РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG (11) 63245 B1

7(51) A 61 K 31/505
C 07 D 471/04
C 07 D 487/04
A 61 K 31/52

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 100614
(22) Заявено на 20.05.96
(24) Начало на действие на патента от: 23.01.95

Приоритетни данни

(31) 186745	(32) 25.01.94	(33) US
186735	25.01.94	US
358351	23.12.94	US

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 3 на 31.03.97
(45) Отпечатано на 31.07.2001
(46) Публикувано в бюлетин № 7 на 31.07.2001
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентопритежател(и):
WARNER-LAMBERT COMPANY, MORRIS PLAINS, NJ (US)

(72) Изобретател(и):
Alexander James Bridges, Saline, MI (US)
William Alexander Denny, Auckland (NZ)
David Fry, Ypsilanti, MI
Alan Kraker
Robert Meyer, Ann Arbor, MI (US)
Gordon William Rewcastle
Andrew Mark Thompson, Auckland (NZ)

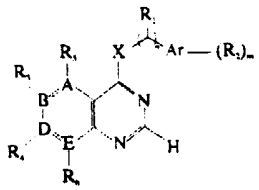
(74) Представител по индустриална собственост:
Фани Владимирова Божинова, 1000 София, п.к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US95/00941, 23.01.95

(87) № и дата на PCT публикация:
WO95/19774, 27.07.95

(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 A, B, D и E са азот, с останалия атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в A, B, D и E взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, при което един от двата останали атома трябва да е въглерод, а другият да е или въглерод, или азот, X е O, S, NH, NR^7, като R^7 е нисш алкил (1-4 въглеродни атома), OH, NH_2, нисш алкокси (1-4 въглеродни атома) или нисш моноалкиламино (1-4 въглеродни атома), и n има стойност 0, 1 или 2.

76 претенции

BG 63245 B1

та, 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 току-що, 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 третирани и други членове на EGF рецепторното семейство.

EGFR притежава свои два особено важни лиганда - Епидермален растежен фактор (EGF) и Трансформиращ растежен фактор алфа (TGFalha). 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 синергитичен 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 човека.

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 mPHK у мишки с ранен етап на стрептозотоцин-инду-

циран диабет. В допълнение, установена е повишена експресия на EGFR у пациенти с пролиферативен гломерулонефрит (Roychaudhry et al. Pathology 1993, 25, 327). Съединенията от настоящото 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 поразлична 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 настоящото изобретение са доказано приложими при лечение на панкреат.

Процесът на зреенето на бластоцитите, бастоциотното имплантиране в ендометриума на матката и други приемплантационни събития, продуцирано 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 CGF чрез близостта на развиващите се, но не задържани, 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 настоящото изобретение следва да се докаже, че притежават приложими контрацепртивни свойства.

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

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

Обект на настоящото изобретение е да инхибира митогенните ефекти на епидермалния растежен фактор, използвайки ефективно количество бицикленi пиримидинови производни, в частност кондензирани хетероцикленi пиримидинови производни.

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

Още един обект на настоящото изобретение е да се опишат бицикленi пиримидинови производни, в частност кондензирани хетероцикленi 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

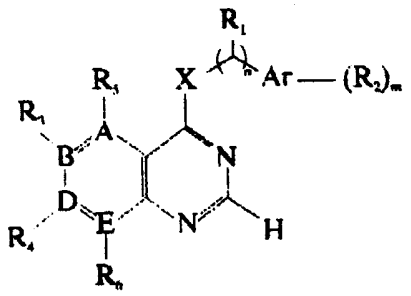
По-нататък обект на настоящото изобретение е да се опишат бицикленi пиримидинови производни, в частност кондензирани хетероцикленi пиримидинови производни, които са приложими при суперсивни тумори по-специално при рак на гърдата, където митогенезисът трудно протича с членовете от семейството на RGFR.

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

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

Същност на изобретението

Описан е метод за инхибиране епидермалния растежен фактор чрез въздействие с ефективно инхибиращо количество върху бозайник, който се нуждае от това, със съединение с формула I



Формула I

където поне един и най-много три от A-E са азот, с останалите атом(и) въглерод, или които и да са две прилежащи позиции в A-E, 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 NR^7, така че R^7 = нисш алкил (1-4 въглеродни атома), OH, NH_2, нисш алкокси (1-4 въглеродни атома);

n = 0, 1,2;

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

R^2 е нисш алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), нисш алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бромо, йодо), нисш перфлуороалкил (1-4 въглеродни атома), хидрокси, нисш ацилокси (1-4 въглеродни атома); -0-C(O)R), амино, нисш моно или диалкиламино (1-4- карбонови атома), нисш моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), хидроксиметил, нисш ацил (1-4 въглеродни атома; -C(O)R), циано нисш тиоалкил (1-4 въглеродни атома), нисш сулфинилалкил (1-4 въглеродни атома), нисш сулфонилалкил (1-4 въглеродни атома), тиоциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфинилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфинилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфинилцклоалкил (3-8 въглеродни атома) сулфонамидо, нисш моно или диалкилсулфонамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамидо (3-8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо (-C(O)-NH_2), нисш моно или диалкилкарбоксамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамидо (3-8 въглеродни атома), нисш алкоксикарбонил (1-4 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3-8 въглеродни атома), нисш алкенил (2-4 въглеродни атома), циклоалкенил (4-8 въглеродни атома), нисш алкенил (2-4 въглеродни атома), или два R^2 взети заедно при прилежащи въглеродни атоми

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, диазоланил, пиперазинил, морфолинов или тиоморфолинов пръстен; и

m = 0-3, където Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиридинил, пиримидил, имидазоил, пиразинил, оксазолил, тиазолил, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинидил;

R^3, R^4, R^5 и R^6 са независими, липсват, H, нисш алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), нисш алкокси (1-4 атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), хидрокси, нисш ацилокси (1-4- въглеродни атома), амино, нисш моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), нисш моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), нисш алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3-8 въглеродни атома), карбонатно (-OC(O)OR), където R е нисш алкил или 1 до 4 въглеродни атома или циклоалкил от 3-8 въглеродни атома; или уреидо или тиоуреидо или N- или O-свързан уретан, всеки от които е незадължително заместен с моно или ди- нисш алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3-8 въглеродни атома);

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

или всеки два от R^3 - R^6 взети заедно при съседни атоми може да формират 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;

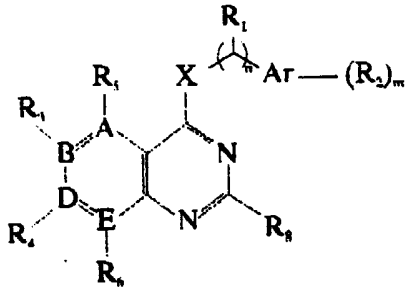
всеки заместител, представляващ нисша алкилна група при който и да е от заместителите в R^3 - R^6, който съдържа такава група, може да бъде по избор заместен с един или повече хидрокси, амино, нисш моноалкиламино, нисш диалкиламино, N-пиролидинил, N-пиперидинил,N-пиридин, N-морфолино, N-тиоморфолино 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

ako всеки от заместителите R^1,R^2,R^3,R^5 или R^6 съдържа хирални центрове, или в случая 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 бозайник, нуждаещ се от това, със съединение с формула II:



Формула II

където

Ar, n, m, R_1 - R_7 и X са същите, както във формула I;

R^8 е алкил от 1-4 въглеродни атома или амино или моно или динисш алкил (1-4 въглеродни атома) амино.

Изобретението е приложимо също в съставите от формулите I и II при условия, че поне един от заместителите R^3 - R^6 следва да бъде взет отделно като заместител, различен от водород, хало, нисш алкил (1-4 атома) или нисш 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 автофосфоролиране в A431 човешка епидермална карцинома;

фигура 2 е резултат 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 резултат от пример 27 върху EGF, автофосфорилиране в A431 клетки;

фигура 5 е инхибиране на EGF рецепторно автофосфорилиране в човешка епидермална карцинома по пример 40;

фигура 6 е резултат от пример 40 върху медиирана от растежния

фактор тирозинова фосфорилация в Swiss 3T3;

фигура 7 е резултата от пример 40 върху зависимата от растежния фактор експресия на c-jun mPHK в Swiss 3T3 миши фибробласти;

фигура 8 е резултата от пример 40 върху медиираната с растежния фактор експресия на $p39^{c-jun}$;

фигура 9 е резултата от примера 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 автософрорилиране в A431 човешка епидермална карцинома;

фигура 13 е графика, показваща инхибирането на EGF рецепторна тирозин киназа от пример 27;

фигура 14 е графика, показваща резултата от пример 40 върху медиирания 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, така и на 5 μm от пример 27, показваща мор-фологична 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 ядро е фенилно ядро по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 H, другият нисш алкокси или халоген.

2. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 и R^4 H, другият амино.

3. Друга предпочитана форма на изобретението има X NH, n = 0

или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е финилно ядро по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 H, другият нисш моно или диалкиламино.

4. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 H, другият хидразино.

5. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n=0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4, другият нисш алкил.

6. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 и R^4 нисш алкокси.

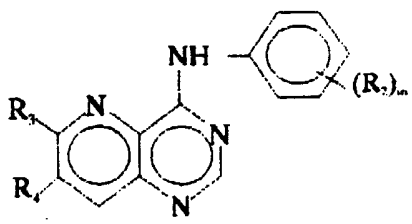
7. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 и R^4 нисш алкил.

8. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4, амино другият нисш алкокси.

9. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот, и R^3 или R^4 нисш моно или диалкиламино, другият нисш алкокси.

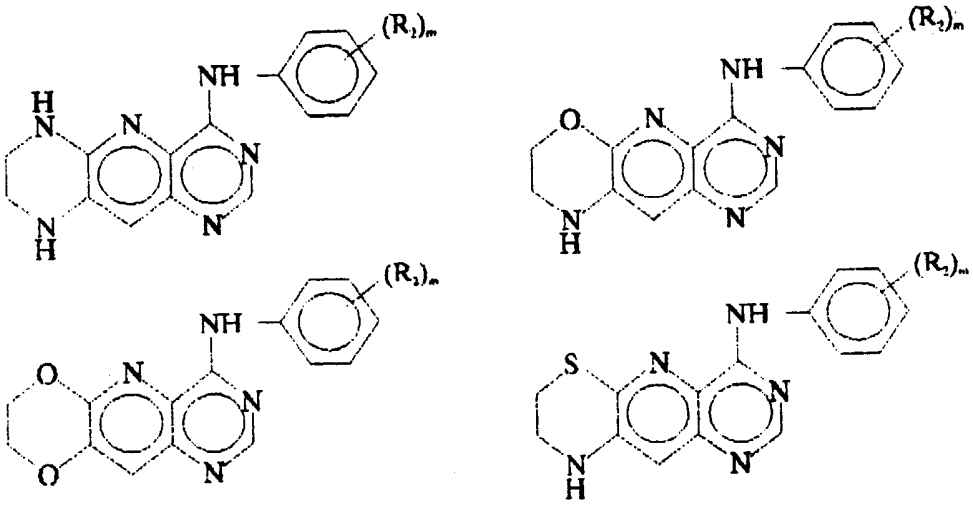
10. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n=0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е финилно ядро по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 нисш моно или диалкиламино, с R^4 хидрокси.

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 ядро е фенилно ядро, по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 и R^4 взети заедно диоксиметилен, диоксиетилен, 2,3-кондензиран пиперазин, 2,3-кон-

дензиран 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 ядро е фенилно ядро, по избор заместено, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 нисш алкокси или халоген.

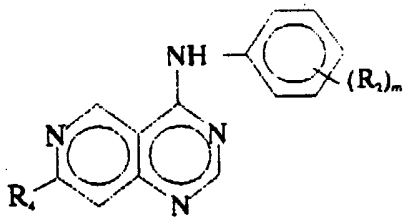
13. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, n=0 или 1, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 амино.

14. Друга предпочитана форма на изобретението има X= NH, x = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, A, D & E въглерод и R^4 нисш моно или диалкиламино.

15. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро фенилно ядро по избор заместено, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 хидразино.

16. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, C & E въглерод, с B азот и R^4 нисш 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 ядро е фенилно ядро, по

избор заместено, A, B & E въглерод, с D азот и R^3 нисш алкокси или халоген.

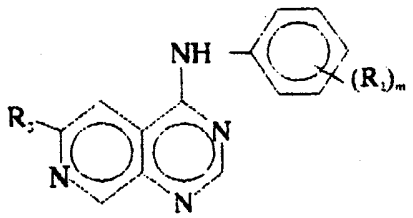
18. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n=0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, A, B & E въглерод, с D азот и R^3 амино.

19. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & E въглерод, с D азот и R^3 нисш моно или диалкиламино.

20. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n=0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, A, B & E 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 ядро е фенилно ядро, по избор заместено, A, B & E въглерод, с D азот и R^3 нисш 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 ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другият нисш алкокси.

23. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другият амино.

24. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другият нисш моно или диалкиламино.

25. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другият хидразино.

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

избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другият нисш алкил.

27. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 нисш алкокси.

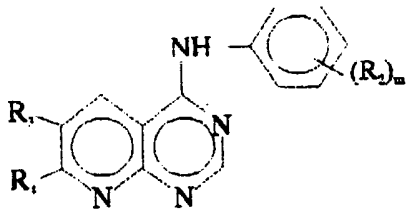
28. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 нисш алкил.

29. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другият нисш алкокси.

30. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 нисш моно или диалкиламино, другият нисш алкокси.

31. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^4 нисш моно или диалкиламино, 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 ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E 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.

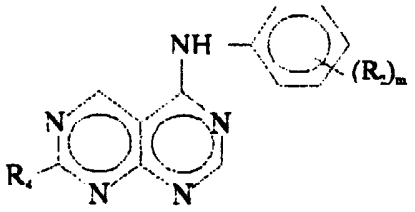
33. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, A & D въглерод, с E азот и R^4 нисш алкокси.

34. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, A & D въглерод, с B и E азот и R^4 нисш моно или диалкиламино.

35. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A & D въглерод, с B и E азот и R^4 амино.

36. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A & D въглерод, с B и E азот и R^4 хидразино.

Подходяща структура на пръстена за групите 33 - 46 е:



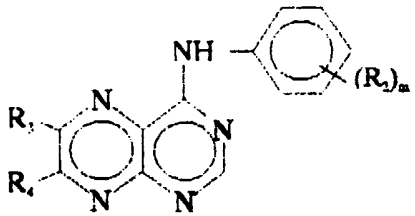
37. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, B & D въглерод, с A и E азот и R^3 и R^4 нисш алкокси.

38. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, B & D въглерод, с A и E азот и R^3 и R^4 нисш моно или диалкиламино.

39. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, B & D въглерод, с A и E азот и R^3 и R^4 нисш алкокси, другият нисш моно или диалкиламино.

40. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, B & D въглерод, с A и E азот и R^3 и R^4 взети заедно с 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, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено и също A и B взети заедно са серен атом, с D & E въглерод, или A & B са въглерод с D и E взети заедно като серен атом, с R^4 или R^3 H, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

42. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n

= 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено и също A и B заедно са кислороден атом, с D & E въглерод, или A &B са въглерод с D и E заедно са кислороден атом, с R^4 или R^3 H, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

43. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено и или A и B заедно са азотен атом, с D & E въг-лерод, или A & B са въглерод с D и E взети заедно като азотен атом, с R^4 или R^3 H, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

44. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n =0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, 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, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

45. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n =0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, 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, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

46. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n =0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, и или A и B взети заедно са азотен атом, и D е въглерод и E е азот, с $R^{3/6}$ H, или нисш алкил, и $R^{3/6}$ H, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

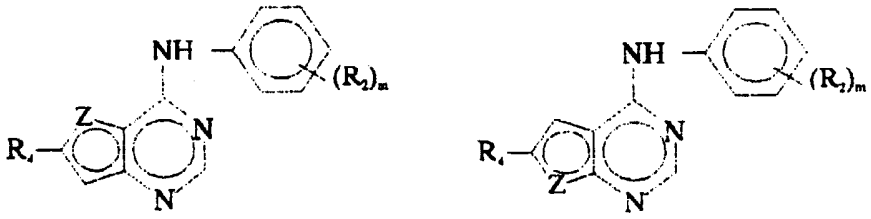
47. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n =0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, или A и B взети заедно са кислороден атом с D азот и E въглерод, или A и B взети заедно са въглероден атом с D азот и E кислород, с $R^{3/6}$ H, нисш алкил нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

48. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n =0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, 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, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно

или диалкиламино.

49. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n =0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, 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 нисш алкил, ако е върху азот, или H, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино, ако е върху въглерод.

Други подходящи структурни са:



Където Z - азот, кислород или сяра

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

Начин за получаване на съединенията от изобретението

Схема 1 - Начин за получаване на предпочитани групи 1-5,R^4 = H

Изместването на 2-хлоро 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 предимство. Това е последвано от слаба редукция на нитро групата, при условия, изключващи хидрогенолизата на халогена. Хидролизата на нитрила е последвана 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, нисш алкиламин, хидразин, метоксид, за формиране на крайните продукти. (NMP е разтворител, N-метил-2-пиролидон).

1. Предпочитана форма на изобретението има X = NH, n= 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 H, другият алкокси или халоген.

2. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n=0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 H, другият

амино.

3. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n=0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 H, другият нисш моно или диалкиламино.

4. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n=0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 H, другият хидразино.

5. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 H, другият нисш 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 нитрогрупите до амини е последвано от хидролиза на нитрила до амид. Той се циклизира до пиримидон с ортоформиат, който се превръща в хлорид чрез $POCl_3$, като е възможно и превръщането му в тиометил производно чрез въздействие с фосфорен пентасулфид, последвано от MeI и слаба основа. Изместването с подходящия амин дава желаното 7-амино съединение. Функционалността на амина може да бъде редуктивно алкилирана или активирана чрез диазотиране на амино групата в алкална или кисела среда, последвано от хидразинова редукция или превръщане в нисko алкилов етер, или халоген, последвано от купрат или купелуване по Stille по методи, познати на специалистите в областта. Обратно, аминът 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 пероксид въвежда 3-хидрокси заместител. Ако пиридинът води до второ металиране (заместване на H от C-H връзките с метал) при 4-та позиция, алкохолът може да бъде защитен като TIPS (триизопропил силил) етер, който ще усили второто металиране при 5-позиция. Обратно, може да бъде използвано азотиране, като превръщаща междиния литий до станан и въздействие с тетранитрометан, или

използването на NO_2BF_4(нитро тетрафлуороборат). Изместването може да бъде осъществено с купро цианиден 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. Активира се 4 позиция чрез хлориране и се въвежда след това страничната амино верига. Крайното заместване може да се осъществи чрез алкоксид или аминови нукелофили за генериране на различни диалкокси и амино- алкокси видове, и подходящо използване на R може да позволи на 7-алкокси групата да бъде разкрита към края на система. (LDA означава литиев диизопропил амид).

6. Друга предпочитана форма на изобретението има X= NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 и R^4 нисш алкокси.

8. Друга предпочитана форма на изобретението има X= NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 амино, другият нисш алкокси.

9. Друга предпочитана форма на изобретението има X= NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 нисш моно или диалкиламино, друг нисш алкокси.

10. Друга предпочитана форма на изобретението има X= NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 нисш моно или диалкиламино, с R^4 хидрокси.

Схема 4. Начин за получаване на предпочитана група 7

Използването на 6-алкилвиналдиновата киселина, последвано от йонно бромиране при фосфирани условия дава анхидрид, който се отваря с амоняк, рециклизира до имида, и след това се осъществява Хофманово разпадане при по-малко активиня карбонил. Циклизирането и добавянето на пръстен от странична верига по обичайния начин е последван от купелуване по Stille за въвеждане на R^4 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 R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор

заместено, B, D & E въглерод, с A азота и R^3 и R^4 нисш алкил.

Схема 5. Начин за получаване на предпочитаните групи 8,9,R^3 = OR

Диазотирането на 2,6-дихлороксипиридин 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 алкоксид. За група 9 аминът 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 предпочитаната 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, известни 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 ядро е фенилно ядро по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 и R^4 взети заедно са диоксиметилен, диоксиетилен,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 анхидрид, последвано от циклизиране с хидросулфиден йон в безводни условия, за получаване на 7-аимно-4-тионо-3H-пиридо [4,3-d] пиримидин. S-алкилиране и заместване с подходящ амин дава желания продукт. Ако R^4 не е амино, аминът може да бъде ацилиран или редуктивно алкилиран. Обратно, 2,4-диамино-5-цианопиридинът 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-амино и заместването с флуор позволява въвеждане на други амино или алкокси нуклеофили на края на синтезата след като С4 заместителят бъде въведен по обичайния начин. Диазотирането и заместването на амина с бромид позволява купелуване по Stille в 7 позиция.

12. Друга предпочитана форма на изобретението има X= NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 нисш алкокси или халоген.

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

14. Друга предпочитана форма на изобретението има X= NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 нисш моно или диалкиламино.

15. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH,n=O или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 хидразино.

16. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH,n=O или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, C & E въглерод, с B азот и R^4 нисш алкил.

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

Превръща се 2-хлоро-5-нитропиридин до съответното 2-флуоросъединение чрез KF в DMSO. Редукцията на нитрогурпата, последвана от третиарне с Boc анхидрид, дава Boc - аминово производно, което може да бъде металирано и карбоксилирано при 4-та позиция. Отстраняването на Boc 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 флуорът е заместен с тиометоксид, той на свой ред може да бъде заместен с алкилни групи в катализирани с Ni реакции на Гринярд.

17. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH,n

= 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & E въглерод, с D азот и R^3 нисш алкокси или халоген.

18. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH,n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & 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 ядро е фенилно ядро по избор заместено, A,B & E въглерод, с D азот и R^3 нисш моно или диалкиламино.

20. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH,n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & E въглерод, с D азот и R^3 хидразин.

21. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH,n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & E въглерод, с D азот и R^3 нисш алкил.

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

Азотирането на 2-метоксиникотинова киселина е последвано от заместване на активираната метокси група и циклизиране на пиримидиновото ядро, вероятно изцяло в един етап с формамидин, или обратно, в два етапа с амоняк, 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 нисш 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 ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другият нисш алкокси.

23. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH,n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другият амино.

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

избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другият нисш моно или диалкиламино.

25. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH,n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другият хидразино.

26. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH,n = 0 или 1, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другият нисш 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 пиримидиновия пръстен с формамид, последвано от конверсия на карбонила в хлорид по обичайния начин дава хлорофлуоропиридопиримидин. Ар(алк)иламион страничната верига се въвежда чрез заместване на по-реактивния пиримидинов хлорид и R^4 заместителят след това се въвежда чрез заместване на флуора. Въвеждането на алкилна група става чрез заместване на F с алкоксид, етерно разграждане до пиридона, о-трифлиране и купелоувне по Cmuл.

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 кислородът може да бъде защитен като много обемен TIPS етер, и са необходими по-силни бази отколкото LDA. Амонякът 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. За-местването 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 ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 и R^4 нисш алкокси.

29. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n

= 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот, и R^3 или R^4 амино, другият нисш алкокси.

30. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот, и R^3 или R^4 нисш моно или диалкиламино, другият един нисш алкокси.

31. Друга предпочитана форма на настоящото изобретение има X = NH, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот и R^4 нисш моно или диалкиламино, с R^3 хидрокси.

Схема 12. Начин на получаване на предпочитаната група 28

Получава се 5-бромо-2,6-дифлуороникотинова киселина от 2,6-дифлуоропиридин чрез поетапно взаимодействие с литий с помощта на LDA. Позиция 5 се алкилира чрез купелуване по Стил и пиримидиновият пръстен се циклизира в два етапа. Заместителят в 4-та позиция се въвежда по обичайния начин и 7 флуоро групата се замества с тиометоксид. Този тиоетер на свой ред се замества от Гринярдов реагент в присъствието на катализатор никелова сол. Отново използването на подходящи органометални реагенти в реакциите на купелуването по Гринярд и Стил 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 ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот, и R^3 или R^4 нисш алкил.

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

Нитрирането на търговски достъпната дихлороникотинова киселина се последва от селективно заместване на по-реактивния Cl при меки условия, последвано от по-форсирано заместване на другия Cl в подходящия ред. Получената в резултат 6-алкокси-2-амино-5-нитроникотинова киселина се циклизира до пиримидона, и 4-карбонилът 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, както е описано за посочените по-горе групи с малки модификации. Например, заместени в съседство алкокси амино съединения могат да бъдат диалкилирани и съответните съседни амино алкохоли може да бъдат бисалкилирани с подходящ дихалоалкан. Пиперазин 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 алкоксид.

32. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по избор заместено, A, B & D въглерод, с E азот, и R^3 или R^4 взети заедно са диоксиметилен, диоксиетилен, 2,3-кондензиран пиперазин,2,3-кондензиран морфолин или 2, 3-кондензиран тиоморфолин.

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 заместен с R^4 както преди, така и след нитрилната хидролизация, ако заместването или окисляването се окаже проблематично по-късно. 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 не 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 ядро е фенилно ядро - по избор заместено, A & D въглерод с B и E азот и R^4 нисш алкокси амино.

34. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n =0, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, A & D въглерод, с B и E азот и R^4 нисш моно или диалкиламино.

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

36. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n =0, ароматното ядро с фенилно ядро- по избор заместено, A & D

въглерод, с В и Е 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 птеридионът 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 ядро е фенилно ядро- по избор заместено, В & D въглерод, с А и Е азот и R^3 и R^4 нисш алкокси.

38. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n =0, ароматното ядро е фенилно ядро- по избор заместено, В & D въглерод и R^3 и R^4 нисш моно или диалкиламино.

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

40. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n =0, ароматното ядро с фенилно ядро- по избор 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-Тиено [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 тиетно [3,2-d] пиримидин. Ако R^4 не е Н, може да бъде въведен подходящ електрофилен субституент, например нитро за амино заместители или такива, получени чрез диазотиране или Br за купелувани по Стил крайни продукти, на посочения етап или в по-ранена етап и след това да бъде превърнат до R^4 чрез редукция или аминиране например или чрез купелуване по Стил, или други методи, познати на специалисти 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, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматно ядро е фенилно ядро, по избор заместено, и както A, така и B взети заедно са серни атоми, с D & E въглерод, или A & B са въглерод с D и E взети заедно като серни атоми, с R^4 или R^3 H нисш алкил, нисш алкокси, амино, и нисш 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 2, 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-бромофурфурол, както е показано по-горе на схема A. Заместването на бромида с азид, последвано от окисление на алдехида, структурира основната аминофуранкарбонова 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 ароматно ядро е фенилно ядро, по избор заместено, и както A, така и B взети заедно са кислороден атом, с D & E въглерод, или A & B са въглерод с D и E взети заедно като кислороден атом, с R^4 или R^3 H, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

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 съответния 5-алдехид, на който се въздейства с натриева сол на подходящ естер на гликоловата киселина, замест-

ващ хлор и in situ формиращ фураново ядро чрез вътремолекулна алдолова кондензация. Разпръскването на естера и декарбоксилирането на нежеланата 7-киселинна функционалност може да бъде осъществено в отделна реакция с добър нуклеофил в диполярен апротонен разтворител при висока температура, или в отделно сапониране и етапи на Cu хинолиново декарбоксилиране.

Заместването на 4-метилтио групата с подходящ амин дава желаните фурано [2,3-d] пиримидини.

Схема 21. Начин на получаване на предпочитани групи 42 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 електрофилно заместване по избор на пироловото ядро.

43. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по-избор заместено, и както A, така и B взети заедно са азотен атом, с D& E въглерод, или A & B въглерод с D и E взети заедно като азотен атом, с R^4 или R^3 H нисш алкил, нисш алкокси, амино или нисш моно или диалкиламино.

Схема 22. Начина на получаване на предпочитани групи 43 с [3,2-d] кондензирано ядро

Получаването на пироло [3,3-d] пиримидина става по познатия начин на кондензиране на ортоформиат с подкиселената 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 заместителят може да бъде въведен по стандартанта електрохимична техника, както е описано по-горе.

Схема 23. Начин на получаване на предпочитани групи 44 [5,4-d] кондензирано ядро

Кондензиране на дитиомравечна киселина с 2-аминомалононитрил в присъствието на дехидриращ 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 дават желаните

съединения.

44. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по-избор заместено, и както A, така и B взети заедно са серен атом с D въглерод и E азот, или A е азот и B е въглерод, с $R^{3/4}$ H, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

Схема 24. Начин на получаване на предпочитани групи 44 с [4,5-d] кондензирано ядро

Взаимодействие на N-цианобисметилтиометиленеимин с етил тиогликолат дава етила 2-метилтио-4-аминотиазол-5-карбоксамид. Циклизирането са формамид или негов еквивалент, последвано от десулфуризация на метилтио дава тиазолопиримидон, който може да бъдат активиран с Вилсмайеров реактив и хлорът, изместен от желания амин, да даде желаните тиазоло [4,5-d] пиримидинови производни, както е показано по-горе.

Схема 25. Начина на получаване на предпочитани групи 45 с [5,4-d] кондензирано ядро

На познатия 5-амино-4-цианооксазол се въздейства с етил ортоформиат/оцетен анхидрид и след като 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.

45. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по-избор заместено, и както A, така и B 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, нисш алкил, нисш алкокси, амино или нисш моно или диалкиламино.

Схема 26. Начин на получаване на предпочитани групи 45 [4,5-d] кондензирано ядро

Диазотиране на познатия 5-амино-4,6-дихлоропиримидин, последвано от третиране с разредена сярна киселина, дава съответното 5 - хидрокси съединение. Един от хлорните атоми е заместен с амоняк, и оксазоловият пръстен се затваря с мравчена киселина или подходящ еквивалент. Заместването на другия 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-хлоропурини, с добре описани в литературата средства. Заместителите R^3 могат да бъдат въведени със средствата на електрофилни заместявания 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 ядро е фенилно ядро по-избор заместено, A и B взети заедно са азотен атом, и D е въглерод и E е азот, с $R^{3/6}$, H или нисш алкил, и R^4 H нисш алкил, нисш алкокси, амини, или нисш моно или диалкиламино.

Схема 28. 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 съответния 5-алдехид, който се третира с хидроксиламин в слабо киселинна среда и след това алкална среда за завършване формирането на пръстена, даващ 4-метилтиоизоксазоло [5,4-d] пиримидин, който при заместване с подходящ амин дава желаните изоксазоло [5,4-d] пиримидинови производни, както е показано по-горе.

47. Друга предпочитана форма на изобретението има X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по-избор заместено, и както A, така и B взети заедно са кислороден атом с D азот и E въглерод, или A и B взети заедно са H, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

Схема 29. Начин на получаване на предпочитани агрупи 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 съответния амин е последвана от диазотиране и въздействие с разредена сярна киселина, за да даде съответното 5-хидрокси съединение. Взаимодействието ум с Me_3Al/NH_4Cl дава амидин, който е окислително циклизран до 7-амино-4-хлороизоксазоло [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 [4,4-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 съответния 5-алдехид, който се третира последователно с NaSN, 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 X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по-избор заместено, и както A, така и B взети заедно са серен атом с D азот и E въглерод, или A и B заедно са въглероден атом с D азот и E сяра, с $R^{3/6}$ H, нисш алкил, нисш алкокси, амино или нисш 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 последвана от диазотиране/сулфониране, за да даде съответното меркапто съединение. Взаимодействието му с Me3Al/NH4 дава амидина, който е окислително циклизиран с NBS до 7-амино-4-хлороизотиазоло [4,5-d] пиримидин. Отстраняването на амино функционалността чрез диазотиране/ 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] конденизрано ядро

Взаимодействието на 6-хлоро-4-мителтиопиримидин с LDA, последвано от DMF, дава съответния 5-алдехид, който се третира с хидразин за формирането на пръстена на 4-метилтиопиразоло [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 X = NH, n = 0 или 1, при което R^1 = H, ароматното ядро е фенилно ядро по-избор заместено, и както A, така 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 нисш алкил, ако е върху азот, или H, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш 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- бромофенил, B, D & E са въглерод, A е азот и R^4 е амино.

2. Най- предпочтана форма на изобретението е тази, при която X = NH, x = 0, ароматният пръстен е 3- бромофенил, B, D & E са въглерод, A 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- бромофенил, B, D & E са въглерод, A 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- нитрофенил, A, D & E са въглерод, B 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- бромофенил, 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- бромофенил, 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 трифлуорометилфенил, 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- бромофенил, 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 фенил, 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 фенил, 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- бромофенил, 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 фенилно ядро е 3- бромофенил, A, D & E са въглерод, D е азот и R^3 е метокси.

13. Най- предпочитана форма на изобретението е тази, при която X = NH, x = 0, ароматното фенилно ядро е 3- бромофенил, A, D & E са въглерод, D 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- бромофенил, 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- бромофенил, 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 фенил, 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- бромофенил, 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- бромофенил, 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- бромофенил, 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- бромофенил, 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- бромофенил, 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- бромофенил, 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- бромофенил, 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 фенилно ядро е 3- бромофенил, 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- бромофенил, 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 митогенезисът 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 в ср. с действащи противоракови лекарства би позволил тяхното приложение при множествена лекарствена терапия, при което синергизмът 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 свързващата част на киназата с висок афинитет. Тези съединения показват сила IC_{50} s, варираща от 10 микромола до 5 пикомола, за тирозин киназната активност на ензима, основаваща се на измерване фосфорилирането на пептид, получен от фосфорилационната част 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% . 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- хидроксиетил] пиперазин-1 - ил) етансулфонова киселина (хепес), pH 7. 4, 5 mM етилен гликол бис (2- аминоетилов етер) N, N, N', N'- тетраоцетна киселина, 1% Тритон X- 100, 10% глицерол, 0. 1 mM натриев ортованадат, 5 mM натриев флуорид, 4 mM пирофосфат, 4 mM бензамид, 1 mM дитиотреитол, 80 μg/ml апротинин, 40 μg/ ml леупептин и 1 mM фенилметилсулфонил флуорид. След центрофугиране 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 Hepes, 10 % глицерол, 0. 1% Тритон X- 100 и 150 mM NaCl, pH 7. 5, (еквилибрационен буфер). Нежеланите протеини се промиват от смолата с 1 M NaCl в еквилибрационен буфер и ензимът се елуира с 0. 5 M N- ацетил- 1- D- глюкозамин в еквилибрационен буфер, последвано от 1 mM уреа. Ензимът се елуира с 0. 1 mg/ ml EGF. Очевидно рецепторът 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 Hepes, 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- Tyr^{472} - Glu- Glu- Val- NH_2 , получен от амино киселината (Tyr^{472} 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 тази част,са отлични субстрати за ензима.), 10 μM ATP съдържащ 1 μCi от [P^{32}] ATP 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 см фосфоцелулозен филтърен диск за свързване на пептида. Филтърът 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	8μM
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 μM
17	1. 55 μM
18	173 nM
19	1. 8 μM
20	4. 9 μM
21	1. 25 μM
22	39 nM
23	840 nM
24	123 nM
25	377 nM
26	241 nM
27	10 nM
28	
29	262 nM
30	10 μM
31	15 nM
32	4. 7 μM
33	130 pM
34	91 pM
35	3. 1 nM
36	29 nM
37	39 nM

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

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

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 $см^2$ 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 (тромбоцитен растежен фактор) рецептора или фосфотирозина,са получени от Upstate Biotechnology, Inc. , Lake Placid, NY. Анти- $pp39^{jun}$ (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 разслояване по Western

Клетките се култивират до 100% сливане в 100 mm блюда на Петри (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% тритон X- 100, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 10 mM, 10 мМ натриев пирофосфат, 1 мМ фенилметилсулфонилфлуорид, 10 μg/ ml апротинин 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 центрофугира 5 минути на 10 000 x g.

Супернатантата се прехвърля в чиста микрофужна епруветка и 5 μg от антитялото се добавят към означените проби. Епруветките се въртят 2 часа на 4° С,след което се добавят 25 μl протеин А сефароза и след това въртенето продължава за още поне 2 часа. Протеин А сефарозата се промива петкратно с 50 мМ Hepes, pH 7. 5, 150 мМ NaCl, 10% глицерол и 0л 02% натриев азид. Преципитатите се ресуспендират с 30 μl буфер на Laemli (***Laemli, Nature, Vol. 727, pp. 680- 685, 1970***), нагрява се до 100° С в продължение на 5 минути и се центрофугира за получаване на супернатантата. Пълните клетъчни екстракти се получават чрез изстъргване на клетките, култивирани в кладенчетата на 6- кладенчова паничка в 0. 2 ml врящ буфер на Laemli. Екстрактът се прехвърля в микрофужна епруветка и се нагрява до 100° С за 5 минути. Цялата супернатанта от имунопреципитацията или 35 μl от пълния клетъчен екстракт се натоварва на полиакриламиден гел (4- 20%) и се провежда електрофореза по метода на Laemli (***Laemli, 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 разслоява за 2 часа с първичното антитяло (1 μg/ 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 μCi/ ml [I^{125}] протеин и след това се промива отново,както е показано по- горе. След изсушаване на разслояванията, 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 антитяло- антигенни комплекси.

Разслоявания по Northern

Общата клетъчна РНК се изолира от нетретирана контрола или третирани 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 натоварват на 1% агарозен гел и електрофорезата протича за 3- 4 часа при 65 волта. РНК в гела се прехвърля по капилярен път в найлонова мембрана (Hybond- N, Amersham). 40- мерната c-jun 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. Хибридизацията се осъществява за една нощ при 65°С (c-jun е бързодействащ транскрибционен фактор; той е един от компонентите на АР- 1,докато FOS е вторият компонент на АР- 1.

Медиирана от растежния фактор мутагенеза

3Т3 фибробласти се култивират до 90- 100% сливане в 24- кладенчови панички (1. 7 х 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°С. 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 см, 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% CO_2 във въздуха. Клетъчният растеж се определя чрез преброяване на клетките с електронен клетъчен брояч Coulter модел AM. (Coulter Elektronics, 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 настоящото изобретение

Пример #	EGFR IC_{50} nM	A431 IC_{50} nM	SKBR- 3 IC_{50} nM
4	225	> 1000	> 10 000
6	7. 6	53	2660
7	3. 1	20	100

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

Антипролиферативни свойства на тирозин киназните инхибитори

IC_{50} (nM)

	Ex 60	**Ex 61**
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 настоящото изобретение при блокиране на дадени EGF- стимулиращи митогенни сигнални събития в целите клетки. Броят отляво на геловете показва местата на стандартите по молекулни тегла в килодалтони. Белязаните с линия контроли показват степента на експресия на свързания 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 настоящото изобретение притежават 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 mPHK 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 медицирана 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-

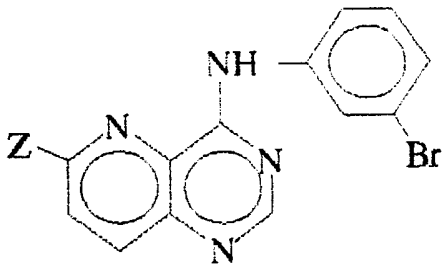
c- jun експресия в Swiss 3T3 при стимулиране с EGF, но не и при стимулиране с PDGF или b- FGF.

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.

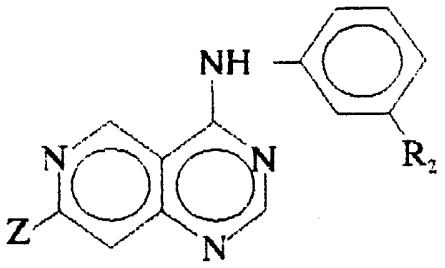
Установено е, че тук описаните съединения могат да инхибират както erb-B2 рецептори, така и erb- B4 рецептори,и поради това притежават значително повишена клинична активност преимуществено в комбинация с отбелязаните по- горе анти- неопластични агенти.

Виж също резултатите, показани на Фигури 1- 17.

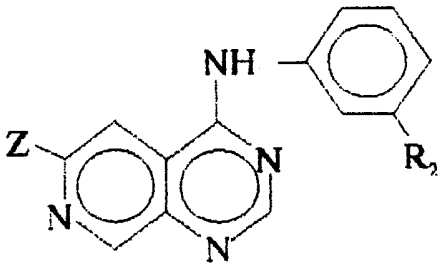
Някои предпочитани структури са,както следва :



Ex. #	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	$-NH\,CH_3$	Br
61	$-N(CH_3)_2$	Br

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

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 мезилат

3H- 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, разтворът 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 3H- пиридо [3, 2- d] пиримидин- 4- он (1. 27 g, 87%), тр 343- 345 °C [***Price, C. C. and Curtin, D. Y. J. Amer. Chem. Soc. 68, 914, 1946 report тр 346- 347 °C***].

4- Хлоропиридо [3, 2- d] пиримидин.

Суспензия от описания по- горе пиримидинон (1 00g, 6. 80 mmol) в $POCl_3$ (30 ml) се нагрява на обратен хладник за 4 часа и след това се концентрира до изсушаване при редуцирано налягане. Остатъкът 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, тр 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. Преципитатът 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 иглички. ^{1}H 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. Остатъкът 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 ($CDCl_3$) δ 8= 67 (1H, s), 6. 50 (1H, dd, J = 4. 3, 1. 5 Hz), 8. 10 (1H, dd, J = 8. 5, 1. 5 Hz), 7. 63 (1H, dd, J = 8. 8 , 4. 3 Hz), 7. 55 (H, brs), 7. 41 - 7. 29 (5H, m), 4. 86 (2H, d, J = 5. 9 Hz).

Пример 3.

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

Взаимодействието на 4- хлоропиридо [3, 2- d] пиримидин (получен, както е описано в предишни експерименти) с 3- бромоанилин 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- бромофенил) аминопиридо [3, 2- d] пиримидин (87% добив). ^{1} H NMR ($CDCl_3$) δ 9. 19 (1H, brs), 8. 83 (1H, s), 8. 80 (1H, dd. J = 4. 3, 1. 5 Hz), 8. 29 (1H, brs), 8. 19 (1H, dd, J = 8. 5, 1. 5 Hz), 7. 83 (1H. m), 7. 76 (1H, dd, J = 8. 5, 4. 3 Hz), 7. 29 - 7. 27 (2H, m).

Пример 4 .

4- (3- Бромоанилино) - 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 ($CDCl_3$) 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 % H_2SO_4 (30 ml) се затопля при 70° C за 90 мин, след което се охлажда, отлива се върху лед и се нормализира с конц.амоняк. Екстрахира се с EtOAc и като резултат се получава 6- флуоро- 3- нитропиридин- 2- карбоксамид (0. 94 g, 61%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8. 70 (1H, dd, J = 8. 9, 6. 5 Hz), 8. 30, 8. 03 (1H, 1H, brs), 7. 62 (1H, dd, J = 8. 9, 2. 9 Hz).

6- Флуоро- 3H- 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 следващия етап. Добавя се триетил ортоформиат (60 ml) и сместа след това се

нагрява 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%). ^{1}H 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- Бромоанилино)- 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 нагрява на обратен хладник до хомогенизиране (2 часа) и след това за още 1 час. Излишъкът от $POCl_3$ се отстранява при понижено налягане и остатъкът се разпределя между CH_2Cl_2 и наситен разтвор на $NaHCO_3$. Обработването на органичната част дава суров 4- хлоро- 6- флуоропиридо [3, 2- d] пиримидин (100%) като нестабилно бяло тв.в-во,което се използва директно в следващият етап.

Разтвор на 4- хлоро- 6- флуоропиридо [3, 2- d] пиримидин (0. 20 g, 1. 1 mmol) и 3- бромоанилин (0. 12 ml, 2. 18 mmol) в пропан- 2- ол (20 ml),съдържащ конц. HCl (1 kanka), се нагрява 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- бромоанилино)- 6- флуоропиридо [3, 2- d] пиримидин (0. 18 g, 52%). ^{1}H 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- Бромоанилино)- 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 леденостудена вода. Сместа се екстрахира четирикратно с EtOAc и комбинираните екстракти се обработват, за да дадат 6- хлоро- 3- нитропиколинамид (0. 80 g, 73%). ^{1}H 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 получената в резултат утайка от суров 6- хлоро- 3H- пиридо- [3, 2- d] пиримидин- 4- он (0. 27 g, 99%) се филтрува и изсушава във вакуумна сушилня.

4- (3- Бромоанилино)- 6- хлоропиридо [3, 2- d] пиримидин. Суспензия от горния хиназолон (0. 20 g, 1. 10 mmol) в $POCl_3$ се 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 суровия дихлоропиридопиримидин (0. 16 g, 0. 80 mmol) и 3- бромоанилин (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 $NaHCO_3$ и се екстрахира с EtOAc и екстрактът се обработва и хроматографира върху силика гел. Елуирането с EtOAc/ петролеев етер (1: 4) дава 3- бромоанилин, докато EtOAc/ петролеев етер (1:1) дава 4- (3- бромоанилино)- 6- хлоропиридо [3, 2- d] пиримидин (0. 17 g, 63%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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- Бромоанилино)- 6- аминопиридо [3, 2- d] пиримидин

Взаимодействие на 4- (3- бромоанилино)- 6- флуоропиридо [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- бромоанилино) пиридо [3, 4- d] пиримидин, (87 mg, 73%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8. 76 (1H, s), 8. 23 (1H, brs), 7. 93 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 81 (1H, dt, J_d = 7. 7 Hz, J_t =1. 8 Hz), 7. 28 - 7. 22 (2H, m), 7. 00 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 4. 90 (2H, brs).

Пример 7.

4 - (3- Бромоанилино) - 6- метиламинопиридо [3, 2- d] пиримидин

Взаимодействие на 4- (3- бромоанилино)- 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 µl, 0. 55 mmol) в етанол (10 ml) във вакуумни колби при 100°C за 18 часа дава 6- метиламино- 4- (3- бромоанилино)пиридо [3, 2- d] пиримидин (43 mg, 81%). ^{1}H 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_d = 7. 7 Hz, J_t =1. 8 Hz), 7. 28 - 7. 21 (2H, m), 6. 92 (1H, d, J = 9. 1 Hz), 4. 97 (1H, q, J = 5. 0 Hz), 3. 13 (3H, d, J = 5. 0 Hz).

Пример 8.

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

Смес от 4- (3- бромоанилино)- 6- флуоропиридо [3, 2- d) пиримидин (0. 15 g , 0. 47 mmol) (описана в предишен експеримент), диметиламин хидрохлоид (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 остатъкът се разпределя между EtOAc и вода. Органичната част се обработва и остатъкът се хроматографира върху силика гел. Елуирането с EtOAc / петролеев етер (1: 1) дава първична фракция, докато EtOAc елуира 4- (3- бромоанилино)- 6- диметиламинопиридо [3, 2 - d] пиримидин 0. 14 g, 86%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8. 72 (1H, brs), 8. 56 (1H, s), 8. 17 (1H, t, J = 1. 9 Hz), 7. 85 (1H, d, J= 9. 3 Hz), 7. 77 (1H, dt, J_d = 7. 7 Hz, J_t = J1. 9 Hz), 7. 27 - 7. 18 (2H, m), 7. 08 (1H, d, J = 9. 3 Hz), 3. 21 (6H, s).

Пример 9.

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

4- (3- Бромоанилино)- 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 остатъкът се разпределя между EtOAc и вода. Обработката на органичната част дава 4- (3- бромофенил) амино- 6- метоксипиридо [3, 2- d] пиримидин (92 mg, 82%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 лед 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 CH_2Cl_2 и 2X EtOAc. Органичният носител се изсушава ($MgSO_4$) 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

n- 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 факуум-филтрация и се изсушава във вакуумна сушилня,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 CH_2Cl_2 (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. Непречистена амино никотинова киселина (2. 72 g, 11. 4 mmol) се нагрява във формамид (20 ml) до 170°C за 12 часа. Летливи́те компоненти се дестилират при понижено налягане (0. 8 mmHg). Полученият твърд остатък след това се пречиства на колона от силикагел със средно високо налягане, елуираща с 10 % MeOH в $CHCL_3$,за да даде 3H- пиридо [4, 3- d] пиримидин - 4- он (780 mg, 47%) като белезникаво-

жълта сол. 1H 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).

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

Фосфорен пентасулфид (2. 59 g, 5. 83 mmol) се добавя към разтвор на 3H- 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 супернатантата се декантира. Твърдата утайка се суспендира във вода (20 ml) и след това се филтрира до получаване на 3H- пиридо [4, 3- d] пиримидин - 4- тион (676 mg, 78%) като черна сол. ^{1} 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 3H- 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} 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- метилиопиридо [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°С формира тв.в-во,което 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- Бромоанилино)пиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 4- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (176 mg, 0. 96 mmol), (виж предишни експерименти) и 3- бромоанилин (1 ml се загряват до 100°С за 2 часа. Твърдият преципитат се охлажда и се събира чрез вакуум филтрация и след това се рекристализира от EtOH,за да даде 4- (3- бромоанилино) 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- (- Бромоанилино)- 7 - флуоропиридо [4, 3- d] пиримидин

3- Циано- 4, 6- диаминопиридин [***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°С за 7 дни. Филтруване върху целит, 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- диаминопиридин (6. 58 g, 69%) като жълта сол, тр 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 останъчния разтвор с EtOAc (4 x 200 ml) дава по-нататъшен продукт (2. 12 g, 22%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 7. 91 (1H, s), 6. 26, 6. 24 (2H, 2H, brs), 5. 63 (1H, s).

4, 6- Диамино- 3- пиридилкарбоксамид. 3- Циано- 4, 6- диаминопиридин (4. 30 g, 0. 032 mole) се добавят към 90% H_2SO_4)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-пиридилкарбоксамид и неорганични соли. Аналитично чиста проба се получава чрез хроматография върху алуминий (10- 50% MeOH/ $CHCl_3$,за да даде бледо-жълто тв.в-во.^{1}H 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- пиридо [4, 3- d] пиримидин Пресен 4, 6- диамино-3- пиридилкарбоксамид (9. 2 g) се нагрява в пречистен (EtO_3 CH (дистилирана от Na, 60 ml) при 170°C за 1. 5 d. След отстраняване на разтворителя остатъкът се разтваря в гореща 2M NaOH, филтрува се, неутрализира се (конц. HCl) и се охлажда,за да даде 7- амино- 4- оксо- 3H-пиридо [4, 3- d] пиримидин (3. 57 g, 69% от нитрила) във вид на светлокафяво тв.в-во. ^{1}H 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°С 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°С за още 1 час и при 20°С 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 кремообразно тв.в-во. ^{1}H NMR (DMSO) δ 12.69(1H,s),8.31 (1H, s).

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

Суспенсия 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°С 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- Бромоанилин (1. 26 g, 7. 35 mmole), 3- бромоанилин 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°С за 1 час. При добавяне на разреден $NaHCO_3$ и вода продуктът кристализира. Филтриране, промиване с вода и CH_2Cl_2 дава чист 4- (3- бромоанилино) - 7- флуоропиридо [4, 3- d] пиримидин (276 mg, 67%) като кремоподобна маса. ^{1}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 барботира 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 NH_4OH (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 сушилня, 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 разтворителятсе дестилира при понижено налягане и дава тв.в-во,което се разбърква с THF(100 ml) при стайна температура за 20 мин.Сместа се рефилтрира и филтратът се дестилира до изсушаване,за да даде желания продукт.След изсушаване във вакуумна сушил-

ня 2,4-диамино-5-цианопиридин ацетат(10.65 g,92% се събира като жълто тв. в-во. ^{1}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- цианопиридиниев ацетат (0. 199 g, 1. 0 mmol), триетил ортоформиат (1. 95 ml) Ac_2O (1. 95 ml) се нагрява на обратен хладник в присъствие на азот с разбъркване за 3 часа. Разтворителят след това се дестилира и остатъкът се разтваря в MeOH (10 ml),съдържащ NaOMe (0. 18 g, 15 mmol). H_2S се барботира през сместа за 5 мин, която се нагрява на обратен хладник за една нощ. След като разтворителят се дестилира, остатъкът се разтваря в гореща вода и се нагрява с активен въглен. След филтриране филтратът се неутрализира с оцетна киселина на горещо за генериране на жълто твърдо в-во, което се охлажда и събира чрез филтруване и се изсуша ва във вакуумна сушилня за една нощ. 7-амино-4-тионо-3H-пиридо [4,3-d] пиримидина (84 mg, 51%) се изолира като светложълто вещество.
^{1}H NMR (DMSO) δ 9. 82 (1H, s), 9. 34 (1H, s), 8. 37 (1H, s), 7. 80 (2H, d. J = 7. 5 Hz), 7. 38 (2H, t, J= 7. 5 Hz), 7. 12 (1H, t, J= 7. 5 Hz), 6. 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 бивят 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 образува втърдо вещество, което след охлаждане при 0°C 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%). ^{1}H 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 mol) 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 светложълто тв.в-во. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9. 82 (1H. s), 9. 34 (1H, s). 8. 37 (1H. s), 7. 80 (2H. d. J = 7. 5 Hz), 7. 38 (2H, t, J = 7. 5 Hz). 7. 12 (1H, t. J = 7. 5 Hz). 6. 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 mole) и 3- аминофенол (1. 60 g, 14. 7 mmole) се разбъркват при 160°C за 15 мин. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (9% MeOH/ CH_2Cl_2, за да даде 7- амино- 4- (3- хидроксианилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (108 mg, 18%) като бледооранжево тв.в-во. ^{1}H 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 = *. 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) пиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 7- Амино- 4- метилтиопиридо [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) пиридо [4, 3- d] пиримидин (136 mg, 43%) като светлокафяво тв.в-во. ^{1}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) пиридо [4, 3- d]

Смес от 7 - амино - 4 - (3 - метоксианилино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин (227 mg, 1. 18 mmole) и о- 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) пиридо [4, 3- d] пиримидин (147 mg, 47%) като жълто тв. в-во. ^{1}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_d = 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° С 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° С за 24 часа. Разтворът се филтрува върху целит, промива се внимателно (горещ MeOH) и след това се адсорбира върху алуминий и се хроматографира на алуминий (4 - 8% EtOH/ $CHCl_3$, за да даде 7- амино- 4- (3- аминоанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (66mg,16%) като зелено тв.в-во. ^{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-аминоацетанилид (1. 50 g, 10. 0 mole) се разбъркват в азотна среда при 200°С за 1 час. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху алуминий (8 - 10 % MeOH/ CH_2Cl_2 (за да даде 7- амино- 4- (4- ацетамидоанилино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин (110 mg, 52%) като бледожълто тв.в-во. ^{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- ацетаминоанилино) 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/ $CHCl_3$, за да даде 7- амино- 4- (4- аминоанилино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин (86 mg, 33%) като оранжево тв.в-во. ^1H 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- метилтиопиридо [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/ $CHCl_3$,,за да даде 7-амино-4-(3-диметил-аминоанилино) пиридо [4,3-d] пиримидин (113 mg,32%) като бледожълто тв. в-во. ^1H NMR (DMSO) δ 9. 66 (1H, brs), 9. 33 (1H, s), 8. 36 (1H, s), 7. 22 (1H, brd, J = 7. 8 Hz), 7. 16 (2H, m), 6. 57 (2H, brs), 6. 51 (1H, ddd, J = 8. 0, 2. 3, 1. 2 Hz), 6. 42 (1H, s) , 2. 91 (6H, s).

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/ $CHCl_3$, за получаване на 7- амино- 4- (4- диметиламиноанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (198 mg,53%) като оранжево тв.в-во. ^{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- метилтиопиридо [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 сух газообразен HCl към горещия разтвор при разбъркване и сместа се бърка при 160°C в продължение на 20 мин. Полученият в резултат продукт се неутрализира с излишък от $NaHCO_3$, разтваря се в MeOH/ $CHCl_3$, , изсушава се върху силика гел и се хроматографира върху силика гел (2- 4% MeOH/ CH_2Cl_2 за получаване на 7- амино- 4- (2- нитроанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (108 mg, 33%) като жълтокафяво тв.в-во.^{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- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (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/ $CHCl_3$),за да даде 7- амино- 4- (3- нитроанилино) пиридо [4, 3- d]пиридин(81 mg,39%)като кафяво тв.в-во.[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= *. 2 Hz), 6. 70 (2H, brs), 6. 47 (1H, s).

Пример 23.

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

Смес от 7- амино- 4- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (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/ CH_2Cl_2,за да даде 7- амино-4-(3-флуороанилино)пиридо [4,3-d] пиримидин(185 mg,65 %) като бяло тв. в-во. ^{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) пиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 7 - амино- 4- метилтиопиридо [4,3-d] пиримидин (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/ CH_2Cl_2) за получаване на 7- амино- 4- (3- хлороанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (177 mg,60%),като бяло тв.в-во.^{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) пиридо [4, 3- d] пиримидин

Смес от 7- амино- 4- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (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/ CH_2Cl_2) за получаване на 7- амино- 4- (3, 4- дихлороанилино) пиридо [4. 3- d] пиримидин (252 mg,64%) като бледожълто тв.в-во. ^{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] пиримидин

Смес от 7- амино- 4- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (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°С за 2. 5 часа и полученият в резултат продукт се хроматографира върху алуминий (1% EtOH/ $CHCl_3$, за да даде 7- амино- 4- (2- бромоанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (108 mg, 33%) като бледожълто тв.в-во.^{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 Pr^iOH. ^{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- бромоанилиноN пиридо[4, 3- d] пиримидин

Смес от 7- амино- 4- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (261 mg, 5. 81 mmoe) се бъркат в азотна среда при 200°С за 15 мин. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху силикагел (10-15% EtOH/ EtOAc) за получаване на 7- амино - 4- (4- бромоанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (200 mg, 46%) за получаване на бледожълто тв.в-во.^{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- мино- 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/ CH_2Cl_2) за получаване на 7- амино- 4- (3- йодоанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (83 mg, 61%) като светло кафяви розетки. ^{1}H 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 $NaHCO_3$, изсушава се върху силика гел и се хроматографира върху силика гел (6 - 7% MeOH/ CH_2Cl_2) за получаване на 7- амино- 4- (2- трифлуоро-метиланилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (194 mg, 41%) като кремообразно тв.в-во,тр(MeOH/$CHCl_3$ /петролеев етер) 126 - 130°C (dec.). ^{1}H 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/ $CHCl_3$) за получаване на 7 - амино - 4- (3- трифлуорометиланилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (157 mg, 42%) като кремообразно тв.в-во.^{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 $NaHCO_3$, разтворен в MeOH/ $CHCl_3$, изсушен върху алуминий и хроматографиран върху алуминий (4- 7% MeOH/ CH_2Cl_2) за получаване на

7- амино- 4- (4- трифлуорометиланилино) пиридо [4, 3- d]пиримидин(390mg,63%) като кремообразно тв.в-во. Аналитично чист материал е получен чрез по-нататъшно хроматографиране върху силикагел(5% MeOH/CH_2Cl_2)за получаване на бледожълти иглести 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 Na_2CO_3, разрежда се с вода и се екстрахира с EtOAc (3 x 100 ml). Хроматографирането на този екстракт върху силика гел (3% MeOH/ CH_2Cl_2) дава 4- (3- бромоанилино)- 7- метиламинопиридо [4, 3- d] пиримидин (50mg,65%) като бледожълто тв.в-во. ^{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, и дава тв.в-во. Филтрирането и рекристализирането от MeOH / $CHCl_3$ дава 7- диметиламино- 4- (3- бромоанилино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (102 mg,94%) като бледожълто тв.в-во. ^{1}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, rd, 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% MeOH/ CH_2Cl_2) , дава 4- [N- (3- бромофенил) - N- метиламено] -7-метиламино- пиридо [4,3-d] пиримидин (23 mg,21%) като бледожълто тв.в-во. ^{1}H NMR (DMSO) δ 8. 14 (1H, s), 7. 79 (1H, s), 7. 30 (1H, t, J = 8. 0 Hz), 7. 20 (1H, ddd, J = 7. 9, 1. 8, 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 (Rf = 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} 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 М 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)

пиридо [4, 3- d] пиримидин (92 mg, 89%) във вид на бяло тв.в-во.^{1}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- Бензиламинопиридо [4, 3- d] пиримидин

4- Метилтиопиридо [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 полученото в резултат тв. в-во се пречиства чрез препаративна tlc върху силикагел и се елуира с 5% MeOH в CHCl3.Отстраняването на разтворителя при понижено налягане води до получаване на 4- бензиламинопиридо [4, 3- d] пиримидин (36 mg, 17%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9. 60 (1H, s), 9. 37 (1H, t, J = 5. 8 Hz), 8. 72 (1H, d, J = 5. 8 Hz), 8. 57 (1H, s), 7. 54 (1H, d, J = 5. 8 Hz), 7. 37 (2H, d, J = 7. 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) пиридо [4, 3- d] пиримидин

Към смес от 4- метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (85 mg, 0. 48 mmol) и EtOH (2. 5 ml) се добавя на капка R - метилбензиламин (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 - диамино, 5- цианопиридиниев ацетат (8. 78 g, 45 mmol), мравчена киселина (10. 66 g, 0. 204 mol) и бензиламин (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 декантира, тв. в-во 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 светложълто тв.в-во. ^{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, наситен разтвор на сол и се изсушават ($MgSO_4$). Разтворителят се отстранява при понижено налягане и остатъка се пречиства с помощта на препаративна tlc (5% MeOH/$CHCl_3$) 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}H NMR (DMSO) δ 9. 23 (1H, s), 8. 50 (1H, d, + = 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% EtOH/ $CHCl_3$, за получаване на 7 - амино - 4 - (2- аминобензиламино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (89mg,47%) като бяло тв.в-во. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9. 08 (1H, s), 8. 68 (1H, t,

J = 5. 8 Hz), 8. 26 (1H, s), 7. 05 (1H, d. J = 7. 4 Hz), 6. 96 (1H, t, J = 7. 6 Hz), 6. 63 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 6. 51 (1H, t, J = 7. 4 Hz), 6. 46 (2H, brs), 6. 35 (1H, s), 5. 20 (2H. brs), 4. 56 (2H. d. J = 5. 8 Hz).

Пример 43.

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

Смес от 7- амино- 4 - метилтиопиридо [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/ $CHCl_3$ за получаване на 7 - амино - 4 - (3 - диметиламинобензиламино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин (145 mg,40%) като бяло тв.в-во. NMR (DMSO) δ (1H. s). 8. 79 (1H, t. J = 5. 9 Hz), 8. 26 (1H. s), 7. 11 (1H, dd, J = 8. 0, 7. 7 Hz), 6. 73 (1H. brs), 6. 63 (1H, d, J = 7. 6 Hz), 6. 60 (1H, dd, J = 8. 1, 2. 2 Hz), 6. 44 (2H, brs), 6. 35 (1H, s), 4. 67 (2H, d, J = 5. 8 Hz), 2. 86 (6H, s).

Пример 44.

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

Смес от 7 - амино- 4 - метилтиопиридо [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

получеиият в резултат продукт се хроматографира върху силика гел (5 - 10% EtOH/ EtOAc) за получаване на 7 - амино - 4 - (3 - нитробензиламино) пиридо [4, 3- d] пиримидин (151 mg, 43 %) като жълто тв.в-во.^{1}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] пиримидин

Смес от 7 - амино - 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 загряване в обратен хладник в продължение на 3 часа. Изпаряването на разтворителя и хроматографирането върху силика гел дава 7 - амино - 4 - (3 - метоксибензиламино) пиридо [4, 3 - d] пиримидин (153mg,77%) като бяло тв. в-во ^{1}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 µl, 0. 23 mmol) за получаване на полимезилатна сол[1] H NMR (DMSO) δ 10. 59 (1H, t, J = 5. 6 Hz), 9. 24 (1H. s), 8. 69 (1H, s), 7. 42 (4H, s), 6. 42 (1H, s), 5. 8 (~ 6H, 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) пиридо [4,3-d] пиримидин (175mg,45%) като светлокафяво тв.в-во ^{1}H NMR (DMSO) δ: 9.16(1H,s),8. 85 (1H, t, J = 5. 7 Hz), 8. 24 (1H, s), 7. 64 (1H. d, J = 7. 8 Hz), 7. 34 (1H. dd, J = 7. 7 , 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 (203mg,52%) като светлокафяво тв. в-во.^{1}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 (1 H, 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 (192mg,48%като кремоподобно тв.в-во ^{1}H NMR (DMSO) δ 9. 09 (1H, s), 8. 87 (1H, t, J = 5. 7 Hz), 8. 25 (1H, s), 7. 51 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 31 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 6. 46 (2H, brs), 6. 37 (1H, s), 4. 70 (2H, d, J = 5. 8 Hz).

Пример 50.

7 - Амино - 4 - (2 - трифлуорометилбанзиламино) 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 хроматогафира върху силика гел (5% EtOH/ EtOAc) за получаване на 7 -

амино - 4- (2- трифлуорометилбензил) аминопиридо [4, 3- d] пиримидин (0.22g, 59%) като бяло тв.в-во. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9. 16 (1H, s), 8. 88 (1H, T, J = 5. 7 Hz), 8. 23 (1H, s), 7. 75 (1H, d, J = 7. 7 Hz), 7. 62 (1H, t, J = 7. 5 Hz), 7. 50 (1H, d, J = 7. 4 Hz), 7. 47 (1H. t, J = 7. 6 Hz), 6. 51 (2H, brs), 6. 36 (1H. s), 4. 92 (2H, d, J = 5. 5 Hz).

Пример 51.

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

Смес от 7 - амино- 4 - метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (225 mg, 1. 17 mmol) и 3- (3- флуорометил) бензиламин (0. 63 ml, 4. 40 mmole) се бъркат в азотна среда при 140°C ча 1 час. Полученият в резултат продукт се хоматографира върху силика гел (3 - 5 % EtOH/ EtOAc) за получаване на 7 - амино - 4 - [(3- трифлуорометилфенил) метиламино] пиридо [4, 3- d] пиримидин (0.24g,63%) като светлокафяво тв.в-во. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9. 10 (1H, s), 8. 92 (1H, t, J = 5. 7 Hz), 8. 26 (1H, s), 7. 71 (1H, s), 7. 66 (1H. d. J = 7. 4 Hz), 7. 62 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 57 (1H, t, J = 7. 6 Hz), 6. 49 (2H, brs), 6. 38 (1H. s), 4. 82 (2H, d, J = 5. 8 Hz).

Пример 52.

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

Смес от 7 - амино - 4 - метилтиопиридо [4, 3 - d] пиримидин (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. Получеият в резултат продукт се хроматографира върху алуминий (5 - 19 % EtOH/ $CHCl_3$, 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 светлокафяво тв.в-во.^{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- цианопиридиниев 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 Pr^i 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 Et_3N (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/ $CHCl_3$)води до получаване на 7 - ацетиламино- 4 - метилтиопиридо [4, 3- d] пиримидин (0. 12 g, 49%)като жълто тв.в-во. ^{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 бяло тв.в-во.^{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 дикарбоксилинов анхидрид (8. 3 g, 55. 6 mmol) се добавят към конц. NH_4OH

(12 ml) в H_2O (60 ml) и се бъркат при 0°C над 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 барботира 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 бяло тв.в-во. ^{1}H 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).

Изохинолинов имид. 4 - Карбоксамидоникотинова киселина (280 mg, 1. 68 mmol) се нагрява до 200°C за 5 часа до получаване на изохинолинов имид (177. 2 mg, 71%)като бяло тв. в-во.^{1}H 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 изохинолинов 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 бяло тв.в-во.^{1}H 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 тв.в-во, което 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 жълто тв. в-во. 1H NMR (DMSO) δ 14. 48 (1H, brs), 9. 13 (1H, s), 8. 70 (1H, d, J = 5. 4 Hz). 8. 29 (1H, s), 8. 27 (1H, d, J = 5. 4 Hz).

4- 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 кафяво тв.в-во. ^{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 ($CHCL_3$ до 5% MeOH в $CHCl_3$). Фракциите се концентрират при редуцирано налягане и получената в резултат тв. в-во. рекристализира от Et_2O за получаване на 4 - анилинопиридо [3, 4- d] пиримидин (21. 2 mg, 23%) като жълто тв.в-во.^{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 - Бромоанилино) пиридо [3, 4- d] пиримидин

Смес от 4 - метилтиопиридо [3, 4- d] пиримидин (0. 75 mg, 0. 42 mmol) (виж предходен експеримент), и 3- бромоанилин (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 ($CHCl_3$ до 5% MeOH в $CHCl_3$). Фракциите се концентрират при понижено налягане и полученото тв.в-во рекристализира от Et_2O за получаване на 4 - (3- бромоанилино) пиридо [3, 4- d] пиримидин (66 mg, 52. 7%) като светлокафяво тв.в-во.^{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- Бромоанилино) - 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 -нитропиридин чрез взаимодействие на KF в MeCN с Ph_4 Pbr [*J. H. Clark and D. J. Macquarrie, Tetrahedron Lett., 1987, 28, 111 - 114*]. Взаимодействието на суровия амин с t - Boc анхидрид дава 5 - [N- (tert- бутоксикарбонил) амино] - 2 - флуоропиридин. ^{1} H NMR ($CDCl_3$ δ 8. 07 (1H. s), 8. 05 (1H, m). 6. 89 (1H, dd, J = 9. 2, 3. 3 Hz). 6. 66 (1H, m), 1. 52 (9H, s).

5 - [N - (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 CO_2, 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 - пиридо [3, 4- d] пиримидин - 4 - он. Взаимодействие на 5 - амино - 2 - флуоропиридин - 4 - карбоксилна киселина с формамид при 140°, както по- горе,дава 6 - флуоро - 3Н - пиридо [3, 4- d] пиримидин - 4- он (~ 20%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 12. 48 (1H, m), 8. 74 (1H, s), 8. 16 (1H, s), 7. 63 (1H, d, J = 3 Hz).

4 - (3 - Бромоанилино) - 6 - флуоропиридо [3, 4 - d] пиримидин. Взаимодействие на 6 - флуоро - 3Н - пиридо [3, 4- d] пиримидин - 4 - он (0. 60 g, 3. 6 mmol) с $POCl_3$, последвано от взаимодействие на прясно 4, 6 - дихало съединение с 3 - бромоанилин дава 4 - (3- бромоанилино) - 6 - флуоропиридо [3, 4 - d] пиримидин (0. 73 g, 63%). ^{1}H 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 - Бромоанилино) - 6 - хлоропиридо [3, 4 - d] пиримидин

5 - [N - (tert - бутоксикарбонил) амино] - 2 - хлоропиридин. Смес от 5 - амино - 2 - хлоропиридин (12. 86 g, 0. 1 mol), di - tert- бутилкарбонат (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 алуминиева колона. Отстраняването на разтворителя дава 5 - [N- (tert - бутилкарбонил) амино] - 2 - хлоропиридин (11. 9 g, 52%). ^{1}H 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 (9 H, 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 Et_2O (600 ml) се охлажда до - 78°C и на капки 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 барботира сух CO_2 и получената в резултат смес се оставя да се затопли до 20°C, преди да бъре рязко охладен с вода (300 ml),съдържаща малко количество NH_4OH. Полученият в резултат воден слой се промива с EtOAc, след това се подкислява бавно с разр.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 CH_2Cl_2 (200 ml) се третира бавно с трифлуороцетна киселина до хомогенизиране (са. 12 ml). Разтворът се бърка една нощ и се екстрахира с разреден NH_4OH и водният слой след това се подкиселява с разредена 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 охладената смес с

вода дава преципитат на 6 - хлоро- 3H - пиридо [3, 4 - d] пиримидин - 4 - он (7. 3 g, 86% добив). ^{1}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] иримидин - 4 - он (1. 82 g, 10 mmol) в $POCl_3$(10 ml) се нагрява на обратен хладник до разтваряне (около 2 часа)и след това за още 30 мин. Излишъкът реагента се отстранява при понижено налягане и остатъкът се третира със смес от CH_2Cl_2 и ледено студен Na_2CO_3. Органичният слой се суши (Na_2SO_4)и се подлага на изпаряване,за да се се получи количествен добив от суров, нестабилен, 4, 6 - дихлоропиридо[3, 4- d] пиримидин, който се използва директно в следващият етап. ^{1}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- Бромоанилино) - 6 - хлоропиридо [3, 4- d] пиримидин Смес от описаният по- горе суров дихлоропиримидин и 3- бромоанилин (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- бромоанилино) - 6 - хлоропиридо [3, 4- d] пиримидин (1. 26 g, 38% добив). ^{1}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 - Бромоанилино) - 6 - метоксипиридо [3, 4- d] пиримидин

Третиране на 4 - (3 - бромоанилино) - 6 - флуоропиридо [3, 4 - d] пиримидин (виж предходни експерименти) при 100° С в колби под налягане с натриев пероксид в метанол дава 4 - (3- бромоанилино) - 6 - метоксипиридо [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 - Бромоанилино) - 6 - метиламинопиридо [3.4-d] пиримидин

Взаимодействие на 4 - (3 - бромоанилино) - 6 - флуоропиридо [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 ($CH_2 Cl_2$ /MeOH, 99: 1), дава 4 - (3 - бромоанилино) - 6 - метиламинопиридо [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 - Бромоанилино) - 6 - диметиламинопиридо [3, 4 - d] пиримидин

Взаимодействие на 4 - (3 - бромоанилино) - 6 - флуоропиридо [3, 4- d] пиримидин (виж предходен експеримент) при 100°C в колби под налягане с диметиламин в етанол дава 4 - (3 - бромоанилино) - 6 - диметиламинопиридо [3, 4 -] пиримидин. ^{1}H 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 - метилтиопиридо [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 концентрира при понижено налягане и се пречиства директно чрез препаративна tlc върху силика гел,елуиратки с CH_2Cl_2 за получаване на 4 - (бензиламино) пиридо [3, 4- d] пиримидин (21.2 mg, 20%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9. 21 (1H, t, J = 5. 8 Hz), 9. 19 (1H, s), 8. 63 (1H, d, J = 5. 8 Hz), 8. 58 (1H, s), 8. 20 (1H, d, J = . 1 Hz), 7. 41 - 7. 30 (4H, m), 7. 26 (1H, t, J = 7. 1 Hz).

Пример 63.

4 - (3 - Бромоанилино) 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 тв.в-во се утаява,филтрува се,промива се с вода и се изсушава във вакуумна сушилня за получаване на 3H-

пиридо [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- тиопиридо [2, 3- d] пиримидин. Добавя се фосфорен пентасулфид (6 g, 13. 5 mmol) към разтвор на 3H- пиридо [2, 3 - d] пиримидин - 4 - он (2 g, 13. 5 mmol) в пиридин (50 ml). Сместа се нагрява на обратен хладник в продължение на 3 часа.При охлаждане се формира тв.в-во и пиридинът се декантира. Твърдото в-во се суспендира във вода (20 ml) и след това се филтрира и изсушава във вакуумна сушилня за получаване на 4 - тиопиридо [2, 3 - d] пиримидин (1. 72 g, 78%). ^{1}H 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).

Метилтиопиридо [2, 3- d] пиримидин - Смес от 4 - тиопиридо [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 разтворителят се отстранява при понижено налягане за получаване на 4 - метилтиопиридо [2, 3 - d] пиримидин (134 mg). ^{1}H 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 - метилтиопиридо [2, 3- d] пиримидин (157 mg, 0. 89 mmol) и 3 - бромоанилин (1 ml) се нагрява 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- бромоанилино) пиридо [2, 3- d]

пиримидин (55. 5 mg, 20%). ^{1}H 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 прибавя 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 преработва, за да даде 2, 6 - дифлуороникотинова киселина (1. 4 g, 9%). ^{1}H 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 - Дифлуороникотинамид. 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 kanka) 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%). ^{1}H 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 формамид (30 ml) се насища с амоняк и се оставя да престои на стайна температура за 24 часа. Добавя се вода (50 ml) и получената в резултат утайка се филтрува и промива добре с вода, за да даде 6 - амино- 2 - флуороникотинамид (1. 41 g, 31%) mp 236 - 237 °C. ^{1}H 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 и промивните води се събират и се екстрахират с EtOAc, след което се хроматографира върху силика гел. Най- 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]. ^{1}H 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 утайката се филтрува и промива добре с петролеев етер,за да даде 7 - флуоропиридо [2, 3 - d] пиримид - 4 - (3H) - он (0. 76 g, 96%). ^{1}H 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 - Бромоанилино) - 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-флуоропиридо [2, 3 - d] пиримидин, който се използва директно в следващата реакция. Разтвор на този продукт (0. 20 g, 1. 09 mmol) и 3 - бромоанилин (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. Остатъкът 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 - бромоанилин, докато EtOAc/ петролеев етер (1: 1) елуира 4 - (3 - бромоанилино) - 7 - флуоропиридо [2, 3 - d] пиримидин (0. 18 g, 47%), mp (MeOH) 211- 213°C. ^{1}H 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 - бромоанилино) пиридо [2, 3 - d] пиримидин

Разтвор на 4 - (3 - бромоанилино) - 7 - флуоропиридо [2, 3 - d] пиримидин (0. 20 g, 0. 63 mmol) в EtOH (20 ml) се разрежда с амоняк 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 - бромоанилино) пиридо [2,

3 - d] пиримидин (0. 18 g, 90%). ^{1} H 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- Бромоанилино) - 7 - метиламинопиридо [2, 3 - d] пиримидин

Разтвор на 4 - (3 - бромоанилино) - 7 - флуоропиридо [2, 3 - d] пиримидин (виж предходни експерименти) (0. 20 g, 0. 63 mmol), метиламин хидрохлорид (0. 13 g, 1. 88 mmol) и Et_3N (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 остатъкът се разпределя между EtOAc и вода. Преработването на органичния слой дава 4 - (3- бромоанилино) - 7 - (метиламино) пиридо [2, 3 - d] пиримидин (0. 16 g, 77%). ^{1} H NMR (DMSO) δ 9. 53 (1H, s), 8. 54 (1H, s), 8. 41 (1H, d, J = 8. 1 Hz), 8. 17 (1H, t, J = 1. 8 Hz), 7. 83 (1H, dd, J = 8. 0, 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 - Бромоанилино) - 7 - диметиламинопиридо [2, 3 - d] пиримидин

Взаимодействие на 4 - (3 - бромоанилино) - 7 - флуоропиридо [2, 3 - d] пиримидин (виж предходен експеримент) (0. 12 g, 0. 38 mmol) с диметиламин хидрохлорид (92 mg, 1. 13 mmol) и Et_3N (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 - бромоанилино) - 7 - (диметиламино) пиридо [2, 3 - d] пиримидин (0. 11 g, 84%). ^{1} H 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 - метиламинопиридо [4, 5 - d] пиримидин

S- Етилизотиуронов йодид. Разтвор на тиоуреа (3. 80 g, 50 mmol) и йодоетан (4 ml, 50 mmol) MeOH в (100 ml) се нагрява на обратен хладник за 24 часа. Разтворителят се дестилира при понижено налягане и остатъчното светложълто масло се изсушава под вакуум при спонтанно образуване на тв.в- во. Желаното съединение се получава в количество 13.98 g.

5 - Амино - 5 - циано - 2 - етилтиопиримидин. Суспенсия от NaOMe (2. 7 g, 50 mmol) в EtOH (200 ml) се добавя към смес от S- етилизотиоуреа хидройодид (11. 58 g, 50 mmol), етоксиметилиденемало нонитрил (6. 1 g, 50 mmol) и етанол (250 ml) при 25° C. Реакционната смес се нагрява на обратен хладник в азотна среда за 2 часа и след това разтворът се концентрира върху гореща повърхност до наблюдаване на утайка. След охлаждане, тв.в-во се събира чрез сукционна филтрация и се разбърква във вода при 25°C. Филтруването и изсушаването във вакуумна сушилня води до получаване на 4 - амино - 5 - циано - 2 - етилтиопиримидин (4. 02 g, 45%) като кафяво тв.в-во. ^{1} H 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 NH_4OH.Тв.в-во се събира чрез сукционна филтрация и се суши във вакуумна сушилня в продължение на една нощ. 4 - Амино - 2 - етилтиопиримидин - 5 - карбоксамид (2. 58 g, 58%) се получава като светлокафяво тв.в-во. ^{1}H 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 нагрява на обратен хладник в азотна среда в продължение на 24 часа и след това се охлажда до 25°C.Кафявото тв.в-во 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%). ^{1}H NMR : (DMSO) δ 12. 80 (1H, s), 9. 20 (1H, s), 8. 45 (1H, s), 3. 18 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 1. 35 (3H, t, J = 7. 4 Hz).

4 - 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), P_2S_5 (1. 48 g, 6. 6 mmol) и пиридин (15 ml) се нагрява 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 нагрява с активен въглен.След филтрация,филтратът се неутрализира с оцетна киселина,получава се златистокафяво тв.в-во. Бюхнерова филтрация и

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

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

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

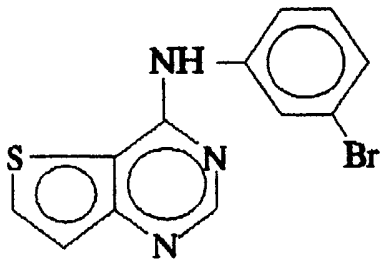
4 - Бензиламино - 7 - метиламинопиримидо [4, 5 - d] пиримидин.

4 - Бензиламино - 7 - етилтиопиримидо [4, 5 - d] пиримидин в EtOH, съдържащ излишък от метиламин,се нагрява до 150°С в стоманени балони за 5 часа. Твърдото в-во се филтрува 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° С в неръждаем стоманен балон за 5 часа.Тв.в-во се филтрира за получаване на 4-бензиламино-7-хид-разинопиримидо[4,5-d]пиримидин.



Пример 71.

4 - (3 - Бромоанилино) 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 утайка. 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 CH_2Cl_2 за получаване на 3H - тиено [3, 2 - d] пиримид - 4 - он (249mg,26%)като тв.в-во.^{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 CH_2Cl_2. Органичният слой се дестилира при понижено налягане до получаване на 4 - хлоротиено [3, 2 - d] пиримидин (140 mg, 82%) като жълто тв.

в-во.[1] H NMR (DMSO) δ 9. 05 (1H, s), 8. 62 (1H, d, J = 5 Hz), 7. 79 (1H, d, J = 5 Hz).

4 - (3- Бромоанилино) [3, 2 - d] пиримидин хидрохлорид Смес от 4 - хлоротиено [3, 2 - d] пиримидин (135 mg, 0. 79 mmol) и 3 - бромоанилин (95 μl, 0. 89 mmol) в 2 - метоксиетанол (2 ml) се нагрява до 79°C в продължение на 30 мин. Получената в резултат утайка се филтрира и промива с CH_2Cl_2 за получаване на 4 - (3- бромоанилино) тиено [3, 2 - d] пиримидин хидрохлорид (195. 5 mg, 72%) като светложълто тв.в-во. [1] H NMR (DMSO) δ 11. 33 (1H, s), 8. 94 (1H, s), 8. 23 (1H, s), 8. 53 (1H, d, J = 5. 3 Hz), 8. 07 (1H, 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%). [1] H 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 - Бромоанилино) тиено [2, 3 - d] пиримидин

Метил 2-аминотиофен-3-карбоксилат. Смес от метил цианоацетат (3,25 g, 32,3 mmol), 1,4-дитиан-2,5 диол (5 g, 32,8 mmol), триетиламин (1 ml, 7,71 mmol) в EtOH (50 ml) се бърка при 40^0C за 1 h. Охладеният разтвор се елуира през силикатен материал с CH_2Cl_2. Филтратът се дестилира до изсушаване за получаване на 2-аминотиофен-3-карбоксилат, което се провежда до следващата реакция. δ^1H NMR (DMSO) 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 200^0C за 12 h. Получената в резултат смола се разтваря в CH_2Cl_2 (10 ml), след което се поставя върху силикатен материал и се елуира с 10% MeOH в CH_2Cl_2. Филтратът се дестилира при понижено налягане и полученото твърдо вещество се промива с EtOH за получаване на 3H-тиено[2,3-d]пиримид-4-он (231,4 mg, 40%) като оранжево твърдо вещество. δ^1H NMR (DMSO) 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 CH_2Cl_2 (2 ml) при 0^0C в азотна среда, бавно се добавя оксалил хлорид (148 mg, 1,2 mmol) и се бърка 10 min 2H-тиено[2,3-d]пиримид-4-он (81 m, 0,52 mmol) се добавя твърдо вещество в разтвора и се затопля със сешоар до разтварянето му. Сместа се бърка при 25^0C за 12 h в среда на N_2. Реакционната смес се отлива във вода и се екстрахира с CH_2Cl_2. Фазите се разделят и органичният слой се изсушава (Na_2SO_4) и дестилира при понижено налягане за получаване на 4-хлоротиено [2,3-d]пиримидин 87,6 mg, 97%) като твърдо вещество. ^{1}H NMR (DMSO) δ 8,96 (1H, a), 8,17 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,62 (1H, d, J=6,0 Hz).

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

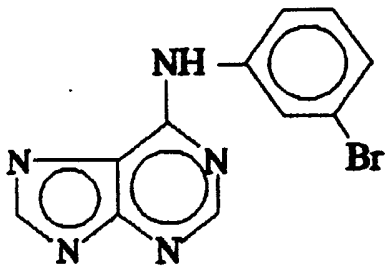
Смес от 4-хлоротиено[2,3-d]пиримидин (135 mg, 0,75 mmol) и 3-бромоанилин (95 μl, 0,89 mmol) в 2-метоксиетанол (2 ml) се нагрява до 79^0C за 30 min при разбъркване. Полученото твърдо вещество се филтрува и промива с CH_2Cl_2 за получаване на 4-(3-броманилино)тиено[2,3-d]пиримидин хидрохлорид (197 mg, 73%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9,99 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,98 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,88 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,79 (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 получава, 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, 15130I].

Пример 75. N^6-(3-бромофенил)аденин

Смес от 6-хлоропурин (1,0 g, 6,47 mmol), 3-бромоанилин (0,78 ml, 7,12 mmol) и конц. HCl (4 капки) в изопропанол (10 ml) се разбъркват при 80^0C в продължение на 5 h. При охлаждане, сместа преципитира. Солта се филтрува и промива с изопропанол и изсушава на въздуха за получаване на N^6-(3-бромофенил)аденин (1,93 g, 91%) като светложълто твърдо вещество. ^{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. N^6-бензиладенин

N^6-бензиладенин е търговски достъпен от Aldrich Chemical Company, 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, Wisconsin 532333.

Пример 77. 7-амино-4-(3-метиланилино)пиридо[4,3-d]пиримидин

Смес от 7-амино-4-метилтиопиридо[4,3-d]пиримидин (217 mg, 1,13 mmol) и m-толуидин (1,50 g, 14,0 mmol) се бърка в продължение на 30 min при 155^{0}C. Полученият в резултат продукт се хроматографира върху силикагел (5% MeOH/CH_2Cl_2) за получаване на 7-амино-4-(3-метиланилино)пиридо[4,3-d]пиримидин (190 mg, 67%) като бледожълто твърдо вещество. ^{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-метилтиопиридо[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^{0}C в продължение на 16 h и след това се нагрява на обратен хладник за 3 h. Реакционната смес се охлажда до 0^{0}C в продължение на една нощ и твърдото вещество се събира чрез вакуум филтрация и рекристализира от изопропанол за получаване на 7-амино-4-(4-метоксианилино)пиридо[4,3-d]пиримидин (42 mg, 25%) като жълто твърдо вещество. ^{1}H NMR (DMSO) δ 10,00 (1H, brs), 9,31 (1H, a), 8,35 (1H, s), 7,62 (2H, d, J=9,2 Hz), 6,96 (2H, d, J=9,2 Hz), 6,70 (2H, sibrs), 6,41 (1H, s), 3,77 (3H, s).

Пример 79. 4-(3-бромоанилино)-6-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин

Взаимодействието на 4-(3-бромоанилино)-6-флуоропиридо[3,4-d]пиримидин (виж предходен експеримент) при 100^{0}C в колби под налягане с пиперидин в етанол дава 4-(3-бромоанилино)-6-диметиламинопиридо[3,4-d]пиримидин.

Фармацевтичните състави по изобретението могат да прие-

мат всяка от широкия спектър орални или парентерални форми на приложение. Формата за приложение включва като активни компоненти 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 носителят е фино разпределено твърдо вещество, което 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 предпочитане съдържат от 5 до около 70 % от активните ингредиенти, 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 състави на активните вещества с капсулиращи материали като носител, предоставящ капсула, в която активните компоненти (със или без други носители) са заобиколени от носител и са следователно свързани 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, суспензии и емулсии.

Като пример може да бъдат посочени вода или водно-пропилен гликолови разтвори 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 суспензии, 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, натриева карбоксиметил целулоза и други добре познати суспендиращи агенти.

За предпочитане, фармацевтичните препарати са във форми, съответстващи на единична дозировка. В такива форми, препаратът може да бъде подразделен на единични дози, съдържащи подходящи количества инхибитор и други противоракови материали самостоятелно или в комбинация, напр. в смес. Единичната доза може да бъде пакетиран препарат, като опаковката съдържа отделно количество от препарата, напр. пакетирани таблетки, капсули и прахове във флакони или ампули. Формата единична 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 единична дозировка могат да бъдат разделени форми, притежаващи инхибитор в едната част и други противоракови материали в другата част, като напр. разделена капсула, разделена опаковка или ампула, състояща се от две части, флакон или други подобни.

Количеството инхибитор в препарата за единица дозировка може да варира или да е определено от 0,01 до 100,0 mg/kg,

за предпочитане 0,03 до по-малко от 1,0 mg/kg инхибитор.

Фармацевтичните състави за предпочитане са композирани 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 обикновени 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 лесно инжекционното впръскване. Тя трябва да бъде стабилна при условията на производство и съхранение и да бъде осигурена срещу вредното действие на микроорганизми като бактерии и фунги. 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 подходящ слой 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, хлор-

бутанол, 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 ингредиенти, изброени по-горе, последвано от филтрационна стерилизация. Най-общо, дисперсиите се получават чрез включване на различни стерилизирани активни ингредиенти в стерилен вехикулум, който съдържа основна дисперсионна среда и другите необходими ингредиенти, 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 ингредиенти плюс допълнително желан ингредиент от стерилно-филтрувания 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 пролонгиращи абсорбцията 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 ингредиент, тяхното приложение в терапевтичните състави се има предвид. В състава могат да бъдат включени и допълнителни активни ингредиенти.

Специално преимущество е формулирането на парентералните състави в единици дозировки с оглед улесняване при-

лагането и уеднаквяване на дозите. Както тук се употребява, формата единица за дозиране се отнася до физични отделни единици, подходящи като специални дозировки за третиране на бозайници; всяка единица, съдържаща предварително определено количество активни материали, изчислени така, че да предизвикват желания терапевтичен ефект във връзка с необходимия фармацевтичен носител. Спецификацията за новите форми единични дозировки съгласно изобретението е продуктивна 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.Главните активни ингредиенти се съчетават за удобство и ефективно въвеждане в ефективни количества с подходящи във фармацевтично отношение носители в единични дозировки така, както е описано по-горе. Единичната доза за парентерално приложение може 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 основни соли или киселинно присъединителни соли. Лит. 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 киселинно присъединителни соли, така и на основни соли. Всички тези форми се включват в обхвата на настоящото изобретение.

Подходящите във фармацевтично отношение киселинно присъединителни соли на 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 сулфонови 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, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, фталат, бензен сулфонат толуен сулфонат, фенилацетат, цитрат, лактат, малеат, тартарат, метансулфонат, и др. Имат се предвид също и соли на амино киселини 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)).

Киселинно присъединителните соли на посочените основни съединения се получават чрез взаимодействие на свободна основа с достатъчно количество от желаната киселина за получаване на солта по обичайния начин. За предпочитане ак-

тивно съединение може да бъде превърнато в кисела сол чрез въздействие с воден разтвор на желаната киселина, така че полученото в резултат pH да е по-малко от 4. Разтворът може да бъде пропуснат през касета C18 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 основа може да бъде регенерирана чрез взаимодействие на солта с основа и изолиране на свободната основа по обичаен начин. Свободните основи се отличават от техните съответни соли по някои физични свойства като разтворимост в полярни разтворители, но иначе солите са еквивалентни на техните съответстващи свободни основи за целите на настоящото изобретение.

Подходящите във фармацевтично отношение основни присъединителни соли се получават от метали или амин, 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'-дибензилетилендиамин, хлоропрокаин, холин, диетаноламин, дициклохексиламин, етилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин (виж и напр. Berge,S.M. et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pkarmaceutical Science, 66, pp.1 -19 (1977)).

Основните присъединителни 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 pH е по-високо от 9. Разтворът може да бъде пропус-

нат през касета C18 за абсорбция на съединението, промит неколкократно с вода, съединението се елуира с полярен органичен разтворител като напр. метанол, ацетонитрил, и др., и изолирано чрез концентриране при понижено налягане, последвано от лиофилизация. Свободната киселa форма може да бъде регенерирана чрез взаимодействие на солта с киселина и изолиране на свободната киселина по обичаен начин. Свободната киселa 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 настоящото изобретение.

Някои от съединенията от настоящото изобретение могат да съществуват в несолватирани форми, а така и 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 настоящото изобретение.

Някои от съединенията от настоящото 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 настоящото изобретение определят някои предпочитани варианти на изпълнение, то възможни са и много други. Тук не възнамеряваме да маркираме всички възможни еквивалентни форми или варианти на 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 или обхвата на изобретението.

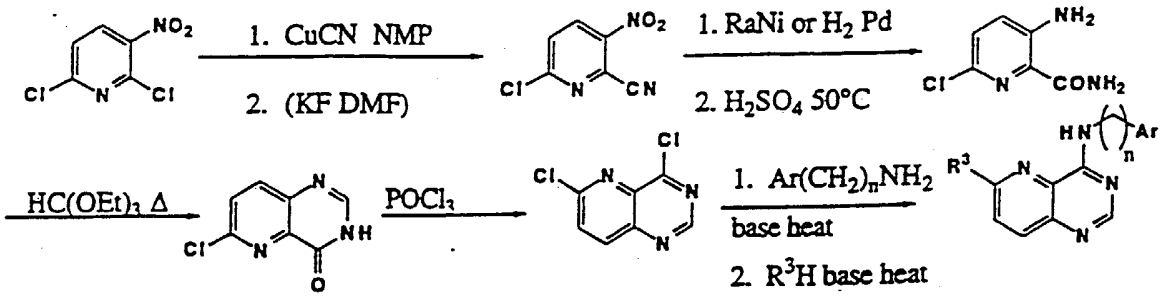


Схема 1. Синтез на предпочитани групи 1 - 5; R^4 =H

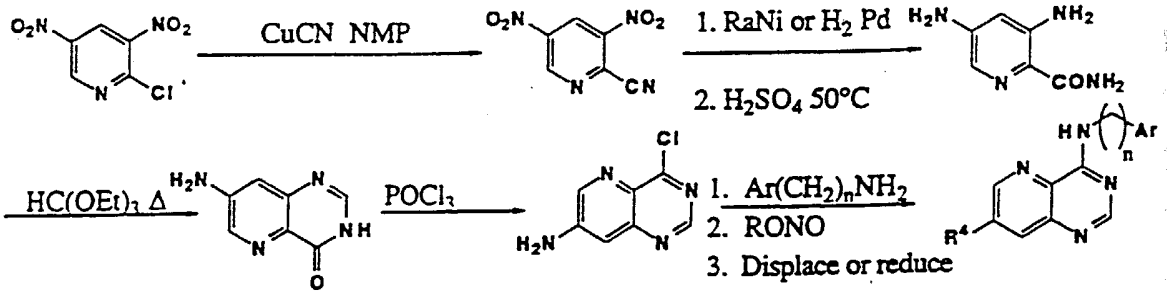


Схема 2. Синтез на предпочитани групи 1- 5 ; R^3 = H.

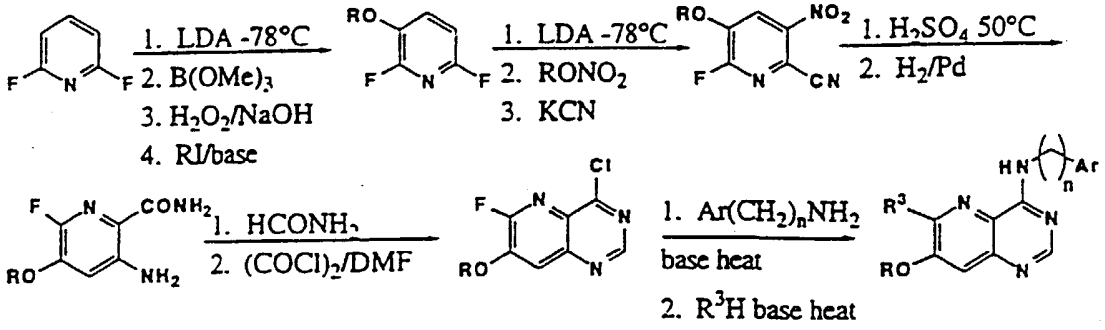


Схема 3. Синтез на предпочитани групи 6 и 8- 10; R^4 = RO.

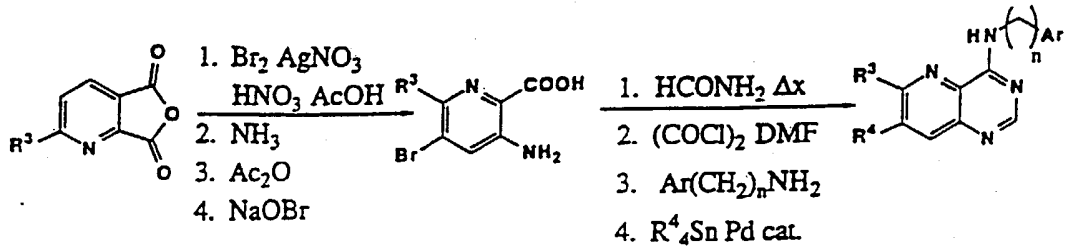


Схема 4. Синтез на предпочитана група 7.

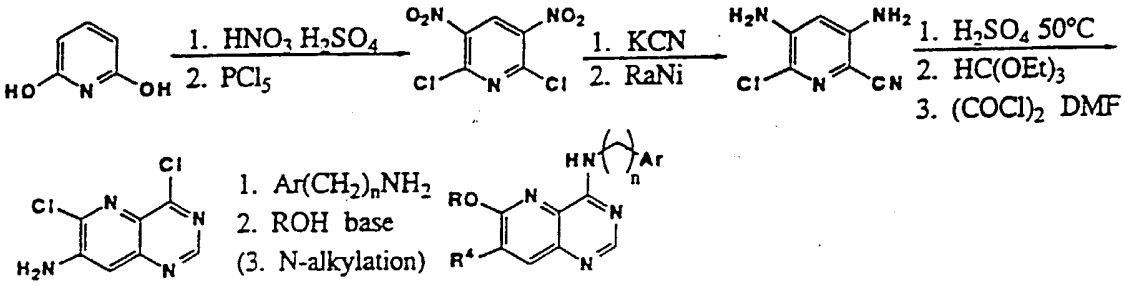


Схема 5. Синтез на предпочитани групи 8 & 9: R^3 = OR.

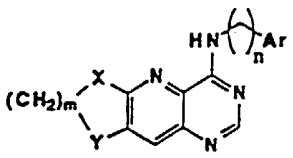


Схема 6. Предпочитана група 11.

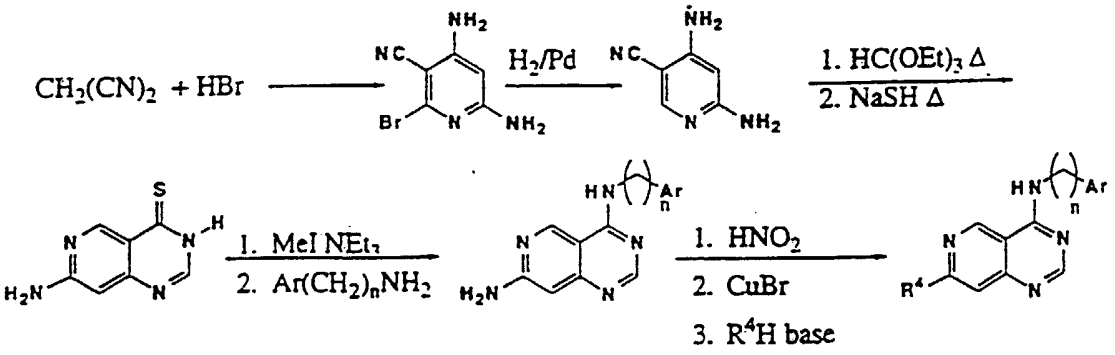


Схема 7. Синтез на предпочитани групи 12 - 16.

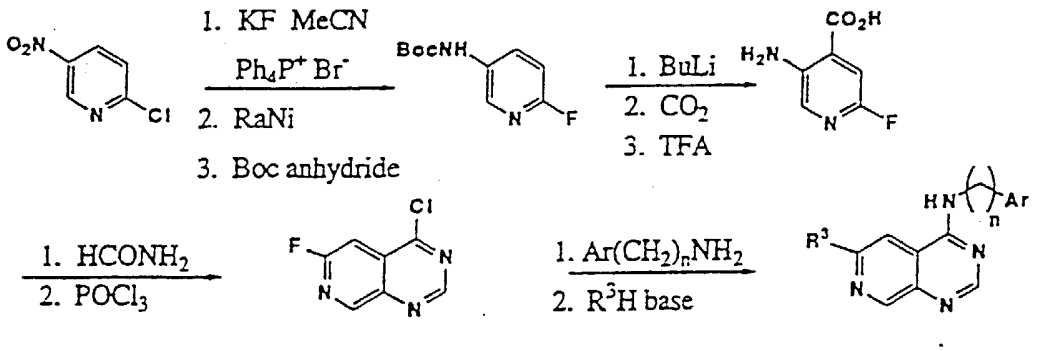


Схема 8. Синтез на предпочитани групи 17 - 21.

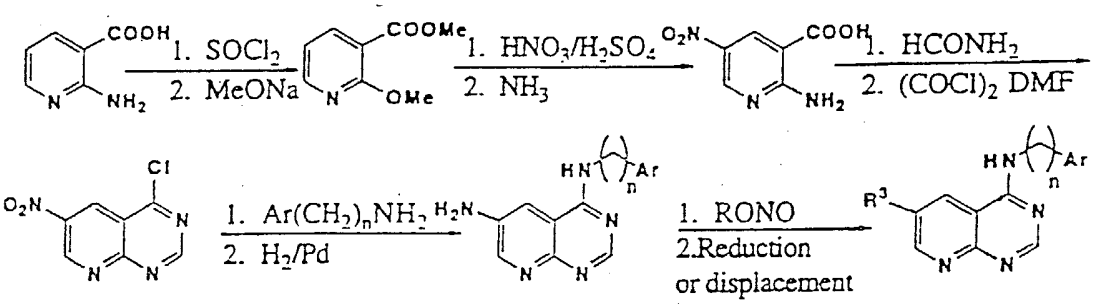


Схема 9. Синтез на предпочитани групи 22 - 26: $R^4 = H$.

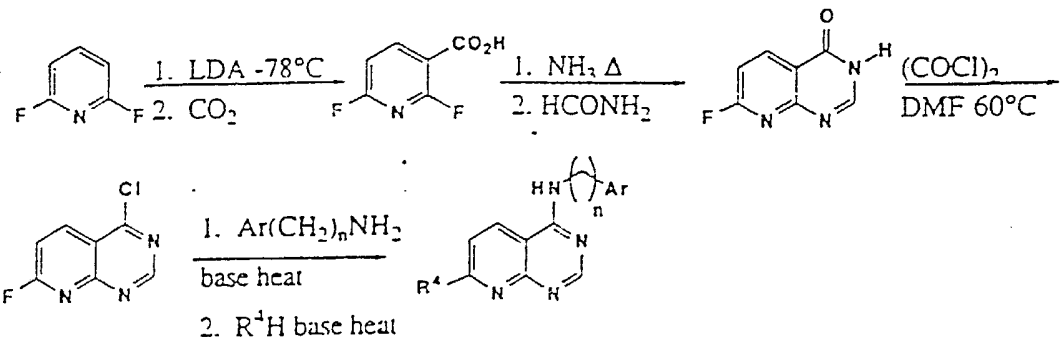


Схема 10. Синтез на предпочитани групи 22 - 26: $R^3 = H$.

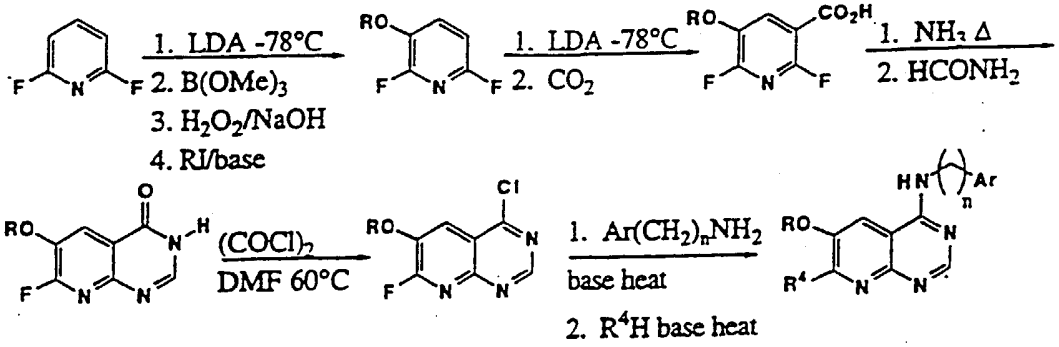


Схема 11. Синтез на предпочитани групи 27 & 29 - 31; R^3 = RO.

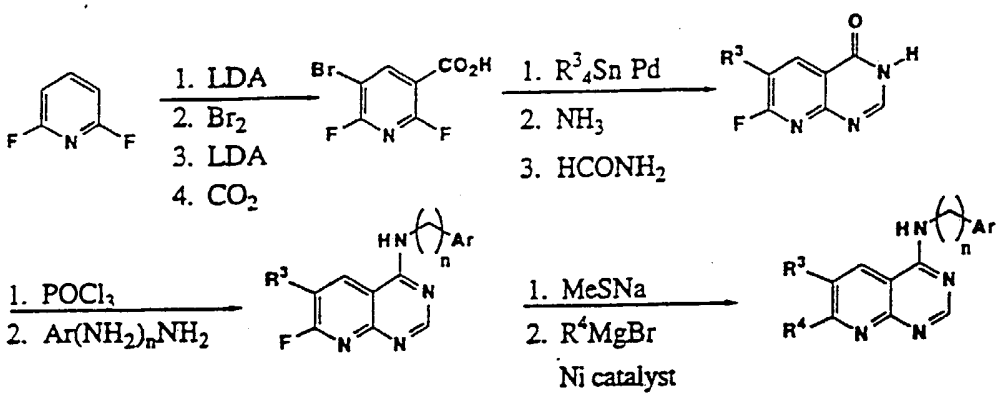


Схема 12.Синтез на предпочитани групи 28

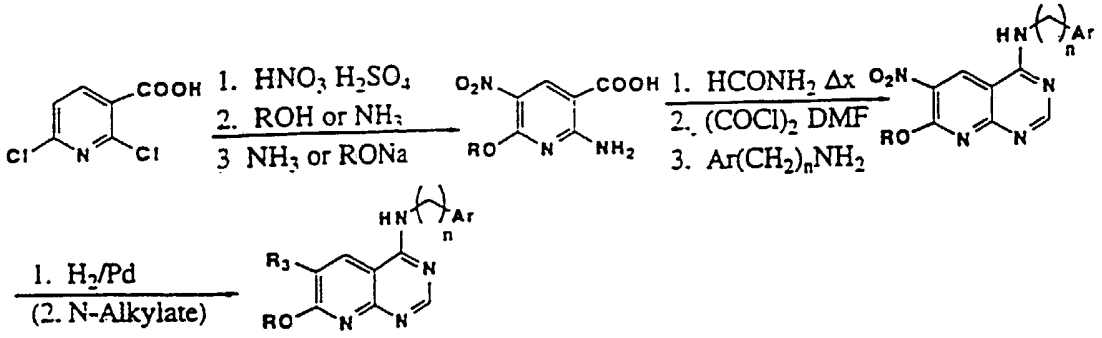


Схема 13. Синтез на предпочитани групи 29 & 30; R^4 =OR

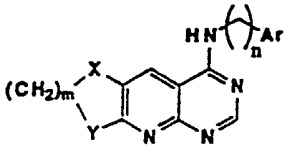


Схема 14. Предпочитана група 32

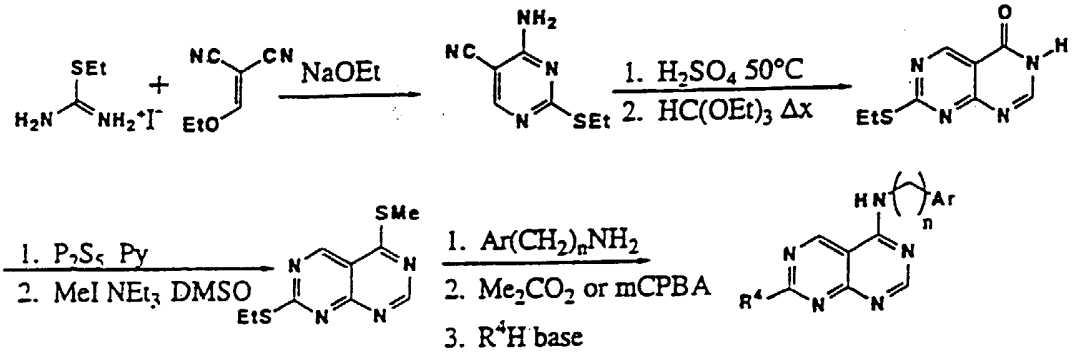


Схема 15. Синтез на предпочитани групи 33- 36

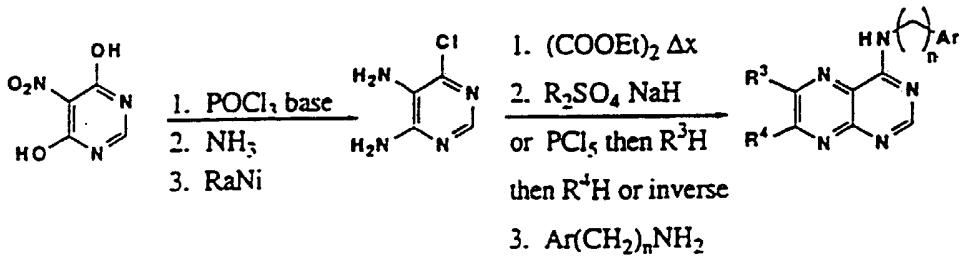


Схема 16. Синтез на предпочитани групи 37 - 40

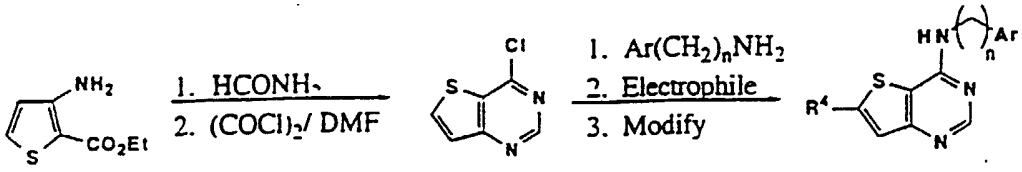


Схема 17. Синтез на предпочитана група 41: [3, 2-d] кондензирано ядро

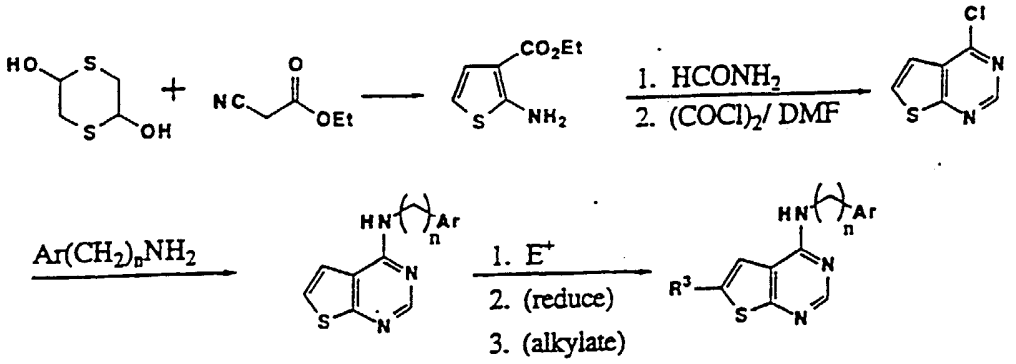


Схема 18. Синтез на предпочитана група 41: [2, 3- d] кондензирано ядро

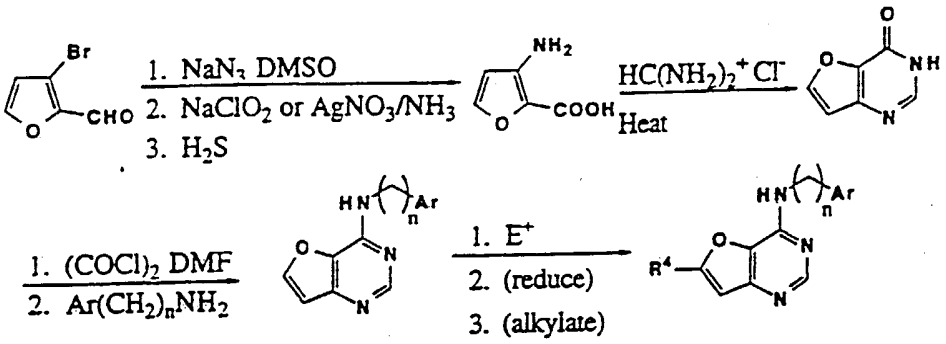


Схема 19. Синтез на Предпочитана група 42: [3, 2- d] кондензирано ядро

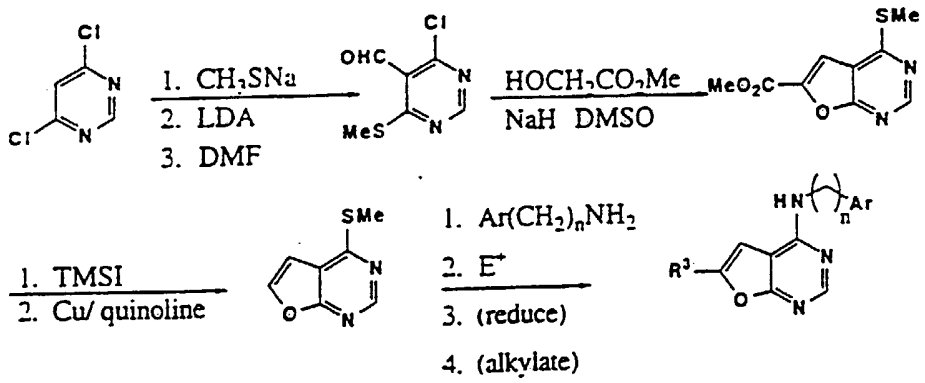


Схема 20. Синтез на предпочитана група 42: [2, 3 - d] кондензирано ядро

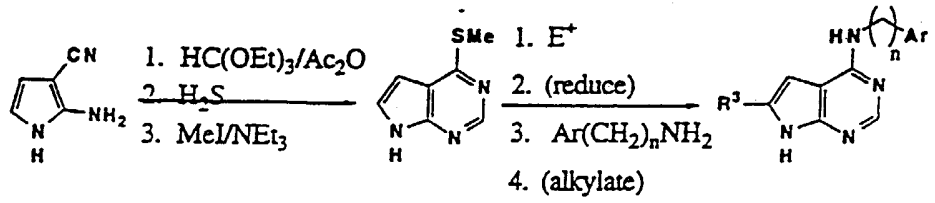


Схема 21. Синтез на предпочитана група 43: [2, 3 - d] кондензирано ядро

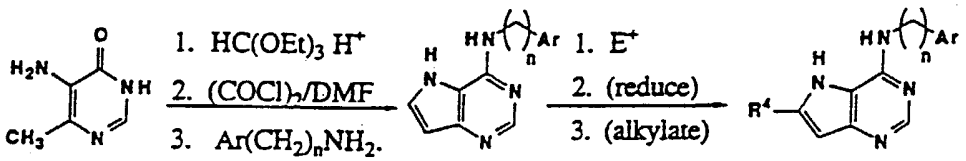


Схема 22. Синтез на Предпочитана група 43. [3, 2 - d] кондензирано ядро

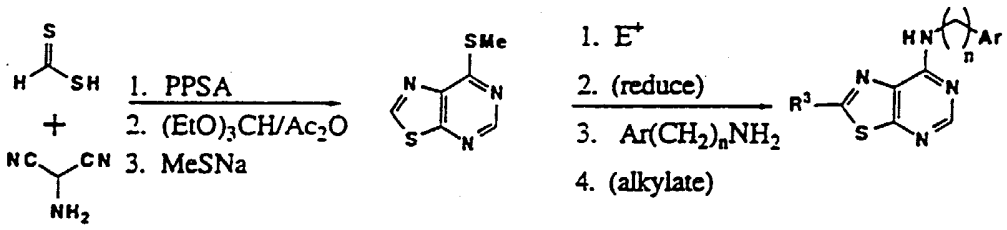


Схема 23. Синтез на предпочитана група 44: [5, 4- d] кондензирано ядро

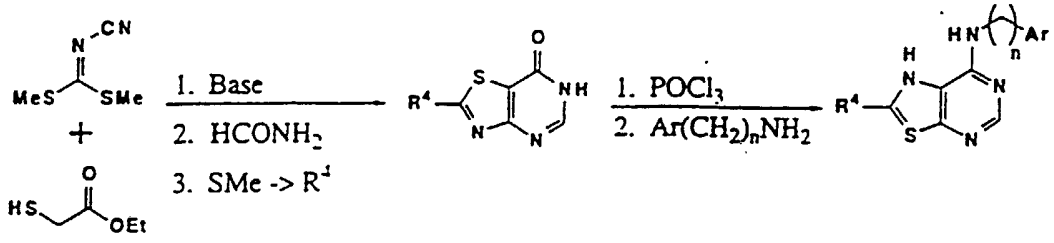


Схема 24. Синтез на предпочитана група 44: [4, 5- d] кондензирано ядро

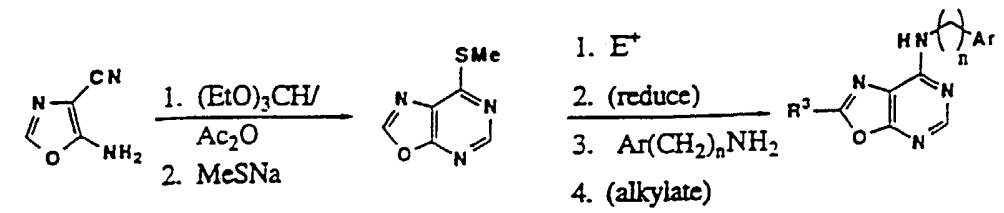


Схема 25. Синтез на предпочитана група 45: [5, 4- d] кондензирано ядро

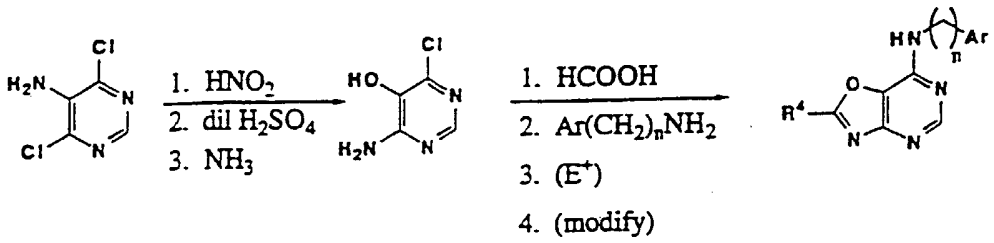


Схема 26. Синтез на предпочитана група 45: [4, 5- d] кондензирано ядро

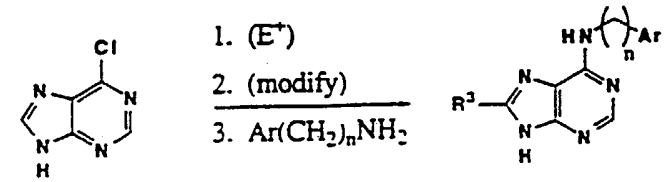


Схема 27. Синтез на предпочитана група 46.

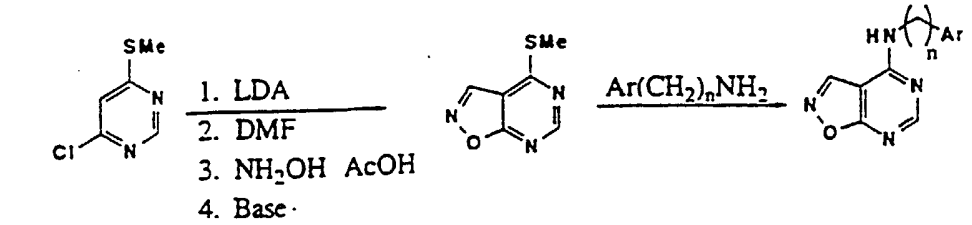


Схема 28. Синтез на предпочитана група 47: [5, 4 - d] кондензирано ядро.

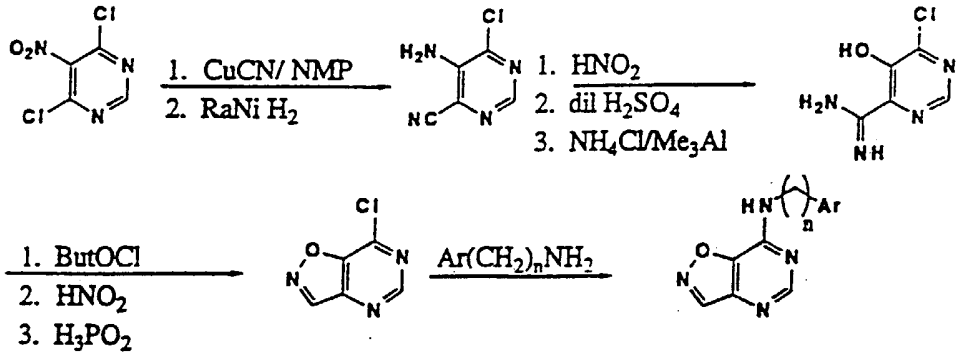


Схема 29. Синтез на предпочитана група 47: [4, 5 - d] кондензирано ядро.

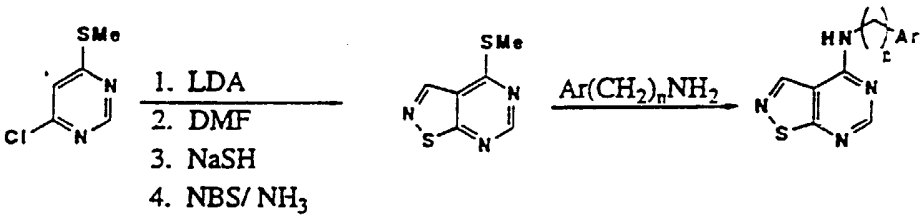


Схема 30. Синтез на предпочитана група 48: [5, 4- d] кондензирано ядро.

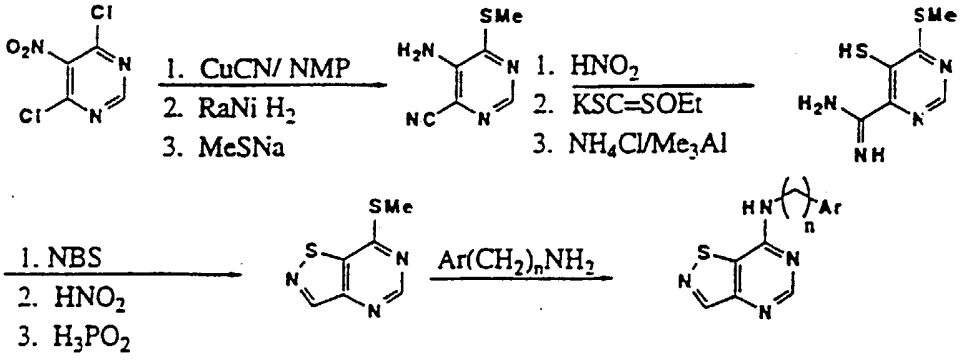


Схема 31. Синтез на предпочитана група 48: [4, 5 - d] кондензирано ядро.

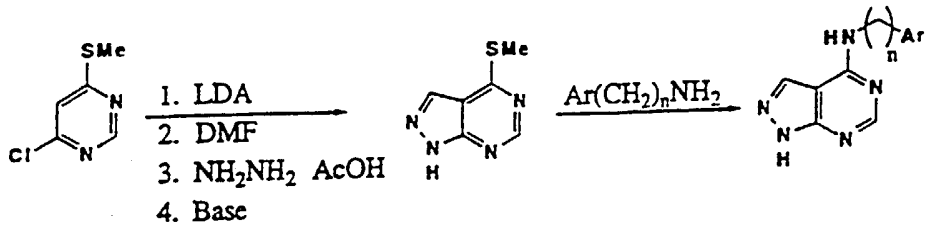


Схема 32. Синтез на предпочитана група 49: [3, 4- d] кондензирано ядро

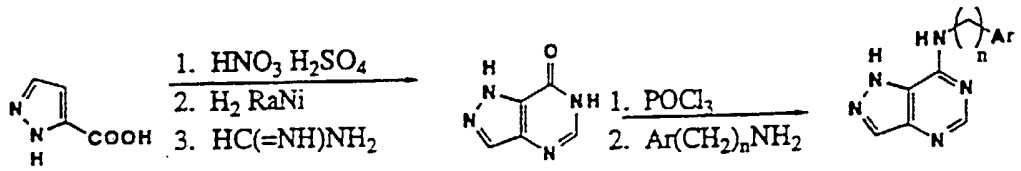
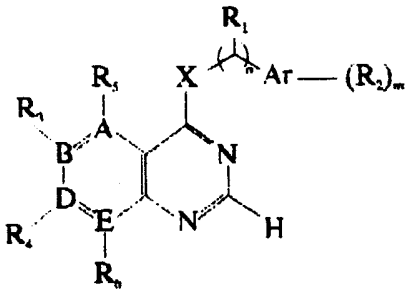


Схема 33. Синтез на предпочитана група 49: [4, 3- d] кондензирано ядро

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



в която поне един, и най-много три от A-E са азот, с един или повече останали атоми въглерод, или които и да са две съседни позиции в A-E взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, при което един от двата останали атома следва да е въглерод, а другият да е или въглерод или азот; X означава O, S, NH или NR^7, така че R^7 е нисш алкил (1-4 въглеродни атома), OH, NH_2, нисш алкокси (1-4 въглеродни атома) или нисш моноалкиламино (1-4 въглеродни атома); n има стойност 0, 1, 2; R^1 = H или нисш алкил (1-4 въглеродни атома); ако n има стойност 2, R^1 може да бъде независимо H или нисш алкил (1-4 въглеродни атома) при всеки свързващ въглероден атом; R^2 = е нисш алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), нисш алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бромо, йодо), нисш перфлуороалкил (1-4 въглеродни атома), хидрокси, нисш ацилокси (1-4 въглеродни атома; - O - C (O) R), амино, нисш моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), нисш моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), хидроксиметил, нисш ацил (1-4 въглеродни атома); -C(O)R, циано, нисш тиоалкил (1-4 въглеродни атома), нисш сулфинилалкил (1-4 въглеродни атома), нисш сулфонилалкил (1-4 въглеродни атома), тиоциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфинилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонамидо, нисш моно или диалкилсулфонамидо (1-4 въглеродни атома), моно- или дициклоалкилсулфонамидо (3-8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо (-C(O) - NH_2), нисш моно или диалкилкарбоксамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дицик-

лоалкилкарбоксамидо (3-8 въглеродни атома), нисш алкоксикарбонил (1-4 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3-8 въглеродни атома), нисш 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 има стойност от 0 до 3, където Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазоил, пиразинил, оксазолил, тиазолил, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил; R^3, R^4, R^5 и R^6 са независими, липсват H, нисш алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), нисш алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), хидрокси, нисш ацилокси (1-4 въглеродни атома), амино, нисш моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), нисш моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), нисш алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3-8 въглеродни атома), карбонат (-OC(O)OR), където R е нисш 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 заместен по избор от моно или ди- нисш алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3-8 въглеродни атома);

нисш тиоалкил (1-4 въглеродни атома), меркапто, нисш алкенил (2-4 въглеродни атома), хидразино, N'-нисш алкилхидразино (1-4 въглеродни атома), нисш ациламино (1-4 въглеродни атома), хидроксиламино, или нисш 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 нисша алкилна група при който и да е от заместителите в R^3-R^6, които съдържат такава група, може да е заместен по избор с един или повече хидрокси, амино, нисш

моноалкиламино, нисш диалкиламино, N-пиролидин, N-пиперидинил, N-пиридин, 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, е различна от OH, 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, при който X означава NH, n има стойност 0 или 1, при което R^1 е H, ароматното ядро е фенилно ядро, по избор заместено, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 H, другия нисш алкокси или халоген.

3. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n има стойност 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 и R^4 H, другият амино.

4. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 H, другия нисш моно или диалкиламино.

5. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 H, другия хидразино.

6. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 H, другия нисш алкил.

7. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 и R^4 нисш алкокси.

8. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 и R^4 нисш алкил.

9. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор

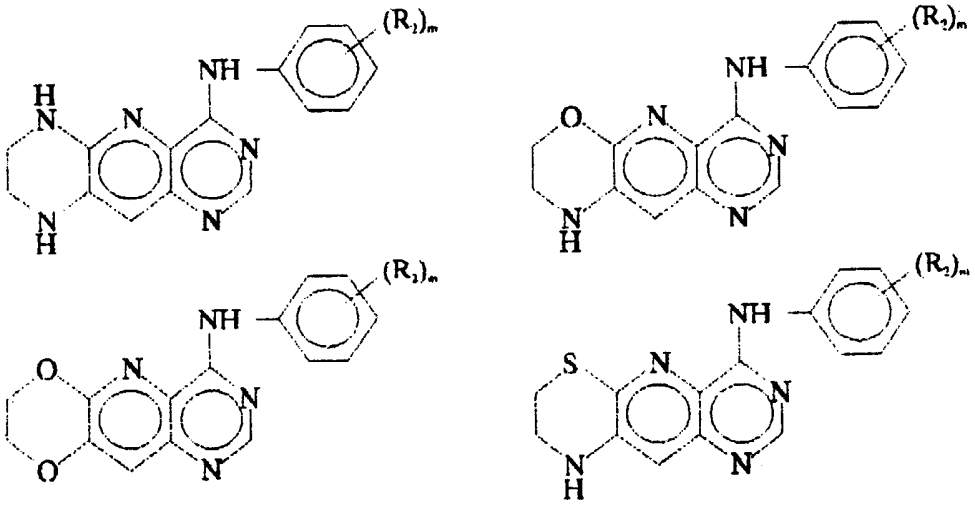
заместен, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 амино, другия нисш алкокси.

10. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, B, D & E въглерод, с A азот, и R^3 или R^4 нисш моно или диалкиламино, другия нисш алкокси.

11. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 нисш моно или диалкиламино, с R^4 хидрокси.

12. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, B, D & E въглерод, с A азот и R^3 или R^4 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, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 нисш алкокси или халоген.

15. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 амино.

16. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор

заместен, A, D & E въглерод и R^4 нисш моно или диалкиламино.

17. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 хидразино.

18. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, C & E въглерод, с B азот и R^4 нисш алкил.

19. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & E въглерод, с D азот и R^3 нисш алкокси или халоген.

20. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & E въглерод, с D азот и R^3 амино.

21. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & E въглерод, с D азот и R^3 нисш моно или диалкиламино.

22. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & E въглерод, с D азот и R^3 хидразино.

23. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & E въглерод, с D азот и R^3 нисш алкил.

24. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другия нисш алкокси.

25. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другия амино.

26. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другия нисш моно или диалкиламино.

27. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другия хидра-

зино.

28. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 H, другия нисш алкил.

29. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 нисш алкокси.

30. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 нисш алкил.

31. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 амино, другия нисш алкокси.

32. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & D въглерод, с E азот и R^3 или R^4 нисш моно или диалкиламино, другия нисш алкокси.

33. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & D въглерод, с E азот и R^4 нисш моно или диалкиламино с R^3 хидрокси.

34. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, B & D въглерод, с E 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, като X е NH, n е 0, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A & D въглерод, с E азот и R^4 нисш алкокси.

36. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A & D въглерод, с B и E азот и R^4 нисш моно или диалкиламино.

37. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A & D въглерод, с B и E азот и R^4 амино.

38. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0, ароматният

пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A & D въглерод, с B и E азот и R^4 хидразино.

39. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, B & D въглерод, с A и E азот и R^3 или R^4 нисш алкокси.

40. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, B & D въглерод, с A и E азот и R^3 и R^4 нисш моно или диалкиламино.

41. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, B & D въглерод, с A и E азот и R^3 или R^4 нисш алкокси, другия нисш моно или диалкиламино.

42. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, B & D въглерод, с A и E 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, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, и или A и B взети заедно са серен атом, с D & E въглерод, или A & B са въглерод с D и E взети заедно като серен атом, с R^4 или R^3 H, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

44. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, и или A и B взети заедно са кислороден атом, с D & E въглерод, или A & B са въглерод с D и E взети заедно като кислороден атом, с R^4 или R^3 H, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

45. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, и или A и B взети заедно са азотен атом, с D & E въглерод, или A & B са въглерод с D и E взети заедно като азотен атом, с R^4 или R^3 H, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

46. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор 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, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

47. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор 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, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

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

49. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор 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, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

50. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор 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, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино.

51. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, при което R^1 е H, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор 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 нисш алкил, ако е при азот, или H, нисш алкил, нисш алкокси, амино, или нисш моно или диалкиламино, ако е при въглерод.

52. Метод съгласно претенция 1, като 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 поотделно, така и като рацемични и/или диастереоизомерни смеси.

53. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 нисш алкокси.

54. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 нисш ациламино.

55. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 нисш моно или диалкиламино.

56. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 хидразино.

57. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, D & E въглерод, с B азот и R^4 нисш алкил.

58. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, D & E въглерод, с D азот и R^4 нисш алкокси.

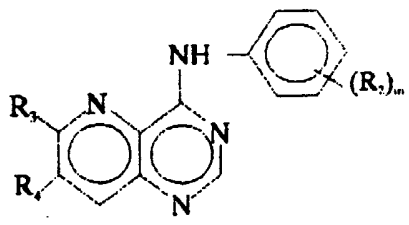
59. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, D & E с въглерод, с D азот и R^3 амино.

60. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, D & E въглерод, с D азот и R^3 нисш моно или диалкиламино.

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

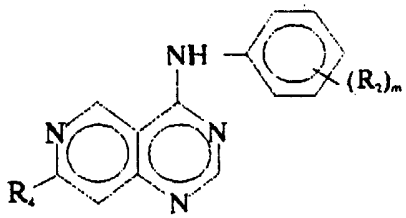
62. Метод съгласно претенция 1, като X е NH, n е 0 или 1, ароматният пръстен е фенилен пръстен, по избор заместен, A, D & E въглерод, с D азот и R^3 нисш алкил.

63. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че използваното съединение има следната структурна формула

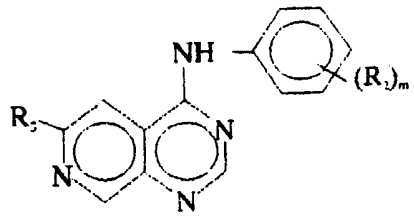


64. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че

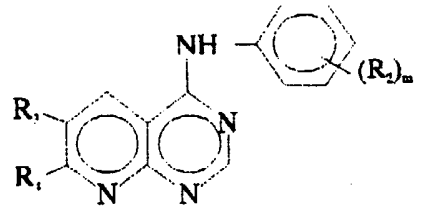
използваното съединение има следната структурна формула



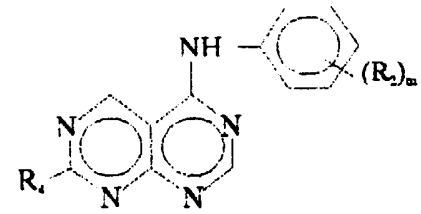
65. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че използваното съединение има следната структурна формула



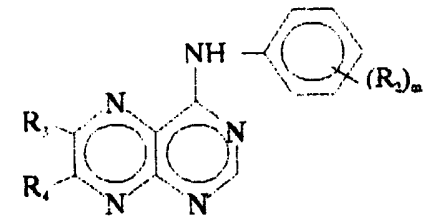
66. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че използваното съединение има следната структурна формула



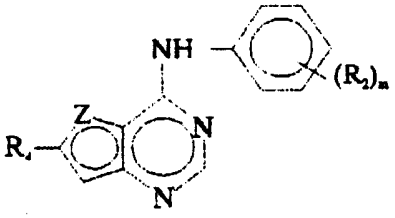
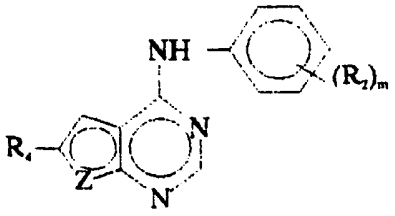
67. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че използваното съединение има следната структурна формула



68. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че използваното съединение има следната структурна формула



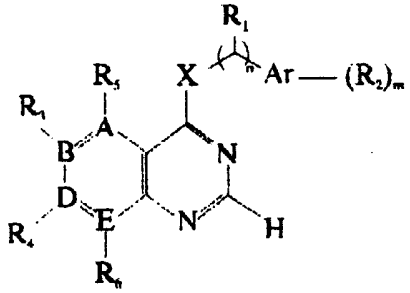
69. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че използваното съединение има следната структурна формула

като Z е азот, кислород или сяра.

70. Метод съгласно претенция 1, като съединението е подбрано от групата, състояща се от 6-амино-4-(3-бромоанилино)пиридо[3,2-d]пиримидин; 4-(3-бромоанилино)-6-метиламинопиридо[3,2-d]пиримидин; 4-(3-бромоанилино)-6-диметиламинопиридо[3,2-d]пиримидин; 7-амино-4-(3-нитроанилино)пиридо[4,3-d]пиримидин; 7-амино-4-(3-бромоанилино)пиридо[4,3-d]пиримидин; 7-амино-4-(4-бромоанилино)пиридо[4,3-d]пиримидин; 7-амино-4-(3-флуорометиланилино)пиридо[4,3-d]пиримидин; 7-ацетиламино-4-(3-бромоанилино)пиридо-[4,3-d]пиримидин; 4-бензиламинопиридо[4,3-d]пиримидин; 7-ацетамидо-4-бензиламинопиридо[4,3-d]пиримидин; 4-(3-бромоанилино)-6-хлоропиридо[3,4-d]пиримидин; 4-(3-бромоанилино)-6-метоксипиридо[3,4-d]пиримидин; 4-(3-бромоанилино)-6-метиламинопиридо[3,4-d]пиримидин; 4-(3-бромоанилино)-6-диметиламинопиридо-[3,4-d]пиримидин; 4-(3-бромоанилино)тиено[3,2-d]-пиримидин; 4-бензиламинотиено[3,2-d]пиримидин; 4-(3-бромоанилино)тиено[2,3-d]пиримидин; и N^6-(3-бромофенил)аденин.

71. Съединение с формула



I

в която поне един и най-много три от A-E са азот, с останалия атом въглерод;

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

n има стойност 0, 1, 2;

R^1 е H или нисш алкил (1-4 въглеродни атома); ако n е 2, R^1 може да бъде независимо H или нисш алкил (1-4 въглеродни атома)

при всеки свързващ въглероден атом;

R^2 е нисш алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), нисш алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бромо, йодо), нисш перфлуороалкил (1-4 въглеродни атома), хидрокси, нисш ацилокси (1-4 въглеродни атома); -O-C(O)R, амино, нисш моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), нисш моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), хидроксиметил, нисш ацил (1-4 въглеродни атома); -C(O)R, циано, нисш тиоалкил (1-4 въглеродни атома), нисш сулфинилалкил (1-4 въглеродни атома), нисш сулфонилалкил (1-4 въглеродни атома), тиоциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфинилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонамидо, нисш моно или диалкилсулфонамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамидо (3-8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо (-C(O)-NH_2), нисш моно или диалкилкарбоксамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамидо (3-8 въглеродни атома), нисш алкоксикарбонил (1-4 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3-8 въглеродни атома), нисш 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 има стойност 0-3, като Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазоил, пиразинил, оксазолил, тиазолил, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил;

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

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

или всеки два от R^3 - R^6 взети заедно при съседни въглеродни атоми могат 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, морфолиново или тиоморфолиново ядро;

всеки заместител, представляващ нисша алкилова група, при който и да е от заместителите в R^3 - R^6, който съдържа такова количество, може да е евентуално заместен с една или повече хидрокси, амино, нисша моноалкиламино, нисша диалкиламино, N-пиролидинил, N-пиперидинил, N-пиридино, N-морфолино, N-тиоморфолино или N-пиперазинова групи;

ако един или повече от А до Е са N, тогава всяка R^3 - R^6 при С атом, съседен на един от N-атомите, е различна от ОН, SH и

ако някои от заместителите R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 или R^6 съдържа хирални центрове, или в случай че R^1 създава хирални центрове в свързаните атоми, тогава се включват всички стереоизомери, както поотделно, така и като рацемични и/или диастереоизомерни смеси;

при условие, че най-малко един от R^3 - R^6 заместителите трябва да бъде различен от водород, халоген, нисш алкил (1 - 4 въглеродни атоми) или нисш алкокси (1 - 4 въглеродни атоми);

и с допълнителното условие, че когато

Е и В означават азот и D и А означават въглерод, тогава R^3 и R^6 отсъстват, R^5 означава водород, X означава NH, n означава 0, 1 или 2, R^1 означава водород или нисш алкил, Ar означава арил, незаместен или заместен с халоген, амино, хидрокси или амино група или n означава 1 или 2, R^1 означава водород или нисш алкил и Ar означава хетероциклен пръстен, тогава R^4 е различен от водород, амино, незаместена или заместена с хидрокси нисша моноалкиламино група, незаместена или заместена с хидрокси нисша моноциклоалкиламино група, незаместена или заместена с хидрокси нисша

диалкиламино група или хетероциклена алкиламино група или

E и B означават азот и D и A означават въглерод, R^3 и R^6 отсъстват, R^5 означава водород, X означава NH, n означава 0, 1 или 2, R^1 означава водород или нисш алкил, Ar означава арил, тогава R^4 е различен от нисша алкилтио група или

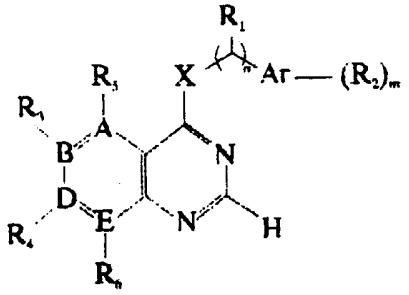
E и B означават азот и D и A означават въглерод, R^3 и R^6 отсъстват, R^5 означава водород, X означава NH, n означава 1, R^1 означава водород, Ar означава фенил пара заместен с диетиламино група, тогава R^4 е различен от амино група или

E и B означават азот и D и A означават въглерод, R^3 и R^6 отсъстват, R^5 означава водород, X означава NH, n означава 1, R^1 означава водород, Ar означава 2-фуранил, тогава R^4 е различен от етилтио група,

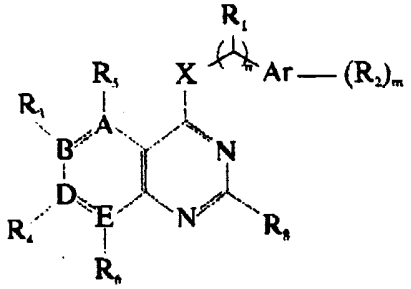
или фармацевтични соли или техни хидрати.

72. Съединение съгласно претенция 71, като съединението е подбрано от групата, състояща се от 6-амино-4-(3-бромоанилино)-пиридо[3,2-d]пиримидин; 4-(3-бромоанилино)-6-метиламинопиридо [3,2-d]пиримидин; 4-(3-бромоанилино)-6-диметиламинопиридо[3,2-d]пиримидин; 7-амино-4-(3-нитроанилино)пиридо[4,3-d]пиримидин; 7-амино-4-(3-бромоанилино)пиридо[4,3-d]пиримидин; 7-амино-4-(4-бромоанилино)пиридо[4,3-d]пиримидин; 7-амино-4-(3-флуорометиланилино)пиридо[4,3-d]пиримидин; 7-ацетиламино-4-(3-бромоанилино)пиридо-[4,3-d]пиримидин; 7-ацетамидо-4-бензиламинопиридо-[4,3-d]пиримидин и 4-(3-бромоанилино)-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 II:



I



II

като поне един и най-много три от A - E са азот, с един или повече останал(и) атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в A - E взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O, или S, при което един от двата останали атома следва да е въглерод, а другият да е или въглерод, или азот;

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

n има стойност 0, 1, 2;

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

R^2 е нисш алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), нисш алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бромо, йодо), нисш перфлуороалкил (1-4 въглеродни атома), хидрокси, нисш ацилокси (1-4 въглеродни атома); -O-C(O)R), амино, нисш моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), нисш моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), хидроксиметил, нисш ацил (1-4 въглеродни атома); -C(O)R, циано, нисши тиоалкил (1-4 въглеродни атома), нисш сулфинилалкил (1-4 въглеродни атома), нисш сулфонилалкил (1-4 въглеродни атома), тиоциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфинилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонамидо, нисш моно или диалкилсулфонамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамидо (3-8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо (-C(O)-NH_2), нисш моно или диалкилкарбоксамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамидо (3-8 въглеродни атома), нисш алкоксикарбонил (1-4 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3-8 въглеродни атома), нисш алкенил (2-4 въглеродни атома), циклоалкенил (4-8 въглеродни атома), или два

R^2 взети заедно при съседни въглеродни атоми могат 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 има стойност 0 - 3, като Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазоил, пиразинил, оксазолил, тиазолил, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил;

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

нисш тиоалкил (1-4 въглеродни атома), меркапто, нисш алкенил (2-4 въглеродни атома), хидразино, N'-нисш алкилхидразино (1-4 въглеродни атома), нисш ациламино (1-4 въглеродни атома), хидроксиламино, или нисш 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 нисша алкилна група, при който и да е от заместителите в R^3 - R^6, който съдържа такава група, може да бъде по избор заместен с един или повече хидрокси, амино, нисш моноалкиламино, нисш 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

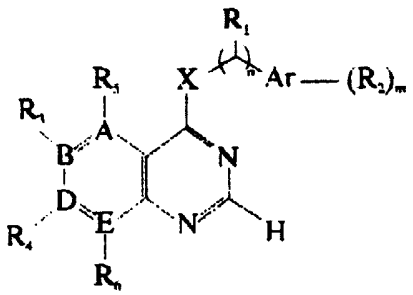
атом, съседен на един от N атомите, е различна от OH, SH; и

ako 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;

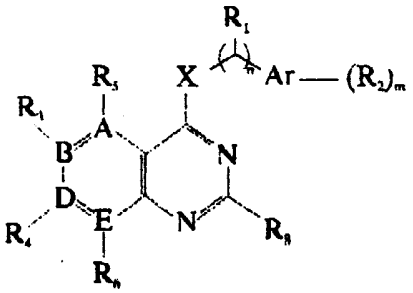
R^8 е нисш алкил от 1 до 4 въглеродни атома, амино или моно или динисшалкил (1-4 въглеродни атома) амино;

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



I



II

като поне един, и най-много три от A - E са азот, с един или повече останал(и) атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в A - E взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, при което един от двата останали атома следва да е въглерод, а другият да е или въглерод, или азот;

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

n има стойност 0, 1, 2;

R^1 е H или нисш алкил (1-4 въглеродни атома); ako n е 2, R^1

може да бъде независимо Н или нисш алкил (1-4 въглеродни атома) при всеки свързващ въглероден атом;

R^2 е нисш алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), нисш алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бромо, йодо), нисш перфлуороалкил (1-4 въглеродни атома), хидрокси, нисш ацилокси (1-4 въглеродни атома; -O-C(O)R), амино, нисш моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), нисш моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), хидроксиметил, нисш ацил (1-4 въглеродни атома); -C(O)R, циано нисш тиоалкил (1-4 въглеродни атома), нисш сулфинилалкил (1-4 въглеродни атома), нисш сулфонилалкил (1-4 въглеродни атома), тиоциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфинилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонамидо, нисш моно или диалкилсулфонамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамидо (3-8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо (-C(O)-NH_2), нисш моно или диалкилкарбоксамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамидо (3-8 въглеродни атома) нисш алкоксикарбонил (1-4 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3-8 въглеродни атома), нисш алкенил (2-4 въглеродни атома), циклоалкенил (4-8 въглеродни атома), или два R^2 взети заедно при съседни въглеродни атоми могат 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 има стойност 0 - 3, като Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазоил, пиразинил, оксазолил, тиазолил, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил;

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

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

или всеки два от R^3 - R^6 взети заедно при съседни въглеродни атоми могат 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 нисша алкилна група, при който и да е от заместителите в R^3 - R^6, който съдържа такава група, може да бъде по избор заместен с един или повече хидрокси, амино, нисш моноалкиламино, нисш диалкиламино, N - пиролидинил, N - пиперидинил, N - пиридиниум, N - морфолино, N - тиоморфолино или N - пиперазинови групи;

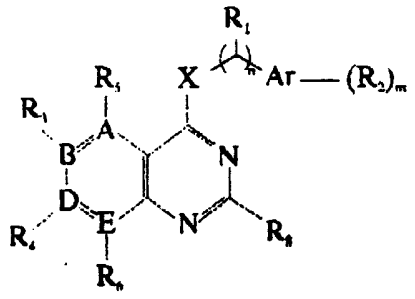
ако една или повече от A до E са N, тогава всяка R^3 - R^6 при C атом, съседен на един от N атомите, е различна от OH, SH; и

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 нисш алкил от 1 до 4 въглеродни атома, амино или моно или динисшалкил (1-4 въглеродни атома) амино;

или фармацевтични соли или техни хидрати.

75. Метод за инхибиране на епидермалния растежен фактор рецептор за тирозин киназа чрез въздействие върху нуждаещия се от това бозайник с ефективно количество от съединение с формула II:



II

в която поне един и най-много три от A - E са азот, с един или повече останали атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в A - E взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, при което един от двата останали атома следва да е въглерод, а другият да е или въглерод, или азот;

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

n има стойност 0, 1, 2;

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

R^2 е нисш алкил (1-4 въглеродни атома), циклоалкил (3-8 въглеродни атома), нисш алкокси (1-4 въглеродни атома), циклоалкокси (3-8 въглеродни атома), нитро, хало (флуоро, хлоро, бромо, йодо), нисш перфлуороалкил (1-4 въглеродни атома), хидрокси, нисш ацилокси (1-4 въглеродни атома; -O-C(O)R), амино, нисш моно или диалкиламино (1-4 въглеродни атома), нисш моно или дициклоалкиламино (3-8 въглеродни атома), хидроксиметил, нисш ацил (1-4 въглеродни атома); -C(O)R, циано, нисш тиоалкил (1-4 въглеродни атома), нисш сулфинилалкил (1-4 въглеродни атома), нисш сулфонилалкил (1-4 въглеродни атома), тиоциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфинилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонилциклоалкил (3-8 въглеродни атома) сулфонамидо, нисш моно или диалкилсулфонамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамидо (3-8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо (-C(O)-NH_2), нисш моно или диалкилкарбоксамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамидо (3-8 въгелродни атома) нисш алкоксикарбонил (1-4 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3-8 въглеродни атома) нисш алкенил (2-4 въглеродни атома), циклоалкенил (4-8 въглеродни атома), или два R^2 взети заедно при съседни въглеродни атоми могат да формират карбоциклено ядро от 5 - 7 члена или мононенаситен 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксанил, 1,4-диоксепинил, пиранил, фуранил, пиролидил, пиперидинил, тиоланил, оксазолинил, тиазоланил, диазоланил, пиперазинил, морфолино или тиоморфолиново ядро; и

m има стойност 0 - 3, като Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазоил, пиразинил, оксазолил, тиазо-

лил, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил;

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

или уреидо или тиоуреидо или N- или О- свързан уретан, всеки от които е по избор заместен от моно или ди- нисш алкил (1-4 въглеродни атома) или циклоалкил (3-8 въглеродни атома);

нисш тиоалкил (1-4 въглеродни атома), меркапто, нисш алкенил (2-4 въглеродни атома), хидразино, N' - нисш алкалхидразино (1-4 въглеродни атома), нисш ациламино (1-4 въглеродни атома), хидроксиламино, или нисш О - алкилхидроксиламино (1-4 въглеродни атома);

или всеки два от R^3 - R^6 взети заедно при съседни въглеродни атоми могат 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 нисша алкилна група, при който и да е от заместителите в R^3 - R^6, който съдържа такава група, може да бъде по избор заместен с един или повече хидрокси, амино, нисш моноалкиламино, нисш диалкиламино, N - пиролидинил, N - пиперидинил, N - пиридиниум, N - морфолино, N - тиоморфолино или N - пиперазинови групи;

ако една или повече от А до Е са N, тогава всяка R^3 - R^6 при С атом, съседен на един от N атомите, е различна от ОН, SH; и

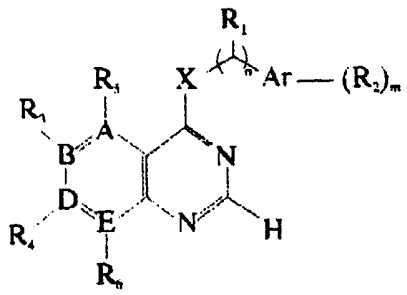
ако всеки от заместителите R^1, R^2, R^3, R^5 или R^6 съдържа хирални центрове, или в случая на R^1 създава хирални центрове в свързващите атоми, тогава се включват всички стереоизомери, както поотделно, така и като рацемични и/или диастереоизомерни смеси;

R^8 е нисш алкил от 1 до 4 въглеродни атома, амино или моно

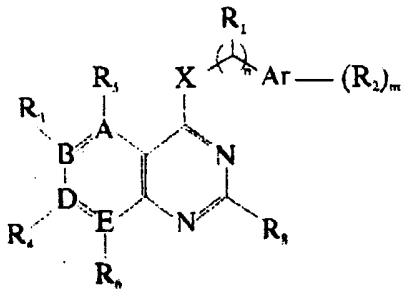
или динисшалкил (1-4 въглеродни атома) амино;

или фармацевтични соли или техни хидрати.

76. Метод за лечение на рак чрез въздействие върху бозайник, нуждаещ се от това, с ефективно количество от съединение с формула I или формула II,



I



II

в които поне един и най-много три от A - E са азот, с един или повече останал(и) атом(и) въглерод, или всеки две съседни позиции в A - E взети заедно могат да бъдат самостоятелен хетероатом, N, O или S, при което един от двата останали атома следва да е въглерод, а другият да е или въглерод, или азот;

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

n има стойност 0, 1, 2;

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

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

въглеродни атома); -C(O)R, циано, нисш тиоалкил (1-4 въглеродни атома), нисш сулфинилалкил (1-4 въглеродни атома), нисш сулфонилалкил (1-4 въглеродни атома), тиоциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфинилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонилциклоалкил (3-8 въглеродни атома), сулфонамидо, нисш моно или диалкилсулфонамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилсулфонамидо (3-8 въглеродни атома), меркапто, карбокси, карбоксамидо (-C(O)-NH_2), нисш моно или диалкилкарбоксамидо (1-4 въглеродни атома), моно или дициклоалкилкарбоксамидо (3-8 въглеродни атома), нисш алкоксикарбонил (1-4 въглеродни атома), циклоалкоксикарбонил (3-8 въглеродни атома), нисш алкенил (2-4 въглеродни атома), циклоалкенил (4-8 въглеродни атома), или два R^2 взети заедно при съседни въглеродни атоми могат 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 има стойност 0 - 3, като Ar е фенил, тиенил, фуранил, пиролил, пиридил, пиримидил, имидазоил, пиразинил, оксазолил, тиазолил, нафтил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил;

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

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

или всеки два от R^3 - R^6 взети заедно при съседни въглеродни

атоми могат 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 нисша алкилна група, при който и да е от заместителите в R^3 - R^6, който съдържа такава група, може да бъде по избор заместен с един или повече хидрокси, амино, нисш моноалкиламино, нисш 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, е различна от OH, 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 нисш алкил от 1 до 4 въглеродни атома, амино или моно или динисшалкил (1-4 въглеродни атома) амино;

или фармацевтични соли или техни хидрати.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р.Курукафова

Редактор: В.Алтаванова

Пор. № 40782

Тираж: 40 МВ