- 4- он (373 mg, 72%). ¹ H NMR (DMSO) δ 12.60 (1H, brs), 9.06 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.23 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.1 Hz).

4 - Тиопиридо [3, 4 - d] пиримидин . Фосфорен пентасулфид (1.25 g, 2.74 mmol) се добавя към разтвор на 3H - пиридо [3, 4 - d] пиримид- 4 - он (366 mg, 2.49 mmol) в пиридин (4 ml). Сместа се нагрява на обратен хладник за 4 часа в среда на азот. Получената черна смола се разтваря във вода и се формира солта. Солта се филтрува и промива с вода и изсушава във вакуумна сушилня за получаване на 4 - тиопиридо [3, 4- d] пиримидин (369.8 mg, 91%) като жълта сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 14.48 (1H, brs), 9.13 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.29 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.4 Hz).

4- Метилтиопиридо [3, 4 - d] пиримидин . Смес от 4 - тиопиридо [3, 4- d] пиримидин (369.8 mg, 2.26 mmol); триетиламин (0.6 ml, 4.5 mmol), DMSO (2 ml) и йодометан (0.24 ml, 3.96 mmol) се бъркат в азотна среда при 25°C в продължение на 12 часа. Сместа се прелива във вода и получената в резултат сол се филтрува и изсушава във вакуумна сушилня за получаване на 4 - метилтиопиридо [3, 4- d] пиримидин (222 mg, 55%) като кафява сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 9.51 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8 Hz).

4 - Анилинопиридо [3, 4- d] пиримидин . Смес от 4- метилтиопиридо [3, 4- d] пиримидин (75 mg, 0.42 mmol) и анилин (1 ml) се нагряват до 100°C в азотна среда в продължение на 2 часа. Реакционната смес след това се хроматографира върху силика гел с помощта на MPLC и се елуира с градиентна система (CHCl₃ до 5% MeOH в CHCl₃). Фракциите се концентрират при редуцирано налягане и получената в резултат сол рекристализира от Et₂ O за получаване на 4 - анилинопиридо [3, 4- d] пиримидин (21.2 mg, 23%) като жълта сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 10.09 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.4 Hz).

Пример 56

4 - (3 - Бромoанилино) пиридо [3, 4- d] пиримидин

Смес от 4 - метилтиопиридо [3, 4- d] пиримидин (0.75 mg, 0.42 mmol) (виж предходен експеримент), и 3- бромoанилин (1 ml) се нагрява до 100°C в азотна среда в продължение на 2 часа. Реакционната смес след това се хроматографира върху силика с помощта на MPLC и се елуира с градиентна система (CHCl₃ до 5% MeOH в CHCl₃). Фракциите се концентрират при понижено налягане и получената сол рекристализира от Et₂ O за получаване на 4 - (3- бромoанилино) пиридо [3, 4- d] пиримидин (66 mg, 52.7%) като светло кафява сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 10.15 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.44 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.25 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.45 - 7.37 (2H, m).

Пример 57

4 - (3- Бромoанилино) - 6 - флуоропиридо [3, 4- d] пиримидин

5 - [N (tert - Бутоксикарбонил) амино] - 2 - флуоропиридин. 5 - Амино -

2 - флуоропиридин се получава чрез хидрогениране (Pd/C) от 2 - флуоро- 5- нитропиридин (получен от 2- хлоро- 5 - итропиридин чрез взаимодействие на KF в MeCN с Ph₃ Pbr [J. H. Clark and D. J. Macquarrie, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 111 - 114]. Взаимодействието на суровия амин с t - Вос анхидрид дава 5 - [N- (tert- бутоксикарбонил) амино] - 2 - флуоропиридин. ¹ H NMR (CDCl₃, δ 8.07 (1H, s), 8.05 (1H, m), 6.89 (1H, dd, J = 9.2, 3.3 Hz), 6.66 (1H, m), 1.52 (9H, s).

5 - [N - (tert - Бутоксикарбонил) амино] - 2 - флуоропиридин - 4 -

карбоксилна киселина. Взаимодействие на 5 - [N- (tert-бутоксикарбонил) амино] - 2 - флуоропиридин (5.3 g, 25 mmol) последователно с n- BuLi и CO₂ както е описано в следващия по- долу пример дава 5 - [N - (tert- бутоксикарбонил) амино] - 2- флуоропиридин - 4 - карбоксилна киселина (1.60 g, 25%). ¹ H NMR (DMSO) δ 9.83 (1H, brs) 8.84 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 2.9 Hz), 1.47 (9H, s)=

5 - Амино - 2- флуоропиридин - 4- карбоксилна киселина.

Взаимодействие на 5- [N - (tert-бутоксикарбонил) амино] - 2- флуоропиридин - 4- карбоксилна киселина (1.0 g, 3.9 mmol) с TFA както е описано по- горе дава 5 - амино - 2- флуоропиридин - 4 - карбоксилна киселина (0.46 g, 74%). ¹ H NMR (DMSO) δ 7.85 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.5 Hz).

6 - Флуоро - 3Н - пуриго [3, 4- d] пуримидин - 4 - он. Взаимодействие на 5 - амино - 2 - флуоропурин - 4 - карбоксилна киселина с формамид при 140° както по-горе дава 6 - флуоро - 3Н - пуриго [3, 4- d] пуримидин - 4 - он (~ 20%). ^1H NMR (DMSO) δ 12.48 (1H, m), 8.74 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J = 3$ Hz).

4 - (3 - Броманилино) - 6 - флуоропуриго [3, 4 - d] пуримидин.

Взаимодействие на 6 - флуоро - 3Н - пуриго [3, 4- d] пуримидин - 4 - он (0.60 g, 3.6 mmol) с POCl_3 , последвано от взаимодействие на пресно 4,6 - дихало съединение с 3 - броманилин дава 4 - (3 - броманилино) - 6 - флуоропуриго [3, 4 - d] пуримидин (0.73 g, 63%). ^1H NMR (DMSO) δ 10.09 (1H, brs), 8.96 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.25 (2H, m), 7.90 (1H, brd, $J = 6.5$ Hz), 7.44 - 7.34 (2H, m).

Пример 58

4 - (3 - Броманилино) - 6 - хлоропуриго [3, 4 - d] пуримидин

5 - [N - (tert - буюксикарбонил) аино] - 2 - хлоропуридин. Смес от 5 - аино - 2 - хлоропуридин (12.86 g, 0.1 mol), di - tert- буюлкарбонат (24.0 g, 0.11 mol) и Et_3N (12.1 g, 1.12 mol) в CH_2Cl_2 (150 ml) се нагрява на обратен хладник за 12 часа, охлажда се и преципитата се филтрува. Органичният носител се промива с вода, изсушава се (CaCl_2) и се филтрува през къса алуиниева колона. Отстраняването на разтворителя дава 5 - [N - (tert - буюлкарбонил) аино] - 2 - хлоропуридин (11.9 g, 52%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.31 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.15 (1H, m), 1.51 (9H, s).

5 - [N - (tert- Бутилкарбонил) амино] - 2 - хлоропиридин - 4 - карбоксилна киселина . Разтвор на 5 - [N - (tert- бутоксикарбонил) амино] - 2 - хлоропиридин (22. 87 g, 0. 1 mol) и TMEDA (47. ml, 0. 31 mol) в сух Et₂ O (600 ml) се охлажда до - 78°C и на канки се добавя n- BuLi (10 M в хексани, 30 ml, 0. 3 mol). Разтворът се оставя да се затопли до - 10° C и се съхранява при тази температура за 2 часа, преди да бъде отново охладен до - 78°C. В него се барбутира сух CO₂ и получената в резултат смес се оставя да се затопли до 20°C, преди да бъде рязко охладен с вода (300 ml) съдържаща малко количество NH₄ OH. полученият в резултат воден носител се промива с EtOAc, след това се подкислява бавно с HCl за преципитиране на 5 - [N - (tert - бутоксикарбонил) амино] - 2 - хлоропиридин - 4 - карбоксилна киселина (15. 5 g, 57%). ¹ H NMR (DMSO) δ 10. 00 (1H, s), 9. 13 (1H, s), 7. 74 (1H, s), 1. 47 (9H, s).

5 - Амино - 2- хлоропиридин - 4 - карбоксилна киселина Суспензия от 5 - [N - (tert- бутоксикарбонил) амино] - 2 - хлоропиридин - 4 - карбоксилна киселина (1. 91 g, 7 mmol) в CH₂ Cl₂ (200 ml) се третира бавно с трифлуороцетна киселина до хомогенизиране (са. 12 ml). Разтворът се бърка една нощ и се екстрахира с разреден NH₄ OH и водният носител след това се подкислява с разрежена Hcl за да даде преципитат на 5 - амино - 2 - хлоропиридин - 4 - карбоксилна киселина (1. 05 g, добив 87%). ¹ H NMR (DMSO) δ 9. 01 (2H, m), 8. 03 (1H, s), 7. 48 (1H, s).

6 - Хлоро - 3H - пиридо [3, 4- d] пиримидин - 4 - он. Смес от 5 - амино - 2 - хлоропиридин - 4 - карбоксилна киселина (8. 1 g, 4. 7 mmol) във формамид (100 ml) се бърка при 140°C за 12 часа. Разреждането на охладеното смес с

вода дава преципитат на 6 - хлоро- 3H - пиридо [3, 4 - d] пиримидин - 4 - он (7.3 g, 86% добив). $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 12.73 (1H, m), 8.90 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 8.23 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 0.7$ Hz).

4, 6 - Дихлоропиридо [3, 4- d] пиримидин. Добре разбъркана суспензия на 6 - хлоропиридо [3, 4- d] пиримидин - 4 - он (1.82 g, 10 mmol) в POCl_3 (10 ml) се нагрява на обратен хладник до разтваряне (са. 2 часа) и след това за още 30 мин. Излишъка от реагента се отстранява при понижено налягане и остатъка се третира със смес от CH_2Cl_2 и ледено студено Na_2CO_3 .

Полученият органичен носител се изсушава (Na_2SO_4) и се охлажда за да се получи количествен добив от суров, нестабилен, 4, 6 - дихлоропиридо[3, 4- d] пиримидин, който се използва директно в следващият етап. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.38 (1H, d, $J = 0.5$ Hz), 9.19 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 0.5$ Hz).

4 - (3- Бромоданило) - 6 - хлоропиридо [3, 4- d] пиримидин Смес от описаният по- горе суров дихлоропиримидин и 3- бромоданил (3.8 g, 22 mmol) се разтваря в I - PrOH (100 ml). Една капка конц. HCl се добавя за инициране на реакцията и сместа след това се нагрява на обратен хладник за 30 мин, охлажда се и се разрежда с вода за преципитация на 4 - (3- бромоданило) - 6 - хлоропиридо [3, 4- d] пиримидин (1.26 g, 38% добив). $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 10.12 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.43 - 7.32 (2H, m).

Пример 59

4 - (3 - Бромoанилино) - 6 - метоксипурога [3, 4 - d] пиримидин

Третиране на 4 - (3 - бромoанилино) - 6 - флуоропириго [3, 4 - d] пиримидин (виж предходни експерименти) при 100° С в колби под налягане с натриев пероксид в метанол дава 4 - (3 - бромoанилино) - 6 - метоксипурога [3, 4 - d] пиримидин. ¹ H NMR (DMSO) δ 9.93 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.26 (1H, brs), 7.94 (1H, brd, J = 7.6 Hz), 7.88 (1H, s), 7.43 - 7.32 (2H, m), 4.01 (3H, s).

Пример 60

4 - (3 - Бромoанилино) - 6 - метиламинопириго [3, 4 - d] пиримидин

Взаимодействие на 4 - (3 - бромoанилино) - 6 - флуоропириго [3, 4 - d] пиримидин (0.20 g, 0.63 mmol) (виж предходни експерименти) при 100°С в колби под налягане с метиламин в етанол, последвано от хроматографиране върху алуминий (CH₂ Cl₂ /MeOH, 99: 1) дава 4 - (3 - бромoанилино) - 6 - метиламинопириго [3, 4 - d] пиримидин (0.07 g, 34%). ¹ H NMR (DMSO) δ 9.69 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.21 (1H, brs), 7.93 (1H, brd, J = 7.6 Hz), 7.41 - 7.28 (2H, s), 6.82 (1H, q, J = 5.0 Hz), 4.95 (3H, d, J = 5.0 Hz).

Пример 61

4 - (3 - Бромoанилино) - 6 - диметиламинопириго [3, 4 - d] пиримидин

Взаимодействие на 4 - (3 - броманилино) - 6 - флуоропиридо [3, 4- d] пиримидин (виж предходен експеримент) при 100°C в колби под налягане с диметиламин в етанол дава 4 - (3 - броманилино) - 6 - диметиламинопиридо [3, 4 -] пиримидин. ^1H NMR (DMSO) δ 9.71 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.21 (1H, brs), 7.94 (1H, brd, $J = 7.5$ Hz), 7.42 - 7.29 (2H, m), 7.26 (1H, s), 3.17 (6H, s).

Пример 62

4 - (Бензиламино) пиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 4 - метилпиридо [4, 3 - d] пиримидин (74 mg, 0.41 mmol) (виж предходни експерименти), и бензиламин (1 ml) се нагрява до 100°C за 2 часа. При охлаждане сместа се коцентрира при понижено налягане и се пречиства директно чрез препаративна tlc върху силика гел елуирайки с CH_2Cl_2 за получаване на 4 - (бензиламино) пиридо [3, 4- d] пиримидин (21.2 mg, 20%). ^1H NMR (DMSO) δ 9.21 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 9.19 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 8.58 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J = .1$ Hz), 7.41 - 7.30 (4H, m), 7.26 (1H, t, $J = 7.1$ Hz).

Пример 63

4 - (3 - Броманилино) пиридо [2, 3 - d] пиримидин

3H - пиридо [2, 3 - d] пиримидин - 4 - он. 2 - Амино никотинова киселина (15 g, 108.6 mmol) във формамид (35 ml) се нагрява до 165 - 170°C за 3.5 часа. При охлаждане солта преципитира. Солта се филтрува и промива с вода и се изсушава във вакуумна сушилня за получаване на 3H -

уридо [2, 3- d] пиримидин - 4 - он (7.87 g, 49.4%). ^1H NMR (DMSO) δ 12.50 (1H, dd, $J = 1.9, 4.5$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J = 2.1, 7.9$ Hz), 8.34 (1H, s), 7.57 (1H, dd, $J = 4.6, 8.0$ Hz).

4- тиопуридо [2, 3- d] пиримидин. Добавя се фосфорен пентасулфид (6 g, 13.5 mmol) към разтвор на 3Н- пуридо [2, 3 - d] пиримидин - 4 - он (2 g, 13.5 mmol) в пуридин (50 ml). Сместа се нагрява на обратен хладник в продължение на 3 часа. При охлаждане се формира сол и пуридина се отгекантирва. Солта се суспендира във вода (20 ml) и след това се филтрира и изсушава във вакуумна сушилня за получаване на 4 - тиопуридо [2, 3 - d] пиримидин (1.72 g, 78%). ^1H NMR (DMSO) δ 9.06 (1H, dd, $J = 1.9, 4.3$ Hz), 8.90 (1H, dd, $J = 1.9, 8.2$ Hz), 8.36 (1H, s), 7.65 (1H, dd, $J = 4.3, 8.2$ Hz).

Метилтиопуридо [2, 3- d] пиримидин - Смес от 4 - тиопуридо [2, 3 - d] пиримидин (100 mg, 0.76 mmol), DMSO (2 ml), и йодометан (161 mg, 1.14 mmol) се бъркат за 12 часа при 25°C. Сместа се прелива във вода и се екстрахира с EtOAc. Комбинираните екстракти се промиват с вода, разреден разтвор на сол, и се изсушават (MgSO_4) и разтворителя се отстранява при понижено налягане за получаване на 4 - метилтиопуридо [2, 3 - d] пиримидин (134 mg). ^1H NMR (DMSO) δ 9.25 (1H, dd, $J = 1.8, 4.2$ Hz), 9.17 (1H, s), 8.59 (1H, dd, $J = 1.9, 8.2$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 4.3, 8.2$ Hz), 2.73 (3H, s).

Смес от 4 - метилтиопуридо [2, 3- d] пиримидин (157 mg, 0.89 mmol) и 3 - бромoанилин (1 ml) се нагряват до 100°C за 2 часа. При охлаждане се формира преципитат, който се филтрува и след това промива с EtOH и изсушава на въздуха за получаване на 4 - (3- бромoанилино) пуридо [2, 3- d]

пиримидин (55.5 mg, 20%). ^1H NMR (DMSO) δ 10.13 (1H, s), 9.11 (1H, dd, $J = 1.7, 4.3$ Hz), 9.01 (1H, dd, $J = 1.7, 8.2$ Hz), 8.81 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 4.3, 8.0$ Hz), 7.40 (2H, m).

Пример 64

4-(3-Бромоанилино)-7-флуоропиридо [2,3-d] пиримидин

2,6-Дифлуороникотинова киселина. 2,6-Дифлуоропиридин (7.89 ml, 0.087 mmol) се прибoва на капки в азотна среда при 78°C към разбъркван разтвор на литиев диизопропиламид (59.0 ml от 1.5 N разтвор на циклохексан, 0.089 mmol) в TNF (250 ml). След 2 часа при 78°C през разтвора се прекарва поток от сух CO_2 и сместа се разрежда с вода и промива с EtOAc. Водната част се неутрализира с 3N HCl, екстрахира се с EtOAc и се преоботва за да даде 2,6-дифлуороникотинова киселина (1.4 g, 9%). ^1H NMR (DMSO) δ 8.59 (1H, dd, $J = 9.2, 8.2$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 4.03 (1H, brs).

2,6-Дифлуороникотиноамид. Разтвор на 2,6-дифлуороникотинова киселина (7.4 g, 0.046 mmol) и SOCl_2 (20 ml) в 1,2-дихлороетан (60 ml) съдържащ DMF (1 капка) се нагрява на обратен хладник за 4 часа, след това се концентрира до изсушаване при редуцирано налягане. Остатъкът се разтваря в Et_2O (100 ml), охлажда се до 0°C и му се въздейства на капки с концентриран амоняк (10.0 ml, 0.17 mmol). След 10 мин разтворът се промива с воден NaHCO_3 и се преработва за получаване на 2,6-дифлуороникотиноамид (5.61 g, 76%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.70 (1H, dd, J

= 9.6, 8.3 Hz), 7.00 (1H, ddd, $J = 8.3, 2.9, 1.1$ Hz), 6.71, 6.55 (1H, 1H, 2 brs).

2-Амино-6-флуороникотинамид Разтвор на 2, 6-дифлуороникотинамид (4.68 g, 0.029 mmol) в сух формаид (30 ml) се разрежда с амоняк и се оставя да престои на стайна температура за 24 часа. Добавя се вода (50 ml) и полученият в резултат преципитат се филтрува и промива добре с вода, за да даде 6-амино-2-флуороникотинамид (1.41 g, 31%) mp 236 - 237 °C. ^1H NMR (DMSO) δ 7.89 (1H, dd, $J = 10.4, 8.4$ Hz), 7.31, 7.16 (1H, 1H, 2 brs), 6.93 (2H, brs), 6.36 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz).

Филтратът се промива и комбинира и напълно се екстрахира с EtOAc, след което се хроматографира върху силика гел. Натъ-напред се елуира фракцията EtOAc/петролеев етер (1:1), докато EtOAc/петролеев етер (2:1) и след това EtOAc дава 2-амино-6-флуороникотинамид (1.57 g, 35%) mp (EtOAc/петролеев етер) 199 - 200°C [Rogers, R. B. et al., U. S. patent No 4 383 851, record mp 198 - 200 °C]. ^1H NMR (DMSO) δ 8.13 (1H, dd, $J = 10.4, 8.4$ Hz), 7.90, 7.30 (1H, 1H, 2 brs), 7.65 (2H, brs), 6.23 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz).

Суспензия от 2-амино-6-флуороникотинамид (0.74 g, 4.77 mmol) в триетилортоформиат (25ml) се нагрява на обратен хладник за 8 часа. След охлаждане на стайна температура преципитатът се филтрува и промива добре с петролеев етер за да даде 7-флуорониродо [2, 3-d] пуримид - 4-(3H)-он (0.76 g, 96%). ^1H NMR (DMSO) δ 12.75 (1H, brs), 8.66 (1H, dd, $J = 10.4, 8.4$ Hz), 8.38 (1H, s), 7.33 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz).

4 - (3 - Бромoанилино) - 7 - флуоропиридо [2, 3 - d] пиримидин.

Суспензия от 7 - флуоропиридо [2, 3 - d] пиримид - 4 (3H) - он (0.20 g, 1.21 mmol) в POCl_3 (10 ml) се нагрява на обратен хладник за 2 часа. Летливите компоненти се отстраняват при понижено налягане и остатъка се разпределя между воден NaHCO_3 и EtOAc. Органичният екстракт се преработва за получаване на 4 - хлоро- 7 - луоропиридо [2, 3 - d] пиримидин, който се използва директно в следващата реакция. Разтвор на този продукт (0.20 g, 1.09 mmol) и 3 - бромoанилин (0.23 ml, 2.18 mmol) в пропан - 2 - ол (1.0 ml) и THF (10 ml) съдържащ следи от конц. HCl се разбърква в продължение на 1 час при 20 °C и след това се концентрира до изсушаване. Остатъка се разтваря в EtOAc, промива се с воден NaHCO_3 и се преработва за получаване на масло, което се хроматографира върху силика гел. Елуирането с EtOAc/ петролеев етер (1: 5) дава 3 - бромoанилин, докато EtOAc/ петролеев етер (1: 1) елуира 4 - (3 - бромoанилино) - 7 - флуоропиридо [2, 3 - d] пиримидин (0.18 g, 47%), mp (MeOH) 211- 213°C. ^1H NMR (DMSO) δ 10.18 (1H, brs), 9.17 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 8.80 (1H, s), 8.17 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.85 (1H, dt, $J_d = 7.6$ Hz, $J_t = 1.8$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.6$, 2.7 Hz), 7.41 - 7.34 (2H, m).

Пример 65

7 - Амино - 4 - (3 - бромoанилино) пиридо [2, 3 - d] пиримидин

Разтвор на 4 - (3 - бромoанилино) - 7 - флуоропиридо [2, 3 - d] пиримидин (0.20 g, 0.63 mmol) в EtOH (20 ml) се разрежда с амoняк и се затопля до 100° C в колби под налягане за 30 часа. Разтворителят се отстранява при понижено налягане за получаване на 7 - амино - 4 (3 - бромoанилино) пиридо [2,

3 - d] пиримидин (0.18 g, 90%). ^1H NMR (DMSO) δ 9.97 (1H, brs), 8.59 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.11 (1H, sl brs), 7.77 (1H, brd, $J = 6.3$ Hz), 7.44 (2H, brs), 7.37 - 7.30 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J = 9.3$ Hz).

Пример 66

4 - (3- Бромoанилино) - 7 - метиламинопиридо [2, 3 - d] пиримидин

Разтвор на 4 - (3 - бромoанилино) - 7 - флуоропиридо [2, 3 - d] пиримидин (виж предходни експерименти) (0.20 g, 0.63 mmol), метиламин хидрохлорид (0.13 g, 1.88 mmol) и Et₃N (0.30 ml, 2.19 mmol) в EtOH (15 ml) се нагрява при 100°C в колби под налягане за 18 часа. Разтворителят се отстранява при редуцирано налягане и остатъкa се разпределя между EtOAc и вода. Преработването на органичния носител дава 4 - (3- бромoанилино) - 7 - (метиламино) пиридо [2, 3 - d] пиримидин (0.16 g, 77%). ^1H NMR (DMSO) δ 9.53 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.17 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz), 7.66 (1H, brs), 7.32 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 2.92 (3H, d, $J = 4.8$ Hz).

Пример 67

4 - (3 - Бромoанилино) - 7 - диметиламинопиридо [2, 3 - d] пиримидин

Взаимодействие на 4 - (3 - бромoанилино) - 7 - флуоропиридо [2, 3 - d] пиримидин (виж предходен експеримент) (0.12 g, 0.38 mmol) с диметиламин хидрохлорид (92 mg, 1.13 mmol) и Et₃N (0.18 ml, 1.32 mmol) в EtOH (15 ml) при 100°C за 18 часа в колби под налягане, последвано от изпаряване на

разтворителя и преработка, дава 4 - (3 - бромoанилино) - 7 - (диметиламино) пириго [2, 3 - d] пиримидин (0.11 g, 84%). ^1H NMR (DMSO) δ 9.58 (1H, brs), 8.56 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.54 (1H, s), 8.18 (1H, t, $J = 1.9$ Hz), 7.84 (dt, $J_d = 8.0$ Hz, $J_t = 1.9$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.1, 8.0$ Hz), 7.25 (1H, dt, $J_d = 9.3$ Hz, $J_t = 1.9$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 3.18 (6H, s).

Пример 69

4 - Бензиламино - 7 - метиламинопириго [4, 5 - d] пиримидин

S- Етилтиоуроноф йодиг. Разтвор на тиоуреа (3.80 g, 50 mmol) и йагаетан (4 ml, 50 mmol) MeOH в (100 ml) се нагрѣва на обратен хладник за 24 часа. Разтворителят се дестилира при понижено налягане и остатъчното светло жълто масло се изсушава под вакуум при спонтанно образуване на сол. Желаното съединение се получава в количество 13.98 g.

5 - Амино - 5 - циано - 2 - етилтиопиримидин. Суспензия от NaOMe (2.7 g, 50 mmol) в EtOH (200 ml) се добавя към смес от S- етилизомиуреа хидройодиг (11.58 g, 50 mmol), етоксиметилигенемало-нонитрил (6.1 g, 50 mmol) и етанол (250 ml) при 25° C. Реакционната смес се нагрѣва на обратен хладник в азотна среда за 2 часа и след това разтворът се концентрира върху гореща повърхност до наблюдаване на преципитат. След охлаждане, солта се събира чрез сукционна филтрация и се разбърква във вода при 25° C. Филтруването и изсушаването във вакуумна сушилна вода до получаване на 4 - амино - 5 - циано - 2 - етилтиопиримидин (4.02 g, 45%) като кафява сол. ^1H NMR δ (DMSO) 8.45 (1H, s), 7.90 (2H, brs), 3.00 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

4 - Амино - 2 - етилтиопиримидин - 5 - карбоксамид. 4 - Амино - 5 -

циано - 2 - етилтиопиримидин (4.0 g, 22.3 mmol) се добавя към сярна киселина (конц. , 4.3 ml) на малки части. След това сместа се бърка в азотна среда при 40°C за 1.5 часа. Реакцията се прекъсва с ледено студена вода и за довеждане на pH до ~ 9 се използва NH₄ OH. Солта се събира чрез сукционна филтрация и суши във вакуумна сушилня в продължение на една нощ. 4 - Амино - 2 - етилтиопиримидин - 5 - карбоксамид (2.58 g, 58%) се получава като светло кафява сол. ¹H NMR : (DMSO) δ 8.52 (1H, s), 7.98 (2H, brs), 7.42 (2H, brs), 3.04 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz).

4 - Оксо - 7 - етилтио - 3H - пиримидо [4, 5 - d] пиримидин. Смес от 4 -
амино - 2 - етилтиопиримидин - 5 - карбоксамид (4.66 g, 23.5 mmol) и триетилортоформиат (150 ml) се нагрива на обратен хладник в азотна среда в продължение на 24 часа и след това се охлажда до 25°C. Кафявата сол се изолира чрез сукционна филтрация и се изсушава във вакуумна сушилня за получаване на 4- оксо- 7 - етилтио- 3H - пиримидо [4, 5 - d] пиримидин (3.54 g, 72%). ¹H NMR : (DMSO) δ 12.80 (1H, s), 9.20 (1H, s), 8.45 (1H, s), 3.18 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz).

4 - Тионо - 7 - етилтио - 3H - пиримидо [4, 5 - d] пиримидин Смес от 4 -
- оксо - 7 - етилтио - 3H - пиримидо [4, 5 - d] пиримидин (1.33 g , 6.7 mmol), P₂ S₅ (1.48 g, 6.6 mmol) и пиридин (15 ml) се нагрива на обратен хладник в азотна среда за 3 часа. След това пиридинът се дестилира при редуцирано налягане и остатъкът се разтваря в разтвор на NaOH (0.5 M, 75 ml) и се вари с активен въглен. След ултрация, филтратът се неутрализира с ацетна киселина за получаване на златно кафява сол. Бюхнерова ултрация и

изсушаване на вакуумна сушилня дава тионо - 7 - етилтио - 3Н - пиримидо [4, 5 - d] пиримидин (1. 42 g, 95%). ^1H NMR (DMSO) δ 9. 47 (1H, s), 8. 46 (1H, s), 3. 20 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1. 35 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

7 - Етилтио - 4 - метилтиопиримидо [4, 5 - d] пиримидин. Използва се същата процедура, описана за 7 - амино - 4 - метилтиопиримидо [4, 5 - d] пиримидин в Пример 21. ^1H NMR (DMSO) δ 9. 52 (1H, s), 9. 15 (1H, s), 3. 23 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2. 72 (3H, s), 1. 38 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

4 - Бензиламино - 7 - етилтиопиримидо [4, 5 - d] пиримидин. Използва се същата процедура, описана за 7 - амино - 4 - аминопиримидо [4, 3 - d] пиримидин в Пример 21.

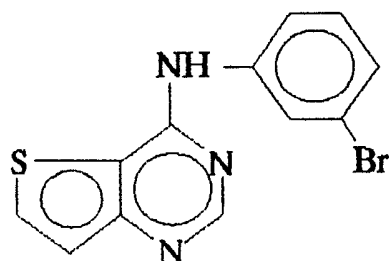
4 - Бензиламино - 7 - метиламинопиримидо [4, 5 - d] пиримидин.

4 - Бензиламино - 7 - етилтиопиримидо [4, 5 - d] пиримидин в EtOH съдържащ излишък от метиламин се нагрява до 150°C в стоманени балони за 5 часа. Солта се отфильтрува и изсушава за получаване на 4 - бензиламино - 7 - метиламинопиримидо [4, 5 - d] пиримидин.

Пример 70

4 - Бензиламино - 7 - хидразинопиримидо [4, 5 - d] пиримидин

4 - Бензиламино - 7 - етилтио пиримидо [4, 5 - d] пиримидин в EtOH съдържаща излишък от хидразин се нагрява до 150° C в стоманен балон за 5 часа. Солта се отфильтрира за получаване на 4 - бензиламино - 7 - хидразинопиримидо [4, 5 - d] пиримидин.



Пример 71

4 - (3 - Бромoанилино) тиено [3, 2 - d] пиримидин хидрохлорид

3H- Тиено [3, 2 - d] пиримид - 4 - он. Смес от метил 3- аминотиофен - 2 - карбоксилат (1g, 6.3 mmol) и формамид (2g) се нагрява до 240°C за 10 мин. При охлаждане се получава преципитат. Последният се разтваря в EtOH и се филтрира. Филтратът се концентрира при редуцирано налягане и остатъкът се пречиства чрез хроматографиране върху силика гел и елуация с 10% MeOH в CH₂ Cl₂ за получаване на 3H - тиено [3, 2 - d] пиримид - 4 - он (249 mg, 26%) като сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 12.61 (1H, brs), 8.20 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 5 Hz).

4 - Хлоротиено [3, 2 - d] пиримидин Към разтвор на DMF (170.3 μl, 2.2 mmol) и дихлоретан (1.2 ml) при 0°C в азотна среда, бавно се добавя оксалил хлорид (279.2 mg, 3.2 mmol) и се бърка за 10 мин. Добавя се и 3H - тиено [3, 2 - d] пиримид - 4 - он (152.2 mg, 1.0 mmol) и се нагрява на обратен хладник за 5 часа. Реакционната смес се отлива във вода и се екстрахира с CH₂ Cl₂. Органичният носител се отгестилира при понижено налягане до получаване на 4 - хлоротиено [3, 2 - d] пиримидин (140 mg, 82%) като жълта

сол. ^1H NMR (DMSO) δ 9.05 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 5$ Hz).

4 - (3- Бромoанилино) [3, 2 - d] пиримидин хидрохлорид Смес от 4 - хлоротиено [3, 2 - d] пиримидин (135 mg, 0.79 mmol) и 3 - бромoанилин (95 μl , 0.89 mmol) в 2 - метоксиетанол (2 ml) се нагрява до 79°C в продължение на 30 мин. полученият в резултат преципитат се филтрира и промива с CH_2Cl_2 за получаване на 4 - (3- бромoанилино) тиено [3, 2 - d] пиримидин хидрохлорид (195.5 mg, 72%) като светло жълта сол. ^1H NMR (DMSO) δ 11.33 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.6 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.48 (2H, m).

Пример 72

4 - Бензиламинотиено [3, 2 - d] пиримидин

Както е описано в предходен експеримент, 4 - хлоротиено [3, 2 - d] пиримидин (100 mg, 0.586 mmol) и бензиламин (710 μl , 0.645 mmol) в 2 - метоксиетанол (2 ml) води до получаване на 4 - бензиламинотиено [3, 2 - d] пиримидин (37 mg, 26%). ^1H NMR (DMSO) δ 8.42 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.40 - 7.30 (4H, m), 7.24 (1H, t, $J = 6.8$ Hz).

Пример 73

4 - (3 - Бромoанилино) тиено [2, 3 - d] пиримидин

Метил 2 - аминотиофен - 3 - карбоксилат. Смес от метил цианоацетат (3.25 g, 32.3 mmol), 1,4 - гутиан - 2,5 диол (5 g, 32.8 mmol), триетиламин (1 ml, 7.71 mmol) в EtOH (50 ml) се бърка при 40°C за 1 час. Охладеният разтвор се елуира през силикатен материал с CH₂ Cl₂. Филтратът се дестилира до изсушаване за получаване на 2 - аминотиофен - 3 - карбоксилат, което се провежда до следващата реакция. ¹ H NMR (DMSO) δ 7.26 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.28 (1H, d, J = 5.8 Hz), 3.69 (3H, s).

3H - Тиено [2,3 - d] пиримид - 4 - он. Разтвор на метил 2 - аминотиофен - 3 - карбоксилат (602.1 mg, 3.83 mmol) във формамид (5 ml) се нагрява при 200°C за 12 часа. Получената в резултат смола се разтваря в CH₂ Cl₂ (10 ml), след което се поставя върху силикатен материал и се елуира с 10% MeOH в CH₂ Cl₂. Филтратът се дестилира при понижено налягане и получената в резултат сол се промива с EtOH за получаване на 3H - тиено [2,3 - d] пиримид - 4 - он (231.4 mg, 40%) като оранжева сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 12.50 (1H, brs), 8.13 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 6.0 Hz).

4 - Хлоротиено [2,3 - d] пиримидин. Към разтвор на DMF (90 μl) и CH₂ Cl₂ (2 ml) при 0°C в азотна среда, бавно се добавя оксалил хлорид (148 mg, 1.2 mmol) и се бърка 10 мин. 3H - Тиено [2,3 - d] пиримид - 4 - он (81 mg, 0.52 mmol) се добавя като сол към разтвора и се затопля със сешоар до разтваряне на солта. Реакцията се бърка при 25°C за 12 часа в среда на N₂. Реакционната смес се отлива във вода и се екстрахира с CH₂ Cl₂. Фазите се разделят и органичният носител се изсушава (Na₂ SO₄) и дестилира при

понижено налягане за получаване на 4 - хлоротиена [2, 3 - d] пиримидин (87.6 mg, 97%) като сол. ^1H NMR (DMSO) δ 8.96 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 6.0$ Hz).

4 - (3- Бромоданило) тиено [2, 3 - d] пиримидин хидрохлорид. Смес от 4 - хлоротиено [2, 3 - d] пиримидин (135 mg, 0.75 mmol) и 3 - бромоданилин (95 μl , 0.89 mmol) в 2 - метоксиетанол (2 ml) се нагрява до 79°C за 30 мин при разбъркване. Получената в резултат сол се филтрува и промива с CH_2Cl_2 за получаване на 4 - (3 - бромоданило) тиено [2, 3 - d] пиримидин хидрохлорид (197 mg, 73%). ^1H NMR (DMSO) δ 9.99 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

Пример 74

4 - Бензиламинопироло [2, 3 - d] пиримидин

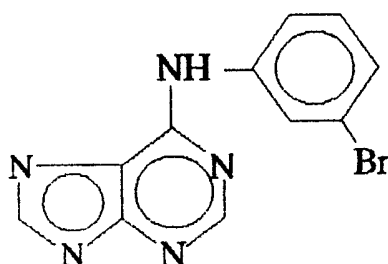
4 - Бензиламинопироло [2, 3 - d] пиримидин се изготвя както е описано по-рано. [G. H. Hitchings, K. W. Ledig and R. A. West, U. S. Patent No. 3 037 980, 1962; Chemical Abstracts 1962, 57, 15130c].

Пример 75

N⁶ - (3 - Бромоданил) аденин

Смес от 6 - хлоропуридин (1.0 g, 6.47 mmol), 3 - бромоданилин (0.78 ml, 7.12 mmol) и конц. HCL (4 капки) в изопропанол (10 ml) се разбъркват при 80°C в продължение на 5 часа. При охлаждане, сместа преципитира. Солта се

филтрува и промива с изопропанол и изсушава на въздуха за получаване на N⁶ - (3 - бромифенил) аденин (1.93 g, 91%) като светло жълта сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 11.38 (1H, s), 8.78 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 - 7.34 (2H, m).



Пример 76

N⁶ - Бензиладенин

N⁶ - Бензиладенин е търговско достъпен от *Aldrich Chemical Company*, 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, Wisconsin 53233.

Пример 77

7 - Амино - 4 - (3 - метиланилино) пуридо [4, 3 - d] пиримидин

Смес от 7 - амино - 4 - метилтиопуридо [4, 3 - d] пиримидин (217 mg, 1.13 mmol) и m-толуидин (1.50 g, 14.0 mmol) се бърка в продължение на 30 мин при 155°C. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (5% MeOH/ CH₂ Cl₂) за получаване на 7 - амино - 4 - (3 - метиланилино) пуридо [4, 3 - d] пиримидин (190 mg, 67%) като бледо жълта сол. ¹ H NMR (DMSO) δ 9.81 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.60

(2H, s), 7.26 (1H, dd, $J = 8.5, 7.6$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.63 (2H, brs), 6.44 (1H, s), 2.33 (3H, s).

Пример 78

7 - Амино - 4 - (4 - метоксианилино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин

Смес от 7 - амино - 4 - метилпиридо [4, 3 - d] пиримидин (129 mg, 0.62 mmol) и 4 - метоксианилин (0.15 g, 1.2 mmol) в етанол (5 ml) се загрява при 40°C в продължение на 16 часа и след това се нагрява на обратен хладник за 3 часа. Реакционната смес се охлажда до 0°C в продължение на една нощ и солта се събира чрез вакуум филтарция и рекристализира от изопропанол за получаване на 7 - амино - 4 - (4 - метоксианилино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин (42 mg, 25%) като жълта сол. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 10.00 (1H, brs), 9.31 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.70 (2H, slbrs), 6.41 (1H, s), 3.77 (3H, s).

Пример 79

4 - (3 - Бромoанилино) - 6 - (пиперидин - 1 - ил) пиридо [3, 4 - d] пиримидин

Взаимодействието на 4 - (3 - бромoанилино) - 6 - флуоропиридо [3, 4 - d] пиримидин (виж предходен експеримент) при 100°C в колби под налягане с пиперидин в етанол дава 4 - (3 - бромoанилино) - 6 - диметиламинопиридо [3, 4 - d] пиримидин.

Фармацевтичните състави по изобретението могат да приемат всеки от широкия спектър орални или парентерални форми на приложение.

Формата за приложение включва като активни компоненти един инхибитор както е дефиниран по-рано.

За получаване на фармацевтични състави, могат да бъдат използвани инертни, подходящи във фармацевтично отношение носители, които могат да бъдат както твърди, така и течни. Препаратите представляващи твърда форма включват прахове, таблетки, дисперсионни гранули, капсули, кашети и супозитории. Твърд носител може да бъде едно или повече вещества, които може да действат същевременно като разредители, оцветяващи агенти, разтворители, лубриканти, суспендиращи средства, свързващи средства или дезинтегриращи таблетката агенти; то може да бъде също и капсулиращ материал. При праховете, носителът е фино разпределен, която е в смес с фино разпределения активен компонент. В таблетката, активните съединения са смесени с носител притежаващ необходимите свързващи свойства в подходящи пропорции и са оформени в желан вид и размер. Праховете и таблетките за предпочетане съдържат от 5% до около 70% от активните ингредиенты. подходящи твърди носители са магнезиев карбонат, магнезиев стеарат, талк, захар, лактоза, пектин, нишесте, желатин, трагакант, метил целулоза, натриева карбоксиметил целулоза, восък, какаово масло и др. подобни. Терминът "препарат" има претенции да включва формирането на активните вещества с капсулиращи материали като носител, предоставящ капсула, в която активните компоненти (със или без други носители) са заобиколени от носител, който са такива при свързването си с него. По аналогичен начин са включени и кашетите. Таблетки, прахове и капсули могат да бъдат използвани като твърди форми, подходящи за орална употреба.

Течните форми включват разтвори, суспенсии и емулсии. Като пример може да бъдат посочени вода или водно- пропилен гликолов разтвор за парентерално инжектиране. Течни препарати могат също да бъдат формулирани в разтвор на воден пропилен гликолов разтвор. Водни разтвори, подходящи за орална употреба могат да бъдат получени чрез разтваряне на активното вещество във вода и добавяне на подходящи оцветители, ароматизанти, стабилизатори и набъбващи агенти по желание. Водните суспенсии, подходящи за орална употреба могат да бъдат приготвени чрез диспергиране на фино разпределени активни компоненти във вода с вискозен материал, напр. природни или синтетични смоли, гуми, метил целулоза, натриево карбоксиметил целулоза и други добре познати суспендиращи агенти.

За предпочитане, фармацевтичните препарати са във форми съответстващи на единици за дозировка. В такива форми, препаратът може да бъде подразделен на единици дози, съдържащи подходящи количества инхибитор и други противоракови материали самостоятелно или в комбинация, напр. в смес. Единицата доза може да бъде пакетирани препарат, като опаковката съдържа дискретно количество от препарата, напр. пакетирани таблетки, капсули и прахове във флакони или ампули. Формата единица дозировка може да бъде също капсула, каше или таблетка сама по себе си или може да бъде подходящ брой от която и да е от тези пакетирани форми. В допълнение, формите за единица дозировка могат да бъдат разделни форми, притежаващи инхибитор в едната част и други противоракови материали в отделна част, като напр. разделена капсула, разделена опаковка или ампула състояща се от две части, флакон или зруги подобни.

Количеството инхибитор в препарата за единица дозировка може да варира или да е доведено до от 0.01 mg/kg до 100.0 mg/kg, за предпочитане 0.03 mg/kg до не по-малко от 1.0 mg/kg инхибитор.

Фармацевтичните съставе за предпочитане са комозирани така, че да могат да бъдат въвеждани парентерално или орално. Разтвори от активните вещества като свободни основи и свободни киселини или фармацевтично приемливи соли могат да бъдат изготвени във вода, подходящо смесени с повърхностно активни вещества като хидроксипропилцелулоза. Дисперсии могат да бъдат изготвени също в глицерол, течни полиетилен гликоли и техни смеси и в масла. При обиковени условия на съхранение и приложение, тези препарати съдържат консерванти за предотвратяване развитието на микроорганизми.

Фармацевтичните форми, подходящи за инжекционна употреба включват стерилни водни разтвори или дисперсии и стерилни прахове за екстемпорални препарати на стерилни инжекционни разтвори или дисперсии. При всички случаи, формата следва да бъде стерилна и да бъде течна, така че да може да се осъществи инжекционното въпръскване. Тя трябва да бъде стабилна при условията на производство и съхранение и да бъде осигурена срещу контаминиращото действие на микроорганизми като бактерии и fungi. Носителят трябва да бъде разтворител или дисперсионна среда, съдържаща например вода, етанол, полиол (напр. глицерол, полипропилен гликол и течен полиетилен гликол и др. подобни), подходящи техни смеси и растителни масла. Следва да могат да съхранят своята течливост, напр. чрез използването на подходящо покритие като лецитин, чрез спазване на необходимия размер на частичките в случаите на дисперсия и чрез употребата на повърхностно активни вещества. Предотвратяването на действието на микроорганизмите може да бъде постигнато чрез различни

антибактериални или противогъбни агенти, напр. парагени, хлорбутанол, фенол, сорбинова киселина, тимерозал и др. подобни. В много случаи се предпочита включване на изотонични агенти, напр. захари или натриев хлорид. С оглед пролонгиране абсорбцията на инжекционните състави се използват агенти, отсрочващи абсорбцията, напр. желатин.

Стерилни инжекционни разтвори се получават чрез включване на активните съединения в желаното количество и в подходящия разтворител заедно с другите необходими инградиенти, изброени по-горе, последвано от филтрационна стерилизация. Най-общо, дисперсиите се получават чрез включване на различни стерилизирани активни инградиенти в стерилен вехикулум, която съдържа основна дисперсионна среда и другите необходими инградиенти, изброени по-горе. В случая на стерилни прахове за получаването на стерилни инжекционни разтвори, предпочитани методи за получаване са вакуумно сушене и техниките на лиофилно сушене, които водят до получаване на прахове от активните инградиенти плюс допълнително желан инградиент от стерилно-филтруваният по-рано техен разтвор.

Както е употребен тук, терминът “подходящ във фармацевтично отношение носител” включва който и да е от всички разтворители, дисперсионни среди, покрития, антибактериални и фунгицидни агенти изотонични и абсорбционни пролонгиращи агенти и др. Използването на такава среда и агенти за фармацевтично активни вещества е добре известно в областта. С изключение на това, че някои обичайни среди или агенти са несъвместими с активния инградиент, неговото приложение в терапевтичните състави се има в предвид. В състава могат да бъдат включени и допълнителни активни инградиенти.

Специално преимущество е формулирането на парентералните състави в единици за дозировка с оглед улесняване прилагането и уеднаквяване на дозите. Както тук се употребява, формата единица за дозиране се отнася до физично дискретни единици, подходящи като специални дози за третиране на бозайници; всяка единица съдържаща предварително определено количество активни материали, изчислени така че да предизвикват желания терапевтичен ефект в асоциация с необходимия фармацевтичен носител. Спецификацията за новите форми единици за дозировка съгласно изобретението е продиктувана от и директно зависи от (а) уникалните характеристики на активните материали и специално необходимия терапевтичен ефект, и (в) ограниченията при комбинирането на такива активни материали за лечение на заболявания у живите организми, при които телесното здраве е нарушено както тук е описано подробно.

Принципно активните ингредиенты се съчетават за удобство и ефективно въвеждане в ефективни количества с подходящи във фармацевтично отношение носители в единици за дозировка така както е описано по-горе. Единицата за парентерално приложение може, например, да съдържа принципно активното съединение, като напр. инхибитор, в количества граничещи от около 0.5 до около 100 mg, като се предпочита от около 0.1 до 50 mg. Дневната парентерална доза за третиране на бозайници граничи от 0.01 mg/kg до 10 mg/kg от инхибитора. Предпочитаната дневна доза граничи от 0.01 mg/kg до 1.0 mg/kg.

За орални приложения, дневното количество може да граничи от 0.01 mg от активното съединение/kg за бозайници до 100 mg/kg, за предпочитане от 0.1 до 10 mg/kg.

Инхибиторът описан по-горе може да формира общоизвестни, подходящи във фармацевтично отношение соли като тези на алкални метали

и други общи основни соли или соли на киселини. Литературната справка за основните субстанции включва онези общоизвестни соли, за които се знае че са еквивалентни на изходните съединения и на техните хидрати.

Описаните активни съединения са способни на по-нататъшно формиране както на соли на киселини, така и на основи. Всички тези форми са включени в обхвата на настоящето изобретение.

Подходящите във фармацевтично отношение соли на киселини от активните компоненти включват соли получени от нетоксични неорганични киселини като солна, азотна, фосфорна, сярна, бромоводородна, флуороводородна, фосфорна и др., както и солите получени от нетоксични органични киселини като алифатни моно- и дикарбонови киселини, фенил-заместени алканови киселини, хидрокси алканови киселини, алканодионови киселини, ароматни киселини, алифатни и ароматни сулфонове киселини и др. Такива соли включват по този начин сулфат, пиросулфат, бисулфат, сулфит, бисулфит, нитрат, фосфат, монохидрогенфосфат, дихидрогенфосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, трифлуороацетат, пропионат, каприлат, изобутират, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себакат, фумарат, малеат, манделат, бензоат, хлоробензоат, метилбензоат, динитробензоат, фталат, бензенесулфонат, толуенесулфонат, фенилацетат, цитрат, лактат, мареат, тартарат, метансулфонат и др. Имат се предвид също и соли на аминокиселини като аргинат и такива като глюконат, галактуронат (виж напр. *Berge, S. M. et al, „Pharmaceutical Salts“, Journal of Pharmaceutical Science, 66, pp. 1 - 19 (1977)).*

Киселините соли на посочените базични съединения се получават чрез взаимодействие на свободна базична форма с достатъчно количество от желаната киселина за получаване на солта по обичайния начин. За

предпочитане активно съединение може да бъде превърнато в кисела сол чрез въздействие с воден разтвор на желаната киселина, така че полученото в резултат рН да е по-малко от 4. Разтворът може да бъде пропуснат през касета С18 за абсорбиране на съединението, многократно промиване с вода, елуиране на съединението с полярен органичен разтворител като, напр. метанол, ацетонитрил и др. и изолиране чрез концентриране при понижено налягане последвано от лиофилизация. Свободната базична форма може да бъде регенерирана чрез взаимодействие на солта с база и изолиране на свободната база по обичаен начин. Свободната база се отличава от техните съответни соли по някои физични свойства като разтворимост в полярни разтворители, но иначе солите са еквивалентни на техните съответстващи свободни бази за целите на настоящето изобретение.

Подходящите във фармацевтично отношение основни соли се получават от метали или амини, като алкални или алкалоземни метали или органични амини. Примери за използвани метали като катиони са натрий, калий, магнезий, калций и др. Примери за подходящи амини са N, N'-дигбензилетилендиамин, хлоропрокаин, холин, диетаноламин, дициклохексиламин, етилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин (виж напр. *Berge, S. M. et al, „Pharmaceutical Salts“, Journal of Pharmaceutical Science, 66, pp. 1 - 19 (1977).*

Основните соли на посочените кисели съединения са получени чрез взаимодействие на свободни киселини с достатъчно количество от желаната основа за получаване на солта по обичаен начин. За предпочитане активно съединение може да бъде превърнато в основна сол чрез третиране с воден разтвор на желаната основа, като полученото в резултат рН е по-високо от 9. Разтворът може да бъде пропуснат през касета С18 за абсорбция на съединението, промит неколkokратно с вода, съединението се

елуира с полярнен органичен разтворител като напр. метанол, ацетонитрил и др. и изолирано чрез концентриране при понижено налягане, последвано от лиофилизация. Свободната кисела форма може да бъде регенерирана чрез взаимодействие на солта с киселина и изолиране на свободната киселина по обичаен начин. Свободната кисела форма се отличава от нейната съответна сол по някои физични свойства като разтворимост в полярни разтворители, но в други случаи солите са еквивалентни на техните съответни свободни киселини за целите на настоящето изобретение.

Някои от съединенията от настоящето изобретение могат да съществуват в несолватирани форми, а така също и в солватирани форми, включително хидратирани форми. Най-общо, солватираните форми, включително хидратираните форми са еквивалентни на несолватираните и са включени в обхвата на настоящето изобретение.

Някои от съединенията от настоящето изобретение притежават един или повече хирални центъра и такива центрове може да съществуват в R (D) или S (L) конфигурация. Настоящото изобретение включва всички енантиомерни и епимерни форми както и подходящи техни смеси.

Доколкото фармацевтичните форми по настоящето изобретение определят някои предпочитани варианти на изпълнение, то възможни са и много други. Тук не възнамеряваме да маркираме всички възможни еквивалентни форми или отклонения от изобретението. Разбираемо е, че всички използвани тук термини са повече описателни отколкото ограничаващи и поради това могат да бъдат направени множество изменения без да се излиза от духа и обхвата на изобретението.

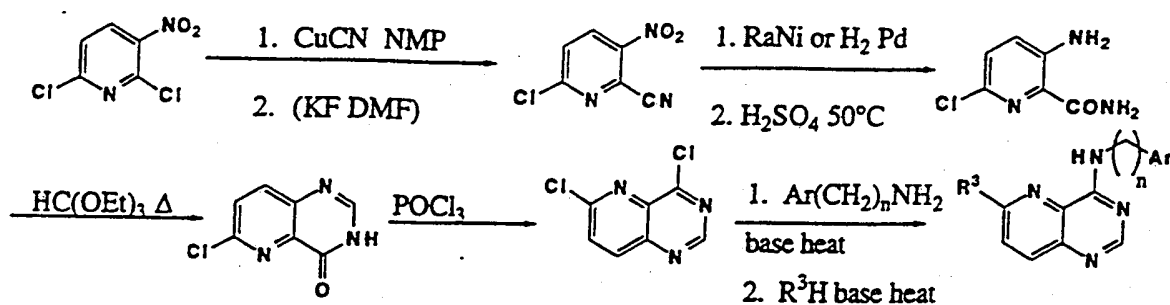


Схема 1. Синтез на предпочитани групи 1 - 5; $R^4 = H$

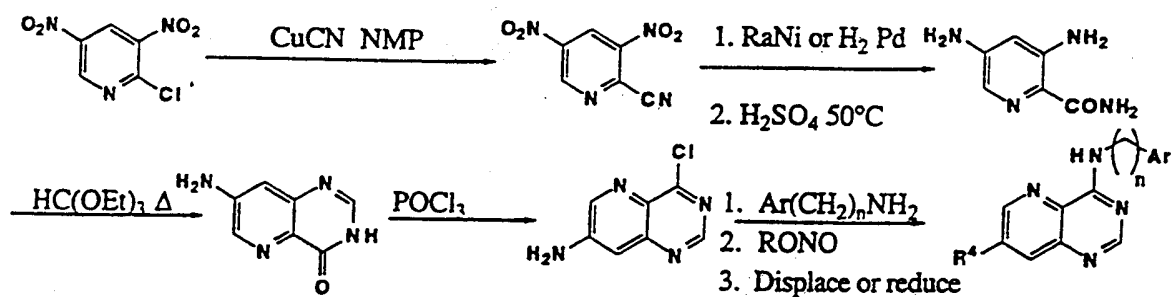


Схема 2. Синтез на предпочитани групи 1 - 5; $R^3 = H$.

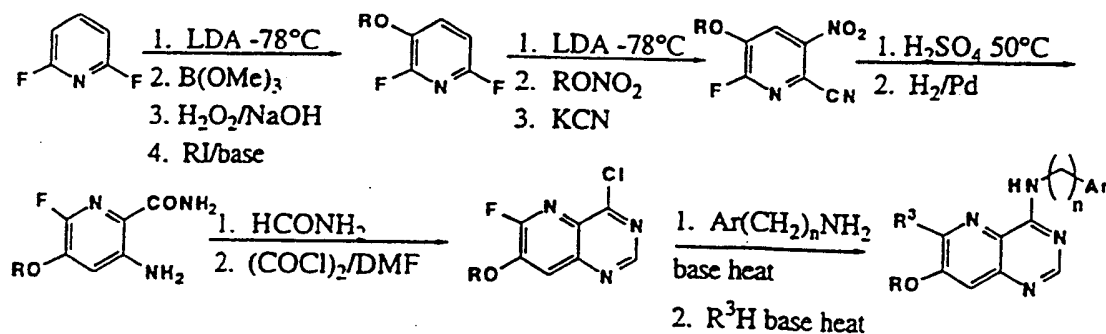


Схема 3. Синтез на предпочитани групи 6 и 8-10; $R^4 = RO$.

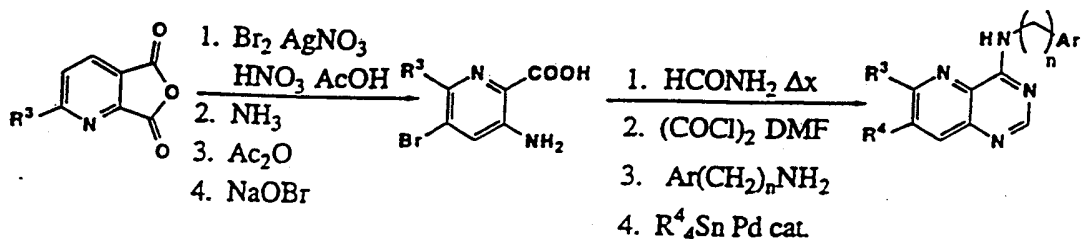


Схема 4. Синтез на предпочитана група 7.

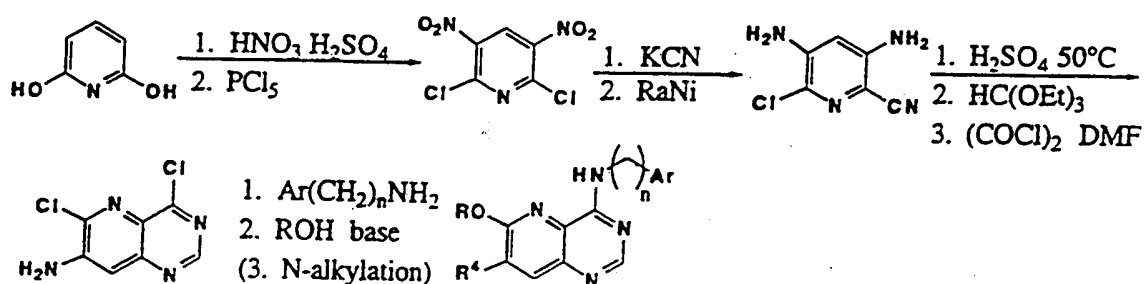


Схема 5. Синтез на предпочитани групи 8 & 9; $\text{R}^3 \equiv \text{OR}$.

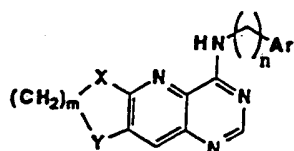


Схема 6. Предпочитана група 11.

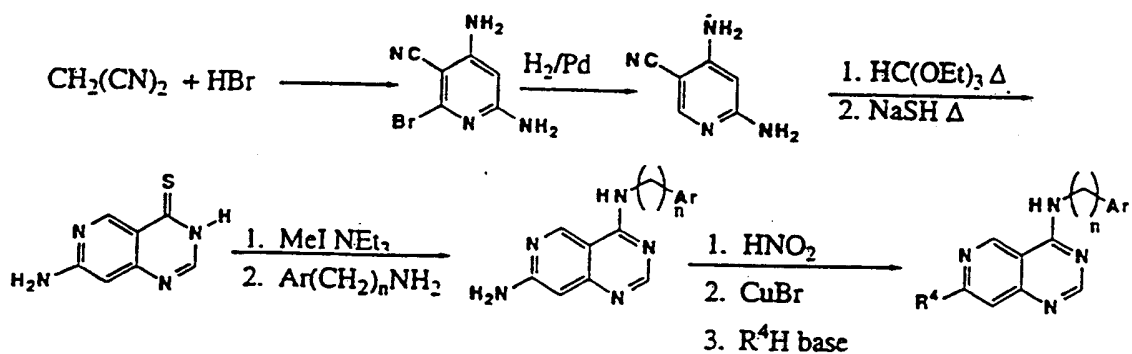


Схема 7. Синтез на предпочитани групи 12 - 16.

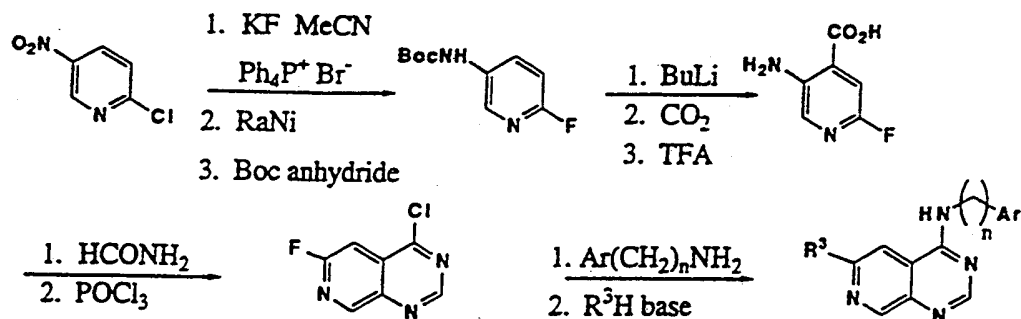


Схема 8. Синтез на предпочитани групи 17 - 21.

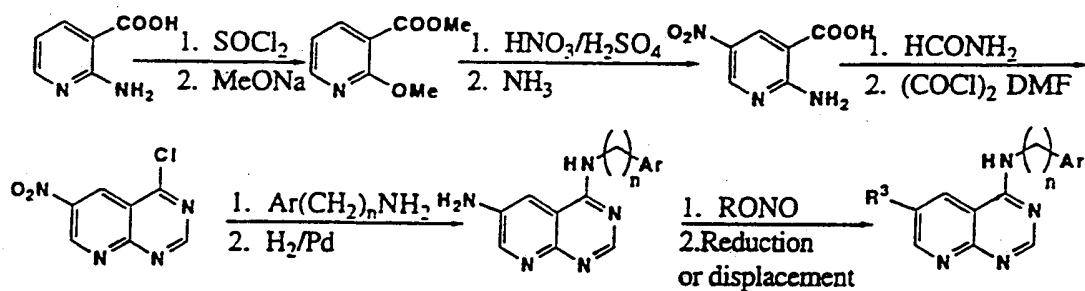


Схема 9. Синтез на предпочитани групи 22 - 26: $\text{R}^4 = \text{H}$.

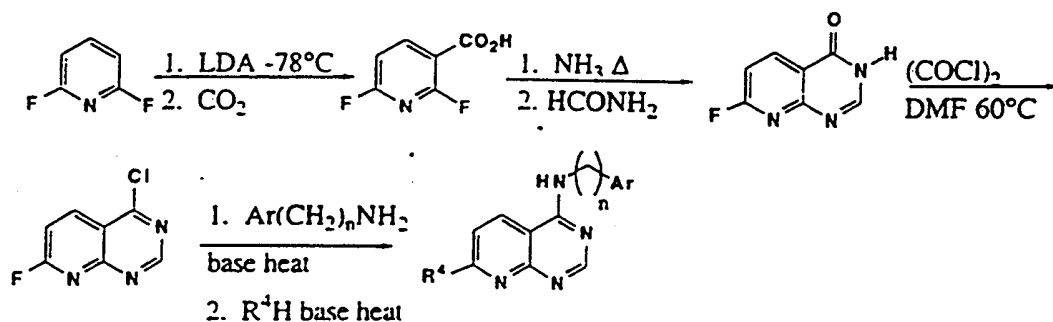


Схема 10. Синтез на предпочитани групи 22 - 26: $\text{R}^3 = \text{H}$.

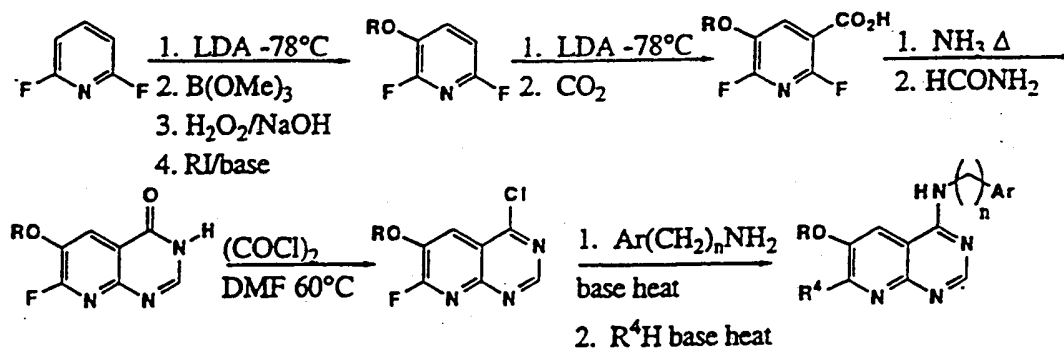


Схема 11. Синтез на предпочитани групи 27 & 29 - 31: $\text{R}^3 = \text{RO}$.

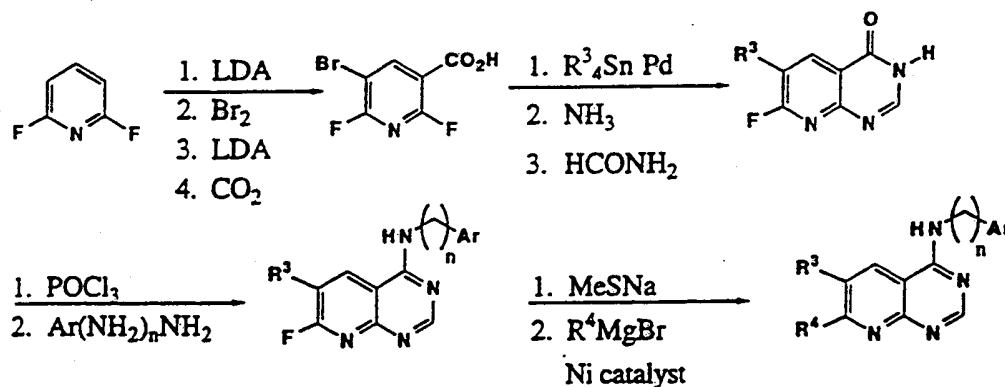


Схема 12. Синтез на предпочитани групи 28

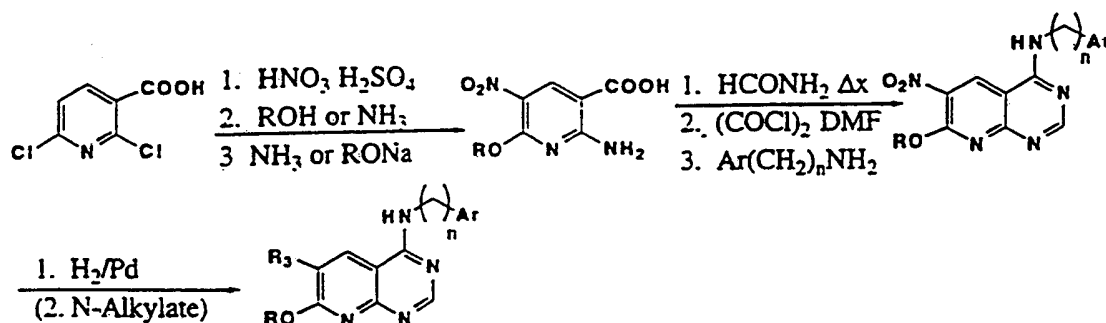


Схема 13. Синтез на предпочитани групи 29 & 30: $\text{R}^4 = \text{OR}$

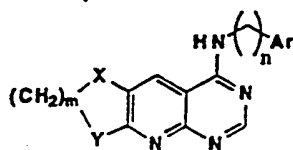


Схема 14. Предпочитана група 32

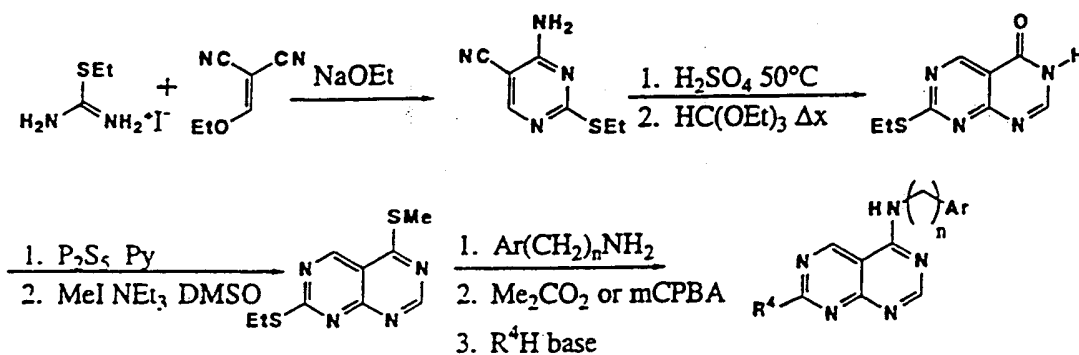


Схема 15. Синтез на предпочитани групи 33- 36

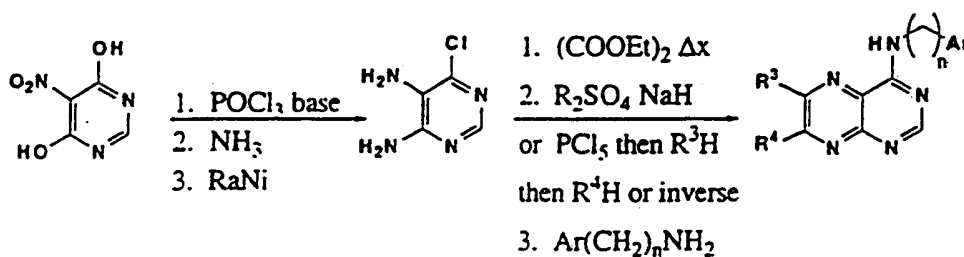


Схема 16. Синтез на предпочитани групи 37 - 40

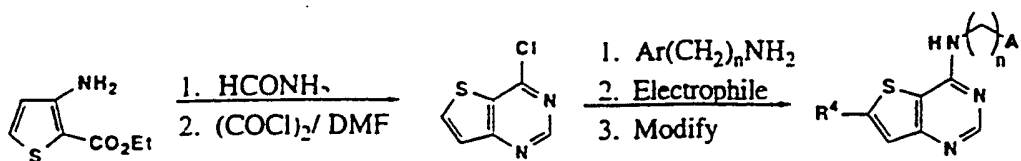


Схема 17. Синтез на предпочитана група 41: [3, 2-d] кондензирано ядро

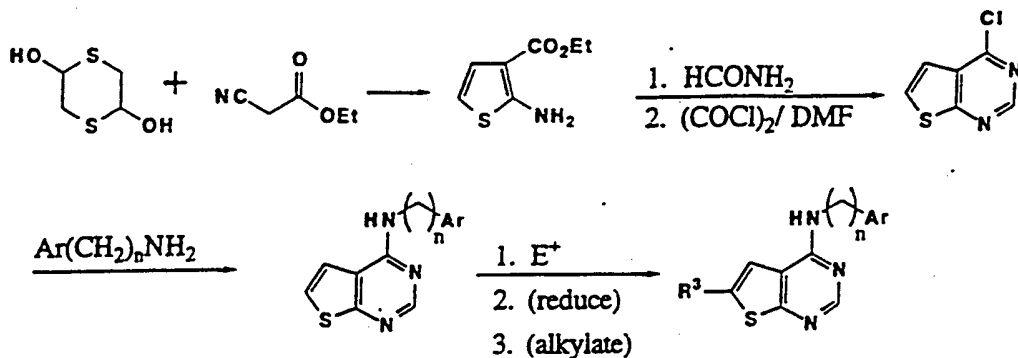


Схема 18. Синтез на предпочитана група 41: [2, 3- d] кондензирано ядро

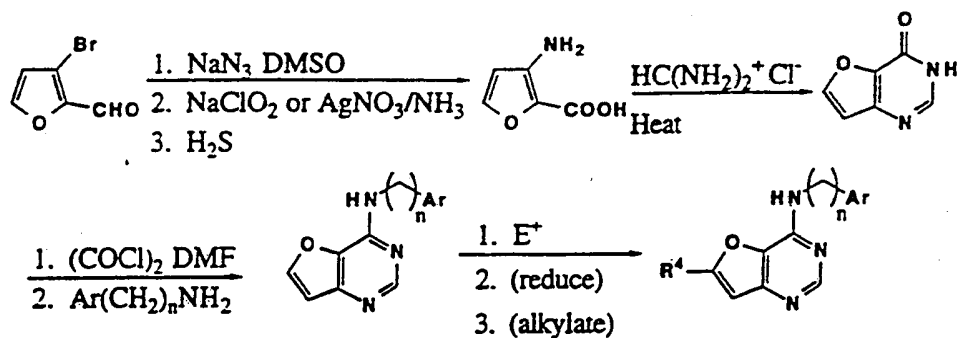


Схема 19. Синтез на Предпочитана група 42: [3, 2- d] кондензирано ядро

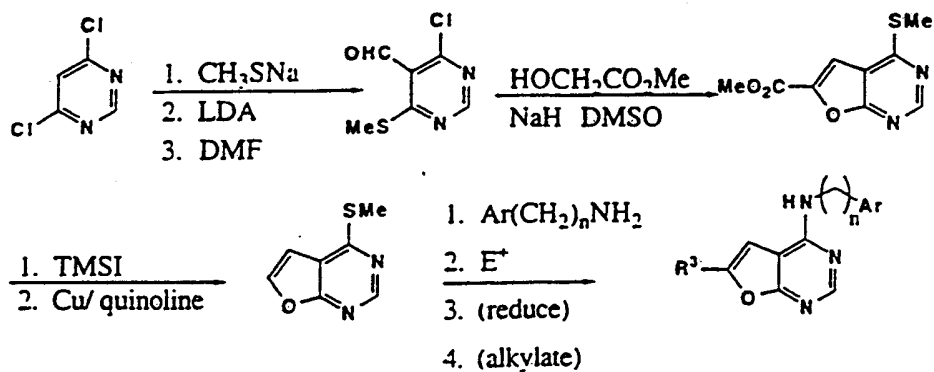


Схема 20. Синтез на предпочитана група 42: [2, 3- d] кондензирано ядро

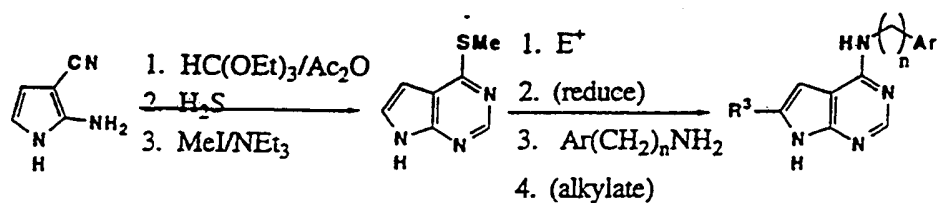


Схема 21. Синтез на предпочитана група 43: [2, 3 - d] кондензирано ядро

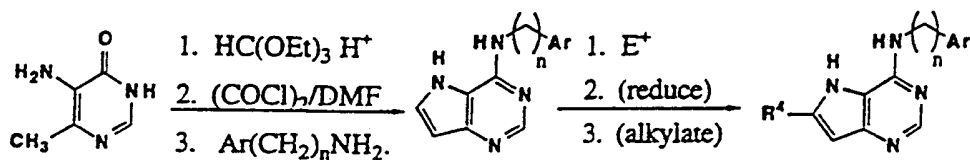


Схема 22. Синтез на Предпочитана група 43. [3, 2 - d] кондензирано ядро

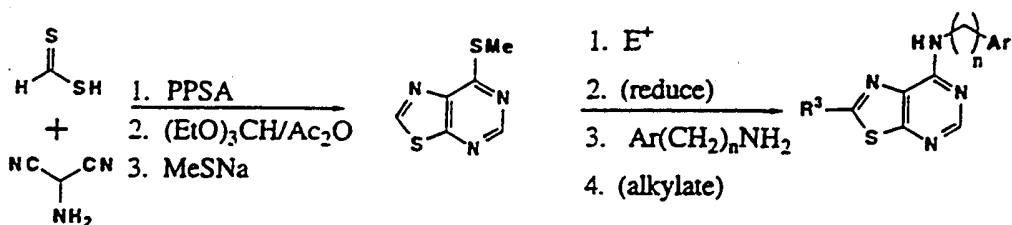


Схема 23. Синтез на предпочитана група 44: [5, 4 - d] кондензирано ядро

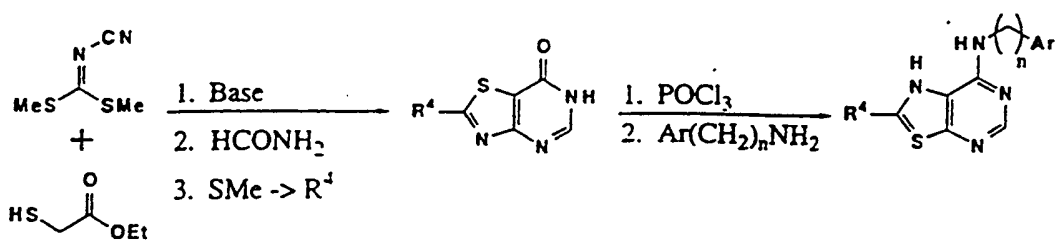


Схема 24. Синтез на предпочитана група 44: [4, 5 - d] кондензирано ядро

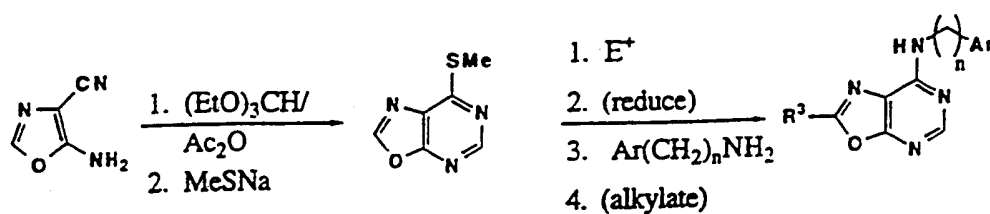


Схема 25. Синтез на предпочитана група 45: [5, 4- d] кондензирано ядро

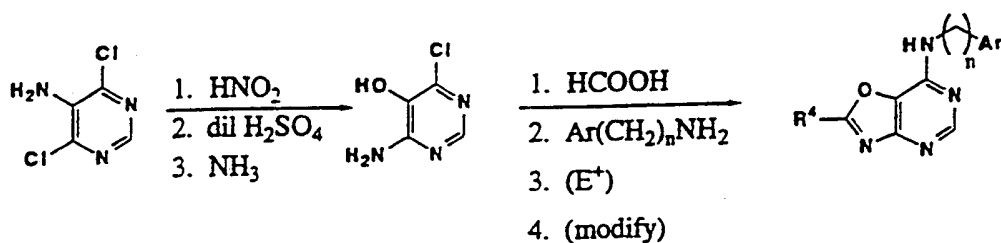


Схема 26. Синтез на предпочитана група 45: [4, 5- d] кондензирано ядро

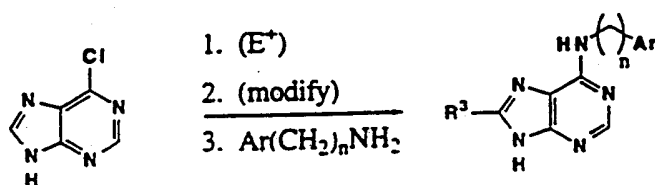


Схема 27. Синтез на предпочитана група 46.

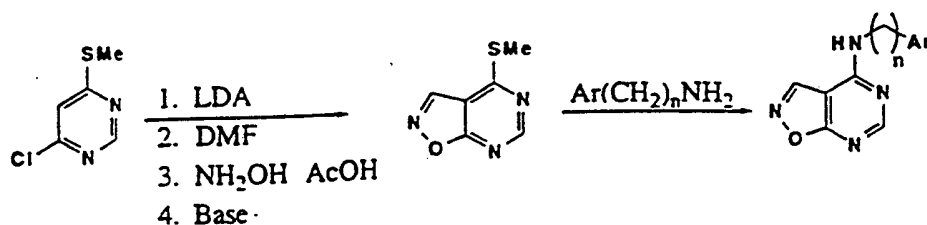


Схема 28. Синтез на предпочитана група 47: [5, 4 - d] кондензирано ядро.

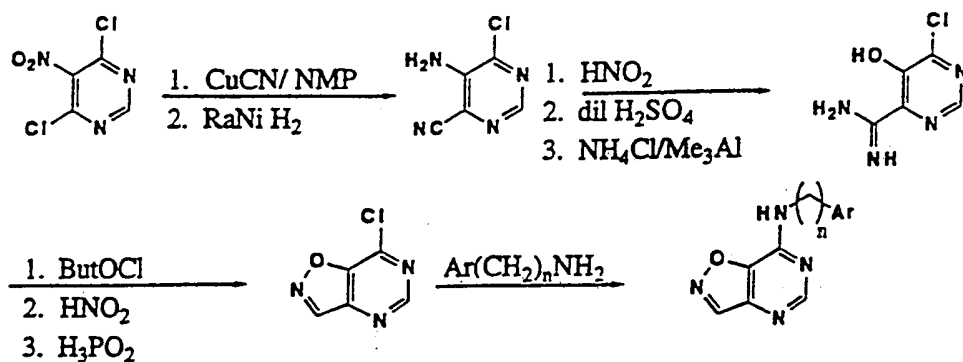


Схема 29. Синтез на предпочитана група 47: [4, 5 - d] кондензирано ядро.

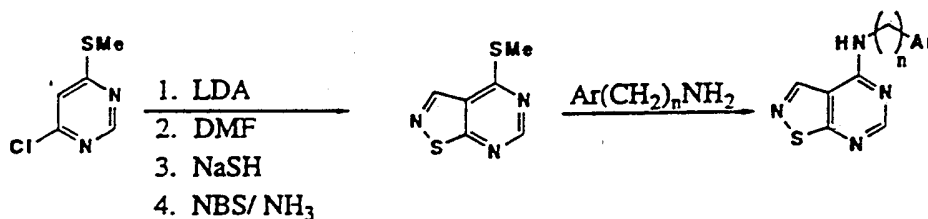


Схема 30. Синтез на предпочитана група 48: [5, 4 - d] кондензирано ядро.

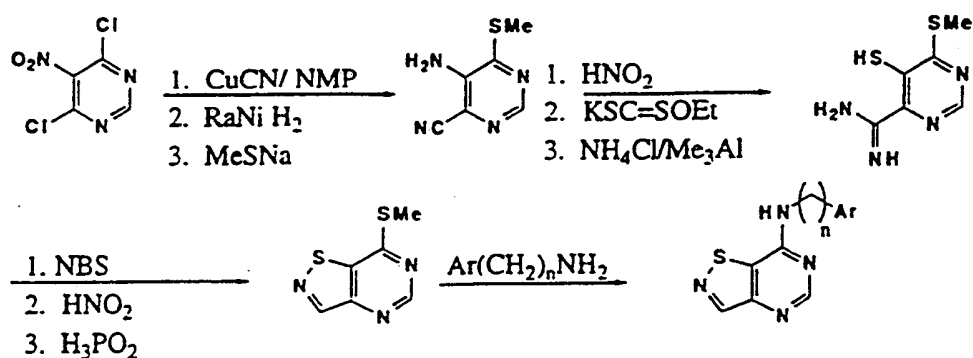


Схема 31. Синтез на предпочитана група 48: [4, 5 - d] кондензирано ядро.

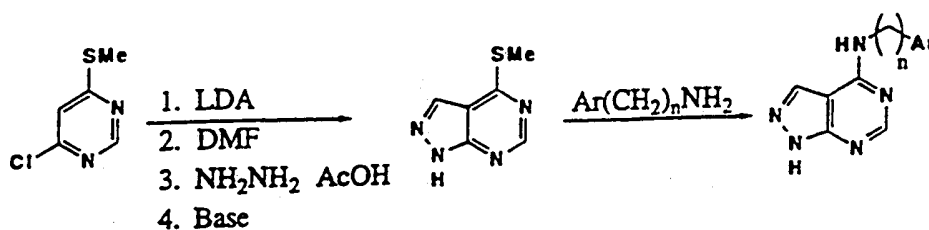


Схема 32. Синтез на предпочитана група 49: [3, 4- d] кондензирано ядро

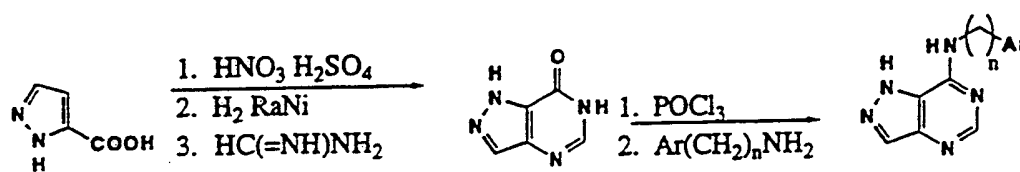
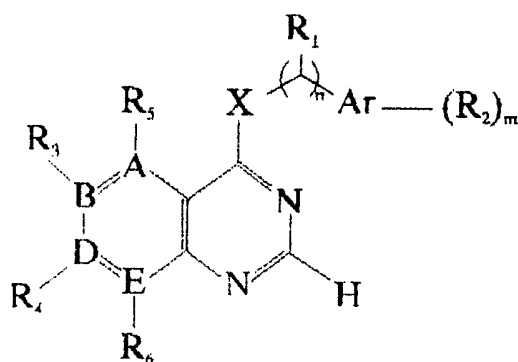


Схема 33. Синтез на предпочитана група 49: [4, 3- d] кондензирано ядро

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Метод за инхибиране рецептора на епидермалния растежен фактор за тирозин киназа чрез въздействие върху нуждаещ се бозайник с ефективно инхибиращо количество от съединение с Формула I :



Формула I

където :

поне един, и най- малко три от А - Е са азот, с останалия атом(и) въглерод или които и да са две съседни позиции в А - Е взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O, или S, при което един от двата останали атома следва да е въглерод, а другия да е или въглерод или азот;

X = O, S, NH или NR', така че R' = ниско алкил (1- 4 въглеродни атома), OH, NH₂, ниско алкокси (1- 4 въглеродни атома) или ниско моноалкиламино (1- 4 въглеродни атома);

n = 0, 1, 2;

$R^1 = H$ или ниско алкил (1- 4 въглеродни атома); ако $n = 2$, R^1 може да бъде независимо H или ниско алкил (1- 4 въглеродни атома) при всеки свързващ въглероден атом;

$R^2 =$ ниско алкил (1- 4 въглеродни атома), циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкокси (1 - 4 въглеродни атома), циклоалкокси (3 - 8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бром, йодо), ниско перфлуороалкил (1- 4 въглеродни атома), хидроксид, ниско ацилокси (1- 4 въглеродни атома); - O - C (O) R , амино , ниско моно или диакиламино (1 - 4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3 - 8 въглеродни атома), угроксиметил, ниско ацил (1- 4 въглеродни атома); - C(O)R, циано, ниско тиаалкил (1 - 4 въглеродни атома), ниско сулфинилалкил (1- 4 въглеродни атома), ниско сулфонилалкил (1- 4 въглеродни атома), тиаоциклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), сулфинилциклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), сулфонилциклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), сулфонамид, ниско моно или диакилсулфонамид (1 - 4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамид (3 - 8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамид (- C(O) - NH₂), ниско моно или диакилкарбоксамид (1 - 4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамид (3 - 8 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкенил (2 - 4 въглеродни атома), циклоалкенил (4 - 8 въглеродни атома), или два R^2 взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формират карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1,4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидинил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро; и

$m = 0 - 3$, където Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазол, пиразинил, оксазол, тиазол, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индол, квинолин, изоквинолин и квиназолин;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 са независими, не присъстват, H, ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), хидрокси, ниско ацилокси (1-4 въглеродни атома), амино, ниско моно или диаalkиламино (1-4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3-8 въглеродни атома), карбонат ($-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$), където R е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома или циклоалкил от 3 до 8 въглеродни атома;

или уреидо или тиoureидо или N - или O - свързан уретан, всеки от които е незагължително заместен от моно или ди- ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3-8 въглеродни атома);

ниско тиоалкил (1-4 въглеродни атома), меркапто, ниско алкенил (2-4 въглеродни атома), хидрозино, N' - ниско алкилхидрозино (1-4 карбонови атома), ниско ациламино (1-4 въглеродни атома), хидроксиламино, или ниско O - алкилхидроксиламино (1-4 въглеродни атома);

или всеки два от R^3 - R^6 взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формират карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро;

всеки заместител, представляващ ниско алкилна група при който и да е от заместителите в $R^3 - R^6$, който съдържа такова количество, може да е незагължително заместен с един или повече хидрокси, амино, ниско моноалкиламино, ниско диалкиламино, N-пиридинил, N-пиперидинил, N-пиридиниум, N-морфолино, N-тиоморфолино или N-пиперазинови групи;

ако една или повече от A до E са N, тогава всяка $R^3 - R^6$ при C атом, съседен на един от N атомите, не може да бъде нито OH, нито SH; и

ако всеки от заместителите R^1, R^2, R^3, R^5 или R^6 съдържа хирални центрове, или в случая на R^1 създава хирални центрове в свързващите атоми, тогава се включват всички стереоизомери, както поотделно, така и като рацемични и/или диастереоизомерни смеси; или фармацевтични соли или техни хидрати.

2. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматното фенилно ядро е незагължително заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или $R^4 H$, с друг един ниско алкокси или халоген.

3. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 и $R^4 H$, с друг един амино.

4. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или $R^4 H$, с друг един ниско моно или диалкиламино.

5. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително

заместен, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 или R^4 Н, с друг един хидразино.

6. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 или R^4 с друг един ниско алкил

7. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 и R^4 ниско алкокси.

8. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 и R^4 ниско алкил.

9. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 или R^4 с друг един ниско алкокси.

10. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, В, D & E въглерод, с А азот, и R^3 или R^4 ниско моно или диалкиламино, с друг един ниско алкокси.

11. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 ниско моно или диалкиламино, с R^4 хидрокси.

12. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, В, D & E въглерод, с А азот и R^3 и R^4 взети заедно са

заместен, В, D & E въглерод, с А азот и R³ или R⁴ H, с друг един хидразино.

6. Метод съгласно претенция 1, където X = NH, n = 0 или 1, при което R¹ = H, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, В, D & E въглерод, с А азот и R³ или R⁴ с друг един ниско алкил

7. Метод съгласно претенция 1, където X = NH, n = 0 или 1, при което R¹ = H, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R³ и R⁴ ниско алкокси.

8. Метод съгласно претенция 1, където X = NH, n = 0 или 1, при което R¹ = H, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместено, В, D & E въглерод, с А азот и R³ и R⁴ ниско алкил.

9. Метод съгласно претенция 1, където X = NH, n = 0 или 1, при което R¹ = H, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, В, D & E въглерод, с А азот и R³ или R⁴ с друг един ниско алкокси.

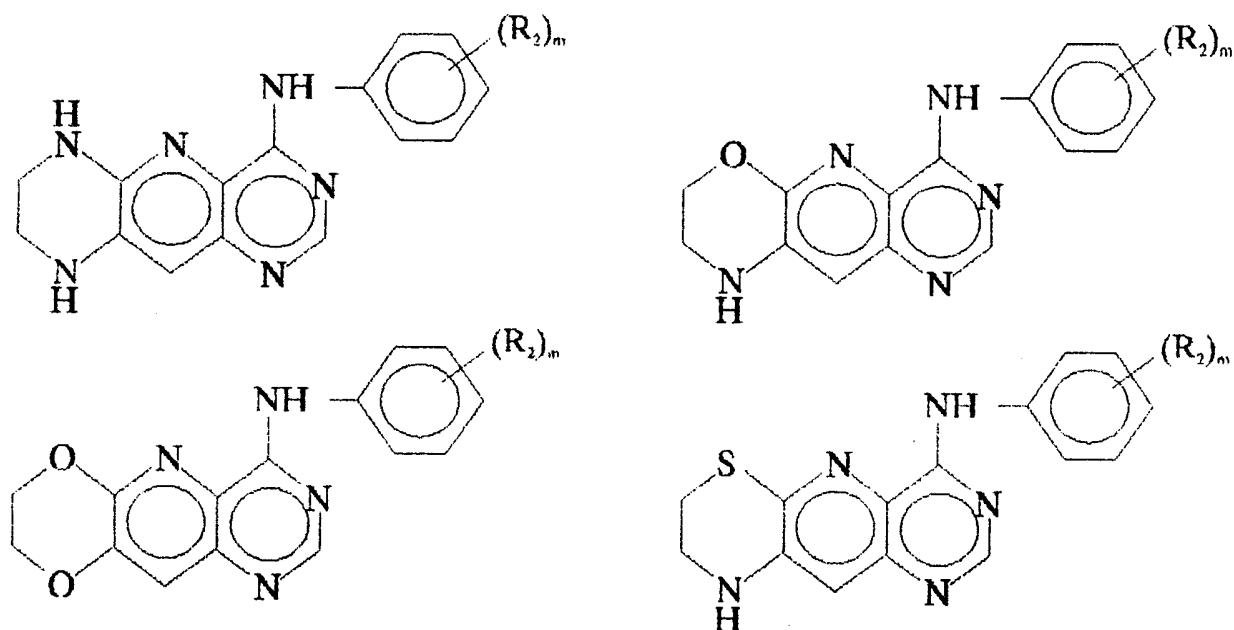
10. Метод съгласно претенция 1, където X = NH, n = 0 или 1, при което R¹ = H, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, В, D & E въглерод, с А азот, и R³ или R⁴ ниско моно или гуалкиламино, с друг един ниско алкокси.

11. Метод съгласно претенция 1, където X = NH, n = 0 или 1, при което R¹ = H, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, В, D & E въглерод, с А азот и R³ ниско моно или гуалкиламино, с R⁴ хидрокси.

12. Метод съгласно претенция 1, където X = NH, n = 0 или 1, при което R¹ = H, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, В, D & E въглерод, с А азот и R³ и R⁴ взети заедно са

диоксиметилен, диоксиетилен, 2, 3- кондензиран пиперазин, 2, 3- кондензиран морфолин или 2, 3 - кондензиран тиоморфолин.

13. Метод съгласно претенция 12, с която и да е от следните структури на пръстена :



14. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А, D & Е въглерод, с В азот и R^4 ниско алкокси или халоген.

15. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, $n = 0$ или 1, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А, D & Е въглерод, с В азот и R^4 амино.

16. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А, D & Е въглерод и R^4 ниско моно или диаalkиламино.

25. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или $R^4 H$ с друг един амино.

26. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или $R^4 H$, друг един ниско моно или гуалкиламино.

27. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или R^4 с друг един хидразино.

28. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, $n = 0$ или 1 , ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или $R^4 H$, с друг един ниско алкил.

29. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или R^4 ниско алкокси.

30. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 и R^4 ниско алкил.

31. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1 , при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А, В & D въглерод, с Е азот и R^3 или R^4 амино, с друг един ниско алкокси.

32. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1 , ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А, В & D

въглерод, с Е азот и R^3 или R^4 ниско моно или диаalkиламино, с друг един ниско алкокси.

33. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А, В & D въглерод, с Е азот и R^4 ниско моно или диаalkиламино с R^3 хидрокси.

34. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А, В & D въглерод, с Е азот, и R^3 и R^4 взети заедно са диоксиметилен, диоксиетилен, 2, 3- кондензиран пиперазин, 2, 3- кондензиран морфолин или 2, 3- кондензиран тиоморфолин.

35. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А & D въглерод, с Е азот и R^4 ниско алкокси.

36. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А & D въглерод, с В и Е азот и R^4 ниско моно или диаalkиламино.

37. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А & D въглерод, с В и Е азот и R^4 амино.

38. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, А & D въглерод, с В и Е азот и R^4 хидразино.

39. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, В & D въглерод, с А и Е азот и R^3 и R^4 ниско алкокси.

40. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, В & D въглерод, с А и Е азот и R^3 и R^4 ниско моно или гуалкиламино.

41. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, В & D въглерод, с А и Е азот и R^3 или R^4 ниско алкокси, с друг ниско моно или гуалкиламино.

42. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, В & D въглерод, с А и Е азот и R^3 и R^4 взети заедно са етилендиокси, 2, 3-кондензиран пиперазин, 2, 3-кондензиран морфолин или 2, 3-кондензиран тиоморфолин.

43. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен и също А и В взети заедно са серен атом, с D & Е въглерод, или А & В са въглерод с D и Е взети заедно като серен атом, с R^4 или $R^3 H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или гуалкиламино.

44. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, и също А и В взети заедно са кислороден атом, с D & Е въглерод, или А & В са въглерод с D и Е взети заедно като кислороден атом, с R^4 или $R^3 H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или гуалкиламино.

45. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, и или А и В взети заедно са азотен атом, с D & Е въглерод, или

A & B са въглерод с D и E взети заедно като азотен атом, с R^4 или $R^3 H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или гуалкиламино.

46. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, и или A и B взети заедно са серен атом с D въглерод и E азот, или D и E взети заедно са серен атом, и A е азот и B е въглерод, с $R^{3/4} H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или гуалкиламино.

47. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, и или A и B взети заедно са кислороден атом с D въглерод и E азот, или D и E взети заедно са кислороден атом, и A е азот и B е въглерод, с $R^{3/4} H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или гуалкиламино.

48. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, A и B взети заедно са азотен атом, и D е въглерод и E е азот, с $R^{3/6} H$, или ниско алкил, и $R^{3/6} H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или гуалкиламино.

49. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, и или A и B взети заедно са кислороден атом с D азот и E въглерод, или A и B взети заедно са въглероден атом с D азот и E кислород, с $R^{3/6} H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или гуалкиламино.

50. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, и или A и B взети заедно са серен атом с D азот и E въглерод, или A и B

взети заедно са въглероден атом с D азот и E сяра, с $R^{3/6}H$, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или диалкиламино.

51. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, при което $R^1 = H$, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, и или A и B взети заедно са азотен атом с D азот и E въглерод, или A и B взети заедно са въглероден атом с D и E азотни атоми, с $R^{3/6}H$ или ниско алкил ако е при азот, или H, ниско алкил, ниско алкокси, амино, или ниско моно или диалкиламино ако е при въглерод.

52. Метод съгласно претенция 1, където R^1, R^2, R^3 или R^4 съдържат хирални центрове, или в случай когато при R^1 се създават хирални центрове при свързаните атоми, тогава са включени всички техни стереоизомери както отделно, така и като рацемични и/или диастереоизомерни смеси.

53. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 ниско алкокси.

54. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 ниско ациламино.

55. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместено, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 ниско моно или диалкиламино.

56. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 хидрозино.

57. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 ниско алкил.

58. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, A, D & E въглерод, с D азот и R^3 ниско алкокси.

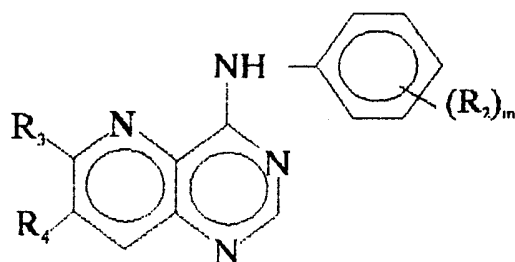
59. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, A, D & E с въглерод, с D азот и R^3 амино.

60. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, A D & E въглерод, с D азот и R^3 ниско моно или гуалкиламино.

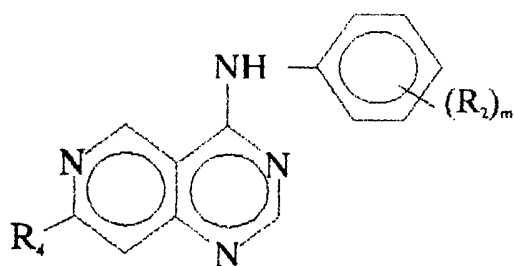
61. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, A, D & E въглерод с D азот и R^3 хидразино.

62. Метод съгласно претенция 1, където $X = NH$, $n = 0$ или 1, ароматният фенилен пръстен е незагължително заместен, A, D & E въглерод, с D азот и R^3 ниско алкил.

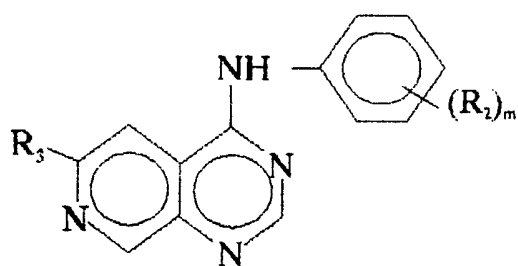
63. Метод съгласно претенция 1, със следната структура на пръстена:



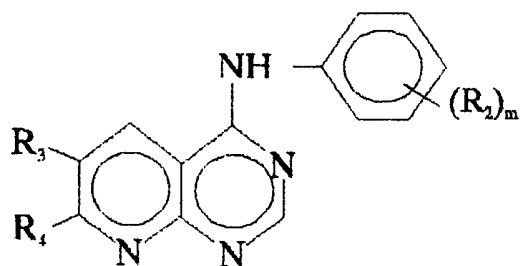
64. Метод съгласно претенция 1, със структура на пръстена както следва:



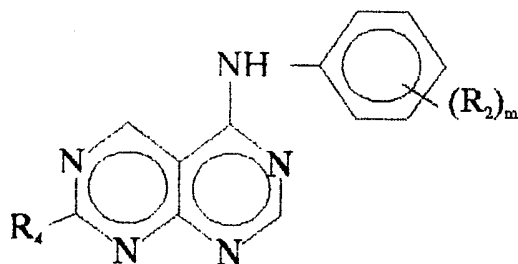
65. Метод съгласно претенция 1, със следната структура на пръстена :



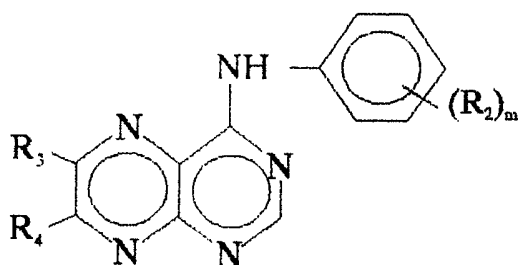
66. Метод съгласно претенция 1 със следната структура на пръстена :



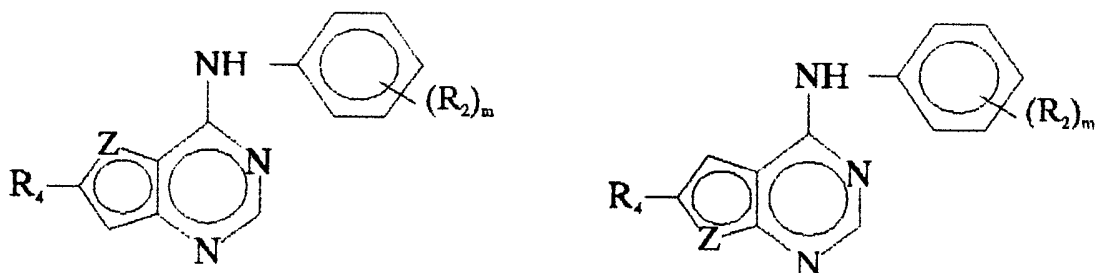
67. Метод съгласно претенция 1 със структура на ядрото както следва:



68. Метод съгласно претенция 1 със структура на ядрото както следва:



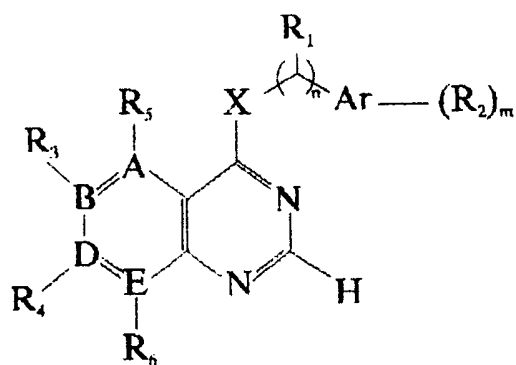
69. Метод съгласно претенция 1 със следната структура на пръстена :



Където Z = азот, кислород или сяра

70. Метод съгласно претенция 1, където съединението е
 избрано от групата, състояща се от 6 - Амино- 4 - (3- бромоданино)
 пиридо [3, 2 - d] пиримидин; 4- (3- Бромоданино) - 6 - метиламинопиридо
 [3, 2- d] пиримидин; 4 - (3 - Бромоданино) - 6 - диметиламинопиридо [3, 2 -
 d] пиримидин; 7 - Амино - 4 - (3 - нитроданино) пиридо [4, 3 - d]
 пиримидин; 7 - Амино - 4 - (3 - бромоданино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин;
 7 - Амино - 4 - (4- бромоданино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин; 7 - Амино - 4
 - (3 - флуорометилданино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин; 7 - Ацетиламино -
 4 - (3- бромоданино) пиридо - [4, 3 - d] пиримидин; 4 - Бензиламинопиридо
 [4, 3 - d] пиримидин; 7 - Ацетамидо - 4 - бензиламинопиридо [4, 3 - d]
 пиримидин; 4 - (3 - Бромоданино) - 6 - хлорпиридо [3, 4 - d] пиримидин; 4
 - (3 - Бромоданино) - 6 - метоксипирод [3, 4 - d] пиримидин; 4 - (3 -
 Бромоданино) - 6 - метиламинопиридо [3, 4 - d] пиримидин; 4 - (3 -
 Бромоданино) - 6 - диметиламинопиридо - [3, 4 - d] пиримидин; 4 - (3 -
 Бромоданино) тиено [3, 2 - d] -пиримидин; 4 - Бензиламинотиено [3, 2 - d]
 пиримидин; 4 - (3 - Бромоданино) тиено [2, 3 - d] пиримидин; и N⁶ - (3 -
 Бромоданил) агенин.

71. Съединение с Формула I :



Формула I

където :

поне един, и най- малко три от А - Е са азот, с останалия атом(и)
въглерод ;

$X = O, S, NH$ или NR^7 , така че $R^7 =$ ниско алкил (1- 4
въглеродни атома), OH, NH_2 , ниско алкокси (1- 4 въглеродни атома) или
ниско моноалкиламино (1- 4 въглеродни атома);

$n = 0, 1, 2;$

$R^1 = H$ или ниско алкил (1- 4 въглеродни атома); ако $n = 2$,
 R^1 може да бъде независимо H или ниско алкил (1- 4 въглеродни атома)
при всеки свързващ въглероден атом;

$R^2 =$ е ниско алкил (1- 4 въглеродни атома), циклоалкил (3 - 8
въглеродни атома), ниско алкокси (1 - 4 въглеродни атома), циклоалкокси
(3 - 8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бром, йодо), ниско
перфлуороалкил (1- 4 въглеродни атома), хидроксид, ниско ацилокси (1- 4
въглеродни атома); $-O-C(O)R$, амино, ниско моно или диаалкиламино
(1 - 4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3 - 8
въглеродни атома), хидроксиметил, ниско ацил (1- 4 въглеродни атома);

$-C(O)R$, циано, ниско тиаалкил (1 - 4 въглеродни атома), ниско
сулфинилалкил (1- 4 въглеродни атома), ниско сулфонилалкил (1- 4
въглеродни атома), тиаоциклоалкил (3 - 8 въглеродни атома),
сулфинилциклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), сулфонилциклоалкил (3 - 8
въглеродни атома), сулфонамид, ниско моно или диаалкилсулфонамид
(1 - 4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамид (3 - 8
въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамида ($-C(O)-NH_2$),
ниско моно или диаалкилкарбоксамида (1 - 4 въглеродни атома), моно или
дициклоалкилкарбоксамида (3 - 8 въглеродни атома),

циклоалкоксикарбонил (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкенил (2 - 4 въглеродни атома), циклоалкенил (4 - 8 въглеродни атома), или два R^2 взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формират карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро; и

$m = 0 - 3$, където Ag е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазол, пиразинил, оксазол, тиазол, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индол, квинолин, изоквинолин и квиназолин;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 са независими, не присъстват, H, ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), циклоалкокси (3 - 8 въглеродни атома), хидрокси, ниско ацилокси (1 - 4 въглеродни атома), амино, ниско моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), карбонат (- OC(O)OR), където R е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома или циклоалкил от 3 до 8 въглеродни атома;

или уреидо или тиoureидо или N- или O- свързан уретан, всеки от които е незагължително заместен от моно или ди- ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома);

ниско тиоалкил (1-4 въглеродни атома), меркапто, ниско алкенил (2 - 4 въглеродни атома), хидрозино, N' - ниско алкилхидрозино (1 - 4 карбонови атома), ниско ациламино (1-4 въглеродни атома), хидроксиламино, или ниско O - алкилхидроксиламино (1-4 въглеродни атома);

или всеки два от $R^3 - R^6$ взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формира карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или монокенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, гуазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро;

всеки заместител, представляващ ниско алкилна група при който и да е от заместителите в $R^3 - R^6$, който съдържа такова количество, може да е незагължително заместен с един или повече хидрокси, амино, ниско моноалкиламино, ниско диалкиламино, N-пиролидинил, N-пиперидинил, N-пиридиниум, N-морфолино, N-тиоморфолино или N-пиперазинови групи;

ако една или повече от A до E са N, тогава всяка $R^3 - R^6$ при C атом, съседен на един от N атомите, не може да бъде нито OH, нито SH; и

ако всеки от заместителите R^1, R^2, R^3, R^5 или R^6 съдържа хирални центрове, или в случая на R^1 създава хирални центрове в свързващите атоми, тогава се включват всички стереоизомери, както поотделно, така и като рацемични и/или диастереоизомерни смеси;

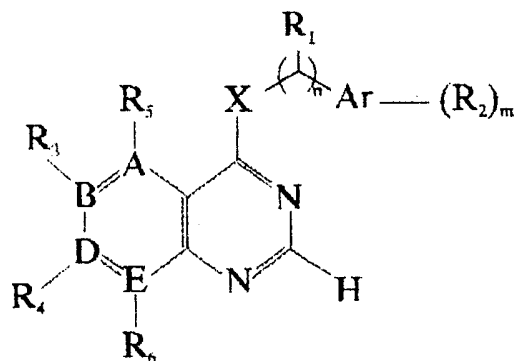
при условие че поне един от $R - R^6$ заместителите следва да е различен от водороден, хало, ниско алкил (1 - 4 въглеродни атома) или ниско алкокси (1 - 4 въглеродни атома);

или фармацевтични соли или техни хидрати.

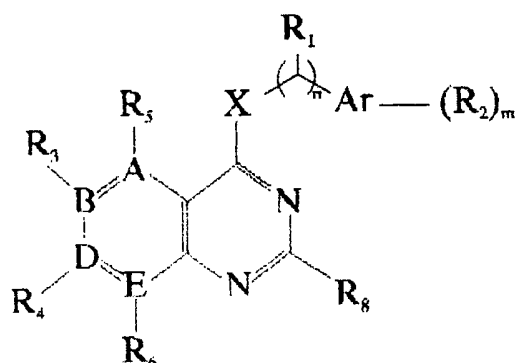
72. Съединение съгласно претенция 71, където съединението е избрано от групата, състояща се от 6 - Амино- 4 - (3- бромоданило) пиридо [3, 2 - d] пиримидин; 4- (3- Бромоданило) - 6 - метиламинопиридо [3, 2 - d] пиримидин; 4 - (3 - Бромоданило) - 6 - диметиламинопиридо [3, 2 -

d] пиримидин; 7 - Амино - 4 - (3 - нитроанилино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин; 7 - Амино - 4 - (3 - бромоеанилино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин; 7 - Амино - 4 - (4 - бромоеанилино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин; 7 - Амино - 4 - (3 - флуорометиланилино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин; 7 - Ацетиламино - 4 - (3 - бромоеанилино) пиридо - [4, 3 - d] пиримидин; 7 - Ацетамидо - 4 - бензиламинопиридо- [4, 3 - d] - пиримидин и 4 - (3 - Бромоеанилино) - 6 - диметиламинопиридо - [3, 4 - d] пиримидин.

73. Метод за инхибиране на Erb - B2 или Erb - B3 или Erb - B4 рецептори за тирозин киназа чрез въздействие върху нуждаещ се бозайник с ефективно инхибиращо количество от съединението с Формула I или Формула II:



Формула I



Формула II

където :

поне един, и най-малко три от А - Е са азот, с останалия атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в А - Е взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, при което един от двата останали атома следва да са въглерод, а другия да е или въглерод, или азот;

$X = O, S, NH$ или NR^7 , така че R^7 = ниско алкил (1-4 въглеродни атома), OH, NH_2 , ниско алкокси (1-4 въглеродни атома) или ниско моноалкиламино (1-4 въглеродни атома);

$n = 0, 1, 2$;

$R^1 = H$ или ниско алкил (1-4 въглеродни атома); ако $n = 2$, R^1 може да бъде независимо H или ниско алкил (1-4 въглеродни атома) при всеки свързващ въглероден атом;

$R^2 =$ е ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), ниско алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бром, йодо), ниско перфлуороалкил (1-4 въглеродни атома), хидроксид, ниско ацилокси (1-4 въглеродни атома); $-O-C(O)R$, амино, ниско моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), хидроксиметил, ниско ацил (1-4 въглеродни атома);

- C(O)R, циано, ниско тиаалкил (1 - 4 въглеродни атома), ниско сулфиналалкил (1- 4 въглеродни атома), ниско сулфонилалкил (1- 4 въглеродни атома), тиаоциклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), сулфинациклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), сулфонилциклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), сулфонамидо, ниско моно или диаалкилсулфонамидо (1 - 4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамидо (3 - 8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо (- C(O) - NH₂), ниско моно или диаалкилкарбоксамидо (1 - 4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамидо (3 - 8 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкенил (2 - 4 въглеродни атома), циклоалкенил (4 - 8 въглеродни атома), или два R² взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формират карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро; и

m = 0 - 3 , където Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазол, пиразинил, оксазол, тиазол, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индол, квинолин, изоквинолин и квиназолин;

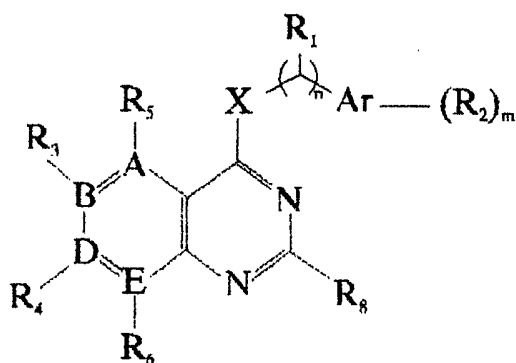
R³ , R⁴ , R⁵ и R⁶ са независими, не присъстват, H, ниско алкил (1- 4 въглеродни атома), циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), циклоалкокси (3 - 8 въглеродни атома), хидрокси, ниско ацилокси (1 - 4 въглеродни атома), амино, ниско моно или диаалкиламино (1- 4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкил (1- 4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома),

свързващите атоми, тогава се включват всички стереоизомери, както поотделно, така и като рацемични и/или диастереоизомерни смеси;

R^8 е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома, амино или моно или динискоалкил (1 - 4 въглеродни атома) амино;

или фармацевтични соли или техни хидрати.

74. Фармацевтичен състав, пригоден за приложение като инхибитор на рецепторно семейство на епидермалния растежен фактор за тирозин кинази, включващ терапевтично ефективно количество от съединение с Формула I и съединение с Формула II в смес с подходящ фармацевтичен пълнител, разредител или носител :



Формула I

карбонат ($-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$), където R е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома или циклоалкил от 3 до 8 въглеродни атома;

или уреидо или тисуреидо или N- или O- свързан уретан, всеки от които е незагължително заместен от моно или ди- ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3-8 въглеродни атома);

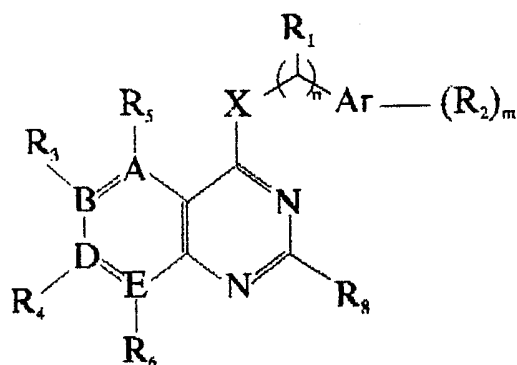
ниско тиоалкил (1-4 въглеродни атома), меркапто, ниско алкенил (2-4 въглеродни атома), хидрозино, N' - ниско алкилхидрозино (1-4 карбонови атома), ниско ациламино (1-4 въглеродни атома), хидроксиламино, или ниско O - алкилхидроксиламино (1-4 въглеродни атома);

или всеки два от $\text{R}^3 - \text{R}^6$ взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формира карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро;

Всеки заместител, представляващ ниско алкилна група при който и да е от заместителите в $\text{R}^3 - \text{R}^6$, който съдържа такова количество, може да бъде факултативно заместен с един или повече хидрокси, амино, ниско моноалкиламино, ниско диалкиламино, N-пиролидинил, N-пиперидинил, N-пиридиниум, N-морфолино, N-тиоморфолино или N-пиперазинови групи;

ако една или повече от A до E са N, тогава всяка $\text{R}^3 - \text{R}^6$ при C атом, съседен на един от N атомите, не може да бъде нито OH, нито SH; и

ако всеки от заместителите $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^5$ или R^6 съдържа хирални центрове, или в случая на R^1 създава хирални центрове в



Формула II

където :

поне един, и най- малко три от А - Е са азот, с останалия атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в А - Е взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, при което един от двата останали атома следва да са въглерод, а другия да е или въглерод, или азот;

$X = O, S, NH$ или NR' , така че $R' =$ ниско алкил (1- 4 въглеродни атома), OH, NH_2 , ниско алкокси (1- 4 въглеродни атома) или ниско моноалкиламино (1- 4 въглеродни атома);

$n = 0, 1, 2;$

$R^1 = H$ или ниско алкил (1- 4 въглеродни атома); ако $n = 2$, R^1 може да бъде независимо H или ниско алкил (1- 4 въглеродни атома) при всеки свързващ въглероден атом;

$R^2 =$ е ниско алкил (1- 4 въглеродни атома), циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкокси (1 - 4 въглеродни атома), циклоалкокси (3 - 8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бром, йодо), ниско перфлуороалкил (1- 4 въглеродни атома), хидроксид, ниско ацилокси (1- 4 въглеродни атома); $-O-C(O)R$, амино, ниско моно или диалкиламино (1 -

4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3 - 8 въглеродни атома), хидроксиметил, ниско ацил (1- 4 въглеродни атома); - C(O)R, циано, ниско тиаалкил (1 - 4 въглеродни атома), ниско сулфинилаалкил (1- 4 въглеродни атома), ниско сулфонилаалкил (1- 4 въглеродни атома), тиаоциклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), сулфинициклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), сулфонилциклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), сулфонамидо, ниско моно или диаалкилсулфонамидо (1 - 4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамидо (3 - 8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо (- C(O) - NH₂), ниско моно или диаалкилкарбоксамидо (1 - 4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамидо (3 - 8 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкенил (2 - 4 въглеродни атома), циклоалкенил (4 - 8 въглеродни атома), или два R² взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формират карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро; и

m = 0 - 3, където Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазол, пиразинил, оксазол, тиазол, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индол, квинолин, изоквинолин и квиназолин;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ са независими, не присъстват, H, ниско алкил (1- 4 въглеродни атома), циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), циклоалкокси (3 - 8 въглеродни атома), хидрокси, ниско ацилокси (1 - 4 въглеродни атома), амино, ниско моно или диаалкиламино (1- 4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкил (1 - 4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), карбонат (- OC(O)OR),

където R е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома или циклоалкил от 3 до 8 въглеродни атома;

или уреидо или тиоуреидо или N- или O- свързан уретан, всеки от които е незагължително заместен от моно или ди- ниско алкил (1- 4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома);

ниско тиоалкил (1- 4 въглеродни атома), меркапто, ниско алкенил (2 - 4 въглеродни атома), хидрозино, N' - ниско алкилхидрозино (1 - 4 карбонови атома), ниско ациламино (1- 4 въглеродни атома), хидроксиламино, или ниско O - алкилхидроксиламино (1- 4 въглеродни атома);

или всеки два от R³ - R⁶ взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формира карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или монокенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, гуазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро;

всеки заместител, представляващ ниско алкилна група при който и да е от заместителите в R³ - R⁶, който съдържа такова количество, може да бъде факултативно заместен с един или повече хидрокси, амино, ниско моноалкиламино, ниско гуалкиламино, N- пиролидинил, N- пиперидинил, N- пиридиниум, N- морфолино, N- тиоморфолино или N- пиперазинови групи;

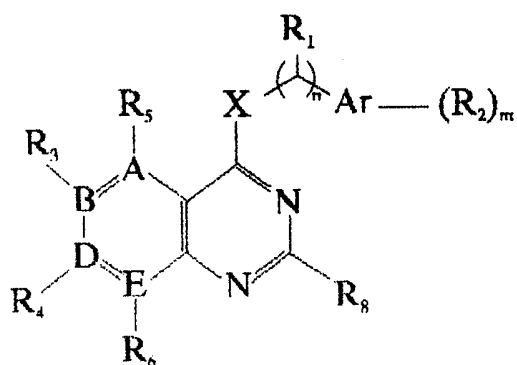
ако една или повече от A до E са N, тогава всяка R³ - R⁶ при C атом, съседен на един от N атомите, не може да бъде нито OH, нито SH; и

ако всеки от заместителите R¹, R², R³, R⁵ или R⁶ съдържа хирални центрове, или в случая на R¹ създава хирални центрове в свързващите атоми, тогава се включват всички стереоизомери, както поотделно, така и като рацемични и/ или диастереоизомерни смеси;

R⁸ е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома, амино или моно или динискоалкил (1 - 4 въглеродни атома) амино;

или фармацевтични соли или техни хидрати.

75. Метод за инхибиране на епидермалния растежно факторен рецептор за тирозин киназа чрез въздействие върху нуждаещо се от това животно с ефективно количество от съединение с Формула II:



където:

поне един, и най-малко три от А - Е са азот, с останалия атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в А - Е взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, при което един от двата останали атома следва да са въглерод, а другия да е или въглерод, или азот;

X = O, S, NH или NR', така че R' = ниско алкил (1-4 въглеродни атома), OH, NH₂, ниско алкокси (1-4 въглеродни атома) или ниско моноалкиламино (1-4 въглеродни атома);

n = 0, 1, 2;

R¹ = H или ниско алкил (1-4 въглеродни атома); ако n = 2, R¹ може да бъде независимо H или ниско алкил (1-4 въглеродни атома) при всеки свързващ въглероден атом;

R² = е ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), ниско алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бром, йодо), ниско

перфлуороалкил (1-4 въглеродни атома), хидрокси, ниско ацилокси (1-4 въглеродни атома); - O - C (O) R , амино , ниско моно или гуалкиламино (1-4 въглеродни атома), ниско моно или гуциклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), хидроксиметил, ниско ацил (1-4 въглеродни атома); - C(O)R, циано, ниско тиоалкил (1-4 въглеродни атома), ниско сулфиниалкил (1-4 въглеродни атома), ниско сулфониалкил (1-4 въглеродни атома), тиоциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфенициклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонициклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонамидо, ниско моно или гуалкилсулфонамидо (1-4 въглеродни атома), моно или гуциклоалкилсулфонамидо (3-8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо (- C(O) - NH₂), ниско моно или гуалкилкарбоксамидо (1-4 въглеродни атома), моно или гуциклоалкилкарбоксамидо (3-8 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3-8 въглеродни атома), ниско алкенил (2-4 въглеродни атома), циклоалкенил (4-8 въглеродни атома), или два R² взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формират карбоциклено ядро от 5-7 члена или мононенаситен 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксанил, 1,4-диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, гуазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро; и

m = 0-3, където Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазоил, пиразинил, оксазолил, тиазолил, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, квинолинил, изоквинолинил и квиназолинил;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ са независими, не присъстват, H, ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), хидрокси, ниско ацилокси (1-4 въглеродни атома), амино, ниско моно или гуалкиламино (1-4 въглеродни атома), ниско моно или

дициклоалкиламино (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), карбонат ($-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$), където R е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома или циклоалкил от 3 до 8 въглеродни атома;

или уреидо или тиoureидо или N- или O- свързан уретан, всеки от които е незагължително заместен от моно или ди- ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома);

ниско тиоалкил (1-4 въглеродни атома), меркапто, ниско алкенил (2 - 4 въглеродни атома), хидрозино, N' - ниско алкилхидрозино (1 - 4 карбонови атома), ниско ациламино (1-4 въглеродни атома), хидроксиламино, или ниско O - алкилхидроксиламино (1-4 въглеродни атома);

или всеки два от $\text{R}^3 - \text{R}^6$ взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формира карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро;

всеки заместител, представляващ ниско алкилна група при който и да е от заместителите в $\text{R}^3 - \text{R}^6$, който съдържа такова количество, може да бъде факултативно заместен с един или повече хидрокси, амино, ниско моноалкиламино, ниско диалкиламино, N- пиролидинил, N- пиперидинил, N- пиридиниум, N- морфолино, N- тиоморфолино или N- пиперазинови групи;

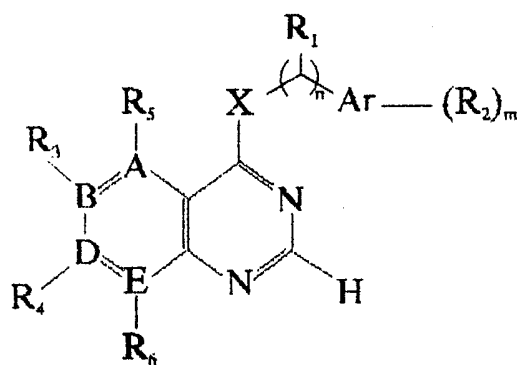
ако една или повече от A до E са N, тогава всяка $\text{R}^3 - \text{R}^6$ при C атом, съседен на един от N атомите, не може да бъде нито OH, нито SH; и

ако всеки от заместителите $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^5$ или R^6 съдържа хирални центрове, или в случая на R^1 създава хирални центрове в свързващите атоми, тогава се включват всички стереоизомери, както поотделно, така и като рацемични и/или диастереоизомерни смеси;

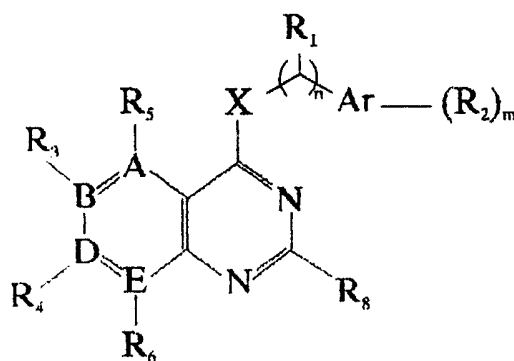
R^8 е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома, амина или моно или динискоалкил (1 - 4 въглеродни атома) амина;

или фармацевтични соли или техни хидрати.

76. Метод за лечение на рак чрез въздействие върху животно, нуждаещо се от това, с ефективно количество от съединение с Формула I или Формула II,



Формула I



Формула II

където:

поне един, и най-малко три от А - Е са азот, с останалия атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в А - Е взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, при което един от двата останали атома следва да са въглерод, а другия да е или въглерод, или азот;

$X = O, S, NH$ или NR' , така че $R' =$ ниско алкил (1-4 въглеродни атома), OH, NH_2 , ниско алкокси (1-4 въглеродни атома) или ниско моноалкиламино (1-4 въглеродни атома);

$n = 0, 1, 2;$

$R^1 = H$ или ниско алкил (1-4 въглеродни атома); ако $n = 2$, R^1 може да бъде независимо H или ниско алкил (1-4 въглеродни атома) при всеки свързващ въглероден атом;

$R^2 =$ ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), ниско алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бром, йодо), ниско перфлуороалкил (1-4 въглеродни атома), хидрокси, ниско ацилокси (1-4 въглеродни атома); $-O-C(O)R$, амино, ниско моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), хидроксиметил, ниско ацил (1-4 въглеродни атома); $-C(O)R$, циано, ниско тиоалкил (1-4 въглеродни атома), ниско сулфинилалкил (1-4 въглеродни атома), ниско сулфонилалкил (1-4 въглеродни атома), тиоциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфинициклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонициклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонамидо, ниско моно или диалкилсулфонамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамидо (3-8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо ($-C(O)-NH_2$), ниско моно или диалкилкарбоксамидо (1-4

въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамидо (3 - 8 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкенил (2 - 4 въглеродни атома), циклоалкенил (4 - 8 въглеродни атома), или два R^2 взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формират карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, гуазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро; и

$m = 0 - 3$, където Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазол, пиразинил, оксазол, тиазол, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индол, квинолин, изоквинолин и квиназолин;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 са независими, не присъстват, H , ниско алкил (1 - 4 въглеродни атома), циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), циклоалкокси (3 - 8 въглеродни атома), хидрокси, ниско ацилокси (1 - 4 въглеродни атома), амино, ниско моно или диаalkиламино (1 - 4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкил (1 - 4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), карбонат ($-OC(O)OR$), където R е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома или циклоалкил от 3 до 8 въглеродни атома;

или уреидо или тиoureидо или N - или O - свързан уретан, всеки от които е незагъжтелно заместен от моно или ди- ниско алкил (1 - 4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома);

ниско тиоалкил (1 - 4 въглеродни атома), меркапто, ниско алкенил (2 - 4 въглеродни атома), хидрозино, N' - ниско алкилхидрозино (1 - 4 карбонови атома), ниско ациламино (1 - 4 въглеродни атома), хидроксиламино, или ниско O - алкилхидроксиламино (1 - 4 въглеродни атома);

или всеки два от $R^3 - R^6$ взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формира карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро;

всеки заместител, представляващ ниско алкилна група при който и да е от заместителите в $R^3 - R^6$, който съдържа такова количество, може да бъде факултативно заместен с един или повече хидрокси, амино, ниско моноалкиламино, ниско диалкиламино, N- пиролидинил, N- пиперидинил, N- пиридиниум, N- морфолино, N- тиоморфолино или N- пиперазинови групи;

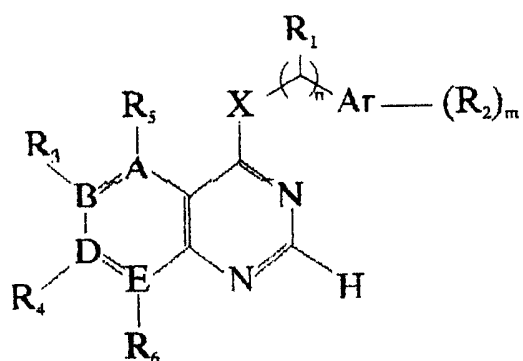
ако една или повече от A до E са N, тогава всяка $R^3 - R^6$ при C атом, съседен на един от N атомите, не може да бъде нито OH, нито SH; и

ако всеки от заместителите R^1, R^2, R^3, R^5 или R^6 съдържа хирални центрове, или в случая на R^1 създава хирални центрове в свързващите атоми, тогава се включват всички стереоизомери, както поотделно, така и като рацемични и/ или диастереоизомерни смеси;

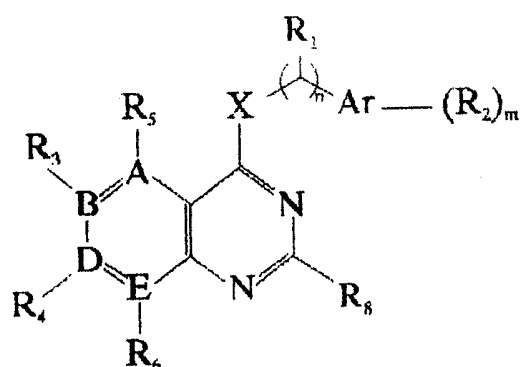
R^8 е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома, амино или моно или динискоалкил (1 - 4 въглеродни атома) амино;

или фармацевтични соли или техни хидрати.

77. Метод за лечение на псориазис чрез въздействие на животното, нуждаещо се от това с ефективно псориазис инхибиращо количество от съединение с Формула I или II,



Формула I



Формула II

където:

поне един, и най-малко три от А - Е са азот, с останалия атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в А - Е взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, при което един от двата останали атома следва да са въглерод, а другия да е или въглерод, или азот;

$X = O, S, NH$ или NR^7 , така че R^7 = ниско алкил (1-4 въглеродни атома), OH, NH_2 , ниско алкокси (1-4 въглеродни атома) или ниско моноалкиламино (1-4 въглеродни атома);

$n = 0, 1, 2$;

$R^1 = H$ или ниско алкил (1-4 въглеродни атома); ако $n = 2$, R^1 може да бъде независимо H или ниско алкил (1-4 въглеродни атома) при всеки свързващ въглероден атом;

$R^2 =$ е ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), ниско алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бром, йодо), ниско перфлуороалкил (1-4 въглеродни атома), хидроксид, ниско ацилокси (1-4 въглеродни атома); $-O-C(O)R$, амино, ниско моно или диаалкиламино (1-4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), хидроксиметил, ниско ацил (1-4 въглеродни атома); $-C(O)R$, циано, ниско тиаалкил (1-4 въглеродни атома), ниско сулфинилалкил (1-4 въглеродни атома), ниско сулфонилалкил (1-4 въглеродни атома), тиаоциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфинициклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонилициклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонамидо, ниско моно или диаалкилсулфонамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамидо (3-8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо ($-C(O)-NH_2$), ниско моно или диаалкилкарбоксамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамидо (3-8 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3-8 въглеродни атома), ниско алкенил (2-4 въглеродни атома), циклоалкенил (4-8 въглеродни атома), или гва R^2 взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формират карбоциклено ядро от 5-7 члена или мононенаситен 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксанил,

1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро; и

$m = 0 - 3$, където Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазол, пиразинил, оксазол, тиазол, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индол, квинолин, изоквинолин и квиназолин;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 са независими, не присъстват, H , ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), хидроксид, ниско ацилокси (1-4 въглеродни атома), амино, ниско моно или диаalkиламино (1-4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоalkиламино (3-8 въглеродни атома), ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3-8 въглеродни атома), карбонат ($-OC(O)OR$), където R е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома или циклоалкил от 3 до 8 въглеродни атома;

или уреидо или тиoureидо или N - или O - свързан уретан, всеки от които е незагължително заместен от моно или ди- ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3-8 въглеродни атома);

ниско тиоалкил (1-4 въглеродни атома), меркапто, ниско алкенил (2-4 въглеродни атома), хидрозино, N' - ниско алкилхидрозино (1-4 карбонови атома), ниско ациламино (1-4 въглеродни атома), хидроксиламино, или ниско O - алкилхидроксиламино (1-4 въглеродни атома);

или всеки два от R^3 - R^6 взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формира карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или монокенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро;

всеки заместител, представляващ ниско алкилна група при който и да е от заместителите в $R^3 - R^6$, който съдържа такова количество, може да бъде факултативно заместен с един или повече хидрокси, амино, ниско моноалкиламино, ниско диалкиламино, N- пиролидинил, N- пиперидинил, N- пиридиниум, N- морфолино, N- тиоморфолино или N- пиперазинови групи;

ако една или повече от A до E са N, тогава всяка $R^3 - R^6$ при C атом, съседен на един от N атомите, не може да бъде нито OH, нито SH; и

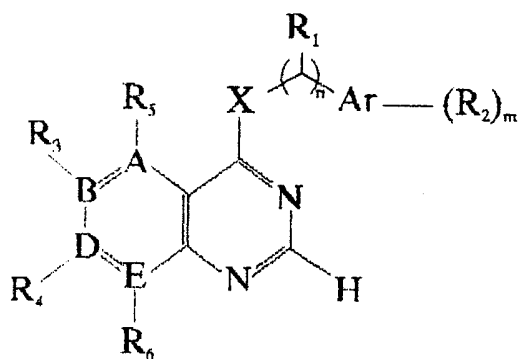
ако всеки от заместителите R^1, R^2, R^3, R^5 или R^6 съдържа хирални центрове, или в случая на R^1 създава хирални центрове в свързващите атоми, тогава се включват всички стереоизомери, както поотделно, така и като рацемични и/ или диастереоизомерни смеси;

R^8 е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома, амино или моно или динискоалкил (1 - 4 въглеродни атома) амино;

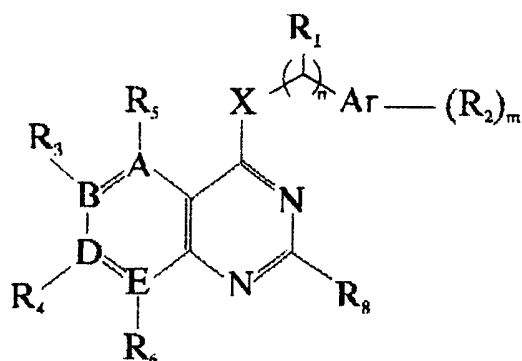
или фармацевтични соли или техни хидрати.

78. Метод за предотвратяване на бластоцитно имплантиране чрез въздействие върху животното, нуждаещо се от това, с ефективно инхибиращо бластоцитната имплантация количество от съединение с

Формула I или Формула II,



Формула I



Формула II

където:

поне един, и най-малко три от А - Е са азот, с останалия атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в А - Е взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, при което един от двата останали атома следва да са въглерод, а другия да е или въглерод, или азот;

X = O, S, NH или NR⁷, така че R⁷ = ниско алкил (1-4 въглеродни атома), OH, NH₂, ниско алкокси (1-4 въглеродни атома) или ниско моноалкиламино (1-4 въглеродни атома);

n = 0, 1, 2;

R¹ = H или ниско алкил (1-4 въглеродни атома); ако n = 2, R¹ може да бъде независимо H или ниско алкил (1-4 въглеродни атома) при всеки свързващ въглероден атом;

R² = е ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), ниско алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бром, йодо), ниско

перфлуороалкил (1- 4 въглеродни атома), хидрокси, ниско ацилокси (1- 4 въглеродни атома; $-O-C(O)R$), амино, ниско моно или диалкиламино (1- 4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3- 8 въглеродни атома), хидроксиметил, ниско ацил (1- 4 въглеродни атома); $-C(O)R$, циано, ниско тиаалкил (1- 4 въглеродни атома), ниско сулфинилалкил (1- 4 въглеродни атома), ниско сулфонилалкил (1- 4 въглеродни атома), тиаоциклоалкил (3- 8 въглеродни атома), сулфинициклоалкил (3- 8 въглеродни атома), сулфонилициклоалкил (3- 8 въглеродни атома), сулфонамидо, ниско моно или диалкилсулфонамидо (1- 4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамидо (3- 8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо ($-C(O)-NH_2$), ниско моно или диалкилкарбоксамидо (1- 4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамидо (3- 8 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3- 8 въглеродни атома), ниско алкенил (2- 4 въглеродни атома), циклоалкенил (4- 8 въглеродни атома), или два R^2 взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формират карбоциклено ядро от 5- 7 члена или монокенаситен 1, 3- диоксоланил, 1, 4- диоксанил, 1, 4- диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро; и

$m = 0 - 3$, където Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазол, пирозинил, оксазол, тиазол, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индол, квинолин, изоквинолин и квиназолин;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 са независими, не присъстват, H, ниско алкил (1- 4 въглеродни атома), циклоалкил (3- 8 въглеродни атома), циклоалкокси (3- 8 въглеродни атома), хидрокси, ниско ацилокси (1- 4 въглеродни атома), амино, ниско моно или диалкиламино (1- 4 въглеродни атома), ниско моно или

дициклоалкиламино (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), карбонат ($-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$), където R е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома или циклоалкил от 3 до 8 въглеродни атома;

или уреидо или тиюреидо или N- или O- свързан уретан, всеки от които е незагължително заместен от моно или ди- ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома);

ниско тиюалкил (1-4 въглеродни атома), меркапто, ниско алкенил (2 - 4 въглеродни атома), хидрозино, N' - ниско алкилхидрозино (1-4 карбонови атома), ниско ациламино (1-4 въглеродни атома), хидроксиламино, или ниско O - алкилхидроксиламино (1-4 въглеродни атома);

или всеки два от R^3 - R^6 взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формира карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен 1,3 - диоксоланил, 1,4 - диоксанил, 1,4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидинил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро;

всеки заместител, представляващ ниско алкилна група при който и да е от заместителите в R^3 - R^6 , който съдържа такова количество, може да бъде факултативно заместен с един или повече хидрокси, амино, ниско моноалкиламино, ниско диаалкиламино, N- пиролидинил, N- пиперидинил, N- пиридиниум, N- морфолино, N- тиоморфолино или N- пиперазинови групи;

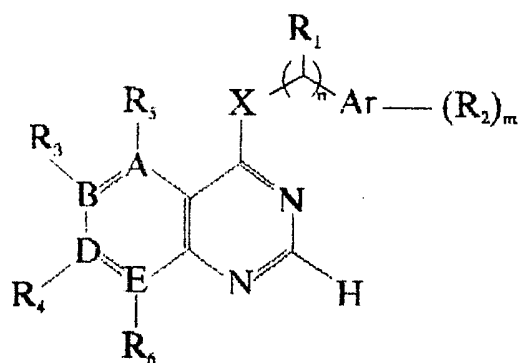
ако една или повече от A до E са N, тогава всяка R^3 - R^6 при C атом, съседен на един от N атомите, не може да бъде нито OH, нито SH; и

ако всеки от заместителите R^1 , R^2 , R^3 , R^5 или R^6 съдържа хирални центрове, или в случая на R^1 създава хирални центрове в свързващите атоми, тогава се включват всички стереоизомери, както поотделно, така и като рацемични и/или диастереоизомерни смеси;

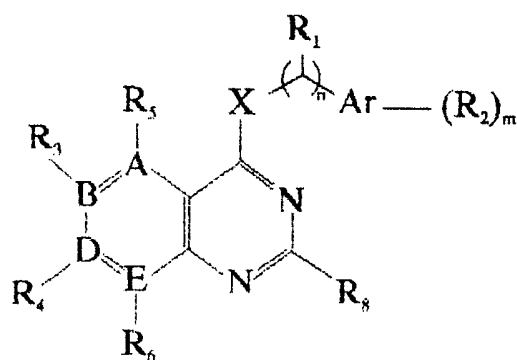
R^8 е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома, амина или моно или динискоалкил (1 - 4 въглеродни атома) амина;

или фармацевтични соли или техни хидрати.

79. Контрацептивен състав, включващ контрацептивно ефективно количество от съединение със следните Формула I или Формула II в смес с подходящи контрацептивно смесител, разредител или носител:



Формула I



Формула II

където:

поне един, и най-малко три от А - Е са азот, с останалия атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в А - Е взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, при което един от двата останали атома следва да са въглерод, а другия да е или въглерод, или азот;

$X = O, S, NH$ или NR^7 , така че $R^7 =$ ниско алкил (1-4 въглеродни атома), OH, NH_2 , ниско алкокси (1-4 въглеродни атома) или ниско моноалкиламино (1-4 въглеродни атома);

$n = 0, 1, 2;$

$R^1 = H$ или ниско алкил (1-4 въглеродни атома); ако $n = 2$, R^1 може да бъде независимо H или ниско алкил (1-4 въглеродни атома) при всеки свързващ въглероден атом;

$R^2 =$ ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), ниско алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бром, йодо), ниско перфлуороалкил (1-4 въглеродни атома), хидроксид, ниско ацилокси (1-4 въглеродни атома); $-O-C(O)R$, амино, ниско моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), хидроксиметил, ниско ацил (1-4 въглеродни атома); $-C(O)R$, циано, ниско тиоалкил (1-4 въглеродни атома), ниско сулфинилалкил (1-4 въглеродни атома), ниско сулфонилалкил (1-4 въглеродни атома), тиоциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфинициклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонилициклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонамидо, ниско моно или диалкилсулфонамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамидо (3-8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо ($-C(O)-NH_2$), ниско моно или диалкилкарбоксамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамидо (3-8 въглеродни

атома), циклоалкоксикарбонил (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкенил (2 - 4 въглеродни атома), циклоалкенил (4 - 8 въглеродни атома), или два R^2 взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формират карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, гуазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро; и

$m = 0 - 3$, където Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазол, пиразинил, оксазол, тиазол, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индол, квинолин, изоквинолин и квиназолин;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 са независими, не присъстват, H, ниско алкил (1 - 4 въглеродни атома), циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), циклоалкокси (3 - 8 въглеродни атома), хидроксид, ниско ацилокси (1 - 4 въглеродни атома), амино, ниско моно или диалкиламино (1 - 4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкил (1 - 4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), карбонат ($-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$), където R е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома или циклоалкил от 3 до 8 въглеродни атома;

или уреидо или тиоуреидо или N- или O- свързан уретан, всеки от които е незагължително заместен от моно или ди- ниско алкил (1 - 4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома);

ниско тиоалкил (1 - 4 въглеродни атома), меркапто, ниско алкенил (2 - 4 въглеродни атома), хидрозино, N' - ниско алкилхидрозино (1 - 4 карбонови атома), ниско ациламино (1 - 4 въглеродни атома), хидроксиламино, или ниско O - алкилхидроксиламино (1 - 4 въглеродни атома);

или всеки два от R^3 - R^6 взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формира карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен

1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиридинил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро;

всеки заместител, представляващ ниско алкилна група при който и да е от заместителите в $R^3 - R^6$, който съдържа такова количество, може да бъде факултативно заместен с един или повече хидрокси, амино, ниско моноалкиламино, ниско диаалкиламино, N- пиридинил, N- пиперидинил, N- пиридиниум, N- морфолино, N- тиоморфолино или N- пиперазинови групи;

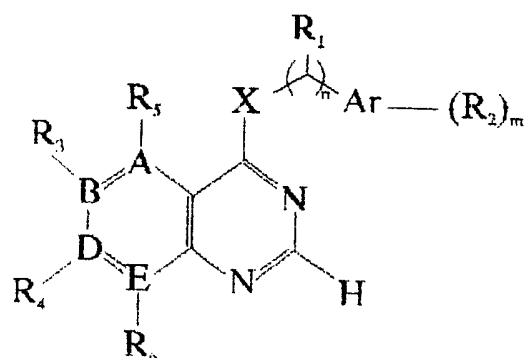
ако една или повече от A до E са N, тогава всяка $R^3 - R^6$ при C атом, съседен на един от N атомите, не може да бъде нито OH, нито SH; и

ако всеки от заместителите R^1, R^2, R^3, R^5 или R^6 съдържа хирални центрове, или в случая на R^1 създава хирални центрове в свързващите атоми, тогава се включват всички стереоизомери, както поотделно, така и като рацемични и/или диастереоизомерни смеси;

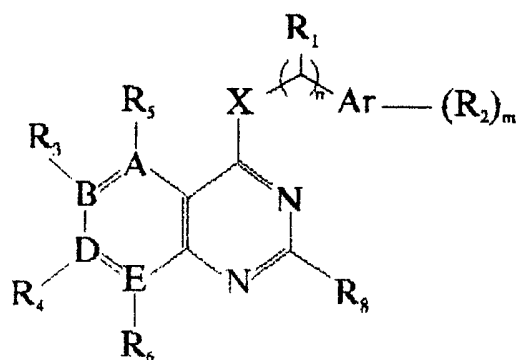
R^8 е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома, амино или моно или динискоалкил (1 - 4 въглеродни атома) амино;

или фармацевтични соли или техни хидрати.

80. Метод за лечение на заболяване на бъбреците чрез въздействие върху животно, нуждаещо се от това, с ефективно инхибиращо бъбречното заболяване количество от съединение с Формула I или Формула II,



Формула I



Формула II

където:

поне един, и най-малко три от А - Е са азот, с останалия атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в А - Е взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, при което един от двата останали атома следва да са въглерод, а другия да е или въглерод, или азот;

X = O, S, NH или NR⁷, така че R⁷ = ниско алкил (1-4 въглеродни атома), OH, NH₂, ниско алкокси (1-4 въглеродни атома) или ниско моноалкиламино (1-4 въглеродни атома);

n = 0, 1, 2;

R¹ = H или ниско алкил (1-4 въглеродни атома); ако n = 2, R¹ може да бъде независимо H или ниско алкил (1-4 въглеродни атома) при всеки свързващ въглероден атом;

R^2 = е ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), ниско алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бром, йодо), ниско перфлуороалкил (1-4 въглеродни атома), хидроксид, ниско ацилокси (1-4 въглеродни атома); -O-C(O)R, амино, ниско моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), хидроксиметил, ниско ацил (1-4 въглеродни атома); -C(O)R, циано, ниско тиоалкил (1-4 въглеродни атома), ниско сулфинилалкил (1-4 въглеродни атома), ниско сулфонилалкил (1-4 въглеродни атома), тиоциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфинилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонамид, ниско моно или диалкилсулфонамид (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамид (3-8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамид (-C(O)-NH₂), ниско моно или диалкилкарбоксамид (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамид (3-8 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3-8 въглеродни атома), ниско алкенил (2-4 въглеродни атома), циклоалкенил (4-8 въглеродни атома), или два R^2 взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формират карбоциклено ядро от 5-7 члена или монокенаситен 1,3-диоксолан, 1,4-диоксан, 1,4-диоксепин, пиранин, фуранин, пиролидин, пиперидин, тиолан, оксазолан, тиазолан, диазолан, пиперазин, морфолин или тиоморфолиново ядро; и

$m = 0-3$, където Ar е фенил, тиенил, фуранин, пиролин, пиридин, пиримидин, имидазол, пиразин, оксазол, тиазол, нафтил, бензотиенил, бензофуран, индол, квинолин, изоквинолин и квиназолин;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 са независими, не присъстват, Н, ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), хидрокси, ниско ацилокси (1-4 въглеродни атома), амино, ниско моно или диаalkиламино (1-4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3-8 въглеродни атома), карбонат ($-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$), където R е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома или циклоалкил от 3 до 8 въглеродни атома;

или уреидо или тиауреидо или N- или O- свързан уретан, всеки от които е незагължително заместен от моно или ди- ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3-8 въглеродни атома);

ниско тиаалкил (1-4 въглеродни атома), меркапто, ниско алкенил (2-4 въглеродни атома), хидрозино, N'- ниско алкилхидрозино (1-4 карбонови атома), ниско ациламино (1-4 въглеродни атома), хидроксиламино, или ниско O - алкилхидроксиламино (1-4 въглеродни атома);

или всеки два от R^3 - R^6 взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формира карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или монокенаситен 1,3 - диоксоланил, 1,4 - диоксанил, 1,4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидинил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро;

всеки заместител, представляващ ниско алкилна група при който и да е от заместителите в R^3 - R^6 , който съдържа такова количество, може да бъде факултативно заместен с един или повече хидрокси, амино, ниско моноалкиламино, ниско диаalkиламино, N- пиролидинил, N- пиперидинил, N- пиридиниум, N- морфолино, N- тиоморфолино или N- пиперазинови групи;

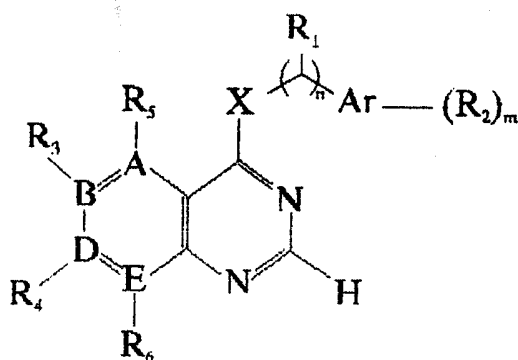
ако една или повече от A до E са N, тогава всяка R^3 - R^6 при C атом, съседен на един от N атомите, не може да бъде нито OH, нито SH; и

ако всеки от заместителите R^1 , R^2 , R^3 , R^5 или R^6 съдържа хирални центрове, или в случая на R^1 създава хирални центрове в свързващите атоми, тогава се включват всички стереоизомери, както поотделно, така и като рацемични и/или диастереоизомерни смеси;

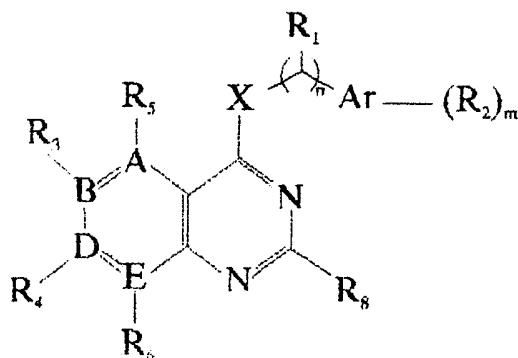
R^8 е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома, amino или моно или динискоалкил (1 - 4 въглеродни атома) amino;

или фармацевтични соли или техни хидрати.

81. Метод за лечение на панкреатит чрез въздействие върху животно, нуждаещо се от това, с ефективно инхибиращо количество от съединение с Формула I или Формула II:



Формула I



където:

поне един, и най-малко три от А - Е са азот, с останалия атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в А - Е взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, при което един от двата останали атома следва да са въглерод, а другия да е или въглерод, или азот;

$X = O, S, NH$ или NR^7 , така че $R^7 =$ ниско алкил (1-4 въглеродни атома), OH, NH_2 , ниско алкокси (1-4 въглеродни атома) или ниско моноалкиламино (1-4 въглеродни атома);

$$n = 0, 1, 2;$$

$R^1 = H$ или ниско алкил (1-4 въглеродни атома); ако $n = 2$, R^1 може да бъде независимо H или ниско алкил (1-4 въглеродни атома) при всеки свързващ въглероден атом;

$R^2 =$ ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), ниско алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бром, йодо), ниско перфлуороалкил (1-4 въглеродни атома), хидроксид, ниско ацилокси (1-4 въглеродни атома); $-O-C(O)R$, амино, ниско моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), хидроксиметил, ниско ацил (1-4 въглеродни атома); $-C(O)R$, циано, ниско тиаалкил (1-4 въглеродни атома), ниско сулфинилалкил (1-4 въглеродни атома), ниско сулфонилалкил (1-4 въглеродни атома), тиаоциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфинициклоалкил (3-8 въглеродни

атома), сулфоницикоалкил (3 - 8 въглеродни атома), сулфонамидо, ниско моно или диалкилсулфонамидо (1 - 4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамидо (3 - 8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо (- C(O) - NH₂), ниско моно или диалкилкарбоксамидо (1 - 4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамидо (3 - 8 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкенил (2 - 4 въглеродни атома), циклоалкенил (4 - 8 въглеродни атома), или два R²

взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формират карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро; и

m = 0 - 3, където Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазол, пиразинил, оксазол, тиазол, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, квинолинил, изоквинолинил и квиназолинил;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ са независими, не присъстват, H, ниско алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), циклоалкокси (3 - 8 въглеродни атома), хидрокси, ниско ацилокси (1 - 4 въглеродни атома), амино, ниско моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), ниско моно или дициклоалкиламино (3 - 8 въглеродни атома), ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома), карбонат (- OC(O)OR), където R е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома или циклоалкил от 3 до 8 въглеродни атома;

или уреидо или тиоуреидо или N- или O- свързан уретан, всеки от които е незагължително заместен от моно или ди- ниско алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3 - 8 въглеродни атома);

ниско тиоалкил (1- 4 въглеродни атома), меркапто, ниско алкенил (2 - 4 въглеродни атома), хидрозино, N' - ниско алкилхидрозино (1 - 4 карбонови атома), ниско ациламино (1- 4 въглеродни атома), хидроксиламино, или ниско O - алкилхидроксиламино (1- 4 въглеродни атома);

или всеки два от R³ - R⁶ взети заедно при съседни въглеродни атоми може да формира карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен 1, 3 - диоксоланил, 1, 4 - диоксанил, 1, 4 - диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазоланил, тиазоланил, гуазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро;

всеки заместител, представляващ ниско алкилна група при който и да е от заместителите в R³ - R⁶, който съдържа такова количество, може да бъде факултативно заместен с един или повече хидрокси, амино, ниско моноалкиламино, ниско диалкиламино, N- пиролидинил, N- пиперидинил, N- пиридиниум, N- морфолино, N- тиоморфолино или N- пиперазинови групи;

ако една или повече от A до E са N, тогава всяка R³ - R⁶ при C атом, съседен на един от N атомите, не може да бъде нито OH, нито SH; и

ако всеки от заместителите R¹, R², R³, R⁵ или R⁶ съдържа хирални центрове, или в случая на R¹ създава хирални центрове в свързващите атоми, тогава се включват всички стереоизомери, както поотделно, така и като рацемични и/ или диастереоизомерни смеси;

R⁸ е ниско алкил от 1 до 4 въглеродни атома, амино или моно или динискоалкил (1 - 4 въглеродни атома) амино;

или фармацевтични соли или техни хидрати.