

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 65860 B1

(51) Int.Cl.

C 07 D 401/12 (2006.01)

A 61 K 31/50 (2006.01)

C 07 D 403/12 (2006.01)

C 07 D 417/12 (2006.01)

C 07 D 487/04 (2006.01)

C 07 D 513/04 (2006.01)

C 07 D 491/04 (2006.01)

C 07 D 495/04 (2006.01)

C 07 D 401/06 (2006.01)

C 07 D 417/14 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

(21) Заявителски № 106637

(22) Заявено на 23.04.2002

(24) Начало на действие
на патента от: 26.09.2000

Приоритетни данни

(31) 407600 (32) 28.09.1999 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 2 на 28.02.2003

(45) Отпечатано на 31.03.2010

(46) Публикувано в бюлетин № 3
на 31.03.2010

(56) Информационни източници:
WO1998/035958; US 5849741;
US 3753988; US 3478028;
JP 03106875

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

BAYER CORPORATION, 15205 PITTSBURGH,
100 BAYER ROADQ PENNSYLVANIA (US)

(72) Изобретател(и):

Jacques P. Dumas, Bethany
CT 06524 Bethany, Connecticut

Teddy Kite Joe
NY 10021, New York

Harold C. Kluender
06611 Trumbull, Connecticut

Wendy Lee
06518 Hamden, Connecticut

Dhanapalan Nagarathnam
CT 06524 Bethany, Connecticut

Robert N. Sibley
06473 North Haven, Connecticut

Ning Su
CT 06518 Hamden, Connecticut

Stephen James Boyer
CT 06430 Fairfield, Connecticut

Julie A. Dixon
CT 06524 Bethany, Connecticut (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

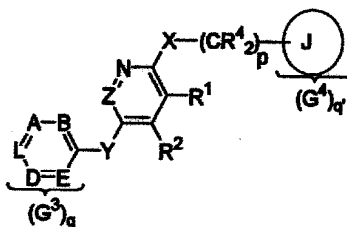
Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/US00/26500, 26.09.2000

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO01/23375, 05.04.2001

(54) ЗАМЕСТЕНИ ПИРИДИНИ И ПИРИДАЗИНИ, ИНХИБИРАЩИ АНГИОГЕНЕЗАТА

(57) Съединенията проявяват инхибираща ангиогенезата активност. Те имат формула



BG 65860 B1

65860 B1

в която пръстенът, включващ A, B, D, E и L, е фенил или азотсъдържащ хетероцикъл; групите X и Y могат да бъдат което и да е от множеството дефинирани свързващи звена; R¹ и R² могат да бъдат определени независими заместители или заедно могат да са пръстенообразуващ мост; пръстенът J може да бъде арилова, пиридилова или циклоалкилова група; а G-групите могат да бъдат който и да е от множеството дефинирани заместители. Изобретението се отнася и до фармацевтични състави, съдържащи посочените съединения, и до методи за лечение на състояния, характеризиращи се с неправилна ангиогенеза или процеси, свързани с хиперпропускливост, чрез използване на посочените съединения.

16 претенции

(54) ЗАМЕСТЕНИ ПИРИДИНИ И ПИРИДАЗИНИ, ИНХИБИРАЩИ АНГИОГЕНЕЗАТА

Област на техниката

Тази заявка се отнася до хетероциклени фармацевтични средства с малки молекули и по-специално до заместени пиридини и пиридазини, инхибиращи ангиогенезата.

Предшестващо състояние на техниката

Васкулогенезата включва *de novo* образуване на кръвоносни съдове от ендотелни клетъчни прекурсори или ангиобласти. Първите съдови структури в ембриона се образуват чрез васкулогенеза. Ангиогенезата включва развитието на капиляри от съществуващи кръвоносни съдове и представлява основният механизъм чрез който органи, като мозък и бъбрек се васкуларизират. Докато васкулогенезата се ограничава с ембрионалното развитие, ангиогенезата може да се появи при възрастни индивиди, например по време на бременност, цикъла при жените, или при заздравяване на рани.

Един главен регулатор на ангиогенезата и васкулогенеза, както при ембрионалното развитие така и при някои заболявания, свързани с развитието на кръвоносни съдове, е съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF; наричан също така съдов фактор на пропускливост, VPF). VEGF представлява семейство от митогенни изоформи получени чрез алтернативен сплайсинг и които съществуват в хомодимерни форми. VEGF KDR рецепторът е високо специфичен за съдови ендотелни клетки (за справка виж: Farrara et al. *Endocr. Rev.* 1992, 13, 18; Neufeld et al. *FASEB J.* 1999, 13, 9).

Експресията на VEGF се индуцира от хипоксия (Shweiki et al. *Nature* 1992, 359, 843), както и от множество цитокини и фактори на растежа, като например интерлевкин-1, интерлевкин-6, епидермален растежен фактор и трансформиращ растежен фактор-алфа и -бета.

Понастоящем е докладвано, че членовете на семейството VEGF и VEGF се свързват с един или повече от трите трансмембранни рецепторни тирозин кинази (Mustonen et al. *J. Cell Biol.*, 1995, 129, 895), VEGF рецептор-1 (известен също като flt-1 (fms-подобен на тирозин киназа-1)); VEGFR-2 (известен също като киназен рецептор,

съдържащ вмъкнат домен (KDR), мишият аналог на KDR, известен като ембрионална черноробна киназа-1 (flk-1)); и VEGFR-3 (известен също като flt-4). Показано е, че KDR и flt-1 имат различни сигнално трансдукционни свойства (Waltenberger et al. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 26988); Park et al. *Oncogene* 1995, 10, 135). По такъв начин, KDR претърпява силно лиганд-зависимо фосфорилизиране на тирозин в интактни клетки, докато flt-1 проявява по-слаб отговор. По този начин, свързването с KDR е критично изискване за индукция на пълния спектър VEGF-медиирани биологични отговори.

In vivo, VEGF играе главна роля във васкулогенезата и индуцира ангиогенезата и пропускливостта на кръвоносните съдове. Нарушената регулация на VEGF експресията води до развитието на редица заболявания, които се характеризират с анормална ангиогенеза и/или на процеси, свързани с хиперпропускливост. Следователно регулирането на VEGF-медираната сигнална трансдукционна каскада ще осигури полезен начин за контрол на неправилната ангиогенеза и/или на процеси, свързани с хиперпропускливост.

Ангиогенезата се разглежда като безусловно условие за растежа на тумори приблизително над 1-2 mm. Кислородът и хранителните вещества могат да се доставят чрез дифузия до по-малки от тези туморни клетки. Всеки тумор, обаче зависи от ангиогенезата за да продължи да расте след достигане на определен размер. Туморогенните клетки в хипоксични области на тумори реагират чрез стимулиране на VEGF продукцията, което задейства активирането на мълчаливите ендотелни клетки да стимулират образуване на нови кръвоносни съдове. (Shweiki et al. *Proc. Nat'l. Acad. Sci.*, 1995, 92, 768). Освен това, VEGF продукцията в туморните области където няма ангиогенеза може да протече през *ras* сигналния трансдукционен път (Grugel et al. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 25915; Rak et al. *Cancer Res.* 1995, 55, 4575). *In situ* хибридизационни изследвания показват, че VEGF и PHK се активира силно нагоре в голямо множество човешки тумори, включващи белодробни (Mattern et al. *Br. J. Cancer* 1996, 73, 931), на тироидната жлеза (Viglietto et al. *Oncogene* 1995, 11, 1569), на гърдата (Brown et al. *Human Pathol.* 1995, 26, 86), на стомашно-чревния тракт (Brown et al.

Cancer Res. 1993, 53, 4727; Suzuki et al. Cancer Res. 1996, 56, 3004), на бъбрека и пикочния мехур (Brown et al. Am. J. Pathol. 1993, 1431, 7255), на яйчника (Olson et al. Cancer Res. 1994, 54, 1255), и на шийката на матката (Guidi et al. J. Nat'l Cancer Inst. 1995, 87, 12137) карциноми, както и ангиосарком (Hashimoto et al. Lab. Invest. 1995, 73, 859) и различни вътречерепни тумори (Plate et al. Nature 1992, 359, 845; Phillips et al. Int. J. Oncol. 1993, 2, 913; Berkman et al. J. Clin. Invest., 1993, 91, 153). Показано е, че неутрализирането на моноклонални антитела за KDR е ефикасно при блокиране на туморната ангиогенеза (Kim et al. Nature 1993, 362, 841; Rockwell et al. Mol. Cell. Differ. 1995, 3, 315).

Свърхекспресията на VEGF, при условия например на изключителна хипоксия, може да предизвика вътречерепна ангиогенеза, водеща до хиперпролиферация на кръвоносни съдове, която евентуално води до слепота. Такава каскада от събития е наблюдавана при голям брой ретинопатии, включващи диабетна ретинопатия, ретинопатия при исхемия, запушване на ретинална вена при исхемия, преждевременна ретинопатия (Aiello et al. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer et al. Lab. Invest. 1995, 72, 638), възрастова макуларна дегенерация (AMD; виж, Lopez et al. Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 1996, 37, 855).

При ревматоидните артрити (RA), вътрешното нарастване на съдовия панус може да се медира чрез продукция на ангиогенни фактори. В синовиалната течност на RA пациентите, нивата на имунореактивния VEGF са високи, докато в синовиалната течност на пациенти с други форми на артрит с дегенеративни ставни заболявания нивата на VEGF са ниски (Koch et al. J. Immunol. 1994, 752, 4149). Показано е, че инхибиторът на ангиогенезата AGM-170 предотвратява неоваскуларизацията на ставите в плъщи колагенов артритен модел (Peacock et al. J. Exper. Med. 1992, 175, 1135).

Доказана е също повишена експресия на VEGF при псориазна кожа, както и при булозни състояния свързани с образуване на субепидермален мехур, като например пемфигоиден булос, многообразна еритема и херпетичен дерматит (Brown et al. J. Invest. Dermatol. 1995, 104, 744).

Тъй като инхибирането на KDR сигналната трансдукция води до инхибиране на VEGF-

медирана ангиогенеза и пермеабилзация, KDR инхибиторите ще са полезни при лечение на болести, характеризирани се с аномална ангиогенеза и/или с хиперпроускливост, включващи по-горе споменатите заболявания.

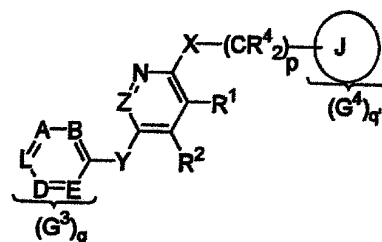
Примери за фталазини и други кондензирани пиридазини, които са подобни по структура с тези от настоящата заявка са разкрити в следните патенти или патентни заявки: WO 1998/035958 (Novartis), US 5,849,741, US 3,753,988, US 3,478,028 и JP 03106875. Други литературни източници за фталазини са El-Feky, S. A., Bayoumy, B. E., и Abd El-Sami, Z. K., Egypt. J. Chem. (1991), Volume Date 1990, 33(2), 189-197; Duhault, J., Gonnard, P., и Fenard, S., Bull. Soc. Chim. Biol., (1967), 49 (2), 177-190; и Holava, H. M. и Jr., Partyka, R. A., J. Med. Chem., (1969), 12, 555-556. Съединенията на настоящото изобретение са различни от тези, описани във всеки един от горните цитирани източници и само публикацията на Novarte описва такива съединения като инхибитори на ангиогенезата.

Както бе обяснено по-горе, съединения, които инхибират ангиогенезата, имат приложимост в лечението на различни медицински състояния и затова са привлекателни. Такива съединения са предметът на настоящата заявка.

Техническа същност на изобретението

В своя най-широк аспект настоящото изобретение се отнася до три набора от съединения или техни фармацевтично приемливи соли, или техни пролекарства, като обхватът на всеки набор се припокрива с този на останалите. Общата структурна формула за съединенията във всеки от трите набора от съединения е еднаква, но трябва да се отбележи, че дефинициите на няколкото групи, съдържащи се в общата структура, са различни до известна степен за всеки набор. Така, определените набори от химични съединения се различават един от друг, но се припокриват в обхватите си.

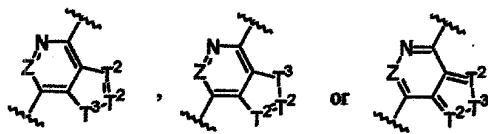
Първият набор съединения притежават общата структурна формула



(I)

където

R^1 и R^2 заедно образуват мост, който съдържа две T^2 групи и една T^3 група, като споменатият мост заедно с пръстена, към който е свързан, образува бицикъл със структурна формула



където

всяко T^2 независимо представлява N, CH или CG^1 ;

T^3 представлява S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ или NR^3 .

В горните структурни формули G^1 е заместител, независимо избран от групата, състояща се от $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; халоген; алкил; циклоалкил; нисш алкенил; нисш циклоалкенил; халогензаместен алкил; аминозаместен алкил; N-нисш алкиламино-заместен алкил; N,N-ди-нисш алкиламино-заместен алкил; N-нисш алканоиламино-заместен алкил; хидрокси-заместен алкил; циано-заместен алкил; карбокси-заместен алкил; нисш алкоксикарбонил-заместен алкил; фенил нисш алкоксикарбонил-заместен алкил; халогензаместен алкиламино; амино-заместен алкиламино; N-нисш алкиламино-заместен алкиламино; N,N-ди-нисш алкиламино-заместен алкиламино; N-нисш алканоиламино-заместен алкиламино; хидрокси-заместен алкиламино; циано-заместен алкиламино; карбокси-заместен алкиламино; нисш алкоксикарбонил-заместен алкиламино; фенил нисш алкоксикарбонил-заместен алкиламино; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $S(O)_2R^6$; халогениран нисш алкокси; халогениран нисш алкилтио; халогениран нисш алкилсулфонил; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; амидино; гуанидино; сулфо; $-B(OH)_2$; евентуално заместен арил; евентуално заместен хетероарил; евентуално заместен наситен хетероциклил; евентуално заместен наситен хетероциклилалкил; евентуално заместен частично ненаситен хетероциклил; евентуално заместен частично ненаситен хетероциклилалкил; $-OCO_2R^3$; евентуално заместен хетеро-арилалкил; евентуално заместен хетероарилокси; $-S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарил); евентуално заместен хетероарилалкилокси; $-S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарилалкил); $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; и двувалентен мост с формула $T^2=T^2-T^3$. В този двувалентен мост всеки T^2 независимо представлява N, CH или CG^3 ; а T^3 представлява S, O, CR^4G^3 , $C(R^4)_2$ или NR^3 . G^3 представлява всяка от по-горе споменатите групи G^3 , които са едновалентни; и крайният T^2 от моста е свързан с L, а T^3 е свързан с D, като по този начин се образува 5-членен кондензиран пръстен.

тен хетероарилалкил); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; и $-NR^3CON(R^6)_2$.

Групата R^3 е H или нисш алкил. R^6 е независимо избран от групата, състояща се от H; алкил; циклоалкил; евентуално заместен арил; евентуално заместен арил нисш алкил, нисш алкил- $N(R^3)_2$ и нисш алкил-ОН.

В общата структурна формула (I), R^4 е H, халоген или нисш алкил. Долният индекс p е 0, 1 или 2; а X е избран от групата, състояща се от O, S и NR^3 .

Свързващата група Y е избрана от групата, състояща се от нисш алкилен; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$; $-CH_2-NH-$; $-O-$; $-S-$; $-NH-$; $-O-CH_2-$; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; $-SCH_2-$; $-S(O)CH_2-$; $-S(O)_2CH_2-$; $-CH_2S(O)-$; $-CH_2S(O)_2-$; $-(CR^4)_n-S(O)p-(5\text{-членен хетероарил})-(CR^4)_s-$; и $-(CR^4)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4)_s-$. В последните две свързващи групи Y, n и s независимо един от друг са 0 или цяло число от 1-2. Заместителят G е избран от групата състояща се от $-CN$, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$ и $-CH_2N(R^6)_2$.

Z е CR^4 или N.

Относно пръстена, съдържащ A, B, D, E и L, броят на възможните заместители G^3 при пръстена е показан чрез долния индекс q, който е 0, 1 или 2.

Заместителите G^3 са едновалентни или двувалентни групи, избрани от групата, състояща се от: нисш алкил; $-NR^3COR^6$; карбокси-заместен алкил; нисш алкоксикарбонил-заместен алкил; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CH_2OR^3$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; евентуално заместен арил; евентуално заместен хетероарил; евентуално заместен наситен хетероциклил; евентуално заместен частично ненаситен хетероциклил; евентуално заместен хетероарилалкил; евентуално заместен хетероарилокси; $-S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарил); евентуално заместен хетероарилалкилокси; $-S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарилалкил); $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; и двувалентен мост с формула $T^2=T^2-T^3$. В този двувалентен мост всеки T^2 независимо представлява N, CH или CG^3 ; а T^3 представлява S, O, CR^4G^3 , $C(R^4)_2$ или NR^3 . G^3 представлява всяка от по-горе споменатите групи G^3 , които са едновалентни; и крайният T^2 от моста е свързан с L, а T^3 е свързан с D, като по този начин се образува 5-членен кондензиран пръстен.

В пръстена, показан в лявата страна на об-

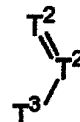
щата структурна формула (I), A и D независимо един от друг представляват N или CH; B и E независимо един от друг представляват N или CH; и L представлява N или CH; при условие, че а) общият брой N-атоми в пръстена, съдържащ A, B, D, E и L, е 0, 1, 2 или 3; б) когато L представлява CH и $q=0$ или всяко G^3 е едновалентен заместител, поне единият от A и D е N-атом; и с) когато L представлява CH и един G^3 е двувалентен мост с формула $T^2=T^2-T^3$, тогава A, B, D и E са също CH.

J е пръстен, избран от групата, състояща се от арил, пиридил и циклоалкил. Долният индекс q' представлява броя на заместителите G^4 при пръстена J и е 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

Възможните заместители G^4 при пръстена J са едновалентни или двувалентни групи, избрани от групата, състояща се от $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; халоген; алкил; циклоалкил; нисш алкенил; нисш циклоалкенил; халоген-заместен алкил; amino-заместен алкил; N-нисш алкиламино-заместен алкил; N,N-ди-нисш алкиламино-заместен алкил; N-нисш алканоиламино-заместен алкил; хидроксид-заместен алкил; циано-заместен алкил; карбокси-заместен алкил; нисш алкокси-карбонил-заместен алкил; фенил нисш алкоксикарбонил-заместен алкил; халоген-заместен алкиламино; amino-заместен алкиламино; N-нисш алкиламино-заместен алкиламино; N,N-ди-нисш алкиламино-заместен алкиламино; N-нисш алканоиламино-заместен алкиламино; хидроксид-заместен алкиламино; циано-заместен алкиламино; карбокси-заместен алкиламино; нисш алкоксикарбонил-заместен алкиламино; фенил нисш алкоксикарбонил-заместен алкиламино; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; халогениран нисш алкокси; халогениран нисш алкилтио; халогениран нисш алкилсулфонил; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; амидино; гуанидино; сулфо; $-B(OH)_2$; евентуално заместен арил; евентуално заместен хетероарил; евентуално заместен наситен хетероцикл; евентуално заместен частично ненаситен хетероцикл; $-OCO_2R^3$; евентуално заместен хетероарил-алкил; евентуално заместен хетероарил-окси; $S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарил); евентуално заместен хетероарилалкилокси; $-S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарилалкил); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; и кондензирани пръстенообразуващи двувалентни

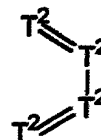
мостове, свързани към и съединяващи съседни позиции на пръстена J, като споменатите мостове имат структурните формули:

а)

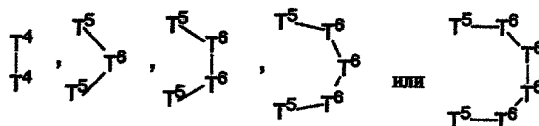


където всеки T^2 независимо представлява N, CH или CG^4 ; T^3 представлява S, O, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$, или NR^3 ; G^4 представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G^4 , които са едновалентни; и свързването с пръстен J се постига чрез крайните атоми T^2 и T^3 ;

б)



където всеки T^2 независимо представлява N, CH, или CG^4 ; G^4 представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G^4 , които са едновалентни; при условието, че максимум два мостови атоми T^2 могат да бъдат N; и свързването с пръстен J се постига чрез крайните атоми T^2 ; и с)



където всеки T^4 , T^5 и T^6 независимо представлява O, S, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ или NR^3 ; G^4 представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G^4 , които са едновалентни; и свързването с пръстен J се постига чрез крайните атоми T^4 или T^5 ; при условията, че:

i) когато един T^4 е O, S или NR^3 , другият T^4 е CR^4G^4 или $C(R^4)_2$;

ii) мост, който включва T^5 и T^6 атоми, може да съдържа максимум два хетероатома O, S, или N; и

iii) в мост, който включва T^5 и T^6 атоми, когато една T^5 група и една T^6 група са O атоми, или две T^6 групи са O атоми, споменатите O атоми са разделени с най-малко един въглероден атом.

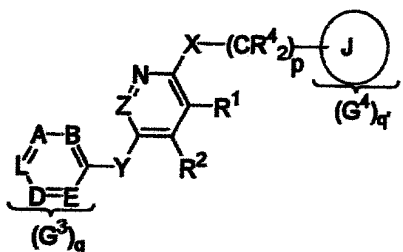
Когато G^4 е алкилова група, намираща се

при пръстена J в съседство с връзката $-(CR^4)_p-$, и X е NR^3 , където R^3 е алкилов заместител, тогава G^4 и алкиловият заместител R^3 при X могат да се обединят и да образуват мост с формула $-(CH_2)_{p'}$, където p' е 2, 3, или 4, при 5

условието, че сумата от p и p' е 2, 3, или 4, което резултира в образуването на азотсъдържащ пръстен с 5, 6 или 7 члена.

Допълнителни условия са: 1) когато в G^1 , G^2 , G^3 и G^4 две групи R^3 или R^6 представляват поотделно алкил и се намират при един и същи N-атом, те могат да бъдат свързани чрез връзка, O-атом, S-атом или NR^3 , като образуват N-съдържащ хетероцикъл с 5-7 пръстенни атоми; и 2) когато един арилов, хетероарилов или хетероциклилов пръстен е евентуално замесен, този пръстен може да има до 5 заместители, които са независимо избрани от групата, състояща се от amino, с моно-нисш алкил замесен amino, с ди-нисш алкил замесен amino, нисш алканоиламино, халогено, нисш алкил, халогениран нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси, нисш алкилтио, халогениран нисш алкокси, халогениран нисш алкилтио, нисш алканоилокси, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, нитро, амидино, гуанидино, меркапто, сулфо и циано; и 3) когато алкилова група е свързана към O, S или N, и има хидроксиров заместител, то споменатият хидроксиров заместител е разделен с най-малко два въглеродни атома от O, S или N, към които е свързана алкиловата група.

Вторият набор съединения имат общата структурна формула



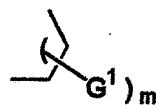
(I)

където

 R^1 и R^2 :

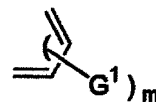
i) независимо един от друг представляват H или нисш алкил;

ii) заедно образуват мост с формула



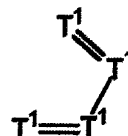
където връзката се осъществява чрез крайните въглеродни атоми;

iii) заедно образуват мост с формула



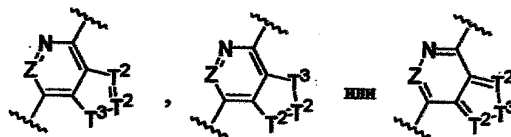
където връзката се осъществява чрез крайните въглеродни атоми;

iv) заедно образуват мост с формула



където един или два пръстенни члена T^1 са N, а другите - CH или CG^1 , и връзката се осъществява чрез крайните атоми; или

v) заедно образуват мост, съдържащ две T^2 групи и една T^3 група, като споменатият мост заедно с пръстена, към който е свързан, образува един бицикъл със структурна формула



където

35 всеки T^2 независимо представлява N, CH или CG^1 ;

T^3 представлява S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ или NR^3 .

В горните мостови структури долният индекс m е 0 или цяло число 1-4; което означава, че получените кондензирани пръстени могат да имат евентуално до четири заместители G^1 .

G^1 е заместител, независимо избран от групата, състояща се от $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; халоген; алкил; циклоалкил; нисш алкенил; нисш циклоалкенил; халоген-замесен алкил; amino-замесен алкил; N-нисш алкиламино-замесен алкил; N,N-ди-нисш алкиламино-замесен алкил; N-нисш алканоиламино-замесен алкил; хидрокси-замесен алкил; циано-замес-

тен алкил; карбокси-заместен алкил; нисш ал-
 кокси-карбонил-заместен алкил; фенил нисш ал-
 коксикарбонил-заместен алкил; халоген-замес-
 тен алкиламино; amino-заместен алкиламино; N-
 нисш алкиламино-заместен алкиламино; N,N-ди-
 нисш алкиламино-заместен алкиламино; N-нисш
 алканоиламино-заместен алкиламино; хидрокси-
 заместен алкиламино; циано-заместен
 алкиламино; карбокси-заместен алкиламино;
 нисш алкоксикарбонил-заместен алкиламино;
 фенил-нисш алкоксикарбонил-заместен
 алкиламино; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; ха-
 логениран нисш алкокси; халогениран нисш
 алкилтио; халогениран нисш алкилсулфонил; $-$
 $OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-$
 NO_2 ; $-CN$; амидино; гуанидино; сулфо; $-B(OH)_2$;
 евентуално заместен арил; евентуално заместен
 хетероарил; евентуално заместен наситен
 хетероциклил; евентуално заместен наситен
 хетероциклилалкил; евентуално заместен частич-
 но ненаситен хетероциклил; евентуално заместен
 частично ненаситен хетероциклилалкил; $-OCO_2R^3$;
 евентуално заместен хетероарилалкил; евентуал-
 но заместен хетеро-арилокси; $-S(O)_p$ (евентуално
 заместен хетероарил); евентуално заместен
 хетероарилалкилокси; $-S(O)_p$ (евентуално замес-
 тен хетероарилалкил); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-$
 $NR^3CO_2R^6$; и $-NR^3CON(R^6)_2$.

Групата R^3 е H или нисш алкил. R^6 е неза-
 висимо избран от групата, състояща се от H;
 алкил; циклоалкил; евентуално заместен арил;
 евентуално заместен арил нисш алкил; нисш ал-
 кил- $N(R^3)_2$ и нисш алкил-OH.

В общата структурна формула (I), R^4 е H,
 халоген или нисш алкил; долният индекс p е 0,
 1, или 2; а X е избран от групата, състояща се от
 O, S и NR^3 .

Свързващата група Y е избрана от групата,
 състояща се от нисш алкилен; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$;
 $-CH_2-NH-$; $-O-$; $-S-$; $-NH-$; $-O-CH_2-$; $-S(O)-$; $-$
 $S(O)_2-$; $-SCH_2-$; $-S(O)CH_2-$; $-S(O)_2CH_2-$; $-CH_2S(O)-$;
 $-CH_2S(O)_2-$; $-(CR^4)_n-S(O)_p-(5\text{-членен}$
 хетероарил)- $(CR^4)_s-$; и $-(CR^4)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4)_s-$.
 В последните две свързващи групи Y, долните
 индекси n и s са независимо един от друг 0 или
 цяло число 1-2. G^2 е избран от групата, състо-
 яща се от $-CN$, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$ и $-CH_2N(R^6)_2$.

Z представлява N или CR^4 .

Относно пръстена, съдържащ A, B, D, E и
 L, броят на възможните заместители G^3 при пръс-

тена е обозначен чрез долния индекс q , който е
 1 или 2.

Заместителите G^3 са едновалентни или дву-
 валентни групи, избрани от групата, състояща
 се от нисш алкил; $-NR^3COR^6$; карбокси-замес-
 тен алкил; нисш алкоксикарбонил-заместен
 алкил; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-OCOR^6$; $-$
 COR^6 ; $-CO_2R^6$; $-CH_2OR^3$; $-CON(R^6)_2$; $-$
 $S(O)_2N(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; евентуално заместен
 арил; евентуално заместен хетероарил; евенту-
 ално заместен наситен хетероциклил; евентуал-
 но заместен частично ненаситен хетероциклил;
 евентуално заместен хетероарилалкил; евенту-
 ално заместен хетероарилокси; $-$
 $S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарил); евенту-
 ално заместен хетероарилалкилокси; $-$
 $S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарилалкил); $-$
 $OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; и дву-
 валентен мост с формула $T^2=T^2-T^3$. В този дву-
 валентен мост, всеки T^2 независимо представ-
 лява N, CH или CG^3 ; а T^3 представлява S, O,
 CR^4G^3 , $C(R^4)_2$ или NR^3 . G^3 представлява коя да
 е от по-горе дефинираните групи G^3 , които са
 едновалентни; и крайният T^2 е свързан с L, а T^3
 е свързан с D, като по този начин се образува
 5-членен кондензиран пръстен.

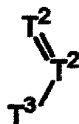
В пръстена, показан в лявата страна на
 общата структурна формула (I), A и D незави-
 симо един от друг представляват CH; B и E не-
 зависимо един от друг представляват CH; и L е
 CH; при условието, че полученият фенилов
 пръстен има като G^3 -заместител споменатия дву-
 валентен мост с формула $T^2=T^2-T^3$.

J е пръстен, избран от групата, състояща
 се от арил; пиридил; и циклоалкил. Долният ин-
 декс q' означава броя заместители G^4 при пръс-
 тена J и е 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

G^4 е а едновалентна или двувалентна
 група, избрана от групата, състояща се от $-$
 $N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; халоген; алкил; циклоалкил;
 нисш алкенил; нисш циклоалкенил; халоген-за-
 местен алкил; amino-заместен алкил; N-нисш
 алкиламино-заместен алкил; N,N-ди-нисш ал-
 киламино-заместен алкил; N-нисш алканоила-
 мино-заместен алкил; хидрокси-заместен алкил;
 циано-заместен алкил; карбокси-заместен
 алкил; нисш алкоксикарбонил-заместен алкил;
 фенил нисш алкоксикарбонил-заместен алкил;
 халоген-заместен алкиламино; amino-заместен
 алкиламино; N-нисш алкиламино-заместен

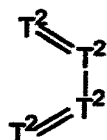
алкиламино; N,N-ди-нисш алкиламино-заместен алкиламино; N-нисш алканоиламино-заместен алкиламино; хидрокси-заместен алкиламино; циано-заместен алкиламино; карбокси-заместен алкиламино; нисш алкоксикарбонил-заместен алкиламино; фенил-нисш алкоксикарбонил-заместен алкиламино; -OR⁶; -SR⁶; -S(O)R⁶; -S(O)₂R⁶; халогениран нисш алкокси; халогениран нисш алкилтио; халогениран нисш алкилсулфонил; -OCOR⁶; -COR⁶; -CO₂R⁶; -CON(R⁶)₂; -CH₂OR³; -NO₂; -CN; амидино; гуанидино; сулфо; -B(OH)₂; евентуално заместен арил; евентуално заместен хетероарил; евентуално заместен наситен хетероцикл; евентуално заместен частично ненаситен хетероцикл; -OCO₂R³; евентуално заместен хетероарилалкил; евентуално заместен хетероарилокси; -S(O)_p (евентуално заместен хетероарил); евентуално заместен хетероарилалкилокси; -S(O)_p (евентуално заместен хетероарилалкил); -CHO; -OCON(R⁶)₂; -NR³CO₂R⁶; -NR³CON(R⁶)₂; и кондензирани пръстенообразуващи двувалентни мостове, свързани към и свързващи съседни позиции на пръстена J, като споменатите мостове имат структурните формули:

a)



където всеки T² независимо представлява N, CH или CG⁴; T³ представлява S, O, CR⁴G⁴, C(R⁴)₂ или NR³; G⁴ представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G⁴, които са едновалентни; и свързването с пръстен J се постига чрез крайните атоми T² и T³;

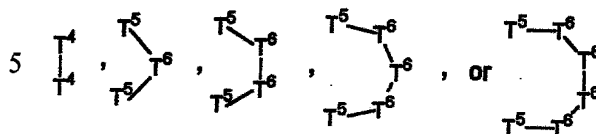
b)



където всеки T² независимо представлява N, CH или CG⁴; G⁴ представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G⁴, които са едновалентни; при условието, че максимум два мостови атоми T² могат да бъдат N; и свързването с пръстен J се постига чрез крайните атоми

T²; и

с)



където всеки T⁴, T⁵ и T⁶ независимо представлява O, S, CR⁴G⁴, C(R⁴)₂ или NR³; G⁴ представлява коя да е от по-горе споменатите групи G⁴, които са едновалентни; и свързването с пръстен J се постига чрез крайните атоми T⁴ или T⁵; при условията, че:

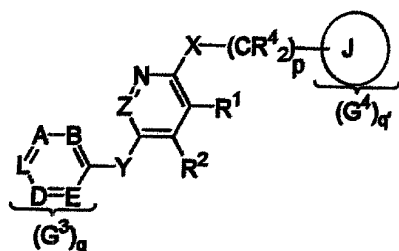
i) когато един T⁴ е O, S или NR³, другиятT⁴ е CR⁴G⁴ или C(R⁴)₂;ii) мост, съдържащ T⁵ и T⁶ атоми, може да съдържа максимум два хетероатома O, S или N; иiii) в мост, съдържащ T⁵ и T⁶ атоми, когато една T⁵ група и една T⁶ група са O-атоми, или две T⁶ групи са O-атоми, споменатите O-атоми са разделени с най-малко един въглероден атом.

Когато G⁴ е алкилова група, намираща се при J в съседство с връзката -(CR⁴)_p-, и X е NR³, където R³ е алкилов заместител, тогава G⁴ и алкиловият заместител R³ при X могат да се съединят, като образуват мост с формула -(CH₂)_p-, където p е 2, 3 или 4, при условието, че сумата от p и p' е 2, 3 или 4, което резултира в образуването на азотсъдържащ пръстен с 5, 6 или 7 члена.

Допълнителни условия са: 1) когато в G¹, G², G³ и G⁴ две групи R³ или R⁶ са поотделно алкил и се намират при един и същи N-атом, те могат да бъдат свързани чрез връзка, O-атом, S-атом или NR³, като образуват N-съдържащ хетероцикл с 5-7 пръстенни атоми; и 2) когато арилов, хетероарилов или хетероциклилов пръстен е евентуално заместен, този пръстен може да има до 5 заместители, които са независимо избрани от групата, състояща се от amino, моно-нисшалкил-заместен amino, ди-нисшалкил-заместен amino, нисш алканоиламино, халогено, нисш алкил, халогениран нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси, нисш алкилтио, халогениран нисш алкокси, халогениран нисш алкилтио, нисш алканоилокси, -CO₂R³, -CHO, -CH₂OR³, -OCO₂R³, -CON(R⁶)₂, -OCON(R⁶)₂, -NR³CON(R⁶)₂, нитро, амидино, гуанидино, меркапто, сулфо, и циано; и 3) когато някоя алкилова група е свър-

зана към O, S или N и има хидроксиров заместител, тогава споменатият хидроксиров заместител е отделен чрез най-малко два въглеродни атома от O, S или N, към които е свързана алкиловата група.

Третият набор съединения имат общата структурна формула

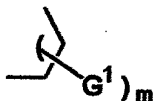


където

R^1 и R^2 :

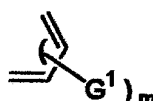
i) независимо представляват H или нисш алкил;

ii) заедно образуват мост с формула



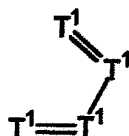
където връзката се осъществява чрез крайните въглеродни атоми;

iii) заедно образуват мост с формула



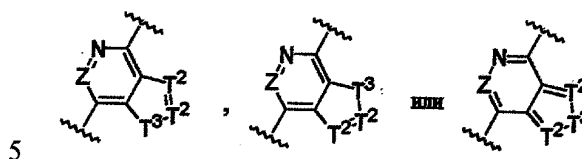
където връзката се осъществява чрез крайните въглеродни атоми;

iv) заедно образуват мост с формула



където един или два пръстенни члена T^1 са N, а другите са CH или CG^1 , и връзката се осъществява чрез крайните атоми; или

v) заедно образуват мост, съдържащ две T^2 групи и една T^3 група, като споменатият мост заедно с пръстена, към който е свързан, образува бицикл със структурна формула



където

всеки T^2 независимо представлява N, CH или CG^1 ;

T^3 представлява S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ или NR^3 .

В горните мостови структури долният индекс m е 0 или цяло число 1-4; което означава, че получените кондензирани пръстени могат да имат евентуално до четири заместители G^1 .

G^1 е заместител, независимо избран от групата, състояща се от $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; халоген; алкил; циклоалкил; нисш алкенил; нисш циклоалкенил; халоген-заместен алкил; аминокс-заместен алкил; N-нисш алкиламино-заместен алкил; N,N-ди-нисш алкиламино-заместен алкил; N-нисш алканоиламино-заместен алкил; хидрокси-заместен алкил; циано-заместен алкил; карбокси-заместен алкил; нисш алкокси-карбонил-заместен алкил; фенил нисш алкоксикарбонил-заместен алкил; халоген-заместен алкиламино; аминокс-заместен алкиламино; N-нисш алкиламино-заместен алкиламино; N,N-ди-нисш алкиламино-заместен алкиламино; N-нисш алканоиламино-заместен алкиламино; хидрокси-заместен алкиламино; циано-заместен алкиламино; карбокси-заместен алкиламино; нисш алкоксикарбонил-заместен алкиламино; фенил-нисш алкоксикарбонил-заместен алкиламино; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; халогениран нисш алкокси; халогениран нисш алкилтио; халогениран нисш алкилсулфонил; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; амидино; гуанидино; сулфо; $-B(OH)_2$; евентуално заместен арил; евентуално заместен хетероарил; евентуално заместен наситен хетероцикл; евентуално заместен наситен хетероциклилалкил; евентуално заместен частично ненаситен хетероциклил; евентуално заместен частично ненаситен хетероциклилалкил; $-OCO_2R^3$; евентуално заместен хетероарилалкил; евентуално заместен хетероарилалкокси; $-S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарил); евентуално заместен хетероарилалкилокси; $S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарилалкил); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; и $-NR^3CON(R^6)_2$.

Групата R^3 е Н или нисш алкил. R^6 е независимо избран от групата, състояща се от Н; алкил; циклоалкил; евентуално заместен арил; евентуално заместен арил нисш алкил; нисш алкил- $N(R^3)_2$, и нисш алкил-ОН.

В общата структурна формула (I), R^4 е Н, халоген или нисш алкил; долният индекс p е 0, 1 или 2; а X е избран от групата, състояща се от О, S и NR^3 .

Свързващата група Y е избрана от групата, състояща се от нисш алкилен; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$; $-CH_2-NH-$; $-O-$; $-S-$; $-NH-$; $-O-CH_2-$; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; $-SCH_2-$; $-S(O)CH_2-$; $-S(O)_2CH_2-$; $-CH_2S(O)-$; $-CH_2S(O)_2-$; $-(CR^4)_n-S(O)_p$ (5-членен хетероарил)- $(CR^4)_s$; и $-(CR^4)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4)_s$. В последните две свързващи групи Y долните индекси n и s са независимо един от друг 0 или цяло число 1-2. G^2 е избран от групата, състояща се от $-CN$, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$ и $-CH_2N(R^6)_2$.

Z представлява CR^4 .

Относно пръстена, съдържащ А, В, D, Е и L, броят на възможните заместители G^3 при пръстена е обозначен чрез долния индекс q , който е 1 или 2.

Заместителите G^3 са едновалентни или двувалентни групи, избрани от групата, състояща се от $-NR^3COR^6$; карбокси-заместен алкил; нисш алкоксикарбонил-заместен алкил; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CH_2OR^3$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; евентуално заместен арил; евентуално заместен хетероарил; евентуално заместен наситен хетероцикл; евентуално заместен частично ненаситен хетероцикл; евентуално заместен хетероарилалкил; евентуално заместен хетероарилокси; $-S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарил); евентуално заместен хетероарилалкилокси; $-S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарилалкил); $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; и двувалентен мост с формула $T^2=T^2-T^3$. В този двувалентен мост всеки T^2 независимо представлява N, CH или CG^3 ; а T^3 представлява S, O, CR^4G^3 , $C(R^4)_2$ или NR^3 . G^3 представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G^3 , които са едновалентни; и крайният T^2 е свързан с L, а T^3 е свързан с D, като по този начин се образува 5-членен кондензиран пръстен.

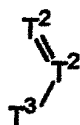
В пръстена, показан в лявата страна на общата структурна формула (I), А и D независимо един от друг представляват N или CH; В и Е не-

зависимо един от друг представляват N или CH; а L представлява N или CH; при условията, че а) общият брой N-атоми в пръстена, съдържащ А, В, D, Е и L е 0, 1, 2 или 3; и б) когато L представлява CH и всеки G^3 е едновалентен заместител, най-малко един от А и D е N-атом; и с) когато L представлява CH и G^3 е двувалентен мост с формула $T^2=T^2-T^3$, тогава А, В, D и Е са също CH.

J е пръстен, избран от групата, състояща се от арил; пиридил и циклоалкил. Долният индекс q' означава броя заместители G^4 при пръстена J и е 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

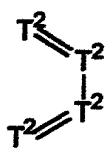
G^4 е едновалентна или двувалентна група, избрана от групата, състояща се от $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; халоген; алкил; циклоалкил; нисш алкенил; нисш циклоалкенил; халогензаместен алкил; amino-заместен алкил; N-нисш алкиламино-заместен алкил; N,N-ди-нисш алкиламино-заместен алкил; N-нисш алканоиламино-заместен алкил; хидроксизаместен алкил; циано-заместен алкил; карбокси-заместен алкил; нисш алкоксикарбонил-заместен алкил; фенил нисш алкоксикарбонил-заместен алкил; халоген-заместен алкиламино; amino-заместен алкиламино; N-нисш алкиламино-заместен алкиламино; N,N-ди-нисш алкиламино-заместен алкиламино; N-нисш алканоиламино-заместен алкиламино; хидрокси-заместен алкиламино; циано-заместен алкиламино; карбокси-заместен алкиламино; нисш алкоксикарбонил-заместен алкиламино; фенил-нисш алкоксикарбонил-заместен алкиламино; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; халогениран нисш алкокси; халогениран нисш алкилтио; халогениран нисш алкилсулфонил; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; амидино; гуанидино; сулфо; $-B(OH)_2$; евентуално заместен арил; евентуално заместен хетероарил; евентуално заместен наситен хетероцикл; евентуално заместен частично ненаситен хетероцикл; $-OCO_2R^3$; евентуално заместен хетероарил-алкил; евентуално заместен хетероарилокси; $-S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарил); евентуално заместен хетероарилалкилокси; $-S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарилалкил); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$ и кондензирани пръстенообразуващи двувалентни мостове, свързани към и свързващи съседни позиции на пръстена J, като споменатите мостове имат структурните формули:

a)



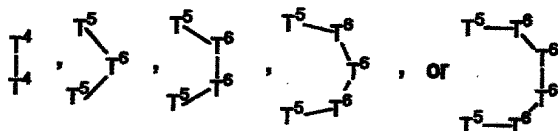
където всеки T^2 независимо представлява N, CH или CG^4 ; T^3 представлява S, O, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ или NR^3 ; G^4 представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G^4 , които са едновалентни; и свързването с пръстен J се постига чрез крайните атоми T^2 и T^3 ;

b)



където всеки T^2 независимо представлява N, CH или CG^4 ; G^4 представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G^4 , които са едновалентни; при условието, че максимум два мостови атоми T^2 могат да бъдат N; и свързването с пръстена J се постига чрез крайните атоми T^2 ; и

c)



където всеки T^4 , T^5 и T^6 независимо представлява O, S, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ или NR^3 ; G^4 представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G^4 , които са едновалентни; и свързването с пръстена J се постига чрез крайните атоми T^4 или T^5 ; при условията, че:

i) когато един T^4 е O, S или NR^3 , другият T^4 е CR^4G^4 или $C(R^4)_2$;

ii) мост, съдържащ T^5 и T^6 атоми, може да съдържа максимум два хетероатома O, S или N; и

iii) в мост, съдържащ T^5 и T^6 атоми, когато една T^5 група и една T^6 група са O-атоми, или две T^6 групи са O-атоми, споменатите O-атоми са разделени с най-малко един въглероден атом.

Когато G^4 е алкилова група, намираща се при J в съседство с връзката $-(CR^4)_p-$ и X е NR^3 , където R^3 е алкилов заместител, тогава G^4 и алкиловият заместител R^3 при X могат да се

соединят, като образуват мост с формула $-(CH_2)_{p'}$, където p' е 2, 3 или 4, при условието, че сумата от p и p' е 2, 3 или 4, което резултира в образуването на азотсъдържащ пръстен с 5, 6 или 7 члена.

5

Допълнителни условия са: 1) когато в G^1 , G^2 , G^3 и G^4 две групи R^3 или R^6 са поотделно алкил и се намират при един и същи N-атом, те могат да бъдат свързани чрез връзка, O-атом, S-атом или NR^3 , като образуват N-съдържащ хетероцикъл с 5-7 пръстенни атоми; и 2) когато арилов, хетероарил или хетероцикличов пръстен е евентуално заместен, този пръстен може да има до 5 заместители, които са независимо избрани от групата, състояща се от amino, моно-нисшалкил-заместен amino, ди-нисшалкил-заместен amino, нисш алканоиламино, халогено, нисш алкил, халогениран нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси, нисш алкилтио, халогениран нисш алкокси, халогениран нисш алкилтио, нисш алканоилокси, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, нитро, амидино, гуанидино, меркапто, сулфо и циано; и 3) когато някоя алкилова група е свързана към O, S или N, и има хидроксилнов заместител, тогава споменатият хидроксилнов заместител е отделен чрез най-малко два въглеродни атома от O, S или N, към които е свързана алкиловата група.

15

20

25

30

Фармацевтично приемливи соли на тези съединения, както и обичайно използваните пролекарства на тези съединения като, например, O-ацилови производни на съединенията съгласно изобретението, които съдържат хидроксилни групи, влизат също в обхвата на изобретението.

Изобретението се отнася също така и до фармацевтични състави, включващи едно или повече от съединенията на изобретението или техни соли, или пролекарства във фармацевтично приемлив носител.

Изобретението се отнася също така и до метод за приложение на тези вещества за лечение на бозайник със състояние, характеризиращо се с анормална ангиогенеза или процеси, свързани с хипер-пропускливост, включващ даване на бозайника на количество от съединение на изобретението или от негова сол, или от негово пролекарство, което количество е ефективно за лечение на състоянието.

Подробно описание на изобретението

Дефиниции

Представката "нисш" означава радикал с до и включващ максимум 7 атоми, по-специално с до и включващ максимум 5 въглеродни атоми, като въпросните радикали са линейни или разклонени с едно или повече разклонения.

"Алкил" означава въглеводороден радикал с до максимум 12 въглеродни атоми, който може да бъде линеен или разклонен с едно или повече разклонения. Алкил е по-специално нисш алкил.

Когато е използвано множествено число за съединения, соли и подобни, това означава и единично съединение сол или подобно.

Всеки асиметричен въглероден атом може да бъде в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурация, предимно в (R)- или (S)-конфигурация. Заместителите при двойна връзка или пръстен могат да бъдат в цис- (= Z-) или транс- (= E-) форма. Така съединенията могат да присъстват като смес на изомери или като чисти изомери, предимно като енантимерно чисти диастерео-изомери и да имат чисти цис- или транс-двойни връзки.

Нисшият алкилен Y може да бъде разклонен или линеен, но е предимно линеен, по-специално метален ($-\text{CH}_2$), етилен ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), триметилен ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$) или тетраметилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Когато Y е нисш алкилен, то той е преди всичко метилен.

"Арил" означава ароматен радикал с 6 до 14 въглеродни атоми, като фенил, нафтил, флуоренил или фенантренил.

"Халоген" означава флуор, хлор, бром или йод, но по-специално флуор, хлор или бром.

"Пиридил" означава 1-, 2- или 3-пиридил, но по-специално 2- или 3-пиридил.

"Циклоалкил" е наситен карбоцикъл, който съдържа между 3 и 12 въглеродни атоми, но предимно 3 до 8 въглеродни атоми.

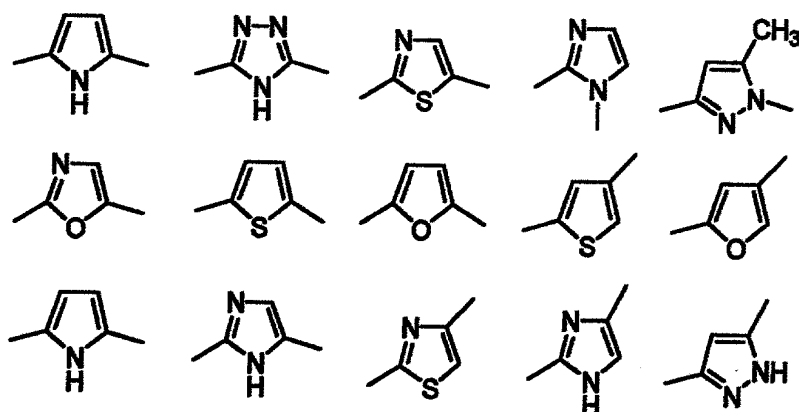
"Циклоалкенил" означава нереакционен и неароматен ненаситен карбоцикъл, който съдържа между 3 и 12 въглеродни атоми, но предимно 3 до 8 въглеродни атоми и до три двойни връзки. На специалиста в областта е добре известно, че циклоалкенилови групи, които се

различават от ароматните чрез липса само на една двойна връзка, като например циклохексадиен, не са достатъчно нереактивни, за да бъдат разумни лекарствени вещества, и затова тяхното използване като заместители не влиза в обхвата на това изобретение.

Циклоалкилови и циклоалкенилови групи могат да съдържат точки на разклонение, така че те са заместени с алкилови или алкенилови групи. Примери за такива разклонени циклични групи са 3,4-диметилциклопентил, 4-алилциклохексил или 3-етилциклопент-3-енил.

Соли са по-специално фармацевтично приемливите соли на съединенията с формула I, като например киселинно присъединителни соли, предимно с органични и неорганични киселини, от съединения с формула I с базичен азотен атом. Подходящи неорганични киселини са, например, халогенни киселини като хлороводородна киселина, сярна киселина или фосфорна киселина. Подходящи органични киселини са, например, карбоксилни, фосфонови, сулфонови или сулфаминови киселини, например оцетна киселина, пропионова киселина, октанова, деканова киселина, додеканова киселина, гликолова киселина, млечна киселина, хидроксимаслена киселина, глюконова киселина, глюкозомонокарбоксилна киселина, фумарова киселина, янтарна киселина, адипинова киселина, пимелинова киселина, коркова киселина, азелаинова киселина, ябълчена киселина, винена киселина, лимонена киселина, глюкарова киселина, галактарова киселина, аминокиселини, като глутамова киселина, аспартова киселина, N-метилглицин, ацетиламинооцетна киселина, N-ацетиласпарагин или N-ацетилцистеин, пирогроздена киселина, ацетоцетна киселина, фосфосерин, 2- или 3-глицерофосфорна киселина.

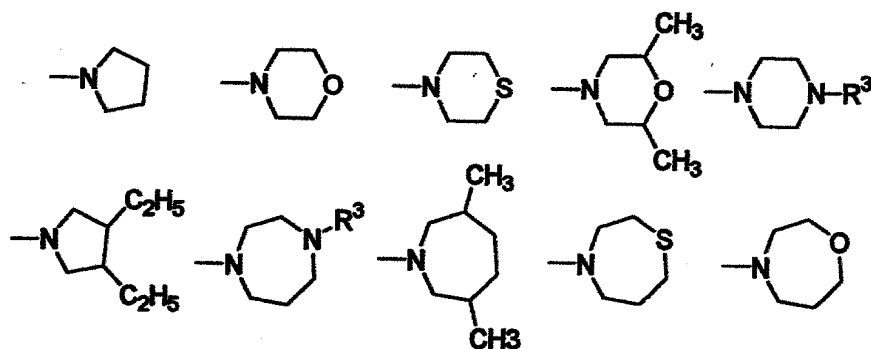
В дефиницията на Y бирадикалът "(5-членен хетероарил)-" означава 5-членен ароматен хетероцикъл, който съдържа 1-3 хетероатома, избрани от O, S и N, като броят на N-атомите е 0-3, а броят на O- и S-атомите поотделно е 0-1, и е свързан към сярата откъм въглерод, а към $(\text{CR}^4)_2$ - чрез C- или N-атом. Примерите за такива бирадикали включват



В дефинициите на G^1 , G^2 , G^3 и G^4 е казано, че когато две групи R^3 или R^6 се намират при един

N, те могат да се комбинират в хетероцикъл с 5-7 атоми. Примери за такива хетероцикли, включващи N, към които са свързани, са:

15



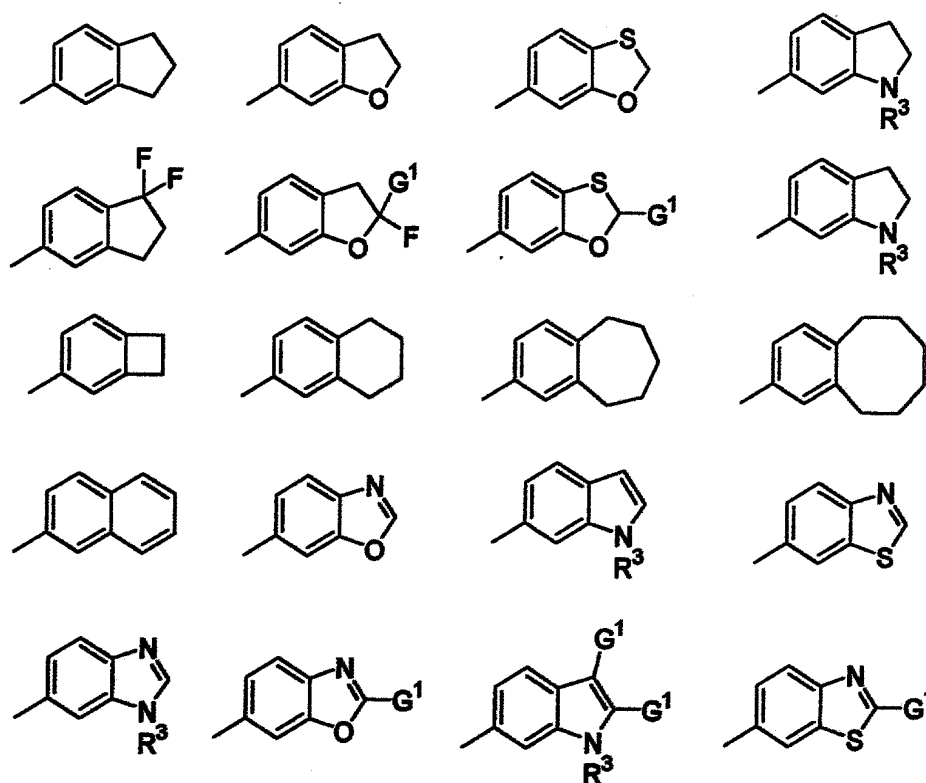
“Хетероциклил” или “хетероцикъл” означава пет- до седемчленна хетероциклична система с 1-3 хетероатома, избрани от групата азот, кислород и сяра, която може да бъде ненаситена или изцяло или частично наситена и незаместена или заместена, по-специално с нисш алкил като метил, етил, 1-пропил, 2-пропил или трет-бутил.

Когато арилов, хетероарилов или хетероциклилов пръстен е казано, че е евентуално заместен, този пръстен може да има до 5 заместители, които независимо един от друг са избрани от групата, състояща се от amino, моно- или ди-нисш алкил-заместен amino, нисш алканоиламино, халогено, нисш алкил, халогениран нисш алкил като трифлуорометил, хидрокси, нисш алкокси, нисш алкилтио, халогениран нисш алкокси като трифлуорометокси,

халогениран нисш алкилтио като трифлуорометилтио, нисш алканоилокси, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCO N(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, нитро, амидино, гуанидино, меркапто, сулфо и циано.

В пръстена, свързан с Y, пръстенните членове A, B, D, E и L могат да са N или CH, като се подразбира, че евентуалните заместители G^3 са задължително свързани към въглероден атом, а не към азотен атом и че когато при даден въглероден атом има заместител G^3 , тази G^3 -група е на мястото на H-атом, който въглеродният атом би имал в отсъствие на G^3 -групата.

Примери за пръстена J заедно с две съседни G^4 -групи, които взети заедно образуват втори кондензиран пръстен, са:



“Хетероарил” означава моноциклична или кондензирана бициклична ароматна система с 5 до 10 атоми общо, от които 1-4 са хетероатоми, избрани от групата, състояща се от азот, кислород и сяра, и останалите са въглеродни атоми. Хетероарил е предимно моноциклична система с общо 5 или 6 атоми, от които 1-3 са хетероатоми.

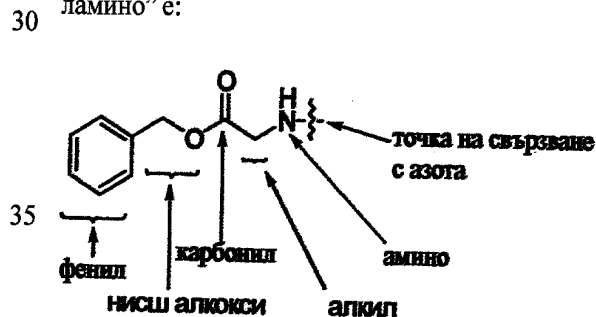
“Алкенил” означава ненаситен радикал с максимум до 12 въглеродни атоми и може да бъде линеен или разклонен с едно или няколко разклонения и да съдържа до 3 двойни връзки. Алкенил е предимно нисш алкенил с до 2 двойни връзки.

“Алканоил” означава алкилкарбонил и е предимно нисш алкилкарбонил.

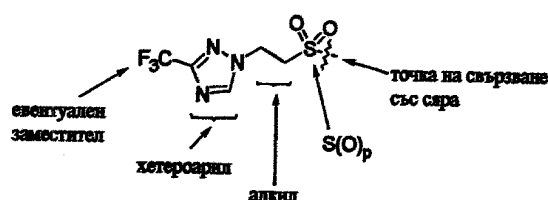
Халогениран нисш алкил, халогениран нисш алкокси и халогениран нисш алкилтио са заместители, в които алкиловите части за заместени частично или изцяло с халогени, предимно с хлор и/или флуор и особено с флуор. Примери за такива заместители са трифлуорометил, трифлуорометокси, трифлуорометилтио, 1,1,2,2-тетрафлуороетокси, дихлорометил, флуорометил и дифлуорометил.

Когато един заместител е даден като поредица от фрагменти като “фенил-нисш алкок-

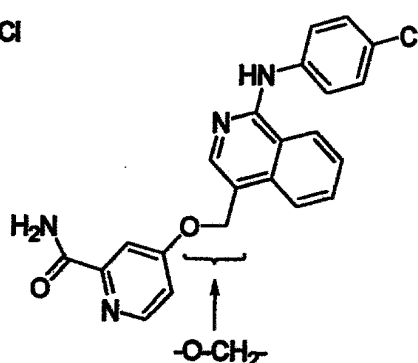
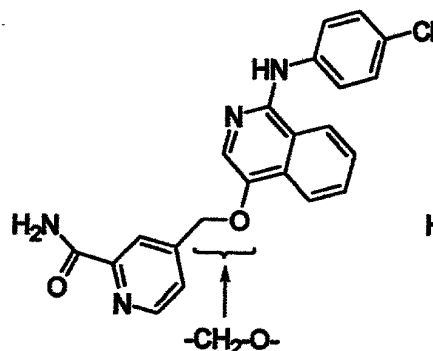
сикарбонил-заместен алкиламино” се разбира, че точката на свързване е към последната група на тази поредица (в този случай amino) и че останалите фрагменти на тази поредица са свързани един с друг в последователността, в която са изброени в поредицата. Така един пример за “фенил-нисш алкоксикарбонил-заместен алкиламино” е:



Когато един заместител е даден като поредица от фрагменти с връзка в началото (обикновено означено като тире) като “-S(O)_p (евентуално заместен хетероарилалкил)”, се разбира, че точката на свързване е към първия атом на тази поредица (в този случай S или сяра) и че другите фрагменти на тази поредица са свързани един с друг в последователността, в която са изброени в поредицата. Така един пример за “-S(O)_p (евентуално заместен хетероарилалкил)” е:



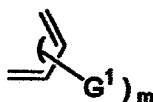
Трябва да се разбира, че най-лявата група



В общата структурна формула (I) предпочитаните и най-предпочитаните групи са, както следва:

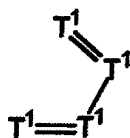
R^1 и R^2 предимно:

i) заедно образуват мост със структурна формула



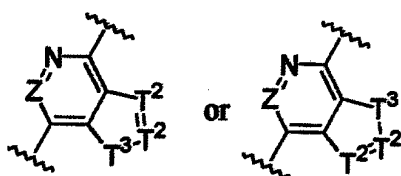
където връзката се осъществява чрез крайните въглеродни атоми; или

ii) заедно образуват мост със структурна формула



където един от пръстенните членове T^1 е N, а другите са CH, и връзката се осъществява чрез крайните атоми; или

iii) заедно образуват мост, който съдържа две T^2 групи и една T^3 група, като споменатият мост, взет заедно с пръстена, към който е свързан, образува бицикъл със структурна формула



където

на всеки от вариантите на свързващото звено Y е свързана към пръстена, съдържащ A, B, D, E и L и че най-дясната група на свързващото звено е свързана към пиридазиновия фрагмент на общата формула. Така примери за използването на свързващото звено " $-\text{CH}_2-\text{O}-$ " или на свързващото звено " $-\text{O}-\text{CH}_2-$ " са представени в следващите съединения на изобретението:

всеки T^2 независимо представлява N, CH или CG¹;

T^3 представлява S, O, CH_2 или NR^3 ; и

при условие, че когато T^3 е O или S, най-малко един T^2 е CH или CG¹.

Най-предпочитано всяка група G^1 се намира при некраен атом от моста. Най-предпочитано е в моста в iii) крайният T^2 да е N или CH, некрайният T^2 да е CH или CG¹, и T^3 да е S или O.

Долният индекс m е предимно 0 или цяло число 1-2, и заместителите G^1 са предимно избрани от групата, състояща се от $-\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{COR}^6$; халоген; нисш алкил; хидрокси-заместен алкил; amino-заместен алкиламино; N-нисш алкиламино-заместен алкиламино; N,N-ди-нисш алкиламино-заместен алкиламино; хидрокси-заместен алкиламино; карбокси-заместен алкиламино; нисш алкоксикарбонил-заместен алкиламино; $-\text{OR}^6$; $-\text{SR}^6$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$; халогениран нисш алкокси; халогениран нисш алкилтио; халогениран нисш алкилсулфонил; $-\text{OCOR}^6$; $-\text{COR}^6$; $-\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; евентуално заместен хетероарилалкил; евентуално заместен хетероарилокси; евентуално заместен хетероарилалкилокси; и $-\text{S}(\text{O})_p$ (евентуално заместен хетероарилалкил). Най-предпочитано m е 0 и G^1 е а заместител независимо избран от групата, състояща се от $-\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{COR}^6$; халоген; $-\text{OR}^6$, където R^6 представлява нисш

алкил; $-\text{NO}_2$; евентуално заместен хетероарилокси; и евентуално заместен хетероарилалкилокси.

Когато R^6 е алкилова група, тя е предимно нисш алкил. Групата R^4 е предимно H ; p е предимно 0 или 1; и X е предимно NR^3 .

В свързващата група Y , долните индекси n и s са предимно 0 или 1, най-предпочитано 0. Y е предимно избран от групата, състояща се от нисш алкилен, $-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{CH}_2-\text{S}-$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{S}-$; $-\text{NH}-$; $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{S}(\text{O})_p-(5\text{-членен хетероарил})-(\text{CR}^4_2)_s$; $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{C}(\text{G}^2)(\text{R}^4)-(\text{CR}^4_2)_s$; и $-\text{O}-\text{CH}_2$. Най-предпочитано, Y е избран от групата, състояща се от $-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{S}-$; $-\text{NH}-$; $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{S}(\text{O})_p-(5\text{-членен хетероарил})-(\text{CR}^4_2)_s$; и $-\text{O}-\text{CH}_2$.

В пръстена от лявата страна на структурната формула (I), A , D , B и E са предимно CH , а L е N или CH , при условие, че когато L е N , всички заместители G^3 са предимно едновалентни, а когато L е CH , тогава всички заместители G^3 са предимно дивалентни.

Заместителите G^3 са предимно избрани от групата, състояща се от едновалентни групи: нисш алкил; $-\text{NR}^3\text{COR}^6$; $-\text{OR}^6$; $-\text{SR}^6$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$; $-\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{CN}$; евентуално заместен арил; евентуално заместен хетероарил; евентуално заместен хетероарилалкил; евентуално заместен хетероарилалкилокси; $-\text{S}(\text{O})_p$ (евентуално заместен хетероарил); евентуално заместен хетероарилалкилокси; $-\text{S}(\text{O})_p$ (евентуално заместен хетероарилалкил); и двувалентен мост с формула $\text{T}^2=\text{T}^2-\text{T}^3$, където T^2 представлява N или CH . T^3 е предимно S , O , CR^4_2 или NR^3 .

Най-предпочитано G^3 е избран от групата, състояща се от едновалентна групи: нисш алкил; $-\text{NR}^3\text{COR}^6$; $-\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$; и двувалентен мост с формула $\text{T}^2=\text{T}^2-\text{T}^3$, където T^2 представлява N или CH . Най-предпочитано T е S , O , CH_2 или NR^3 .

Най-предпочитано долният индекс q , който представлява броя на заместителите G^3 , е 1.

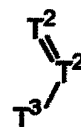
Пръстенът J е предимно фенилов пръстен и долният индекс q' , показващ броя на заместителите G^4 при фениловия пръстен, е предимно 0, 1, 2 или 3. Долният индекс q' най-предпочитано е 1 или 2.

G^4 групите са предимно избрани от групата, състояща се от $-\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{COR}^6$; халоген; алкил; халоген-заместен алкил; хидрокси-заместен алкил; карбокси-заместен алкил; нисш ал-

коксикарбонил-заместен алкил; amino-заместен алкиламино; N -нисш алкиламино-заместен алкиламино; N,N -ди-нисш алкиламино-заместен алкиламино; N -нисш алканоиламино-заместен алкиламино; хидрокси-заместен алкиламино; карбокси-заместен алкиламино; нисш алкокси-карбонил-заместен алкиламино; фенил-нисш алкоксикарбонил-заместен алкиламино; $-\text{OR}^6$; $-\text{SR}^6$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$; халогениран нисш алкокси; халогениран нисш алкилтио; халогениран нисш алкилсулфонил; $-\text{OCOR}^6$; $-\text{COR}^6$; $-\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{CH}_2\text{OR}^6$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; евентуално заместен хетероарилалкил; евентуално заместен хетероарилалкилокси; $-\text{S}(\text{O})_p$ (евентуално заместен хетероарил); евентуално заместен хетероарилалкилокси; $-\text{S}(\text{O})_p$ (евентуално заместен хетероарилалкил); както и

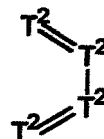
мостове, образувачи кондензирани пръстени, свързани към и съединяващи съседни позиции на фениловия пръстен, като споменатите мостове имат структурните формули:

a)



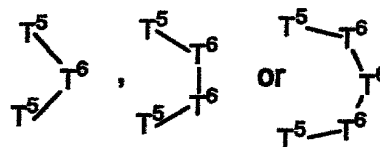
където всеки T^2 независимо представлява N или CH ; T^3 представлява S или O ; и свързването с фениловия пръстен се осъществява чрез крайните атоми T^2 и T^3 ;

b)



където всеки T^2 независимо представлява N , CH или CG^4 ; при условието, че максимум два мостови атоми T^2 могат да бъдат N ; и свързването с фениловия пръстен се осъществява чрез крайните атоми T^2 ; и

c)



където всеки T^5 и T^6 независимо предс-

тавява O, S или CH_2 ; и свързването с пръстен J се постига чрез крайните атоми T^5 ; при условие, че:

i) мост, включващ T^5 и T^6 атоми, може да съдържа максимум два хетероатома O, S или N; и

ii) в мост, включващ T^5 и T^6 атоми, когато една T^5 група и една T^6 група са O-атоми или две T^6 групи са O-атоми, споменатите O-атоми са разделени с най-малко един въглероден атом.

Алкиловите групи, които съставляват цялата или част от групата G^4 са предимно нисш алкил.

Когато G^4 е алкилова група, намираща се при пръстена J, в съседство с връзката $-(\text{CR}^4)_p-$ и X е NR^3 , където R^3 е алкилов заместител, тогава G^4 и алкиловият заместител R^3 при X могат да се съединят и да образуват мост със структурна формула $-(\text{CH}_2)_p-$, където p е предимно 2 или 3, при условие, че сумата от p и p' е 2 или 3, което резултира в образуването на азотсъдържащ пръстен с 5 или 6 члена. Най-предпочитано сумата от p и p' е 2, което резултира в образуването на 5-членен пръстен.

Най-предпочитано в G^1 , G^2 , G^3 и G^4 , когато две групи R^6 са поотделно алкил и се намират при един и същи N-атом, те могат да се съединят чрез връзка, O, S или NR^3 , при което се образува N-съдържащ хетероцикъл с 5-6 пръстени атоми.

Предимно, когато арилов, хетероарилов или хетероциклилов пръстен е евентуално заместен, този пръстен може да има до 2 заместителя, които са независимо избрани от групата, състояща се от amino, моно-нисш алкил-заместен amino, ди-нисш алкил-заместен amino, нисш алканоиламино, халогено, нисш алкил, халогениран нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси, нисш алкилтио, халогениран нисш алкокси, халогениран нисш алкилтио, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, нитро и циано.

Методът съгласно изобретението се предвижда да се прилага за лечение на VEGF-медирирани състояния, както при хора, така и при други бозайници.

Съединенията могат да се прилагат орално, 45 кожно, парентерално, чрез инжекция, чрез инхалация или спрей или сублингвално, ректално или вагинално в дозирани форми. Понятието прилагане чрез инжекция включва интравенозни, интраартикуларни, интрамускулни, субкутани и 50

парентерални инжекции, както и прилагането на инфузионни техники. Дermalно приложение може да включва топично или трансдермално приложение. Може да има едно или повече съединения заедно с един или повече нетоксични фармацевтично приемливи носители и, ако се желае, други активни компоненти.

Съставите, които са за орално приложение, могат да се приготвят по всеки подходящ метод, известен в областта на производството на фармацевтични състави. Такива състави могат да съдържат едно или повече вещества, избрани от групата, състояща се от разредители, подсладители, ароматизатори, оцветители и консерванти, за да се осигурят приятни препарати.

Таблетките съдържат активния компонент в смес с нетоксични фармацевтично приемливи ексципиенти, които са подходящи за производството на таблетки. Тези ексципиенти могат да бъдат, например, инертни разредители като калциев карбонат, натриев карбонат, лактоза, калциев фосфат или натриев фосфат; гранулиращи или дезинтегриращи средства, например зърнено нишесте или алгинова киселина; и свързващи средства, например магнезиев стеарат, стеаринова киселина или талк. Таблетките могат да бъдат без покритие или с покритие, получено по известни методи, за да се забави дезинтегрирането и адсорбцията в стомашно-чревния тракт и по този начин да се осигури продължително действие за по-дълъг период. Например, може да се използва забавящ материал като глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Тези съединения могат също да се приготвят в твърда, бързо отделяща се форма.

Съставите за орално приложение могат да се дадат също като капсули от твърда желатина, където активното вещество е смесено с инертен твърд разредител, например калциев карбонат, калциев фосфат или каолин, или като капсули от мека желатина, където активното вещество е смесено с вода или масло, например фъстъчено масло, течен парафин или маслиново масло.

Водни суспензии, съдържащи активните вещества в смес с ексципиенти, подходящи за приготвянето на водни суспензии, могат също да се използват. Такива ексципиенти са суспендиращи средства, например натриева карбоксиметилцелулоза, метилцелулоза, хидроксипропил-метилцелулоза, натриев алгинат, поливи-

нилпирилодон, трагаканта и акация; диспергиращи и омокрящи средства могат да бъдат естествени фосфати, например лецитин, или кондензационни продукти на алкиленоксид с мастни киселини, например полиоксиетиленстеарат, или кондензационни продукти на етилен оксид с дълговерижни алифатни алкохоли, например хептадекаетиленоксицетанол, или кондензационни продукти на етиленоксид с частични естери, производни на мастни киселини и хекситол като моноолеат на полиоксиетиленсорбитол, или кондензационни продукти на етиленоксид с частични естери, производни на мастни киселини и хекситол анхидриди, например полиетиленсорбитан моноолеат. Водните суспензии могат също така да съдържат един или повече консерванти, например етилов или n-пропилов p-хидроксibenзоат, един или повече оцветители и един или повече подсладителни като захароза или захарин.

Диспергируеми прахове и гранули, подходящи за получаване на водна суспензия чрез прибавяне на вода осигуряват активния компонент в смес с диспергиращи или омокрящи средства и един или повече консерванти. Примери за подходящи диспергиращи или омокрящи средства са дадените по-горе. Допълнителни ексципиенти, например подсладителни, ароматизатори и оцветители, могат също да присъстват.

Съединенията могат също така да бъдат в неводни течни форми, например маслени суспензии, които могат да се приготвят чрез суспендиране на активните компоненти в растително масло, например арахисово масло, маслинено масло, сусамово масло или фъстъчено масло, или в минерално масло като течен парафин. Маслените суспензии могат да съдържат съгъстител, например пчелен восък, твърд парафин или цетилов алкохол. Подсладителни като тези по-горе и ароматизатори могат да се прибавят, за да осигурят приятни препарати. Тези състави могат да се консервират чрез прибавяне на антиоксидант като аскорбинова киселина.

Фармацевтичните състави на изобретението могат да бъдат под формата на маслено-водни емулсии. Маслената фаза може да бъде растително масло, например маслинено масло или арахисово масло, или минерално масло, например течен парафин или смес от тези. Подходящи емулгатори могат да бъдат естествени смоли, например акация или трагаканта, естествени

фосфати, например соя, лецитин и естери или частични естери, получени от мастни киселини и хекситол анхидриди, например сорбитан моноолеат, и кондензационни продукти на споменатите частични естери с етиленоксид, например полиоксиетилсорбитан моноолеат. Емулсията може също така да съдържа подсладителни и ароматизатори.

Сиропо и тинктури могат да се приготвят с подсладителни, например глицерол, пропиленгликол, сорбитол и захароза. Такива препарати мога също така да съдържат омокотители, консерванти и ароматизатори и оцветители.

Съединенията могат да се прилагат и под формата на супозитории за ректално или вагинално приложение на лекарството. Тези състави могат да се приготвят чрез смесване на лекарството с подходящ не дразнещ ексципиент, който е твърдо вещество при обикновени температури, но е течен при ректалната или вагиналната температура и следователно ще се стопи в ректума или вагината, за да се освободи лекарството. Такива вещества включват кокосово масло и полиетиленгликоли.

Съединения на изобретението могат да се прилагат и трансдермално, като се използват методи, известни на специалиста в областта (виж, например: Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al. WO 1994/004157 3Mar94). Например, разтвор или суспензия на съединение с формула I в подходящ летлив разтворител, евентуално съдържащи средства, повишаващи проникването, може да бъдат комбинирани с допълнителни добавки, известни на специалиста в областта, като матриксни материали и бактерициди. След стерилизиране получената смес може да се формулира по известни методи в дозирани форми. Освен това за лечение с емулгиращи средства и вода разтвор или суспензия на съединение с формула I може да се формулира в лосион или мехлем.

Подходящи разтворители за трансдермални системи са известни на специалиста в областта и включват нисши алкохоли като етанол или изопропилалкохол, нисши кетони като ацетон, нисши естери на карбоксилни киселини като етилацетат, полярни етери като тетраhydroфуран, нисши въглеродороди като хексан, циклохексан или бензен, или халогенирани въглеродороди ка-

то дихлорометан, хлороформ, трихлоротрифлуороетан или трихлорофлуороетан. Подходящи разтворители могат да включват също смеси от един или повече материали, избрани от нисши алкохоли, нисши кетони, нисши естери на карбоксилни киселини, полярни етери, нисши въглеродороди, халогенирани въглеродороди.

Подходящи вещества, повишаващи проникването, за трансдермални системи са известни на специалиста в областта и включват, например, монохидрокси- или полихидроксиалкохоли като етанол, пропиленгликол или бензилалкохол, наситени или ненаситени C_8-C_{18} мастни алкохоли като лаурилалкохол или цетилалкохол, наситени или ненаситени C_8-C_{18} мастни киселини като стеаринова киселина, наситени или ненаситени мастни естери с до 24 въглеродни атоми като метилови, етилови, пропилови, изопропилови, n-бутилови, вторбутилови, изобутилови, трет-бутилови или моноглицеринови естери на оцетна киселина, капронова киселина, лауринова киселина, миристинова киселина, стеаринова киселина или палмитинова киселина, или диестери на наситени или ненаситени дикарбоксилни киселини с общо до 24 въглеродни атоми, като диизопропиладипат, диизобутиладипат, диизопропилсебаат, диизопропилмалеат или диизопропилфумарат. Допълнителни вещества, повишаващи проникването, включват фосфатидилови производни като лецитин или цефалин, терпени, амиди, кетони, уреи и техни производни, и етери като диметилизосорбид и диетиленгликолмоноетиленетер. Подходящи препарати, повишаващи проникването, могат да включват също така смеси на един или повече вещества, избрани от монохидрокси- или полихидроксиалкохоли, наситени или ненаситени C_8-C_{18} мастни алкохоли, наситени или ненаситени C_8-C_{18} мастни киселини, наситени или ненаситени мастни естери с до 24 въглеродни атоми, диестери на наситени или ненаситени дикарбоксилни киселини с 24 въглеродни атоми, фосфатидилови производни, терпени, амиди, кетони, уреи и техни производни, и етери.

Подходящи свързващи вещества за трансдермални системи са известни на специалиста в областта и включват полиакрилати, силикони, полиуретани, блокполимери, стирен-бутадиенови съполимери и natural и синтетични каучуци. Целулозни етери, дериватизирани полиетилени и

силикати могат също да се използват като матриксни компоненти. Допълнителни добавки като вискозни смоли или масла могат да се добавят, за да се увеличи вискозитетът на матрицата.

За всички схеми на приложение, разкрити тук за съединения с формула I, дневната орална доза ще бъде предимно от 0.01 до 200 mg/kg телесно тегло. Дневната доза за инжекционно приложение, включително интравенозни, интрамускулни, субкутанни и парентерални инжекции, и приложение на инфузионни техники ще бъде предимно от 0.01 до 200 mg/kg телесно тегло. Дневната доза за ректална схема на приложение ще бъде предимно от 0.01 до 200 mg/kg телесно тегло. Дневната доза за вагинална схема на приложение ще бъде предимно от 0.01 до 200 mg/kg телесно тегло. Дневната доза за локална схема на приложение ще бъде предимно 0.1 до 200 mg прилагана веднъж до четири пъти дневно. Трансдермалната концентрация ще бъде предимно тази, необходима да поддържа дневна доза от 0.01 до 200 mg/kg. Дневната доза за инхалационна схема на приложение ще бъде предимно от 0.01 до 10 mg/kg телесно тегло.

Специалистът в областта ще прецени, че специфичният метод на приложение ще зависи от различни фактори, които всички се разглеждат рутинно, когато се дават лекарства. Ще се оцени обаче също, че специфичното ниво на доза при всеки отделен пациент ще зависи от различни фактори, включващи, но без да се ограничават от активността на приложеното специфично съединение, възрастта на пациента, телесното тегло на пациента, общото здравословно състояние на пациента, пола на пациента, диетата на пациента, времето на приемане, скорост на отделяне, комбинацията от лекарства и сериозността на състоянието, подлежащо на лечение. Освен това специалистът в областта ще прецени, че оптималният курс на лечение, т.е. схемата на лечение и дневният брой дози от съединение с формула I или негова фармацевтично приемлива сол, давани за определен брой дни, може да се установи от специалиста в областта, като използва традиционни тестове на лечение.

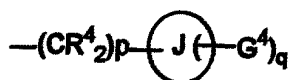
Общи методи на получаване

Съединенията на изобретението могат да

се получават, като се използват известни химични реакции и методи. Въпреки това, следващите общи методи на получаване са представени, за да се подпомогне читателят в синтезирането на KDR инхибитори, като повече подробни специфични примери са представени долу в експерименталната част, описваща работните примери.

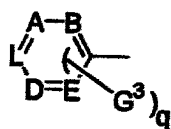
Всички варианти на тези методи са както са описани в общото описание, ако не са специално дефинирани по-долу. Когато една променлива група или заместител с даден символ (т.е. R^3 , R^4 , R^6 , G^1 , G^2 , G^3 или G^4) е използван повече от един път в дадена структурна формула, се разбира, че всяка от тези групи или заместители може да варира независимо в дефиниционната област на този символ. Както е дефинирано по-горе, съединенията на изобретението съдържат пръстенни групи, всяка от които може да има независимо от другите между 0 и 5 заместители G^1 , G^3 или G^4 , които не са дефинирани като H. Трябва да се отбележи обаче, че в общите схеми на методите заместителите G^1 , G^3 или G^4 са използвани като че ли тяхната дефиниция включва H, за да се покаже, къде такива G^1 , G^3 или G^4 заместители могат да съществуват в структурата и за по-лесно изчертаване. Не се предвижда обаче изменение в дефиницията на G^1 , G^3 или G^4 с това нестандартно използване. Така само за целите на схемите на общите методи по-долу G^1 , G^3 или G^4 може да бъде H в допълнение на групите, изложени в дефинициите на G^1 , G^3 или G^4 . Основните съединения съдържат 0 до 5 не-въглеродни групи G^1 , G^3 или G^4 .

В рамките на тези общи методи променливата група M е еквивалентна на групата



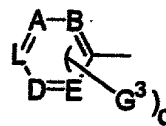
в която всяка променлива група или заместител може независимо да варира в границите, дадени по-горе за този символ.

В рамките на тези общи методи променливата група Q^1 е еквивалентна на групата



в която L е N и всяка друга променлива група или заместител може независимо да варира в границите, дадени по-горе за този символ.

В рамките на тези общи методи променливата група Q^2 е еквивалентна на групата



в която всяка променлива група или заместител може независимо да варира в границите, дадени по-горе за този символ.

Ясно е, че съединения на изобретението с всяка заявена евентуална функционална група не могат да се получат с всеки метод от изброените по-долу. В рамките на всеки метод се използват евентуални заместители, които са стабилни при реакционните условия, или функционалните групи, които могат да участват в реакциите, са в защитена форма, където е необходимо, а отстраняването на такива защитни групи се извършва в подходящи етапи чрез методи, известни на специалиста в областта.

Общ метод A - Съединенията с формула I-A, в която X, M и Q^2 са дефинирани както по-горе, Y е $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{NH}-$, а R^1 и R^2 заедно с въглеродните атоми, към които са свързани, образуват кондензиран 5-членен ароматен хетероцикъл, hal е халоген (Cl, Br, F или I, но предимно Cl, Br или F), се получават удобно съгласно реакционната схема, показана в метод A. Така, хетероцикъл с формула II, в която R е нисш алкил, може да се получи от специалист в областта по съответните публикувани методи, цитирани в таблицата. В случаите на тιοфен-2,3-дикарбоксилна киселина (номер 1 в таблицата) и пиразол-3,4-дикарбоксилна киселина (номер 10 в таблицата), карбоксилните киселини са превърнати в метилови или етилови естери чрез третиране със съответния алкохол и каталитична минерална киселина (типична е сяръната киселина) под обратен хладник. Диестерът с формула II се третира с хидрозин хидрат, за да се получи междинното съединение III (за специфични реакционни условия виж Robba, M.; Le Guen, Y. Bull. Soc. Chem. Fr., 1970 12 4317). Съединение III се третира с халогениращо средство като фосфорен оксихлорид, фос-

форен оксидбромид, фосфорен пентабромид или фосфорен пентахлорид, за да се получи дихалогенното междинно съединение IV. Дихлорните и дибромните междинни съединения могат да се превърнат в дифлуорното междинно съединение (ако се желае) чрез реакция с флуороводород. Чрез използване на йодни реактиви като калиев йодид или тетрабутиламониев йодид в следващите етапи, йодното междинно съединение се образува в реакционната смес, без да се изолира като чисто съединение. Дихалогенното междинно съединение IV се третира с нуклеофилен реактив с формула V в кипящ алкохол под обратен хладник или друг подходящ разтворител като тетра-10 хидрофуран (THF), диметоксиетан (DME), диметилформамид (DMF), диметилсулфоксид (DMSO) или друг подобен, за да се получи междинното съединение с формула VI. Такива кондензации могат да се направят в стопилка без раз-20 творител и могат да се катализират чрез киселини като HCl или бази като триетиламин или 1,8-

диазобицикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU). Съединението с формула VI взаимодейства със съединения с формула VII в подходящ непротонен разтворител като DMSO, DMF или без разтворител, често с базичен катализатор като DBU или CsCO₃, или коронен етер като 18-коро-6 при температури обикновено между стайна температура и температура на кипене под обратен хладник, при което се получава съединение на изобретението с формула I-A. Ясно е, че природата на изходните вещества ще диктува избора подходящи разтворители, катализатор (ако се използва) и температура от страна на специалиста в областта. Междинни съединения с формула V и VII са често пъти търговски продукти или лесно се получават чрез методи, добре известни на специалиста в областта. Например виж Martin, I., et al. Acta. Chem. Scand.. 1995 49 230 за получаването на VII, в което Y е -CH₂-O- и Q² е 4-пиридил заместен с 2-аминокарбонилна група (2-CONH₂).

Метод А

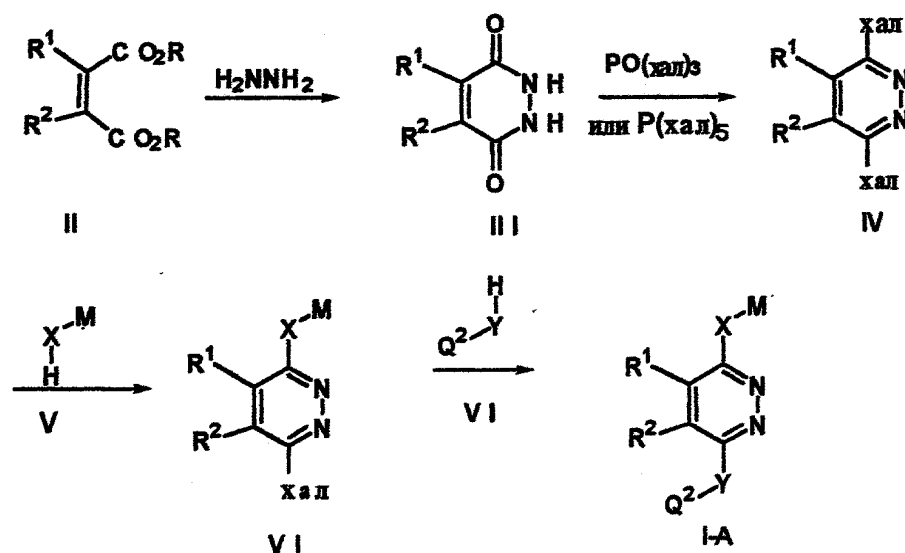
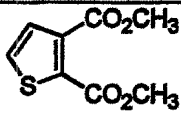
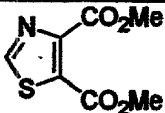
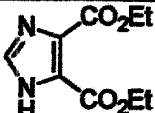
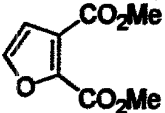
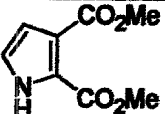
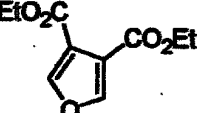
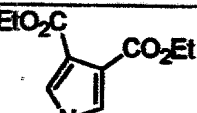
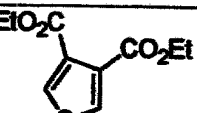
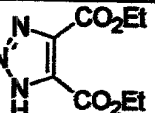
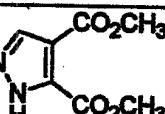


Таблица с цитати за получаване на изходно вещество II

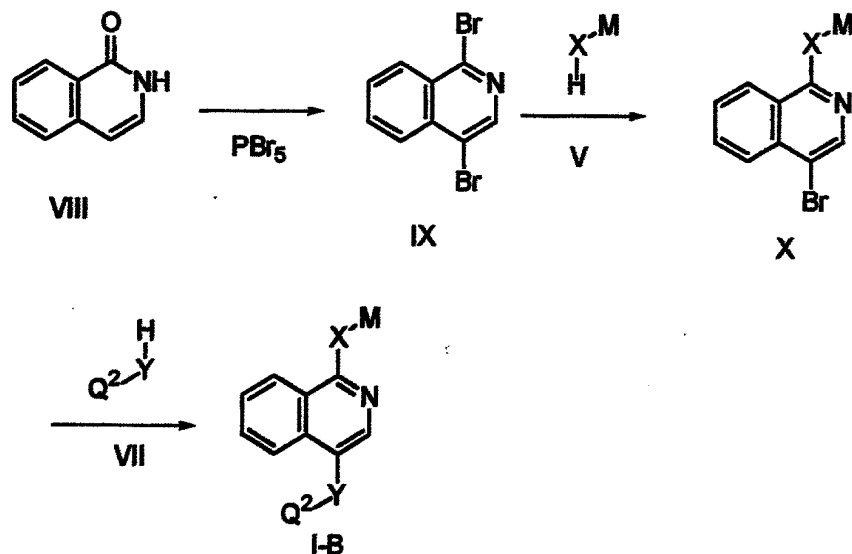
	За дикиселина: Heffner, R.; Joullie, M. <i>Synth. Commun.</i> 1991 21(8&9) 1055. Дикрбоксилната киселина може да се превърне в диметиллов естер чрез загряване под обратен хладник в метанол със сярна киселина като катализатор.
	Erlenmeyer, H.; von Meyenburg, H. <i>Helv. Chim. Acta.</i> 1937 20 204.
	Може да се получи от търговската мрежа
	Bickel, H.; Schmid, H., <i>Helv. Chim. Acta.</i> 1953 36 664.
	Nicolaus, Mangoni. <i>Gazz. Chim. Ital.</i> 1956 86 757.
	Alder, Rickert. <i>Chem. Ber.</i> 1937 70 1354.
	Nicolaus, Mangoni. <i>Gazz. Chim. Ital.</i> 1956 86 757.
	Sice, J. <i>J. Org. Chem.</i> 1954 19 70.
	Tanaka, Y. <i>Tetrahedron</i> . 1973 29 3271.
	Дикарбоксилна киселина: Туурало, N.; Semenyuk, T.; Kolbasina, O. <i>Russ. J. Phys. Chem.</i> 1992 66 463.

	Дикрбоксилната киселина може да се превърне в диметилов естер чрез загряване под обратен хладник в метанол със сярна киселина като катализатор. Алтернативно диестерът се получава чрез реакция на диметилацетилендикрбоксилат с диазометан.
--	---

Общ метод В - Съединенията с формула I-B, в която М, X и Q² са дефинирани както по-горе, а Y е -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, -O-, -S- или -NH-, се получават удобно както е показано в метод В. Съгласно метод, описан в литературата (Tomisawa и Wang, Chem. Pharm. Bull., 21, 1973, 2607, 2612), изокарбостирил VIII реагира с PBr₅ в стопилка, при което се получава 1,4-дибромоизохинолин IX. Междинно съединение IX се третира с нуклеофилен реактив с формула V в кипещ алкохол под обратен хладник, при което се получава междинно съединение с формула X. Такива кондензации могат да се проведат

също в стопилка без разтворител и могат да се катализират чрез киселини като HCl или бази като триетиламин или 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU). Съединението с формула X взаимодейства със съединения с формула VII в подходящ апротонен разтворител като DMSO, DMF или без разтворител, често пъти с базичен катализатор като DBU или CsCO₃ при повишени температури, при което се получава съединение съгласно изобретението с формула I-B. Методът е най-полезен, когато Y е -CH₂-S- или -S-.

Метод В



Общ метод С - Съединенията с формула I-C, в която М, X, R¹, R², m и Q² са дефинирани както по-горе, се получават удобно съгласно реакционната схема, както е показана в метод С. При този метод m е предимно 0, а R¹ и R² заедно с въглеродните атоми, към които са свързани, образуват кондензиран бензен или кондензиран 5-членен ароматен хетероцикл. Изходното вещество XI е или търговски продукт или се получава от специалиста в областта, както е показано в таблицата с цитатите по-долу. Изходното вещество XI реагира с уреа или амониак, обикновено

при повишени температура и налягане (в случая на амониак), при което се получава имид XII. Имидът взаимодейства с алдехид XIII в оцетна киселина и пиперидин под обратен хладник, като се получава междинно съединение XIV. Реакцията на XIV с натриев борохидрид в метанол или други подходящи разтворители съгласно общия метод, описан от I. W. Elliott и Y. Takekoshi (J. Heterocyclic Chem. 1976 13, 597) дава междинно съединение XV. Третирането на XV с подходящо халогениращо средство като POCl₃, POBr₃, PCl₅, PBr₅ или тиеонилхлорид

дава халогенно междинно съединение XVI, което взаимодейства с нуклеофилен реактив с формула V в кипящ алкохол под обратен хладник, при което се получава съединение съгласно изобретението с формула I-C. Такива кондензации могат да се направят и в стопилка без разтворител и могат да се катализират с киселини като HCl или основи като триетиламин или 1,8-диазаби-

цикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU). Алтернативно, реактивът V може да кондензира с междинно съединение XV, като двете съединения се загряват с P_2O_5 в стопилка, при което се получава съединение съгласно изобретението с формула I-C. Последният метод е особено ефективен, когато X е amino свързваща група.

Метод C

Метод C

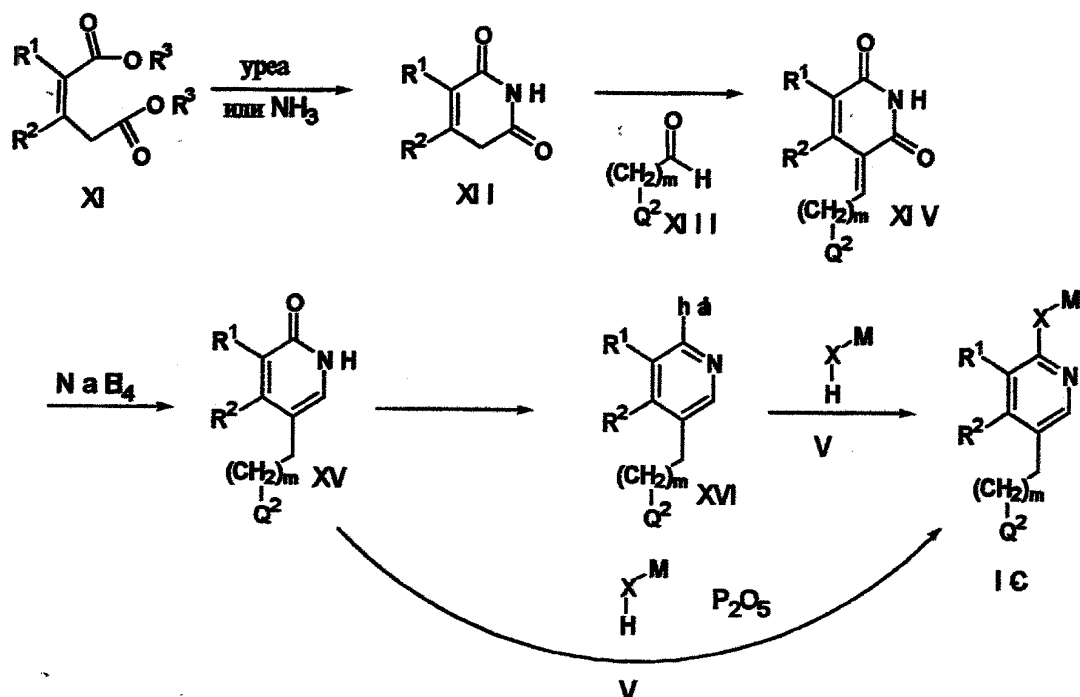
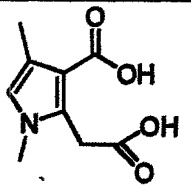
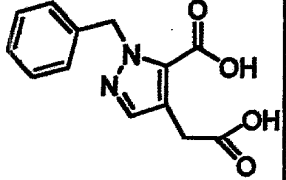
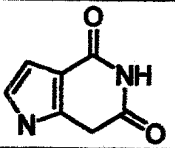
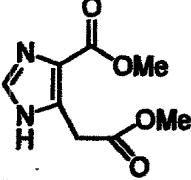
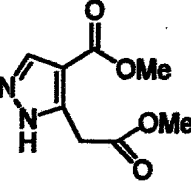
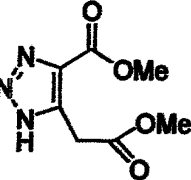


Таблица с цитати за получаване на изходни вещества

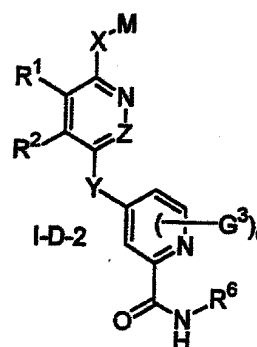
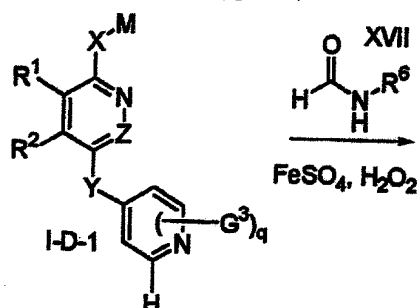
	търговски продукт
	търговски продукт
	D.E. Ames и O. Ribeiro, <i>J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1</i> 1975, 1390.

	J.R. Carson и S. Wong, <i>J. Med. Chem.</i> 1973, 16, 172.
	K. Yasuyuki, et al., <i>J. Org. Chem.</i> 1986, 51, 4150.
	Schneller, et al., <i>J. Med. Chem.</i> 1978, 21, 990.
	R.K. Robins et al., <i>J. Org. Chem.</i> 1963, 28, 3041.
	P. Gupta, et al., <i>J. Heterocycl. Chem.</i> 1986, 23, 59.
	R. B. Meyer, et al., <i>J. Heterocycl. Chem.</i> 1980 17, 159.

Общ метод D - Съединения с формула I-D-1, в която R^1 , R^2 , R^6 , M, X, Y, G^3 и Z са дефинирани както по-горе, а q е 0 или 1, се получават удобно чрез реакционна схема, както е показана в метод D. Така пиридинзаместени пиридазини или пиридины (I-D-1) се превръщат в заместени 2-аминокарбонилпиридины с формула (I-D-2) чрез използване на формамиди (XVII) в присъствие на водороден пероксид и железни соли съгласно метода, описан в литературата (Minisci et

al., Tetrahedron, 1985, 41, 4157). Този метод работи най-добре, когато R^1 и R^2 заедно съставляват кондензиран ароматен хетероцикъл или кондензиран ароматен карбоцикъл. В случаите, когато Z е CH, а R^1 и R^2 не образуват кондензиран ароматен цикъл, може да се образува изомерен страничен продукт, където Z е CCONHR⁶ и, ако се образува, се отстранява от желанния продукт чрез хроматография.

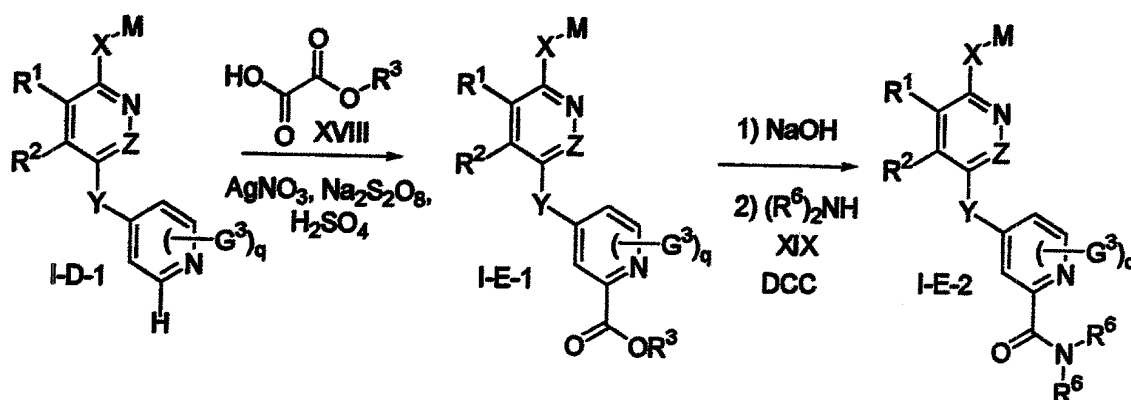
Метод D



Общ метод Е - Съединенията с формули I-E-1 и I-E-2, в които R^1 , R^2 , R^6 , M , X , Y , G^3 и Z са дефинирани както по-горе, q е 0 или 1, а R^3 е нисш алкил, се получават удобно чрез реакционна схема, както е показана в метод Е. Така пиридинзаместени пиридазини или пиридины (I-D-1) се превръщат в заместени 2-алкоксикарбонилпиридины с формула (I-E-1) чрез използване на моноалкоксалати (XVIII) в присъствие на $S_2O_8^{2-}$, киселина и каталитични количества на $AgNO_3$, съгласно метода, описан в литературата (Corra, F. et al., Tetrahedron Letters, 1992, 33 (21), 3057). Съединения с формула I-E-1, в която R^3 е H, се получават след това чрез хидролиза на естера с помощта на база като натриев хидроксид в метанол/вода. Съединения с фор-

мула I-E-2, в която R^6 -групите са независимо дефинирани както по-горе, но включващи особено тези съединения, в които никое R^6 е H, се получават удобно от киселината (I-E-1, $R^3 = H$) чрез третиране с амин XIX в присъствие на свързващ агент като DCC (дициклохексилкарбодиимид). Този метод работи най-добре, когато R^1 и R^2 заедно съставляват кондензиран ароматен хетероцикъл или кондензиран ароматен карбоцикъл. В случаите, когато Z е CH и R^1 и R^2 не образуват кондензиран ароматен цикъл, може да се образува изомерен страничен продукт, в който Z е CCO_2R^3 в първия етап и, ако се образува, се отстранява от желания продукт чрез хроматография.

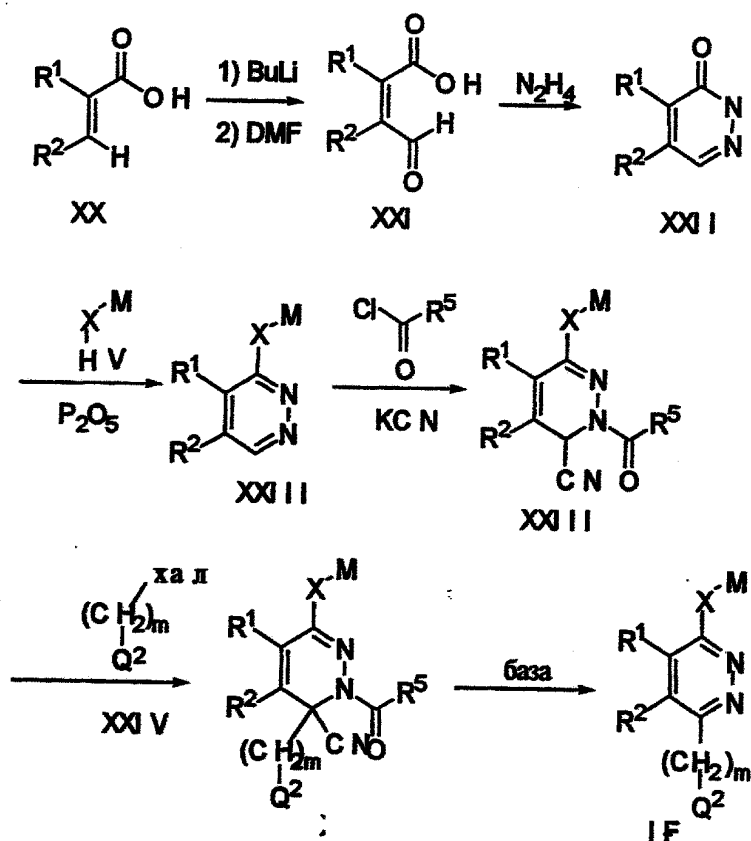
Метод Е



Общ метод F - Съединенията с формула I-F, в която M , Q^2 и X са дефинирани както по-горе, m е цяло число 1-5, а R^1 и R^2 заедно с въглеродните атоми, към които са свързани, образуват кондензиран 5-членен пръстен ароматен хетероцикъл, могат да се получат чрез реакционна схема, както е показана в метод F. Лесно получаваното изходно вещество XX - хетероциклилкарбоксилна киселина, взаимодейства с бутиллитий, последван от диметилформамид, при което се получава алдехидът с формула XXI. Реакцията на XXI с хидразин дава пиридазинон XXII. Третирането на XXII с подходящо халогенизиращо средство като $POCl_3$, $POBr_3$, PCl_5 , PBr_5 или тионилхлорид дава халогенно междинно съединение, което взаимодейства с нуклеофилен реагент с формула V в кипящ алкохол под обратен хладник, при което се получава меж-

динното съединение с формула XXIII. Такива кондензации могат да се проведат и в стопилка без разтворител и могат да се катализират чрез киселини като HCl или бази като триетиламин или 1,8-дiazобисцикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU). Алтернативно реагент V може да кондензира с междинно съединение XXII чрез загряване на двата компонента с P_2O_5 в стопилка, при което се получава XXII. Последният метод е особено ефективен, когато X е свързваща аминогрупа. Образоването и алкилирането на Reissert съединението XXIII с халогенид XXIV се извършва, както е описано от общия метод на F. D. Popp, Heterocycles, 1980, 14, 1033, при което се получава междинното съединение с формула XXV. Третирането на XXV след това с база дава съединението на изобретението I-F.

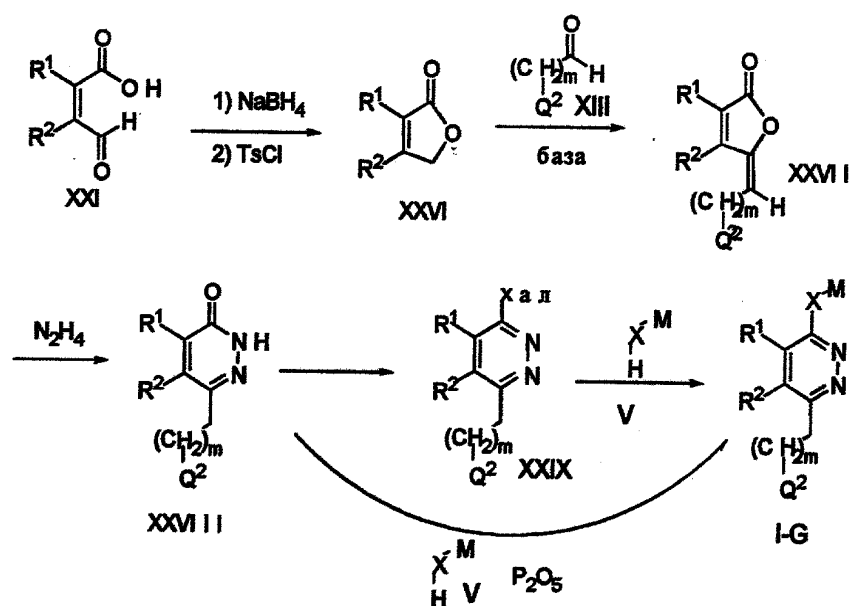
Метод F



Общ метод G - Съединенията с формула I-G, в която M, Q^2 и X са дефинирани както по-горе, m е цяло число 1-4, а R^1 и R^2 заедно с въглеродните атоми, към които са свързани, образуват кондензиран 5-членен пръстенен ароматен хетероцикл, могат да се получат по реакционна схема, както е показана в метод G. Алдехидът XXI от метод F може да се редуцира с натриев борохидрид, при което се получава хидроксикиселина, която се лактонизира по методи, добре известни на специалиста в областта, като този с толуенсулфонилхлорид, при което се получава лактон XXVI. Реакцията на кондензация на меж-

динно съединение XXVI с алдехид XIII в присъствие на база като натриев метоксид, обикновено в разтворител като метанол под обратен хладник дава междинно съединение с формула XXVII. Взаимодействието на XXVII с хидразин или предимно с хидразин хидрат при температура от 100-150°C води до междинно съединение с формула XXVIII. Превръщането на междинно съединение XXVIII в съединение на изобретението с формула I-G се извършва по методи, както са описани в метод C, като се използва XXVIII вместо XV.

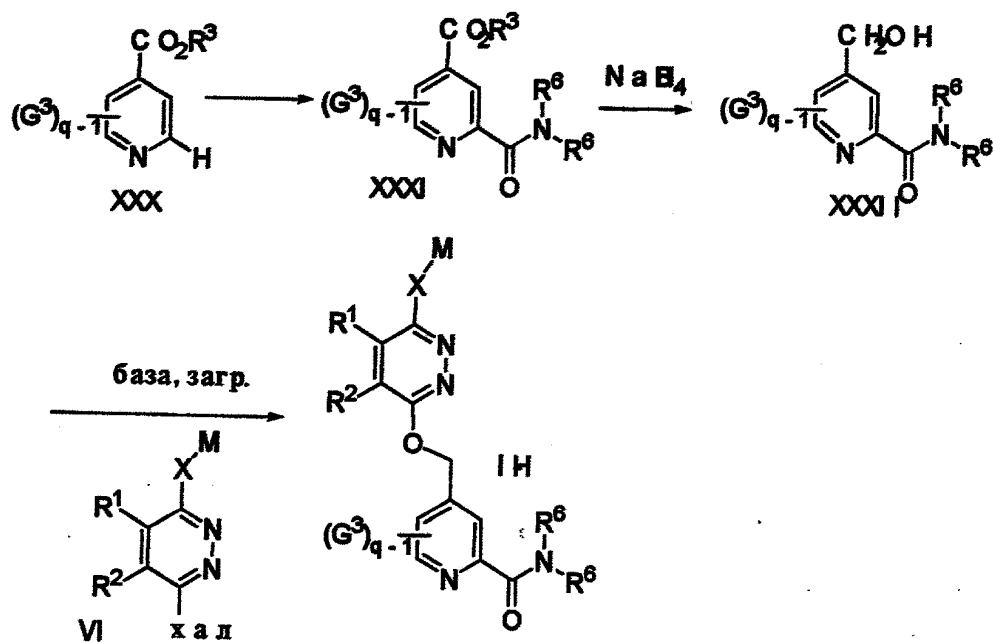
Метод G



Общ метод H - Съединенията с формули I-H, в която R^1 , R^2 , M, X, R^6 , q и G^3 са дефинирани както по-горе, се получават удобно по реакционна схема, както е показана в метод H. Таки методите, описани в Martin, I.; Anvelt, J.; Vares, L.; Kuehn, I.; Claesson, A. Acta Chem. Scand. 1995, 49, 230-232 или тези от методите D или E по-горе, като I-D-1 се замести с лесно получавания пиридин-4-карбоксилен естер XXX, са използвани, за да се превърне XXX в XXXI.

След това се извършва редукцията на естера, както е описано от Martin, et al. по-горе, с мек редуктор като NaBH_4 , така че амидният заместител остава непроменен, при което се получава алкохолът XXXII. След това алкохолът се загрява с база като DBU или CsCO_4 с халогенопиридазин VI от метод A при безводни условия, при което се получава съединението от изобретението с формула I-H.

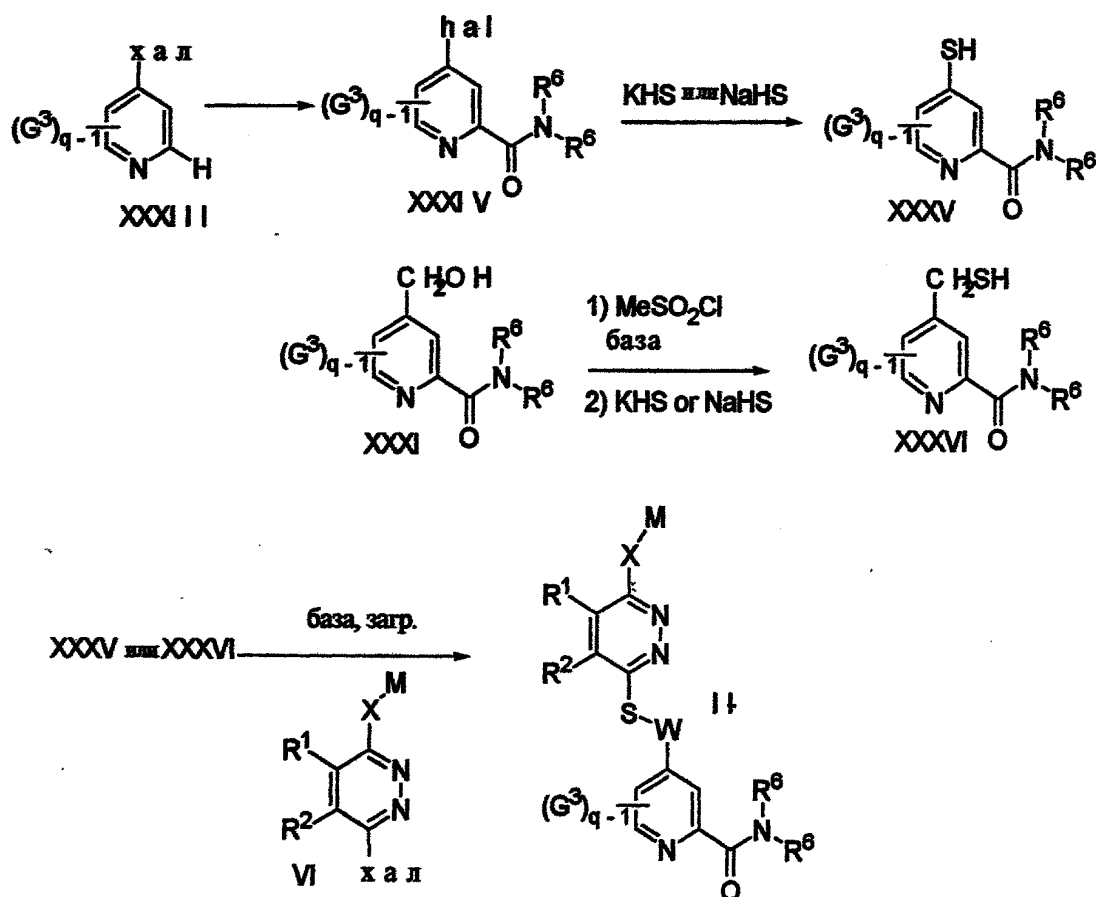
Метод H



Общ метод I - Съединения на изобретението с формула I-I, в която R^1 , R^2 , M, X, R^6 , q и G^3 са дефинирани както по-горе, а W е връзка или $-CH_2-$, се получават удобно по реакционна схема, както е показана в метод I. Методът е особено 5
полезен, когато q е 1 и XXXIII е 4-хлоропиридин. Алтернативно в процеса могат да се използват други 4-халогенопиридини като 4-флуоропиридин или 4-бромопиридин. Така лесно получаеми 4-халогенопиридини XXXIII се превръщат в 10
междинни съединения с формула XXXIV, като се използват общите процедури на методи D или E по-горе, чрез заместване на I-D-1 с 4-халогенопиридини. Реакцията на XXXIV или с калиев или с натриев хидрогенсулфид, дава ти- 15

ол с формула XXXV. Алтернативно, алкохолната функционална група на междинно съединение XXXII от метод H се превръща в отцепваща се група чрез взаимодействие с метансулфонилхлорид и подходяща база като триетиламин на студено, така че образуването на полимер е сведено до минимум и полученото междинно съединение реагира или с калиев, или с натриев хидрогенсулфид, при което се получава тиол с формула XXXVI. Тиол с формула XXXV или XXXVI реагира с междинно съединение VI от метод A и подходяща база като диизопропилетиламин или $CsCO_4$ в DMF или друг подходящ безводен разтворител или в отсъствие на разтворител, при което се получава I-D-9.

Метод I



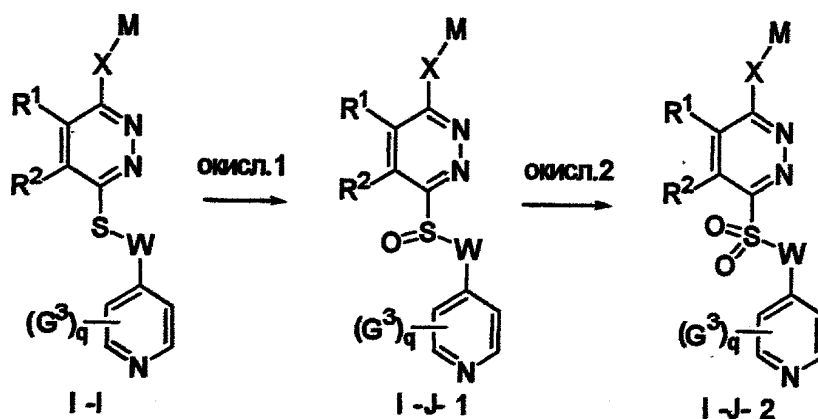
Общ метод J - Съединения на изобретението като тези с формула I-J-1 или I-J-2, в които R^1 , R^2 , M, X, W и G^3 са дефинирани както по-горе и притежаващи сулфоксидна или сулфонова група в структурата си, се получават удобно по реакционна схема, както е показана в метод J. Съединения на това изобретение, които съдържат тиоетерна група или като част на заместител G^1 , G^3 или G^4 или като част на Y, както е показана 45

но в представителната структурна формула I-I от метод I, могат да бъдат превърнати в съединения на изобретението със сулфоксидна група като I-J-1 чрез третиране с един еквивалент т-хлоропербензоена киселина в метилхлорид или хлороформ (MCPBA, Synth. Commun., 26, 10, 1913-1920, 1996) или чрез третиране с натриев перйодат в метанол/вода при температура между 0°C и стайна температура (J. Org. Chem., 50

58, 25, 6996-7000, 1993). Очакваните странични продукти съставляващи смес от различни N-оксиди и сулфона I-J-2 могат да бъдат отстранени чрез хроматография. Сулфонът I-J-2 се получава, като се използва допълнителен еквивалент МСРВА или предимно като се използва калиев перманганат в оцетна киселина/вода (Eur. J. Med. Chem. Ther., 21, 1, 5-8, 1986), или като се използва водороден пероксид в оцетна киселина

(Chem. Heterocycl. Compd., 15, 1085-1088, 1979). В случаите, когато нежеланите N-оксиди стават значително количество, Те могат да се превърнат обратно в желаните сулфоксиди или сулфони чрез хидриране в етанол/оцетна киселина с катализатор паладий върху въглен (Yakugaku Zasshi, 69, 545-548, 1949, Chem. Abstr. 1950, 4474).

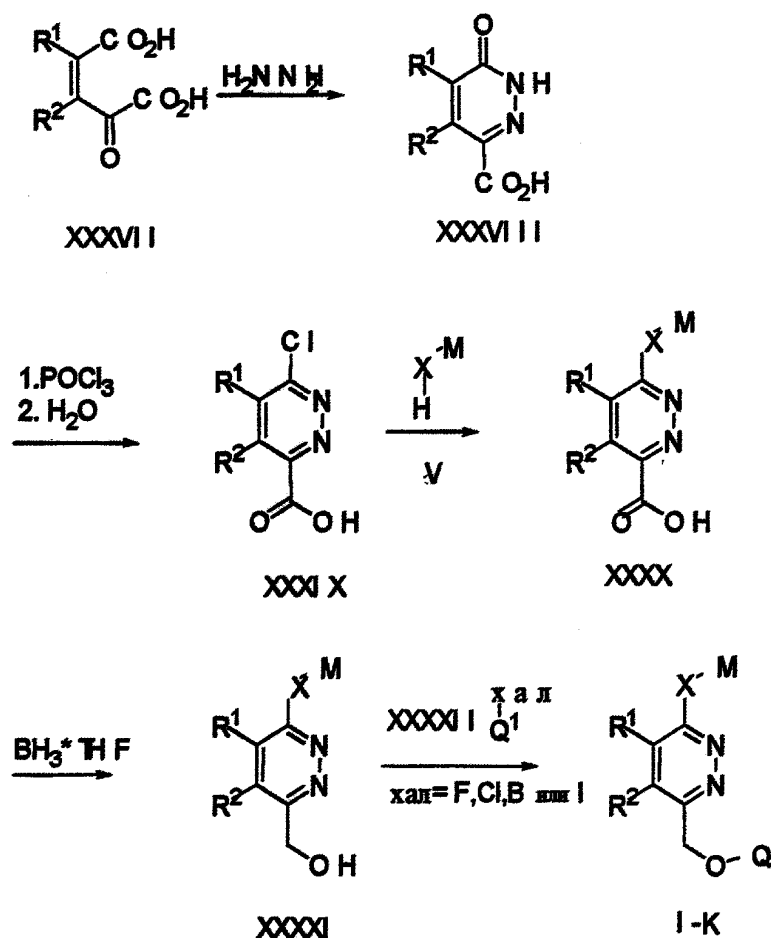
Метод J



Общ метод К - Съединения на изобретението с формула I-K, в която R^1 , R^2 , M, X и Q¹ са дефинирани както по-горе, се получават удобно по реакционната схема, както е показана в метод К. Специалистът в областта може да получи изходните вещества с формула XXXVII по методи, известни в литературата. Например XXXVII, където R^1 и R^2 заедно с въглеродните атоми, към които са свързани, образуват 2,3-заместен тиофен, фуран, пирол, циклопентадиенил, оксазол или тиазол, се получават, като се използва общият химичен метод, даден в J. Org. Chem., 1981, 46, 211 и първоначално образуваният трет-бутилов естер се хидролизира с трифлуорооцетна киселина. Пиразоловото изходно вещество може да се получи чрез реакция на 2-оксо-3-пентин-1,5-дио̀ва киселина (J. Chem. Phys. 1974, 60, 1597) с диазометан. Изходните вещества, където R^1 и R^2 заедно с въглеродните атоми, към които са свързани, образуват фенил, се получават по методите на Sumnerman-Craig et al., Aust. J. Chem. 1956, 9, 222, 225. Съединения с формула XXXVII, в които R^1 и R^2 са нисш алкил, се получават удобно съгласно методите, дадени в патент СН 482415 (Chem. Abstr. 120261u, 1970). След това суровинната дикисе-

лина с формула XXXVII се третира с хидразин, при което се получава пиридазинон XXXVIII (за специфични реакционни условия виж Vaughn, W. R.; Baird, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1946 68 1314). Пиридазинон XXXVIII се третира с хлориращ реактив като фосфорен оксихлорид, при което се получава междинното дихлоросъединение, което се хидролизира при водна обработка и дава хлоропиридазин XXXIX. Хлорокиселината XXXIX се третира с нуклеофилен реагент с формула V в присъствието на база като натриев хидрид разтворител като DMF или в отсъствие на разтворител. Получената киселина XXXX се редуцира с редуктор като $BH_3.THF$ съгласно метода на Tilley, J. W.; Coffen D. L. Schaer, B. H.; Lind, J. J. Org. Chem. 1987 52 2469. Полученият алкохол XXXXI реагира с база и евентуално заместен 4-халогенопиридил, евентуално заместен 4-халогено-пиримидил или евентуално заместен 4-халогенопиридазил (XXXXII), при което се получава съединение на изобретението с формула I-K (за специфични реакционни условия виж Barlow, J. J.; Block, M. H.; Hudson, J. A.; Leach, A.; Longridge, J. L.; Main, B. g.; Nicholson, S. J. Org. Chem. 1992 57 5158).

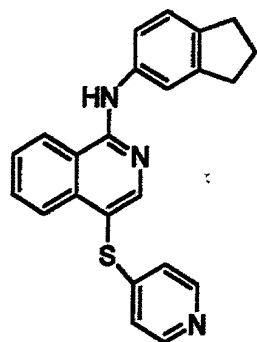
Метод К



Общ метод L - Съединения на изобрете-
 нието с формула I-L, в която R^1 , R^2 , M, X и Q^1
 са дефинирани както по-горе, се получават удоб-
 но по реакционна схема, както е показана в ме-
 тод L. Така алкохол с формула XXXXI от метод
 К реагира с метансулфонилхлорид в присъст-
 вие на подходяща база и след това с калиев
 или натриев хидрогенсулфид, при което се по-
 лучава тиол XXXXIII. Тиолът реагира с 4-ха-
 логенопиридин XXXXII от метод К в присъст-
 вие на подходяща база като триетиламин, при
 което се получава съединение на изобретението

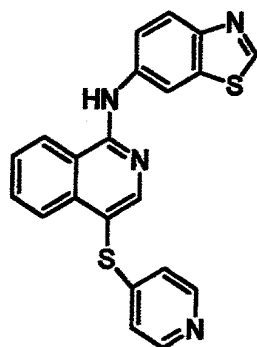
I-K. Алтернативно, XXXXI се превръща в ха-
 логенно междинно съединение с формула
 XXXXIV по методи, добре известни на специ-
 алиста в областта, и халогенидът реагира с тиол
 XXXXV, при което се получава I-K. Междинно
 съединение XXXXIV може също така да се пре-
 върне в междинно съединение XXXXIII чрез
 обработка с KHS или NaHS. Реактивите XXXXV
 или са търговски продукти като 4-меркаптопи-
 ридин или могат да се получат от специалиста в
 областта по метод I по-горе.

Пример 2. Получаване на 1-(индан-5-иламино)-4-(4-пиридилтио)изохинолин



Методът за получаване на пример 1 се използва да се получи съединението от заглавието чрез заместване на 4-хлороанилин с 5-аминоиндан в етап 2. Т.т. 100-103°C, TLC R_f 0.40 (40% етилацетат в хексан).

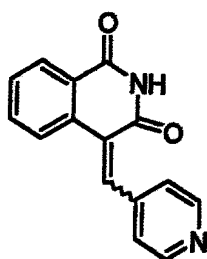
Пример 3. Получаване на 1-(бензотиазол-6-иламино)-4-(4-пиридилтио)изохинолин



Методът за получаване на пример 1 се използва за получаване на съединението от заглавието чрез заместване на 4-хлороанилин с 6-аминобензотиазол в етап 2.

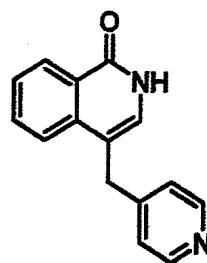
TLC R_f 0.36 (5% метанол/метилехлорид); MS=387

Пример 4. Получаване на 1-(4-хлорофениламино)-4-(4-пиридилметил)изохинолин

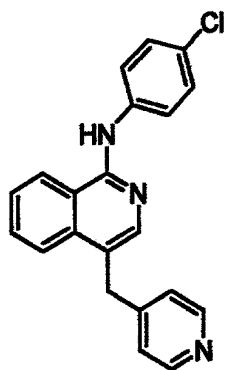


Етап 1: Смес на хомофталимид (770 mg, 4.78 mmol), 4-пиридинкарбоксалдехид (0.469 ml, 4.78 mmol) и пиперидин (0.5 ml) в оцетна киселина (25 ml) се загрява под обратен хладник в продължение на 1 h. Полученият разтвор се охлажда до стайна температура. Твърдият продукт се отделя чрез филтруване, промива се с вода (4x10 ml) и се суши под вакуум, при което се получават 920 mg (3.67 mmol, 77 % добив) от смес на Z- и E-изомери на горното съединение. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) комплексни протонни сигнали в ароматната област поради съществуването и на двата E- и Z-изомера.

MS ES 251 (M+H) $^+$, 252 (M+2H) $^+$.

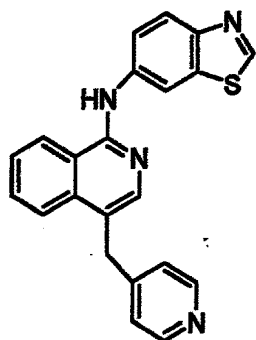


Етап 2: Към суспензия на изходното вещество (1.70 g, 6.8 mmol) в метанол (250 ml) при 0°C се прибавя бавно натриев борохидрид (3.0 g, 79 mmol). Сместа се оставя да се затопли до стайна температура и бъркането продължава 1 h. Реакцията се гаси с вода (10 ml) и се бърка 10 min. Получената смес се концентрира, за да се отстрани разтворителят. Към остатъка се прибавя вода с лед (100 ml), и с 2N разтвор на HCl се наглася pH = 2. Бърка се 10 min, прибавя се 2 N NaOH, докато pH на разтвора стане около 11. Полученият разтвор се екстрахира с CH_2Cl_2 (4 x 100 ml). Обединените органични фази се сушат над MgSO_4 и се концентрират. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография (1:10 v/v метанол-дихлорометан), при което се получават 400 mg от съединението от заглавието като твърдо вещество (1.70 mmol, добив 25 %). $^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4) 8.33 до 8.39 (m, 4H), 7.50 до 7.68 (m, 3H), 7.30-7.31 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.15 (s, 2H); MS ES 237 (M+H) $^+$, 238 (M+2H) $^+$; TLC (1:10 v/v метанол-дихлорометан) R_f = 0.40.



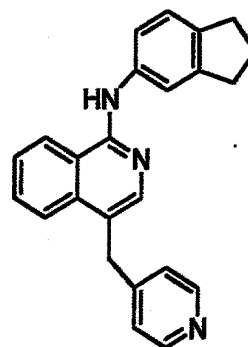
Етап 3: Смес на 4-хлороанилин (178 mg, 1.40 mmol), фосфорен пентоксид (396 mg, 1.40 mmol) и триетиламин хидрохлорид (193 mg, 1.40 mmol) се загрява и бърка под аргон при 200°C в продължение на 1.5 h или докато се получи хомогенна стопилка. Към стопилката се прибавя изходното вещество (82 mg, 0.35 mmol). Реакционната смес се бърка при 200°C в продължение на 2 h. Получената твърда черна маса се охлажда до 100°C. Прибавят се метанол (5 ml) и вода (10 ml) и реакционната смес се обработва с ултразвук, докато черната маса стане разтворима. Прибавя се дихлорометан (40 ml) и концентриран разтвор на амоняк (~2 ml), за да се нагласи сместа на pH = 10. Органичната фаза се отделя, а водната фаза се екстрахира с дихлорометан (3 x 20 ml). Обединените органични фази се сушат над MgSO₄, филтруват се и се концентрират. След пречистване с препаративна TLC плака (1:10 v/v метанол-дихлорометан) се получават 26 mg (0.08 mmol, 22% добив) от съединението от заглавието като жълто твърдо вещество. ¹H-NMR (MeOH-d₄) 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.55 до 7.77 (m, 5H), 7.27 до 7.33 (m, 4H), 4.31 (s, 2H); MS ES 346 (M+H)⁺; TLC (1:10 v/v метанол-дихлорометан) R_f = 0.45.

Пример 5. Получаване на 1-(бензотиазол-6-иламино)-4-(4-пиридилметил)-изохинолин



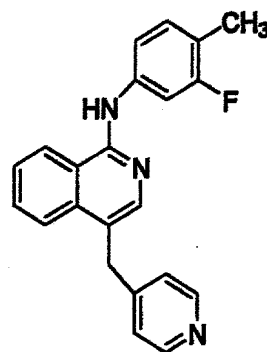
Методът за получаване на пример 4 се използва за получаване на съединението от заглавието чрез заместване на 4-хлороанилин с 6-аминобензотиазол в етап 3. ¹H-NMR (MeOH-d₄) 9.08 (s, 1H), 8.37 до 8.59 (m, 4H), 7.79 до 8.01 (m, 2H), 7.60 до 7.78 (m, 4H), 7.30 (d, 2H), 4.34 (s, 2H); MS ES 369 (M+H)⁺; TLC (1:4 v/v хексан-етилацетат) R_f = 0.20.

Пример 6. Получаване на 1-(индан-5-иламино)-4-(4-пиридил-метил)-изохинолин



Методът за получаване на пример 4 се използва за получаване на съединението от заглавието чрез заместване на 4-хлороанилин с 5-аминоиндан в етап 3. ¹H-NMR (MeOH-d₄) 8.35 (m, 3H), 7.46 до 7.77 (m, 5H), 7.15 до 7.27 (t, 4H), 4.26 (s, 2H), 2.87 до 2.90 (m, 4H), 2.05 до 2.10 (m, 2H); MS ES 352 (M+H)⁺; TLC (1:4 v/v хексан-етилацетат) R_f = 0.25.

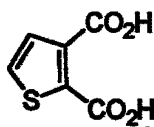
Пример 7. Получаване на 1-(3-флуор-4-метилфениламино)-4-(4-пиридилметил)-изохинолин



Методът за получаване на пример 4 се използва за получаване на съединението от заглавието чрез заместване на 4-хлороанилин с 3-флуоро-4-метиланилин в етап 3. ¹H-NMR (MeOH-d₄) 8.34 (d, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.54 до 7.69 (m,

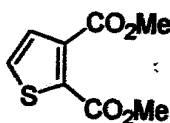
4H), 7.10 до 7.31 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS ES 344 (M+2H)⁺; TLC (1:4 v/v хексан-етилацетат) R_f = 0.20.

Пример 8. Получаване на 4-(4-хлорофенил-амино)-7-(4-пиридилметокси)тиено-[2,3-d]пири- 5 дазин



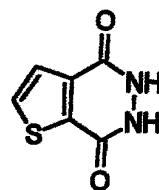
Етап 1: Суха, 2 l, 3-гърлена, облодънна кол- 15 ба се съоръжава с механична бъркалка и фуния. В колбата под аргон се поставя 2-тиофенкарбок- силна киселина (25 g, 195 mmol) в безводен THF (500 ml). Сместа се охлажда до -78°C с баня от 10 сух лед и изопропанол и се бърка 30 min. Прибавя се на капки n-бутиллитий в хексан (2.5 M, 172 ml) в продължение на 30 min. Реакционната смес се съхранява при -78°C и разбъркване още 1 h, след 20 това се поставя под атмосфера на сух въглерод- ден диоксид. С прибавянето на въглеродния ди- оксид реакционната смес се стъстява. Реакцион- ната смес се оставя при -78°C още 1 h преди да се затопли до -10°C. Реакционната смес се гаси 25 с 2 N HCl (213 ml) и се оставя да стигне стайна температура. Фазите се разделят и водната фаза се екстрахира с EtOAc (3 x 200 ml). Органичните фази се обединяват, сушат се (Na₂SO₄) и се кон- 30 центрират на ротационен изпарител. Кафявото твърдо вещество кристализира от горещ изоп- пропанол и се суши през нощта под вакуум. Получава се желаната тиюфен-2,3-дикарбоксил- на киселина (27.3 g, 159 mmol; 82% добив); ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.69 (d, J = 1.5, 1), 7.38 (d, J = 4.8, 1); ES MS (M+H)⁺ = 173; TLC (хлороформ- 35 MeOH-вода, 6:4:1); R_f = 0.74.

Етап 1A: Алтернативно, вместо 2-тиофен- карбоксилна киселина се използва 3-тиофенкар- 40 боксилна киселина в етап, за да се получи съ- щият продукт.

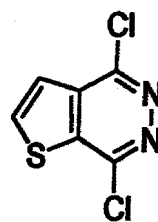


Етап 2: Еднолитрова, облодънна колба се 50 снабдява с бъркалка и обратен хладник. В кол- бата се поставя продуктът от етап 1 (62 g, 360 mmol) в MeOH (500 ml) с каталитично количест-

во на H₂SO₄ (~5 ml). Реакционната смес се заг- 5 рява до кипене и се бърка 24 h. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се кон- центрира на ротационен изпарител. Кафявата смес се пречиства чрез хроматография върху силикагел (хексан-EtOAc 80:20 градиент до 60:40). Получава се желаният диметилтиофен- 2,3-дикарбоксилат (21.2 g, 106 mmol; 31% добив); ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.93 (d, J = 4.8, 1), 7.35 (d, J = 4.8, 1), 3.8 (d, J = 1, 6); ES MS (M+H)⁺ = 201; TLC (хексан-EtOAc, 70:30); R_f = 0.48.

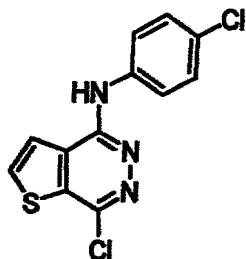


Етап 3: Облодънна колба с обем 250 ml се снабдява с бъркалка и обратен хладник. В колбата се поставя продуктът от етап 2 (16 g, 80 mmol), хидразин хидрат (6.6 ml, 213 mmol) и EtOH (77 ml) и се загрява в продължение на 2.5 h. Реакционната смес се охлажда до стайна тем- 15 пература и се концентрира на ротационен изпа- рител. Прибавя се вода (50 ml) и филтратът се отделя от неразтворимите твърди вещества. Водната фаза се концентрира на ротационен изпарител, при което се получава бледожълто твърдо вещество. Твърдото вещество се суши във вакуумна сушилна през нощта при 50°C. Получава се желаният тиено[2,3-d]пиридазин- 20 4,7-дион (12 g, 71 mmol; 89% добив); ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.85 (d, J = 5.1, 1), 7.42 (d, J = 5.1, 1); ES MS (M+H)⁺ = 169; TLC (дихлорометан- MeOH, 60:40); R_f = 0.58.

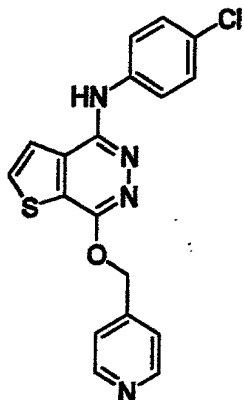


Етап 4: Получаване на междинно съеди- 50 нение B: Облодънна колба с обем 250 ml е съ- оръжена с бъркалка и обратен хладник. В кол- бата се поставя продуктът от етап 3 (2.5 g, 14.8 mmol), фосфорен оксихлорид (45 ml, 481 mmol)

и пиридин (4.57 ml, 55 mmol) и се загрява в продължение на 2.5 h. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се изсипва върху лед. Фазите се разделят и водната фаза се екстрахира с хлороформ (4 x 75 ml). Органичните фази се обединяват, сушат се (Na_2SO_4) и се концентрират на ротационен изпарител, при което се получава тъмножълто твърдо вещество. Получава се желаният 4,7-дихлоротиено[2,3-d]пиридазин (междинно съединение B; 1.5 g, 7.3 mmol; 49% добив); т.т. = 260-263°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 8.55 (d, $J = 5.7$, 1), 7.80 (d, $J = 5.7$, 1); ES MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 206; TLC (хексан-EtOAc, 70:30); $R_f = 0.56$. Виж също Robba, M.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 1967, 4220-4235.

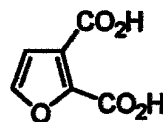


Етап 5: 250 ml-ова, облодънна колба е съоръжена с бъркалка и обратен хладник. В колбата се поставя продуктът от етап 4 (7.65 g, 37.3 mmol), 4-хлороанилин (4.76, 37.3 mmol) в EtOH (75 ml). Сместа се загрява под обратния хладник в продължение на 3 h. След 3 h от реакционната смес пада оранжева твърда утайка. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и твърдото вещество се събира чрез филтруване и се промива с хексан. Получава се желаният 7-хлоро-4-(4-хлорофениламино)тиено[2,3-d]пиридазин (6.5 g, 21.9 mmol; 60% добив); т.т. = 139-142°C; ES MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 297; TLC (хексан-EtOAc, 60:40); $R_f = 0.48$.



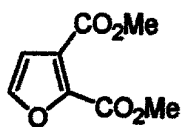
Етап 6: Облодънна колба с обем 250 ml е съоръжена с бъркалка и обратен хладник. В колбата се поставя продуктът от етап 5 (0.33 g, 1.1 mmol), 4-пиридилметанол (1.2 g, 11.2 mmol) в DBU (2.5 ml, 16.7 mmol) и сместа се загрява до 125°C в продължение на 24 h. EtOAc (10 ml) се прибавя към реакционната смес, докато е гореща и след това реакционната смес се изсипва във вода (10 ml). Фазите се разделят и водната фаза се екстрахира с EtOAc (3 x 10 ml). Органичните фази се обединяват, сушат се (MgSO_4) и се концентрират на ротационен изпарител. Получената смес се пречиства чрез хроматография върху силикагел (дихлорометан-метанол-ацетон, 90:5:5), при което се получава бледожълто твърдо вещество. Получава се желаното съединение от заглавието (0.03 g, 0.08 mmol; 7.3% добив); т.т. = 203-205°C разл.; ES MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 369; TLC (дихлорометан-метанол-ацетон, 95:2.5:2.5); $R_f = 0.56$.

Пример 9. Получаване на 4-(4-хлорофениламино)-7-(4-пиридилметокси)фуоро[2,3-d]пиридазин

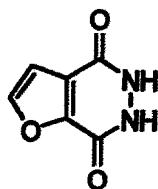


Етап 1: n-бутиллитий (2.5M в хексан, 196 ml, 491 mmol) се поставя в суха трилитрова тригърлена колба, съоръжена с фуния, вход за аргон и механична бъркалка. Сместа се разрежда със сух THF (500 ml) и се охлажда до -78°C. Прибавя се на капки 3-фуранкарбоксилна киселина (25 g, 223 mmol) като разтвор в THF (500 ml). Сместа се бърка 1.5 h, след което през реакционната смес се барбутира сух въглероден диоксид в продължение на 1 h. След постепенно затопляне до -10°C, получената бяла гъста каша се третира с воден разтвор на HCl (2 N, 446 ml). Двете фази се разделят и водната фаза се екстрахира с EtOAc (3 x 300 ml). Обединените органични фази се сушат (Na_2SO_4), филтруват се и се концентрират, при което се получава сурова фуран-2,3-дикарбоксилна киселина като оранжево твърдо вещество (44 g), което се използва без допълнително пречистване. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -ацетон) делта 7.06 (d, $J = 1.7$, 1), 7.97 (d, $J = 1.7$, 1), 10.7 (bs, 2H); TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /

H₂O 6:4:1) R_f = 0.56.

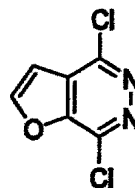


Етап 2: Суха облодънна колба от 500 ml е съоръжена с бъркалка и вход за аргон. Колбата се зарежда със суровата дикарбоксилна киселина, получена в етап 1 (44 g) и разтворена в MeOH (250 ml). Към реакционната смес се прибавя на порции хлоротриметилсилан (80 ml, 630 mmol). След 15.5 h бъркане при стайна температура разтворът се концентрира до масло, след което се прибавя силикагел (5 g). Сместа се суспендира в MeOH (100 ml) и летливите вещества се отстраняват. Суспендирането в MeOH (100 ml) и отстраняването на летливите вещества се повтаря още два пъти. Остатъкът се подлага директно на бърза колонна хроматография с елуент хексан/EtOAc 60:40, при което се получава диметилфуран-2,3-дикарбоксилат като оранжево масло (38 g, 93 % общо за етап 1 и етап 2 combined). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) делта 3.81 (s, 3), 3.86 (s, 3), 6.71 (d, J = 2.8, 1), 7.46 (d, J = 2.8, 1); TLC (хексан/EtOAc 60:40) R_f = 0.46.

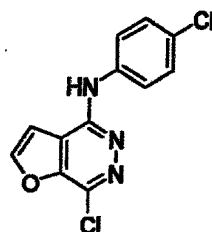


Етап 3: 500-милилитрова облодънна колба, съоръжена с вход за аргон, обратен хладник и бъркалка, се зарежда с диметилфуран-2,3-дикарбоксилат (44 g, 236 mmol), разтворен в EtOH (250 ml). Хидрозин хидрат (55 % N₂H₄, 40 ml, 3.0 mmol) се прибавя към разтвора и реакционната смес се загрява до кипене под обратен хладник. Жълто твърдо вещество пада бавно като утайка в течение на 5.5 h, след което сместа се охлажда до стайна температура. Летливите вещества се отстраняват при понижено налягане, при което се получава жълта паста, която се суспендира във вода и се филтрува. Жълтото твърдо вещество се филтрува и се прехвърля в 500 ml облодънна колба, съоръжена с вход за аргон, обратен хладник и бъркалка. Твърдото вещество се суспендира във воден разтвор на HCl (2N, 200 ml) и

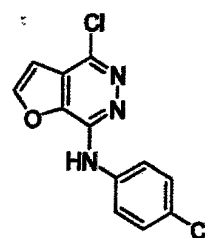
сместа се загрява до кипене под обратен хладник. След 4 h загряване Оранжевата каша се охлажда до стайна температура и се филтрува. Твърдото вещество се промива основно с вода и се суши под вакуум, при което се получава 4,7-диоксо[2,3-d]фуропиридазин като оранжево твърдо вещество (21.5 g, 60 %). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) делта 7.00 (d, J = 2.1, 1), 8.19 (d, J = 2.1, 1H), 11.7 (bs, 2H).



Етап 4: Получаване на междинно съединение C: Еднолитрова облодънна колба е съоръжена с обратен хладник, бъркалка и вход за аргон. Фуран от етап 3 (15.5 g, 102 mmol) се прибавя към смес на фосфорен оксихлорид (300 ml) и пиридин (30 ml) и получената оранжева суспензия се загрява под обратен хладник. След загряване на реакционната смес в продължение на 4 h летливите вещества се отстраняват на ротационен изпарител. Остатъкът се изсипва върху лед и водната смес се екстрахира с CHCl₃ (4 x 250 ml). Обединените органични фази се промиват със солев разтвор, сушат се (MgSO₄) и се концентрират, при което се получава 4,7-дихлоро[2,3-d]фуропиридазин (междинно съединение C, 11.3 g, 59 %) като оранжево-червено твърдо вещество, което се използва без допълнително пречистване. TLC (хексан/EtOAc) R_f = 0.352; ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) делта 7.40 (d, J = 2.0, 1), 8.63 (d, J = 2.0, 1).



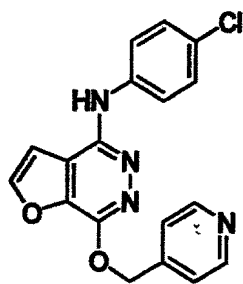
A



B

Етап 5: 100-милилитрова облодънна колба,

съоръжена с бъркалка, вход за аргон и обратен хладник, се зарежда с продукта от етап 4 (1.50 g, 7.98 mmol), разтворен в етанол (40 ml). Към сместа се прибавя хлороанилин (1.02 g, 7.98 mmol) и получената суспензия се загрява под обратен хладник. След 4 h загряване сместа се концентрира с ротационен изпарител. Суровото оранжево твърдо вещество се подлага на бърза колонна хроматография с елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3, при което се получава смес от 4-хлоро-7-[N-(4-хлорофенил)амино][2,3-d]-фуropипиразин и 7-хлоро-4-[N-(4-хлорофенил)амино]-[2,3-d]фуropипиразин като жълт прах (1.2 g, 55 %). TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3); $R_f=0.7$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO) делта основният изомер (A) 7.40 (d, J = 8.9, 2), 7.45 (d, J = 2.0, 1), 7.87 (d, J = 9.2, 2), 8.34 (d, J = 2.0, 1) 9.62 (s, 1); второстепенният изомер (B) 7.28 (d, J = 2.0, 1), 7.40 (d, J = 8.9, 2), 7.87 (d, J = 9.2, 2), 8.48 (d, J = 2.1, 1), 9.88 (s, 1).

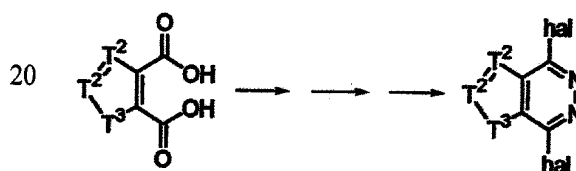


Етап 6: 25-милилитрова облодънна колба е съоръжена с вход за аргон, бъркалка и обратен хладник. Продуктът от етап 5 (400 mg, 1.4 mmol) се комбинира с 4-пиридилметанол (782 mg, 7.17 mmol) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (2.5 ml 16.7 mmol) и кашата се загрява до 125°C. След 24 h бъркане реакционната смес се охлажда и се подлага директно на бърза колонна хроматография с елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5. Полученото жълто масло се хроматографира отново при същите условия, при което се получава съединението от заглавието като част от смес на три компонента. Разделяне с HPLC (C_{18} колона $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 10:90 градиент до 100:0) дава съединението от заглавието като мръсно бяло твърдо вещество (13.7 mg, 3 %). TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$

95:5) = 0.19; т.т. 198°C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) делта 5.60 (s, 2), 6.6 (d, J = 2.1, 1), 7.18 - 7.20 (m, 2), 7.35 - 7.43 (m, 6), 7.66 (d, J = 2.1, 1), 8.54 (d, J = 5.6, 2).

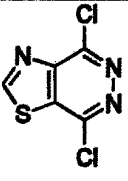
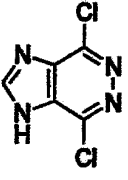
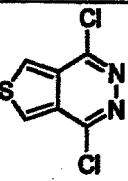
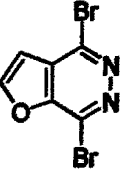
Етапи 5A и 6A: Алтернативно 4,7-дибромо[2,3-d]фуropипиразин (междинно съединение G по-долу) се използва за получаване на съединението от заглавието чрез следващия етап 5, но като се замени дихлорното междинно съединение с дибромното междинно съединение. Етап 6A се провежда чрез стапяне на двата компонента заедно в присъствие на CsCO_3 отколкото 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундек-7-ен. Суровият продукт се пречиства както по-горе.

Междинни съединения D до G: Получаване на други бициклични 4,5-кондензирани 3,6-дихалогенопиридазини

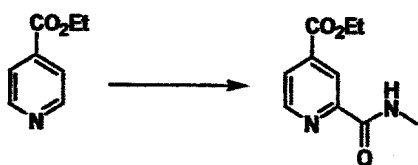


Използват се общите методи на пример 9, етапи 2 до 4, като фуран-2,3-дикарбоксилната киселина се замени с подходящата хетероцикъл дикарбоксилна киселина, при което се получават заместените дихлоропиридазини D до G, представени в таблицата по-долу. Дибромофуropипиразин G се получава като се използват етапи 2-3 от пример 9 и след това се проведе етап 4', както следва: към 0.50 g (3.287 mmol) от продукта на етап 3 се прибавят 2.83 g (6.57 mmol) фосфорен пентабромид. Това се загрява до 125°C. При около 115°C реакционната смес се стапя и след това отново се втвърдява, преди да е достигнала 125°C. Реакционната смес се охлажда и твърдото вещество се раздробява и изтърсва в ледена вода. Полученото твърдо вещество се филтрува и суши под вакуум, тегло = 0.75g (82% добив). В няколко случая дихлоропиридазините са известни вещества, както е показано с дадените цитати. Всички тези дихалогено хетероцикли могат да се използват за получаване на заявените в изобретението съединения.

ТАБЛИЦА

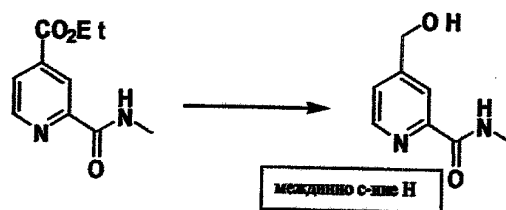
D		Получено съгласно методите на: Robba, M.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 263, 1966, 1385-1387 ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.94 (s, 1); ES MS (M+H) ⁺ = 207
E		Получено: ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8.85 (s, 1); ES MS (M+H) ⁺ = 189
F		Може да се получи, като се използват методите на: Robba, M., et al.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 1967, 4220-4235
G		TLC R _f 0.76 (5% МЕОН/метиленхлорид)

Междинно съединение Н: Получаване на 25
(2-метиламинокарбонил-4-пиридил)метанол



Етап 1: Разбъркван разтвор на етилизоникатинат (250 ml, 1.64 mol) и концентрирана сярна киселина (92 ml, 1.64 mol) в N-метилформамид (2.0 l) се охлажда до 6°C с ледена баня. Прибавя се железен(II) сулфат хептахидрат (22.8 g, 0.0812 mol, стрит с хаван и пестил), а след него на капки 30%-ен воден разтвор на водороден пероксид (56 ml, 0.492 mol). Прибавянето на железен(II) сулфат и водороден пероксид се повтаря още четири пъти, през което време реакционната температура се държи под 22°C. След 30 min бъркане на реакционната смес се прибавя разтвор на натриев цитрат (2 l, 1 M) (pH на получената смес е около 5). Сместа се екстрахира с дихлорометан (1 l, 2 x 500 ml). Обединените органични екстракти се промиват с вода (2 x 500 ml), 5%-ен воден разтвор на натриев бикарбонат (3 x 100 ml) и солев разтвор (500 ml). Полученият

органичен разтвор се суши над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, при което се получава твърдо вещество. Суровото твърдо вещество се стрива с хексан, филтрува се, промива се с хексан и се суши под вакуум, при което се получават 270.35 g (79.2%) от пасетелно жълто твърдо вещество. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): делта 8.9 (d, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.0 (dd, 1H), 4.4 (q, 2H), 2.8 (d, 3H), 1.3 (t, 3H).

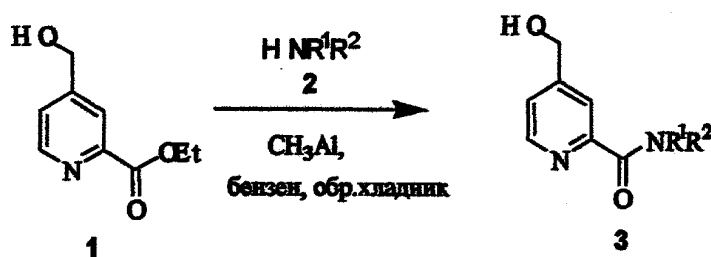


Етап 2: При механично разбъркване към суспензия на продукта от етап 1 (51.60 g, 0.248 mol) в EtOH (1.3 l) се прибавя натриев борохидрид (18.7 g, 0.495 mol). Реакционната смес се бърка при стайна температура в продължение на 18 h. Полученият разтвор се гаси внимателно с наситен воден разтвор на амониев хлорид (2 l). По време на гасенето се наблюдава отделяне на газ. Получената смес се прави ос-

новна с наситен разтвор на амониен хидроксид (200 ml) до pH = 9. След това се екстрахира с EtOAc (8 x 400 ml). Обединените органични фази се сушат (MgSO₄), филтрират се и се концентрират под вакуум, при което се получава междинно съединение Н като бистро светложълто масло (36.6 g, 89% добив). ¹H NMR (DMSO-d₆,

300 MHz): делта 8.74 (q, 1H), 8.53 (dd, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 5.53 (t, 1H), 4.60 (d, 2H), 2.81 (d, 3H); MS m/z 167 [M+H]⁺.

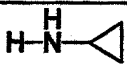
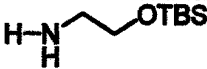
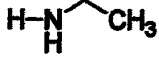
Междинни съединения I до N: Общ метод за получаване на [2-(N-заместен)аминокарбонил-4-пиридил]метанолови междинни съединения



Към охладен до 0°C разтвор на амин 2 (3 eq) в бензен се прибавя триметиалуминий (3 eq). Наблюдава се отделяне на газ и реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура и се бърка 1 h. (Lipton, M. F. et al. Org. Synth. Coll Vol. 6, 1988, 492 или Levin, J. I. et al. Synth. Comm., 1982, 12, 989). Известният метанол 1 (1 eq, Hadri, A. E.; Leclerc, G. Heterocyclic

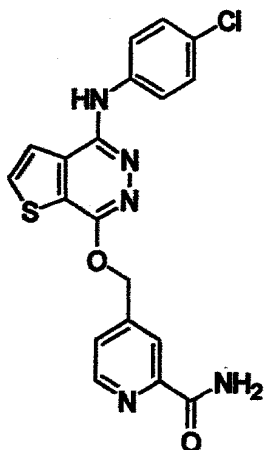
Chem., 1993, 30, 631) се прибавя към алуминиевия реактив и сместа се загрява 1 h под обратен хладник. Реакционната смес се гаси с вода и се концентрира. Суровият продукт обикновено се пречиства чрез колонна хроматография със силикагел (20/1 EtOAc/MeOH), при което се получава съединението от заглавието 3. Крайните продукти се доказват обикновено чрез LC/MS и NMR спектроскопия.

Пример	Използван амин 2	Характеризиране на съединение 3
I		(M+H) ⁺ 223 R _f = 0.17 (100% EtOAc)
J		(M+H) ⁺ 181 R _f = 0.2 (9:1 EtOAc/MeOH)
K		(M+H) ⁺ 224 R _f = 0.14 (1:1 EtOAc/CH ₂ Cl ₂)

L		(M+H) ⁺ 193 R _f = (0.58 100% EtOAc)
M		(M+H) ⁺ 311 R _f = 0.34 (3/2 EtOAc/Hex)
N		(M+H) ⁺ 181 R _f = 0.46 (100% EtOAc)

* CH₂Cl₂ се използва като разтворител вместо бензен.

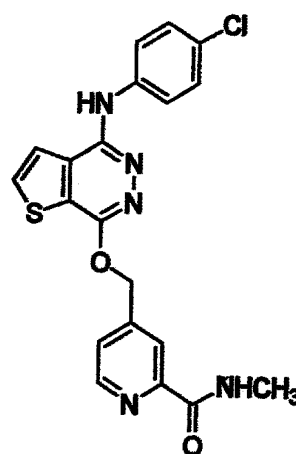
Пример 10. Получаване на 4-(4-хлорофениламино)-7-(2-аминокарбонил-4-пиридилметокси)тиено-[2,3-d]пиридазин



Тригърлена облодънна колба с обем 25 ml е съоръжена с бъркалка и термометър. В колбата се поставят продуктът от пример 8 (0.475 g, 1.29 mmol), железен сулфат хептахидрат (0.179 g, 0.64 mmol), формаид (11.15 ml, 281 mmol) и конц. H₂SO₄ (0.14 ml). Сместа се бърка 30 min при стайна температура, след което към сместа се прибавя на капки H₂O₂ (0.2 ml, 6.44 mmol). Реакционната смес се бърка при стайна температура още 1 h и след това се загрява до 55°C за 30 min. Реакционната смес се държи при тази температура 3 h и след това се охлажда до стайна температура. Прибавя се воден разтвор на натриев цитрат (0.27 M, 1 ml), след което фазите се разделят и водната фаза се екстрахира с EtOAc (4 x 5 ml). Органичните фази се обединяват, сушат се (MgSO₄) и се концентрират на ротационен изпарител. Полученото твърдо вещество се разтваря в горещ ацетон и останалите твърди вещества се отделят чрез филтруване. След това

филтратът се концентрира на ротационен изпарител и полученият остатък се разтваря в гореща MeOH и бялото твърдо вещество се събира чрез филтруване. Желаното съединение (0.014 g, 0.034 mmol; 2.7% добив); т.т. = 233°C; ES MS (M+H)⁺ = 412; TLC (дихлорометан-метанол-ацетон, 95:2.5:2.5); R_f = 0.20.

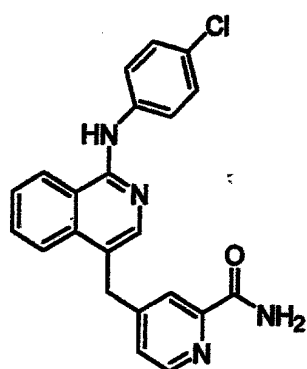
Пример 11. Получаване на 4-(4-хлорофениламино)-7-(2-метиламинокарбонил-4-пиридилметокси)тиено-[2,3-d]пиридазин



Методът, използван за получаване на при-

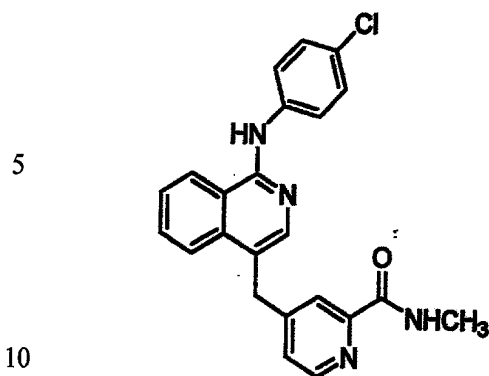
мер 10, се използва да се получи съединението от заглавието, като формаид се замени с метилформаид: ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.80 (d, 1), 8.62 (d, 1), 8.31 (d, 1), 8.09 (d, 2), 7.86 (d, 2), 7.65 (d, 1), 7.35 (d, 2), 5.74 (s, 2), 2.84 (d, 3); ES MS (M+H)⁺ = 426 (ES); R_f (95/2.5/2.5 DCM/MeOH/ацетон) = 0.469.

Пример 12. Получаване на 1-(4-хлорофениламино)-4-(2-аминокарбонил-4-пиридилметил)изохинолин



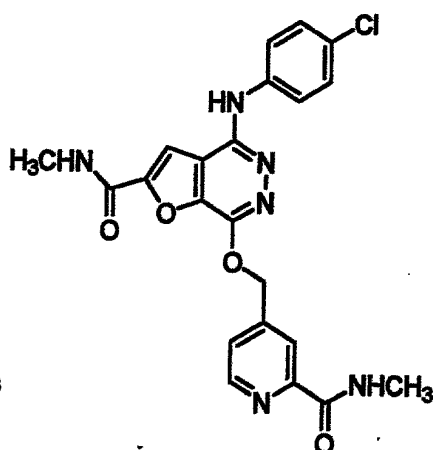
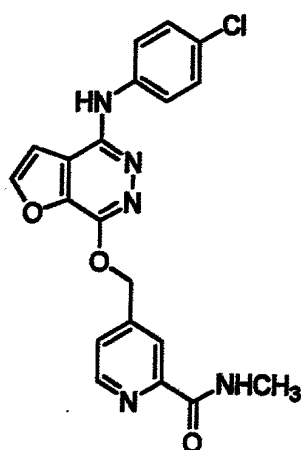
Методът, използван за получаване на пример 10, се използва да се получи съединението от заглавието, като продуктът от пример 8 се замени с продукта от пример 4. Суровият продукт се пречиства с препаративна TLC плака (1:4 v/v хексан-етилацетат, 19 % добив), при което съединението от заглавието се получава като жълто твърдо вещество. $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) 8.42 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 to 7.76 (m, 5H), 7.26 to 7.36 (m, 3H), 4.34 (s, 2H); MS ES 389 ($\text{M}+\text{H}^+$); TLC (1:4 v/v хексан-етилацетат) $R_f = 0.44$.

Пример 13. Получаване на 1-(4-хлорофениламино)-4-(2-метиламинокарбонил-4-пиридилметил)изохинолин



Методът, използван за получаване на пример 11, се използва да се получи съединението от заглавието, като продуктът от пример 8 се замени с продукта от пример 4. Суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография (2:3 v/v хексан-етилацетат, 20 % добив), при което съединението от заглавието се получава като жълто твърдо вещество. $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) 8.42 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.55 to 7.77 (m, 5H), 7.28 to 7.36 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 2.89 (s, 3H); MS ES 403 ($\text{M}+\text{H}^+$); TLC (2:3 v/v хексан-етилацетат) $R_f = 0.30$.

Примери 14 и 15. Получаване на 4-(4-хлорофениламино)-7-(2-метиламинокарбонил-4-пиридилметокси)фуоро-[2,3-d]пиридазин и 4-(4-хлорофениламино)-2-метиламинокарбонил-7-(2-метиламино-карбонил-4-пиридилметокси)фуоро-[2,3-d]пиридазин



Към суспензия на крайния продукт от пример 9 (19.20 g, 54.4 mmol) в N-метилформамид (200 ml) и дестилирана вода (20 ml) при стайна температура се прибавя на капки концентрирана H_2SO_4 (2.9 ml, 54.4 mmol). Сместа се бърка, докато стане бистър разтвор. Към този разтвор се прибавя $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.51 g, 5.43 mmol) на една

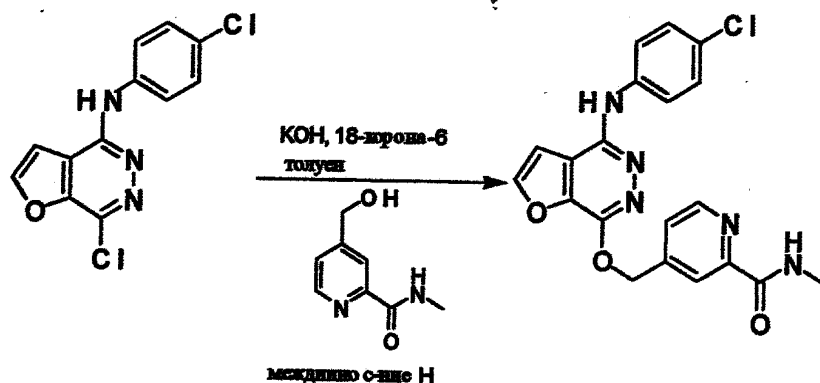
порция, а след него - хидроксиламин-O-сулфонова киселина (HOSA, 1.84 g, 16.3 mmol). Прибавянето на $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ и HOSA се повтаря 11 пъти през интервали от 10 min. HPLC пробата показва, че повечето изходно вещество се е изконсумирало. Реакционната смес се охлажда с ледена баня. При енергично разбъркване се при-

бавя разтвор на натриев цитрат (600 ml, 1M, 600 mmol). Получената суспензия се бърка енергично още 10 min. Твърдото вещество се събира чрез филтруване, промива се с вода (3 x 100 ml) и се суши под вакуум при 50°C в продължение на 16 h. Суровият продукт (21 g) се пречиства чрез филтруване през силикагел с елуент 5% CH₃OH/CH₂Cl₂. Получените 3.7 g се прекристализират от CH₃CN (125 ml, вари се 1.5 h). Твърдото вещество се събира чрез филтруване, промива се с CH₃CN (2 x 15 ml), и се суши под вакуум при 50°C в продължение на 16 h. Крайният продукт (4-(4-хлорофениламино)-7-(2-метиламинокарбонил-4-пиридил-метокси)-фуоро-[2,3-d]пиридазин) е светложълто твърдо вещество (3.38 g, 15.2%). т.т. = 223-224°C.

Основният продукт се изолира чрез горното филтруване през силикагел. Структурата на вторичния продукт (4-(4-хлорофенил-амино)-2-метиламинокарбонил-7-(2-метиламинокарбонил-4-пиридил-метокси)фуоро-[2,3-d]пиридазин) се характеризира чрез ¹H NMR, 2D NMR, елементарен анализ и MS. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): делта 9.32 (br s, 1H), 8.93 (q, 1H), 8.79 (q, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 5.76 (br s, 2H), 2.81 (d, 6H). MS m/z 467 [M+H]⁺.

Пример 14A. Получаване на 4-(4-хлорофениламино)-7-(2-метил-аминокарбонил-4-пиридилметокси)фуоро-[2,3-d]пиридазин

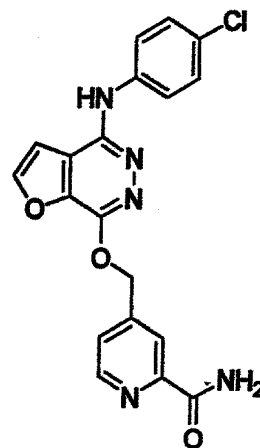
Метод 2



Към смес на междинно съединение от пример 9, етап 5 (10.0 g, 35.7 mmol), междинно съединение Н (12.4 g, 74.6 mmol) и 18-корона-6 (0.42 g, 1.59 mmol) в толуен (100 ml) се прибавя КОН на прах (4.4 g, 85%, 66.7 mmol) на една порция при стайна температура. След това реакционната смес се загрява до 85 ± 2°C при интензивно бъркане. Реакционната смес се бърка енергично при тази температура през нощта. След като се охлади до стайна температура, толуеновият разтвор се отдекантира и се прибавя вода (100 ml) смолистия остатък. Получената смес се бърка енергично, докато стане течлива суспензия. Твърдото вещество се събира чрез филтруване, промива се с вода (2 x 10 ml) и се суши под вакуум при 45°C в продължение на 16 h. Жълто-кафявото твърдо вещество се суспендира в ацетонитрил (70 ml) и суспензията се бърка под обратен хладник в продължение на 2 h. След като се охлади до стайна температура, твърдото вещество се събира чрез филтруване, промива се с малко количество ацетонитрил и се суши под

вакуум през нощта при 45°C. Съединението от заглавието се изолира с 46% добив (6.73 g) като светложълто твърдо вещество.

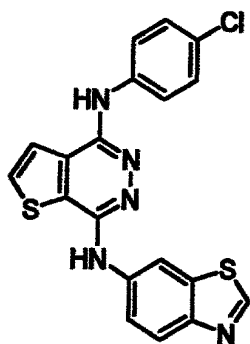
Пример 16. Получаване на 4-(4-хлорофениламино)-7-(2-аминокарбонил-4-пиридилметокси)фуоро-[2,3-d]пиридазин



Методът, използван за получаване на при-

мер 14, се използва да се получи съединението от заглавието, като N-метилформаимид се замени с формаимид. Реакцията се провежда с 500 mg от крайния продукт на пример 9 и пропорционални количества на разтворители и реактиви. Суровият продукт се пречиства чрез HPLC на 75 x 30 mm C18 колона и линеен градиент на елуиране от 10 до 100% ацетонитрил във вода с 0.1% трифлуорооцетна киселина при 10 ml/min в продължение на 10 min, при което се получават 18 mg от съединението от заглавието като жълто твърдо вещество: HPLC (50 x 4.6 mm YMC Combi-Screen® C18 колона, линеен градиент 10 до 100% ацетонитрил във вода с 0.1% трифлуорооцетна киселина при 3 ml/min в продължение на 5 min, UV регистриране при 254 nm) 2.35 min пик; MS ES 396 (M+H)⁺.

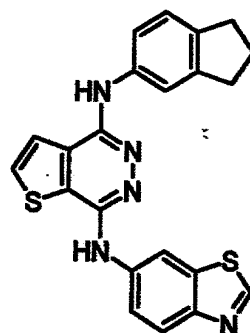
Пример 17. Получаване на 4-(4-хлорофениламино)-7-(бензотиазол-6-иламино)тиено[2,3-d]пиридазин



Към дихлорида от пример 8, етап 4 (1.00 g, 4.90 mmol) се прибавя p-хлороанилин (622 mg, 4.90 mmol) и абсолютен етилов алкохол (10.0 ml). Сместа се загрява под обратен хладник при 95°C в продължение на 2 h и след това се охлажда до стайна температура. Жълтата утайка (2), която се образува, се филтрува и се промива с изопропилов алкохол, 4.0 N KOH, H₂O и след това с хексан. Филтратът (2) след това се смесва с 6-аминобензотиазол (883 mg, 5.88 mmol) в 10 ml n-бутанол, и се загрява при 150°C през нощта. Реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура, преди разтворителят да се отстрани на ротационен изпарител. Остатъкът се третира с 4.0 N воден разтвор на KOH и се екстрахира с дихлорометан (50 ml), суши се (MgSO₄) и разтворителят се изпарява. Суровият продукт се пречиства чрез бърза хроматография върху

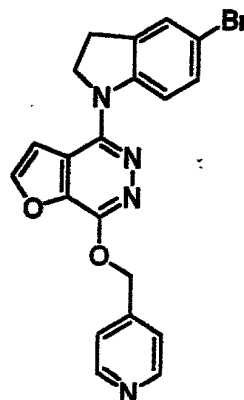
силикагел, като се използва 95% дихлорометан/метанол като елуент. Структурата на чистото съединение от заглавието се потвърждава чрез LC/MS и NMR. TLC (30% EtOAc/хексан) R_f (3) = 0.20; ¹H NMR (DMSO) делта 7.2 (dd, 3H), 7.38 (dd, 3H), 7.65 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.8 (s, 1H); LC/MS m/z 410 rt = 4.21 min.

Пример 18. Получаване на 4-(индан-5-иламино)-7-(бензотиазол-6-иламино)тиено[2,3-d]пиридазин



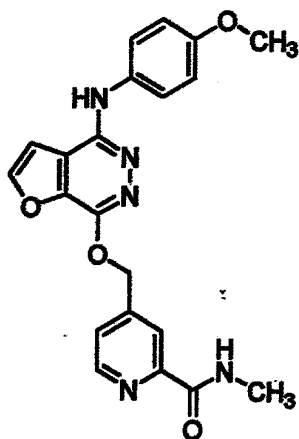
Методът, използван за получаване на пример 17, се използва да се получи съединението от заглавието, като 4-хлороанилин се замени с 5-аминоиндан. Суровият продукт се пречиства чрез бърза хроматография върху силикагел, като се използва 30% етилацетат/хексан като елуент. Структурата на чистото съединение от заглавието се потвърждава чрез LC/MS и NMR: TLC (30% EtOAc/хексан) R_f (3) = 0.20; (3) ¹H NMR (DMSO) делта 2.0 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.7 (d, 2H), 9.1 (d, 2H), LC/MS m/z 414 rt = 4.43 min.

Пример 19. Получаване на 4-(5-бромоиндолин-1-ил)-7-(4-пиридилметокси)фуоро[2,3-d]пиридазин



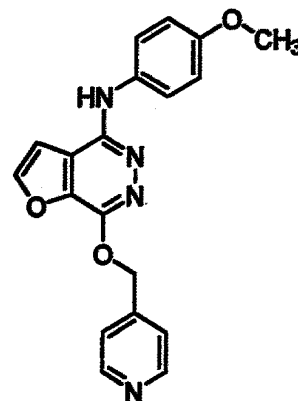
4,7-дихлоро[2,3-d]фуропиридазин от етап 4 на пример 9 (95 mg, 0.50 mmol) и 5-бромоиндолин (100 mg, 0.50 mmol) се загряват под обратен хладник в 60 ml абсолютен етанол при 95°C в продължение на 2 h. Реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура и утайката, която се образува, се филтрува и промива с изопропилов алкохол, 4.0 N KOH, H₂O и хексан и след това се суши. Междинното съединение с около 95% чистота (rt = 4.72, (M+H)⁺ 350) се използва в следващия етап без допълнително пречистване. 4-пирдилметанол (28 mg, 0.26 mmol) и натриев хидрид (60%, 50 mg, 1.25 mmol) се бъркат в 20 ml безводен тетрахидрофуран при 0°C под аргон в продължение на 20 min и след това се прибавят 44 mg от горното междинно съединение (0.13 mmol). Реакционната смес се бърка 2 h при 0°C и температурата се оставя да се покачи до стайна температура. Сместа се бърка още 12 h и разтворителят се изпарява при понижено налягане. Твърдото вещество, което се получава, се разтваря в 50 ml дихлорометан и се промива с разтвор на K₂CO₃ и с H₂O. Органичната фаза се отделя, суши се (MgSO₄) и се изпарява при понижено налягане. Суровият продукт се пречиства чрез препаративна TLC (R_f = 0.3) върху силикагел, като се използва дихлорометан/метанол (95:5) като елуент. Структурата на чистото съединение от заглавието се потвърждава чрез LC/MS и NMR: ¹H NMR (CDCl₃) делта 3.20 (m, 2H), 4.30 ~ 4.50 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.9 ~ 8.0 (m, 7H), 8.60 (m, 2H); LC/MS (M+H)⁺ 423 rt = 4.49 min.

Пример 20. Получаване на 4-(4-метоксифениламино)-7-(2-метиламинокарбонил-4-пиридилметокси)фуоро-[2,3-d]пиридазин



Към суспензия на 4,7-дихлоро[2,3-d]фуоропиридазин от етап 4 на пример 9 (400 mg, 2.12 mmol, 1 eq) и p-анизидин (p-MeOC₆H₄NH₂) (260 mg, 2.12 mmol, 1 eq) в DME (5 ml) се прибавя вода (1 ml). Полученият разтвор се загрява при 50°C в продължение на 48 h. След охлаждане до стайна температура кафявата утайка се отстранява чрез филтруване и филтратът се концентрира под вакуум, при което се получава суровото вещество като кафяво твърдо вещество. След стриване на твърдото вещество с CH₂Cl₂ се получават 292 mg (50%) междинното съединение 4-(4-метоксифениламино)-7-хлорофуоро-[2,3-d]пиридазин, което се потвърждава чрез LC/MS и NMR. Суспензия на това междинно съединение (292 mg, 1.06 mmol, 1 eq), (2-метиламинокарбонил-4-пиридил)метанол (междинно съединение H, 529 mg, 3.18 mmol, 3 eq) и 18-корона-6 (42 mg, 0.16 mmol, 15 mol %) в толуен (4 ml) се бърка 20 min при стайна температура. След това се прибавя KOH (178 mg, 3.18 mmol, 3 eq) и реакционната смес се загрява при 80°C в продължение на 36 h. След охлаждане до стайна температура се прибавя вода (10 ml) и сместа се бърка енергично, докато се получи фина бяла суспензия. Суспензията се филтрува и се промива с вода и диетилетер, при което се получават 125 mg (29%) от желания продукт като светложълто твърдо вещество: (M+H)⁺ 406; R_f = 0.50 (100% EtOAc).

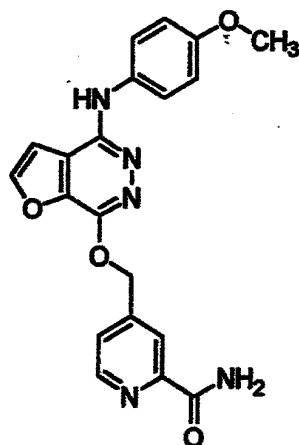
Пример 21. Получаване на 4-(4-метоксифениламино)-7-(4-пиридилметокси)фуоро-[2,3-d]пиридазин



Методът, използван за получаване на пример 20, се използва да се получи съединението от заглавието, като (2-метиламинокарбонил-4-пиридил)метанол се замени с 4-пиридилметанол. Чистият продукт се изолира чрез бърза колонна

хроматография: $(M+H)^+$ 349; $R_f = 0.3$ (95:5 CH_2Cl_2/CH_3OH).

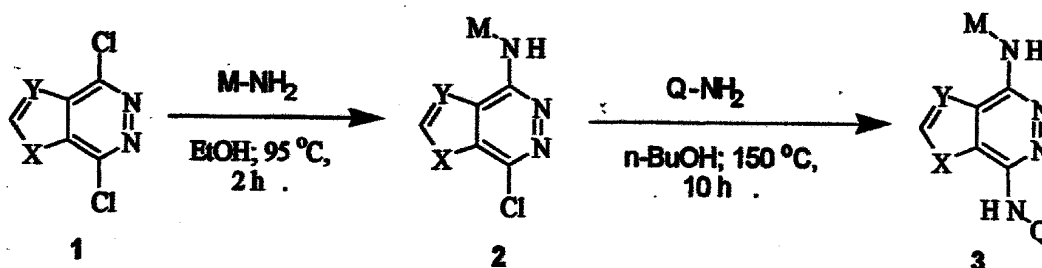
Пример 22. Получаване на 4-(4-метоксифениламино)-7-(2-аминокарбонил-4-пиридилметокси)фууро-[2,3-d]пиридазин



Методът, използван за получаване на при- 20

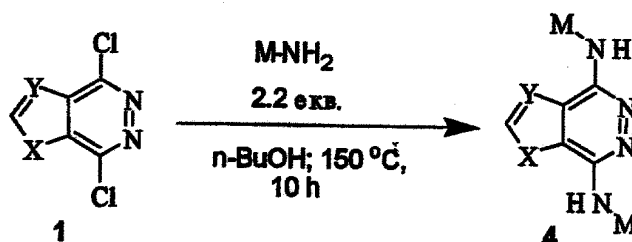
мер 16, се използва да се получи съединението от заглавието, като продуктът от пример 9 се замени с продукта от пример 21. Реакцията се провежда с 250 mg от изходното вещество и пропорционални количества от разтворители и реактиви. Суровият продукт се пречиства чрез HPLC на 75 x 30 mm C18 колона и елуиране с линеен градиент от 10 до 100% ацетонитрил във вода с 0.1% трифлуорооцетна киселина при 10 ml/min в продължение на 10 min, при което се получават 16 mg от съединението от заглавието като жълто твърдо вещество: HPLC (50 x 4.6 mm YMC CombiScreen® C18 колона, линеен градиент 10 до 100% ацетонитрил във вода с 0.1% трифлуорооцетна киселина при 3 ml/min в продължение на 5 min, UV регистриране при 254 nm) 1.98 min пик; MS ES 392 $(M+H)^+$.

Примери 23-80. Получаване на съединение на изобретението по методи А-1, А-2 и А-3



Метод А-1. Еднакви еквиваленти на дихлорида (1) и $M-NH_2$ се загряват под обратен хладник в подходящо количество абсолютен алкохол при 95°C в продължение на 2 h. Реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура и утайката (2), която се образува, се филтрува и промива последователно с изопропилов алкохол, 4.0 N KOH, H_2O и хексан и след това се суши. Филтратът (2) след това взаимодейства с 1.2 eq $Q-NH_2$ в подходящо количество n-бутилов алкохол при 150°C в продължение на 10 h. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, преди разтворите-

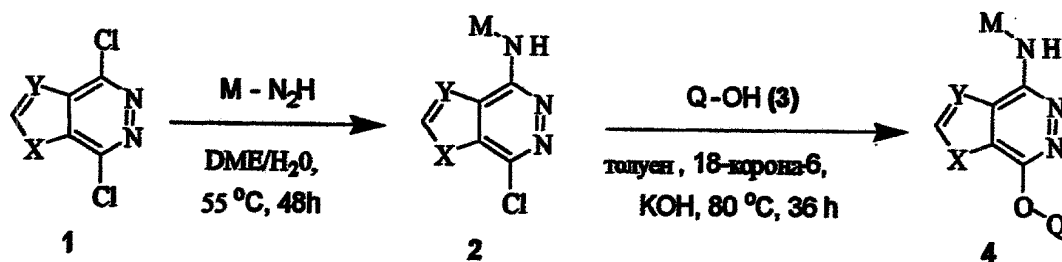
лят да се изпари при понижено налягане. Остатъкът се третира с воден разтвор на 4.0 N KOH и се екстрахира с дихлорометан. Органичната фаза се суши ($MgSO_4$) и се изпарява, суровият продукт (3) се пречиства чрез препаративна тънкослойна хроматография (TLC) или бърза хроматография върху силикагел, като се използва дихлорометан/метанол (95:5) като елуент. Крайният продукт се потвърждава чрез LC/MS и/или NMR. Съединенията на изобретението от примери 23-25, 48 и 76-80, показани в таблицата по-долу, се получават по метод А-1.



Метод А-2. 1 ек дихлорид (1) и 2.2 ек $M-NH_2$ се загряват под обратен хладник в подходящо количество *n*-бутанол при 150°C в продължение на 10 h. Реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура и утайката (4),

5

дукт (4) се пречиства чрез препаративна TLC или бърза хроматография върху силикагел, като се използва дихлорометан/метанол (95:5) като елуент. Крайният продукт се потвърждава чрез LC/MS и/или NMR. Съединенията на изобретението от примери 26-33 и 75, показани в таблицата по-долу, се получават по метод А-2.



Метод А-3. 1 ек дихлорид (1) и 1 ек $M-NH_2$ се суспендират в DME (0.3 M) и се прибавя вода, докато се получи разтвор. Реакционната смес се загрява при 65°C в продължение на 48 h. След

25

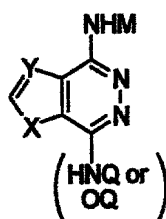
охлаждане до стайна температура получената утайка се филтрува и промива с DME, при което се получава междинно съединение (2), което се потвърждава чрез LC/MS и NMR. В някои случаи междинно съединение (2) се пречиства допълнително чрез препаративна TLC или се промива с други разтворители. Суспензия на (2) (1 ек), метанол (3) (3 ек) и 18-корона-6 (10 mol %) в толуен (0.3M) се бърка 10 min. След това се прибавя KOH (3 ек) и реакционната смес се загрява

30

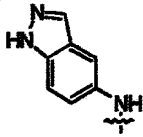
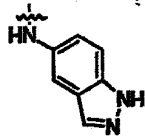
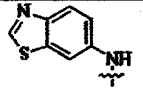
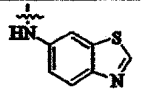
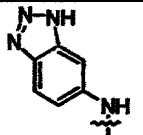
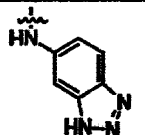
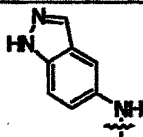
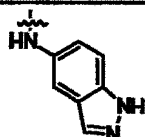
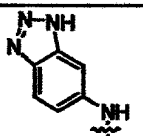
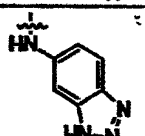
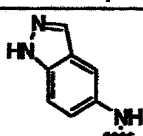
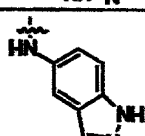
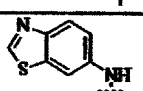
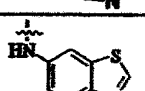
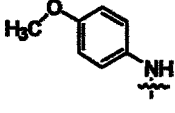
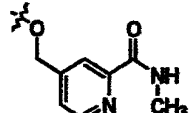
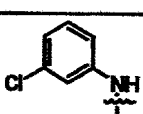
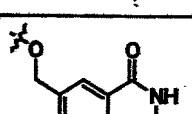
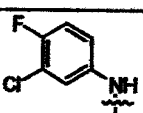
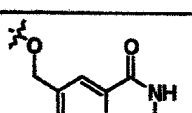
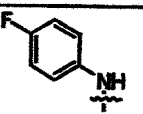
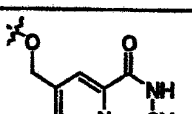
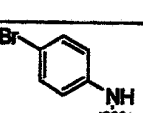
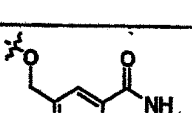
35

не до стайна температура, се прибавя вода и сместа се бърка енергично, докато се образува суспензия. Суспензията се филтрува и се промива с вода, при което се получава желаното съединение (4). Препаративна TLC и/или промиване с други разтворители се използва за допълнително пречистване на крайните продукти в някои примери. Крайните продукти се определят чрез LC/MS и NMR спектроскопия. Крайният продукт се потвърждава чрез LC/MS и/или NMR. Съединенията на изобретението от примери 34-47, 49-74 и 81-82D, показани в долната таблица, се получават по метод А-3.

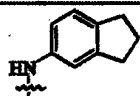
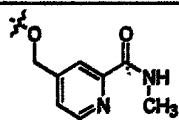
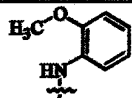
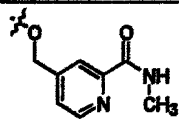
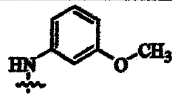
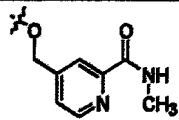
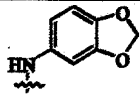
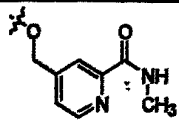
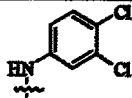
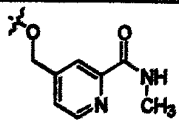
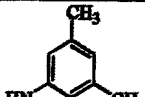
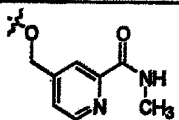
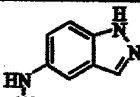
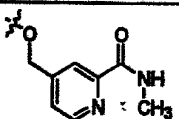
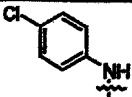
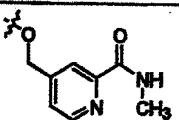
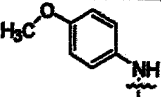
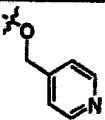
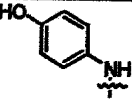
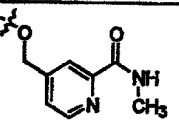
Съединения, които се получават по паралелните методи А-1, А-2 или А-3



пр. №	X	Y	MNH	NHQ или OQ	метод	характеристики*
23	S	CH			A-1	$m/z = 410$ $rt = 4.21 \text{ min.}^a$
24	S	CH			A-1	$m/z = 414$ $rt = 4.43 \text{ min.}^a$
25	O	CH			A-1 ^d	$(M+H)^+ 423$ $rt = 4.49 \text{ min.}^a$
26	S	CH			A-2	$(M+H)^+ 401$ $rt = 2.01 \text{ min.}^a$

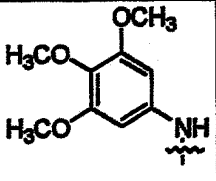
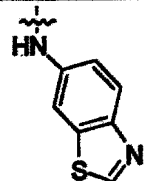
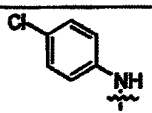
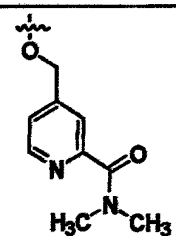
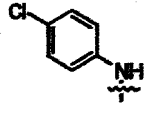
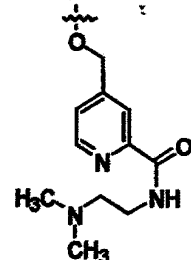
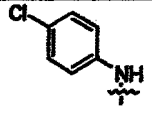
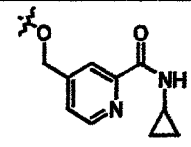
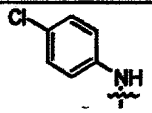
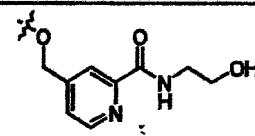
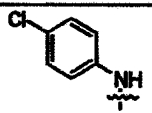
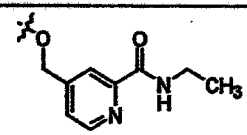
27	S	CH			A-2	(M+H) ⁺ 399 rt = 2.27 min. ^a
28	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 417 rt = 2.47 min. ^a
29	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 385 rt = 1.75 min. ^a
30	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 383 rt = 1.83 min. ^a
31	N	N			A-2	(M+H) ⁺ 385 rt = 1.62 min. ^a
32	N	N			A-2	(M+H) ⁺ 383 rt = 1.88 min. ^a
33	N	N			A-2	(M+H) ⁺ 417 rt = 2.47 min. ^a
34	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0.50 (100% EtOAc)
35	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 R _f = 0.51 (100% EtOAc)
36	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 428 R _f = 0.55 (100% EtOAc)
37	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 394 R _f = 0.57 (100% EtOAc)
38	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 455 R _f = 0.56 (100% EtOAc)

						EtOAc)
39	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 390 R _f = 0.53 (100% EtOAc)
40	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 390 R _f = 0.68 (100% EtOAc)
41	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 419 R _f = 0.12 (3:2 CH ₂ Cl ₂ /EtOAc)
42	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 444 R _f = 0.60 (100% EtOAc)
43	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 460 R _f = 0.57 (100% EtOAc)
44	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 440 R _f = 0.43 (100% EtOAc)
45	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 447 R _f = 0.07 (100% EtOAc)
46	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 461 R _f = 0.38 (100% EtOAc)
47	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 412 R _f = 0.43 (100% EtOAc)
48	O	CH			A-1	(M+H) ⁺ 394 R _f = 0.37 (100%

						EtOAc)
49	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 416 R _f = 0.64 (100% EtOAc)
50	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0.55 (100% EtOAc)
51	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0.52 (100% EtOAc).
52	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 420 R _f = 0.37 (4:1 EtOAc/хексан).
53	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 444 R _f = 0.47 (100% EtOAc).
54	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 404 R _f = 0.49 (100% EtOAc).
55	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 416 R _f = 0.23 (100% EtOAc).
14	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 rt = 2.38 min.
56	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 349 R _f = 0.3 (95:5 CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH)
57	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 392 R _f = 0.43 (4:1 EtOAc/CH ₂ Cl ₂)

58	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 335 R _f = 0.37 (4/1 EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
59	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 376 R _f = 0.32 (4/1 EtOAc/хексан)
60	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 420 R _f = 0.43 (100% EtOAc).
61	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 466 R _f = 0.25 (100% EtOAc).
62	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 447 R _f = 0.11 (4:1 EtOAc/хексан)
63 ^c	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 435 R _f = 0.35 (100% EtOAc)
64	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 383 rt = 1.77 min. ^b
65	O	CH			A-3 ^e	(M+H) ⁺ 418 R _f = 0.50 (100% EtOAc)
66	S	CH			A-3 ^e	(M+H) ⁺ 434 R _f = 0.50 (100% EtOAc)
67	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 rt = 2.04 min. ^b
68	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 rt = 2.36 min. ^b

69	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 422 rt = 2.31 min. ^b
70	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 476 rt = 2.72 min. ^b
71	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 460 rt = 2.39 min. ^b
72	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 472 rt = 2.53 min. ^b
73	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 432 rt = 2.63 min. ^b
74	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 436 rt = 2.26 min. ^b
75	S	CH			A-2	(M+H) ⁺ 433 rt = 2.61 min. ^a
76	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 455 rt = 3.43 min. ^a
77	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 432 rt = 4.05 min. ^a
78	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 404 rt = 3.08 min. ^a
79	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 408 rt = 3.07 min. ^a

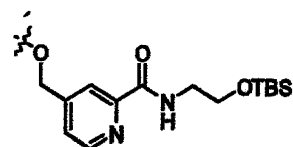
80	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 466 rt = 2.86 min. ^a
81	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 424 R _f = 0.38 (100% EtOAc).
82A	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 467 R _f = 0.19 (1:1 EtOAc/CH ₃ OH).
82B	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 436 R _f = 0.78 (100% EtOAc)
82C	O	CH			A-3 ^f	(M+H) ⁺ 440 R _f = 0.35 (100% EtOAc)
82D	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 424 R _f = 0.70 (100% EtOAc)

* Всички съединения в тази таблица могат да се характеризират чрез HPLC-масспектрометрия със електроразпръсквател на положителни йони (HPLC ES-MS, условията както по-долу). Освен това някои от съединенията се характеризират чрез TLC върху плаки със силикагел и са показани R_f-стойностите и разтворителите. В тази таблица са дадени HPLC времена на задържане за други примери; ^a HPLC - масспектрите с електроразпръскване (HPLC ES-MS) са получени с Hewlett-Packard 1100 HPLC, съоръжен с кватернерна помпа, детектор с променлива дължина на вълната, YMC Pro C18 2.0 mm x 23 mm колона и Finnigan LCQ масспектро-

тър с йонно улавяне и йонизация чрез електроразпръскване. Градиент на елуиране от 90% А до 95% В за 4 min бе използван при HPLC. Буфер А включва 98% вода, 2% ацетонитрил и 0.02% TFA. Буфер В включва 98% ацетонитрил, 2% вода и 0.018% TFA. Спектрите са снемани от 140-1200 аму с променливо йонно време съгласно броя на йоните в източника; ^b Провежда се HPLC изследване с регистриране на UV пик в допълнение на HPLC ES-MS експеримента, а условията са: 50x4.6 mm YMC CombiScreen® C18 колона, линеен градиент 10 до 100% ацетонитрил във вода с 0.1% трифлуорооцетна киселина с 3 ml/min за 5 min, UV регистриране при 254 nm; ^c Про-

дуктът се пречиства чрез RP-HPLC на C18 колона с градиент вода/ацетонитрил с добавена трифлуорооцетна киселина, така че се изолира трифлуороацетатната сол при изпаряване на чистия продукт;^d 4-пиридилметанол, както е указано, се използва в етап 2 на метод A-1 вместо амин;^e За получаването на 5-amino-2,3-дихидробензофуран виж Mitchell, H.; Leblanc, Y. J. Org. Chem. 1994, 59, 682-687. ^f Литературата за получаване на известното TBS-защитено алкохолно междинно съединение e: Parsons, A. F.; Pettifer, R. M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1998, 651.

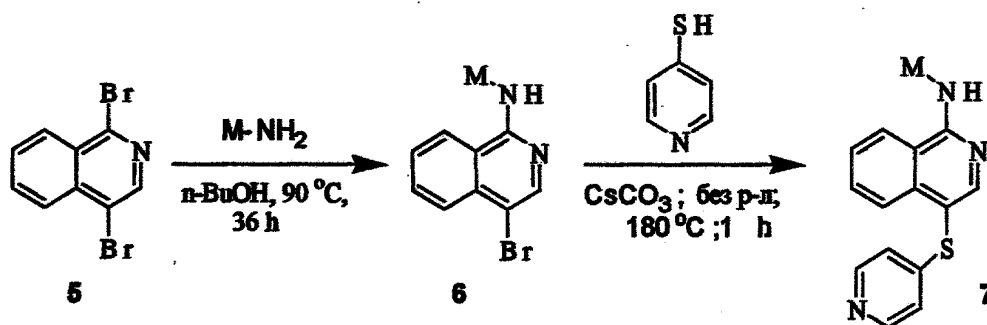
Отстраняване на защитата на



се осъществява по следния начин:

3 eq от 1.0 моларен разтвор на ТВАР в THF се прибавят към разтвор на защитения алкохол в THF (0.05-моларен) при стайна температура. Реакционната смес се бърка 1 h при стайна температура и се гаси с вода, след което се екстрахира с EtOAc.

Примери 83-92. Получаване на изохинолини по метод В-1

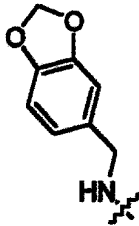
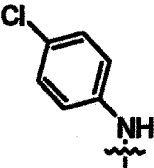
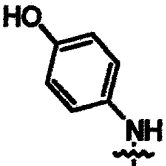
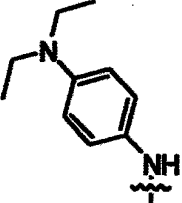
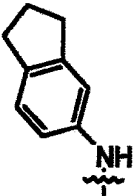
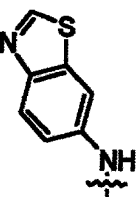


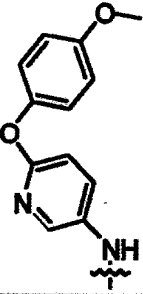
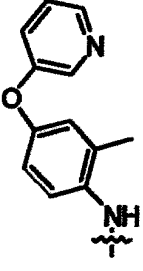
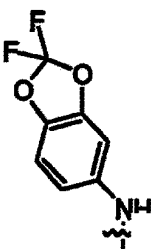
Метод В-1. Дибромоизохинолин (5,29 mg, 0.1 mmol) пример 1, етап 1 и M-NH₂ (0.2 mmol) в 8 ml ампула се загряват в 1 ml n-бутанол при 90°C в продължение на 36 h. Сместа се охлажда до стайна температура и разтворителят се изпарява при понижено налягане. 4-меркаптопиридин (23 mg, 0.2 mmol) и цезиев карбонат (67 mg, 0.2 mmol) се прибавят към ампулата. Сместа се загрява 1 h при 180°C и се оставя да се охлади

стайна температура. Към ампулата се прибавя метанол (2 ml) и сместа се обработва с ултразвук в продължение на 10 min и се филтрува. Метаноловият разтвор на реакционната смес се взема и се изпарява при понижено налягане. Образуването на продукта се потвърждава чрез LC/MS. Съединенията на изобретението на примери 83-92, показани по-долу в таблицата, се т по метод В-1.

единения, получени по метод В-1

Пример №	MNH	характеристики*
83		(M+H) ⁺ 412 rt = 3.46 min.

84		(M+H) ⁺ 388 rt = 2.89 min.
85		(M+H) ⁺ 364 rt = 3.41 min.
86		(M+H) ⁺ 346 rt = 1.83 min.
87		(M+H) ⁺ 401 rt = 2.52 min.
88		(M+H) ⁺ 370 rt = 3.17 min.
89		(M+H) ⁺ 387 rt = 3.02 min.

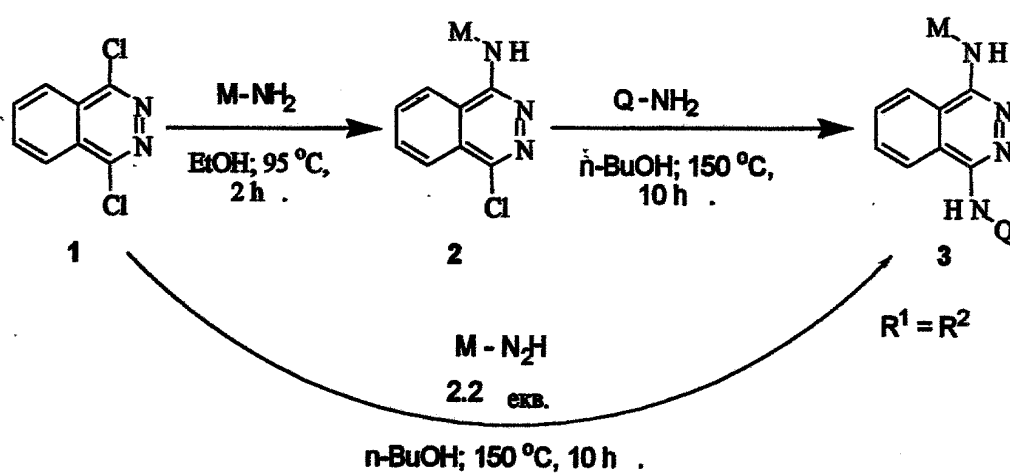
90		$(M+H)^+$ 453 rt = 3.39 min.
91		$(M+H)^+$ 437 rt = 3.33 min.
92		$(M+H)^+$ 401 rt = 2.52 min.

* HPLC - масспектри с електроразпръскване (HPLC ES-MS) са получени с Hewlett-Packard 1100 HPLC, съоръжен с кватернерна помпа, детектор с променлива дължина на вълната, YMC Pro C18 2.0 mm x 23 mm колона и Finnigan LCQ масспектрометър с йонен уловител и йонизация чрез електроразпръскване. Градиент на елуиране от 90% А до 95% В за 4 min е използван при HPLC. Буфер А включва 98% вода, 2% ацетонитрил и 0.02% TFA. Буфер В включва 98% ацетонитрил, 2% вода и 0.018% TFA. Спектрите са снемани от 140-1200 amu с

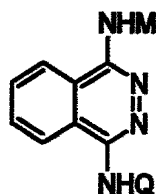
променливо йонно време съгласно броя на йоните в източника.

Примери 93-105. Получаване на нови фталазинови съединения на изобретението чрез паралелен синтез

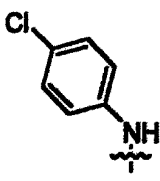
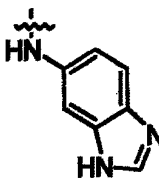
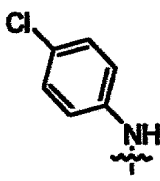
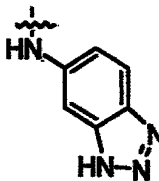
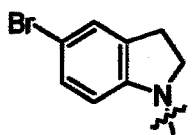
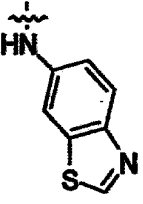
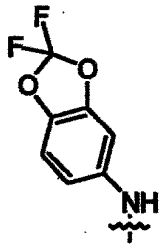
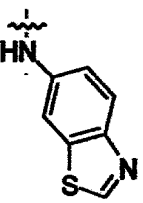
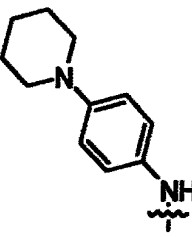
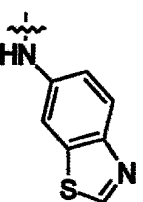
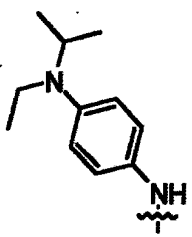
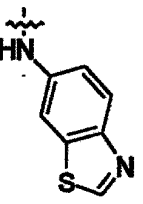
Метод А-1 или А-2, както е показано, се използват за получаване на новите фталимидни съединения на изобретението 93-105 от 1,4-дихлорофталазин (за получаването виж патент на Novartis WO 1998/035958, 11.02.98) вместо дихлорохетероциклопиридазин заедно с подходящи бициклични и заместени анилини.

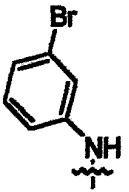
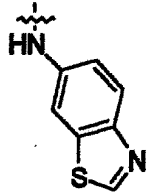
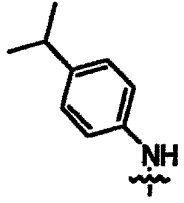
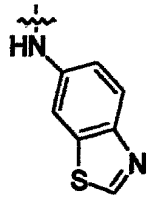
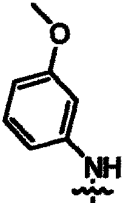
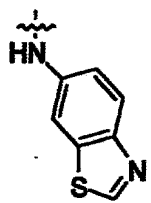
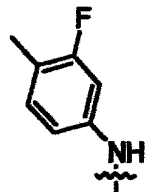
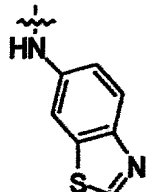
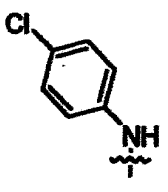
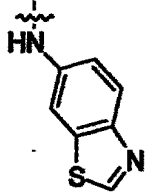


Нови фталазини, получени по методите А-1 или А-2



пример №	MNH	QNH	метод	характеристики
93			A-2	$(M+H)^+$ 427 rt = 3.13 min.
94			A-2	$(M+H)^+$ 395 rt = 2.52 min.

95			A-1	(M+H) ⁺ 387 rt = 2.77 min.
96			A-1	(M+H) ⁺ 388 rt = 2.51 min.
97			A-1	(M+H) ⁺ 474 rt = 3.67 min.
98			A-1	(M+H) ⁺ 450 rt = 3.54 min.
99			A-1	(M+H) ⁺ 453 rt = 2.70 min.
100			A-1	(M+H) ⁺ 455 rt = 2.58 min.

101			A-1	(M+H) ⁺ 448 rt = 3.02 min.
102			A-1	(M+H) ⁺ 412 rt = 3.27 min.
103			A-1	(M+H) ⁺ 400 rt = 2.79 min.
104			A-1	(M+H) ⁺ 402 rt = 2.96 min.
105			A-1	(M+H) ⁺ 404 rt = 3.03 min.

* HPLC - маспектри с електроразпръскване (HPLC ES-MS) са получени с Hewlett-Packard 1100 HPLC, съоръжен с кватернерна помпа, детектор с променлива дължина на вълната, YMC Pro C18 2.0 mm x 23 mm колона и Finnigan LCQ маспектрометър с йонен уловител и йонизация чрез електроразпръскване. Градиент на елуиране от 90% А до 95% В за 4 min е използван при HPLC. Буфер А включва 98% вода, 2% ацетонитрил и 0.02% TFA. Буфер

В включва 98% ацетонитрил, 2% вода и 0.018% TFA. Спектрите са снемани от 140-1200 amu с променливо йонно време съгласно броя на йоните в източника.

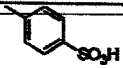
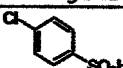
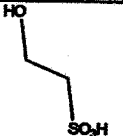
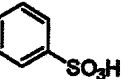
Примери 106-114. Получаване на соли от пример 14.

Продуктът от пример 14 (1.50 g, 3.66 mmol) се бърка като суспензия в метанол (20 ml), докато разтвор на хидрат на толуенсулфонова киселина (0.701 g, 3.67 mmol) в метанол (5 ml плюс

5 ml за промиване) се прибавя бързо на капки. Всички вещества се разтварят за 5 min, при което се получава жълт разтвор. Прибавя се безводен етер (30 ml) и бъркането продължава 5 min, докато падне твърда утайка. Получената смес се изстудява при разбъркване в баня лед/вода за 45 min и след това твърдото вещество от загалието (пример 104) се събира чрез филтруване, промива се с етер и се суши при 55°C във вакуум сушилня, докато ¹NMR анализът покаже отсъствие на разтворители (1.5 h). Други съединения се получават по подобен начин, като се използ-

ват други киселини вместо толуенсулфоновата киселина. Увеличаването на веществата и използването на по-малко метанол в първия етап обикновено води до по-бързо утаяване на солите и се използват различни разтворители вместо етер, както е указано, за да се подпомогне кристализацията на отделните соли. В някои случаи метанолът се отстранява най-напред чрез изпаряване под вакуум. Окончателното сушене отнема между 1.5 h и няколко дни в зависимост от количеството на веществото и отделната киселина, която е използвана.

Соли от пример 14, които са получени

пример №	използв. киселина	претегл.: (използв. 14, g)	прибавен разтворител	характеристики (точка на топ., °C)
106	 в CH ₃ OH	1.5	етер	167-168 с разлагане
107		0.7	етер	157-159
108	H ₃ C-SO ₃ H	0.6	етер	180-182 с разлагане
109	C ₂ H ₅ -SO ₃ H	0.7	етер	153-154
110	(HCl) ₂ * в етер	1.5	етер	128-131 с разлагане
111	HBr	0.7	повечето MeOH изпарен, после ацетон/бензен	137-139 с разлагане
112	H ₂ SO ₄	0.6	повечето MeOH изпарен, после ацетон/етер	177-179 с разлагане
113	HNO ₃	0.5	етер	135 (разлаг.) стопено 150-152
114		0.5	етер, продълж. сушене, хигроскопично	123-128
115		4.5	етер	148-149

* Изолира се двойната сол с HCl вместо 1:1 солта. Това се получава, даже ако се използва по-малко от 2 eq киселина.

Биологични изследвания и данни от изследвания in vitro

KDR изследване:

Цитозолният киназен домен на KDR киназа се експресира като 6His свързан протеин в Sf9 клетки на насекоми. Протеинът, свързан с домена на KDR киназа, се пречиства през Ni⁺⁺-хелатна колона. 96-ямкови ELISA плаки се покриват с 5 microg поли(Glu4; Tyr1) (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) в 100 microl HEPES буфер (20 mM HEPES, pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.02% тимерозал) и се държат при 4° през нощта. Преди употреба плаката се промива с HEPES-NaCl буфер и плаките се блокират с 1% BSA, 0.1% Tween 20 в HEPES-NaCl буфер.

Изследваните съединения се разреждат на серии в 100% DMSO от 4 mM до 0.12 microM полулогаритмични разреждания. Тези разреждания се разреждат още двадесет пъти в H₂O, за да се получат разтвори на съединенията в 5% DMSO. След зареждане на плаката с 85 microl буфер (20 mM HEPES, pH 7.5, 100 mM KCl, 10 mM MgCl₂, 3 mM MnCl₂, 0.05% глицерол, 0.005% тритон X-100, 1 mM меркаптоетанол, със и без 3.3 microM ATP) се прибавят 5 microl от

разредените съединения към крайния обем на пробата от 100 microl. Крайните концентрации са между 10 microM, и 0.3 nM в 0.25% DMSO. Пробата се инициира чрез прибавяне на 10 microl (30 ng) KDR киназен домен.

Пробата се инкубира с изследвано съединение или само с носител при внимателно разбъркване при стайна температура в продължение на 60 min. Ямките се промиват и фосфотирозини (PY) се анализират с анти-фосфотирозин (PY), mAb клон 4G10 (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY). PY/анти-PY комплексите се откриват с антимиши IgG/HRP конюгат (Amersham International plc, Buckinghamshire, England). Фосфотирозин се определя количествено чрез инкубиране със 100 microl 3,3',5,5'-тетраметилбензидинов разтвор (Kirkegaard и Perry, TMB Microwell I Component peroxidase substrate). Оцветяването се спира чрез прибавяне на 100 microl 1% HCl стоп-разтвор (Kirkegaard и Perry, TMB 1 Component Stop Solution).

Оптичните плътности се определят спектрофотометрично при 450 nm с отчитащо устройство за 96-ямкови плаки, SpectraMax 250 (Molecular Devices). Фоновете (без ATP в пробата) OD стойности се изваждат от всички оптични плътности OD и процентното инхибиране се изчислява съгласно уравнението:

$$\% \text{ инхибиране} = \frac{(\text{OD}(\text{носител контрола}) - \text{OD}(\text{със съединение})) \times 100}{\text{OD}(\text{носител контрола}) - \text{OD}(\text{без добавен ATP})}$$

IC₅₀ се определят чрез програма за анализ по метода на най-малките квадрати, като се използва зависимостта на концентрацията на съединенията от процентното инхибиране. Съединения с IC₅₀ ≤ 100 nM в това изследване са тези от примери 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 34, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 47, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 59, 60, 62, 63, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 82B, 82C, 82D, 85, 88, 93, 96, 97, 98, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111 и 112. Съединения, които имат IC₅₀ стойности между 100 nM и 1,000 nM включват тези от примери 3, 5, 7, 21, 27, 28, 35, 36, 45, 46, 48, 50, 55, 58, 61, 64, 67, 76, 79, 82A, 89, 95, 99 и 100. Тези, при които са измерени IC₅₀ стойности > 1,000 nM, са

от примери 26, 29, 30, 31, 32, 33, 41, 77, 80, 81 и 94. Пример, който не е включен в този списък, могат да се считат, че са слабо активни, с IC₅₀ стойности, по-големи от 1 microM.

Клетъчно-механично изследване инхибирането на 3T3 KDR фосфорилиране:

NIH3T3 клетки, експресиращи пълната дължина на KDR рецептора, се отглеждат в DMEM (Life Technologies, Inc., Grand Island, NY), в която има 10% серум от новородено теле, малко глюкоза, 25 mM/L натриев пируват, пиридоксин хидрохлорид и 0.2 mg/ml от G418 (Life Technologies Inc., Grand Island, NY). Клетките се държат в колаген I-покрита T75 матрици (Becton Dickinson Labware, Bedford, MA) в овлажнена 5% CO₂ атмосфера, при 37°C.

15 000 клетки се поставят във всяка клетка на колаген I-покрита 96-ямкова плака в DMEM растежна среда. Клетките се измиват 6 h по-късно и средата се заменя с DMEM без серум. След една нощ за успокояване на клетките, средата се заменя от буфериран с фосфатно-солеви разтвор Dulbecco (Life Technologies Inc., Grand Island, NY) с 0.1% волски албумин (Sigma Chemical Co., St Louis, MO). След добавяне към клетките на различни концентрации (0-300 nM) от изследваните съединения с 1% крайна концентрация на DMSO, клетките се инкубират при стайна температура в продължение на 30 min. След това клетките се третират с VEGF (30 ng/ml) в продължение на 10 min при стайна температура. След VEGF стимулация, буферът се отстранява и клетките се лизират чрез добавяне на 150 microl екстракционен буфер (50 mM Tris, pH 7.8, допълнен с 10% глицерол, 50 mM BGP, 2 mM EDTA, 10 mM NaF, 0.5 mM NaVO₄, и 0.3% TX-100) при 4°C в продължение на 30 min.

За да се оцени рецепторното фосфорилиране, 100 microl от всеки клетъчен лизат се добавя в ямките на ELISA плака, предварително пок-

рита с 300 ng анти тяло C20 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA). След 60-минутна инкубация, плаката се измива и свързаният KDR се изследва за фосфотирозин, като се използва анти-фосфотирозин mAb клон 4G10 (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY). Плаката се измива и ямките се инкубират с анти-миши IgG/HRP конюгат (Amersham International plc, Buckinghamshire, England) в продължение на 60 min. Ямките се измиват и чрез добавяне на 100 microl на ямка от разтвор на 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (Kirkegaard and Perry, TMB Microwell 1 Component peroxidase substrate) количествено се определя фосфотирозин. Оцветяването се спира чрез добавяне на 100 microl на база на 1% HCl стоп-разтвор (Kirkegaard and Perry, TMB 1 Component Stop Solution).

Оптичните плътности (OD) се определят спектрофотометрично при 450 nm в отчитащо устройство за 96-ямкова плака (SpectraMax 250, Molecular Devices). Фоновите (без добавен VEGF) OD стойности се изваждат от всички оптични плътности OD процентът инхибиране се изчислява по следното уравнение:

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{(\text{OD(VEGF контрола)} - \text{OD(с изсл. съед.)}) \times 100}{\text{OD(VEGF контрола)} - \text{OB(без добавен VEGF)}}$$

OC₅₀s се определя на същите експериментални материали с програма за анализиране по метода на най-малките квадрати, като се използва концентрация на съединението спрямо процент инхибиране. Съединения с IC₅₀ ≤ 20 nM в това изследване включват тези от примери 2, 6, 10, 11, 14, 23, 96, 101, 102, 103, 104, 105. Съединения с IC₅₀ стойност между 20 и 50 nM включват тези от примери, 4, 8, 9, 12, 13, 17, 24, 93, 98. Съединения с IC₅₀ стойности между 50 и 400 nM включват тези от примери 97, 99 и 100.

Matrigel® ангиогенезен модел:

Получаване на Matrigel тампони и in vivo фаза: Matrigel® (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA) основен мембранен екстракт от миши тумор, съставен основно от ламинин, колаген IV и хепаран сулфат протеогликан. Доставка се като стерилна течност при 4°C, но бързо образува твърд гел при 37°C.

Течният Matrigel при 4°C се смесва с SK-MEL2 човешки туморни клетки, трансфектирани

с плазмид, съдържащ мишия VEGF ген със селективен маркер. Туморните клетки растат in vitro при селекция и клетките се смесват със студен течен Matrigel в съотношение 2 X 10⁶ за 0.5 ml. Половин милилитър се имплантира субкутанно близо до абдоминалната средна линия, като се използва игла 25 размер. Изследваните съединения се дават като дозирани разтвори в етанол/Cremaphor EL/физиологичен разтвор (12.5%:12.5%:75%) при 30, 100, и 300 mg/kg по веднъж дневно, като се започне от деня на имплантирането. Мишките се подлагат на евтаназия 12 дни след имплантирането и утайките от Matrigel се събират за анализ на съдържанието на хемоглобин.

Анализ на хемоглобин: Утайките Matrigel се поставят в 4 обема (тегло/обем) при 4°C лизисен буфер (20 mM Tris pH 7.5, 1 mM EGTA, 1 mM EDTA, 1% Triton X-100 [EM Science, Gibbstown, N. J.], и пълнен свободен от EDTA протеазен инхибиторен коктейл [Mannheim,

Germany)], и се хомогенизира при 4°C. Хомогенатите се инкубират върху лед в продължение на 30 min при разклащане и се центрофугират при 14K x g за 30 min при 4°C. Супернатантите се прехвърлят в охладени микроцентрифужни епруветки и се съхраняват при 4°C за анализ на хемоглобин.

Мишият хемоглобин (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) се суспендира в автоклавирана вода (BioWhittaker, Inc., Walkersville, MD) при 5 mg/ml. Приготвя се стандартна крива от 500 microg/ml до 30 microg/ml в Лизисен буфер (виж по-горе). Стандартната крива и лизатните проби се поставят по 5 microg/ямка като двойни проби в 96-ямкова полистиренова плака. Като се използва кит Sigma Plasma Hemoglobin Kit (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), TMB субстратите се разтварят в 50 microg/ml разтвор на оцетна киселина със стайна температура. Една стотна microg от субстрата се добавя към всяка ямка, послед-

вана от 100 microg/ямка разтвор на водороден пероксид при стайна температура. Плаката се инкубира при стайна температура в продължение на 10 min.

Оптичната плътност се определя спектрофотометрично при 600 nm в отчитащо устройство за 96-ямкова плака, SpectraMax 250 Microplate Spectrophotometer System (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). От всички ямки се изваждат фоновите стойности за Лизисен буфер.

Общото съдържание на хемоглобин в пробата се изчислява със следното уравнение:

Общ хемоглобин = (обем на пробата лизат) x (конц. на хемоглобин)

Средната стойност за общ хемоглобин на пробите Matrigel без клетки се изважда от всяка проба за общ хемоглобин Matrigel с клетки. Процентът инхибиране се изчислява със следното уравнение:

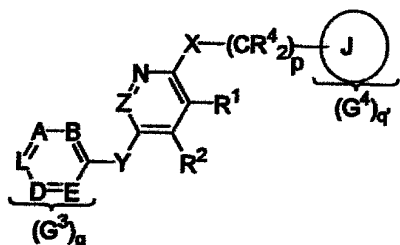
$$\% \text{ инхибиране} = \frac{(\text{среден общ хем. на туморни лизати, трет. с лекарство}) \times 100}{(\text{среден общ хемоглобин на нетретирани туморни лизати})}$$

Пример 8 показва значителна активност в този анализ при 100 и 300 mg/kg po като се започне от деня на имплантирането, при > 60% инхибиране на общото хемоглобиново съдържание на пробите Matrigel от третирани животни в сравнение с тези от контролните животни с носител. В този модел не са изследвани други примерни материали.

Други варианти на изобретението ще бъдат очевидни за специалистите в областта при разглеждане на спецификацията или от разкритото тук приложение на изобретението. Спецификацията и примерите са само примерни, с обхват и същност на изобретението, представени със следните претенции.

Патентни претенции

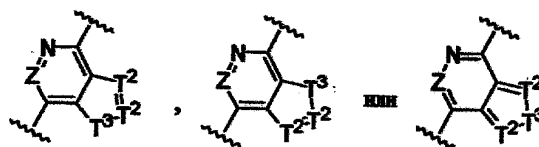
1. Съединение с обща структурна формула



(I) 50

където

R¹ и R² заедно образуват мост, който съдържа две T² групи и една T³ група, като споменатият мост заедно с пръстена, към който е свързан, образува бицикъл със структурна формула



където

всяко T² независимо представлява N, CH или CG¹; и

T³ представлява S, O, CR⁴G¹, C(R⁴)₂ или NR³,

и където

G¹ е заместител, независимо избран от групата, състояща се от

-N(R⁶)₂
-NR³COR⁶;

халоген;

алкил;

циклоалкил;

(C₂-C₇) алкенил;

(C ₃ -C ₇) циклоалкенил;		лил;	
с халоген заместен алкил;		евентуално заместен наситен хетероцик-	
с amino заместен алкил;		лилалкил;	
с N-(C ₁ -C ₇) алкиламино заместен алкил;		евентуално заместен частично ненаситен	
с N,N-ди-(C ₁ -C ₇) алкиламино заместен ал-	5	хетероциклалкил;	
кил;		евентуално заместен частично ненаситен	
с N-(C ₁ -C ₇) алканоиламино заместен ал-		хетероциклалкил;	
кил;		-OCO ₂ R ³ ;	
с хидроксид заместен алкил;		евентуално заместен хетероарилалкил;	
с циано заместен алкил;	10	евентуално заместен хетероарилокси;	
с карбокси заместен алкил;		-S(O) _p (евентуално заместен хетероарил);	
с (C ₁ -C ₇) алкоксикарбонил заместен алкил;		евентуално заместен хетероарилалкилокс-	
с фенил (C ₁ -C ₇) алкоксикарбонил заместен алкил;		си;	
с халоген заместен алкиламино;	15	-S(O) _p (евентуално заместен хетероарилал-	
с amino заместен алкиламино;		кил);	
с N-(C ₁ -C ₇) алкиламино заместен алкила-		-CHO;	
мино;		-OCON(R ⁶) ₂ ;	
с N,N-ди-(C ₁ -C ₇) алкиламино заместен ал-		-NR ³ CO ₂ R ⁶ ;	
киламино;	20	-NR ³ CON(R ⁶) ₂ ;	
с N-(C ₁ -C ₇) алканоиламино заместен ал-		R ³ е H или (C ₁ -C ₇) алкил;	
киламино;		R ⁶ е независимо избран от групата, със-	
с хидроксид заместен алкиламино;		тояща се от	
с циано заместен алкиламино;		H;	
с карбокси заместен алкиламино;	25	алкил;	
с (C ₁ -C ₇) алкоксикарбонил заместен ал-		циклоалкил;	
киламино;		евентуално заместен арил; и	
с фенил (C ₁ -C ₇) алкоксикарбонил заместен алкиламино;		евентуално заместен арил (C ₁ -C ₇) алкил,	
-OR ⁶ ;	30	(C ₁ -C ₇) алкил-N(R ³) ₂ ; и	
-SR ⁶ ;		(C ₁ -C ₇) алкил-OH;	
-S(O)R ⁶ ;		R ⁴ е H, халоген или (C ₁ -C ₇) алкил;	
-S(O) ₂ R ⁶ ;		p е 0, 1 или 2;	
халогениран (C ₁ -C ₇) алкокси;		X е избран от групата, състояща се от O,	
халогениран (C ₁ -C ₇) алкилтио;	35	S и NR ³ ;	
халогениран (C ₁ -C ₇) алкилсулфонил;		Y е избран от групата, състояща се от	
-OCOR ⁶ ;		(C ₁ -C ₇) алкилен;	
-COR ⁶ ;		-CH ₂ -O-;	
-CO ₂ R ⁶ ;		-CH ₂ -S-;	
-CON(R ⁶) ₂ ;	40	-CH ₂ -NH-;	
-CH ₂ OR ³ ;		-O-;	
-NO ₂ ;		-S-;	
-CN;		-NH-;	
амидино;		-(CR ⁴) _n -S(O) _p -(5-членен хетероарил)-	
гуанидино;	45	(CR ⁴) _s ;	
сулфо;		-(CR ⁴) _n -C(G ²)(R ⁴)-(CR ⁴) _s ;	
-B(OH) ₂ ;		където n и s независимо един от друг са 0	
евентуално заместен арил;		или цяло число от 1 - 2; и	
евентуално заместен хетероарил;		G ² е избран от групата, състояща се от -	
евентуално заместен наситен хетероцик-	50	CN, -CO ₂ R ³ , -CON(R ⁶) ₂ и -CH ₂ N(R ⁶) ₂	
		-O-CH ₂ -;	
		-S(O)-;	

- S(O)₂-;
 -SCH₂-;
 -S(O)CH₂-;
 -S(O)₂CH₂-;
 -CH₂S(O)-; и
 -CH₂S(O)₂-;
 Z е CR⁴ или N;
 q е 0, 1 или 2;
 G³ е едновалентна или двувалентна група,
 избрана от групата, състояща се от:
 (C₁-C₇) алкил;
 NR³COR⁶;
 с карбокси заместен алкил;
 с (C₁-C₇) алкоксикарбонил заместен ал-
 кил;
 -OR⁶;
 -SR⁶;
 -S(O)R⁶;
 -S(O)₂R⁶;
 -OCOR⁶;
 -COR⁶;
 -CO₂R⁶;
 -CH₂OR³;
 -CON(R⁶)₂;
 -S(O)₂N(R⁶)₂;
 -NO₂;
 -CN;
 евентуално заместен арил;
 евентуално заместен хетероарил;
 евентуално заместен наситен хетероцик-
 лил;
 евентуално заместен частично ненаситен
 хетероциклил;
 евентуално заместен хетероарилалкил;
 евентуално заместен хетероарилокси;
 -S(O)_p (евентуално заместен хетероарил);
 евентуално заместен хетероарилалкилокс-
 и;
 -S(O)_p (евентуално заместен хетероарилал-
 кил);
 -OCON(R⁶)₂;
 -NR³CO₂R⁶;
 -NR³CON(R⁶)₂; и
 двувалентен мост с формула T²=T²-T³
 където всеки T² независимо представля-
 ва N, CH или CG³; и
 T³ представлява S, O, CR⁴G³, C(R⁴)₂, или
 NR³; където
 G³ представлява всяка от по-гореспоме-
 натите групи G³, които са едновалентни; и
- крайният T² е свързан с L, а T³ е свързан
 с D, като по този начин се образува 5-членен
 кондензиран пръстен;
 А и D независимо един от друг представ-
 ляват N или CH;
 В и Е независимо един от друг представ-
 ляват N или CH;
 L представлява N или CH; и
 при условие, че
- а) общият брой N-атоми в пръстена, съ-
 държащ А, В, D, Е и L, е 0, 1, 2 или 3; и
 б) когато L представлява CH и q = 0 всяко
 G³ е едновалентен заместител, поне единият от А
 и D е N-атом; и
- с) когато L представлява CH и един G³ е
 двувалентен мост с формула T²=T²-T³, тогава А,
 В, D и Е са също CH;
 J е пръстен, избран от групата, състояща
 се от
- арил;
 пиридил; и
 циклоалкил;
 q' представлява броят на заместителите G⁴
 при пръстена J и е 0, 1, 2, 3, 4 или 5;
- G⁴ е едновалентна или двувалентна група,
 избрана от групата, състояща се от:
- N(R⁶)₂;
 -NR³COR⁶;
 халоген;
 алкил;
 циклоалкил;
 (C₂-C₇) алкенил;
 (C₃-C₇) циклоалкенил;
 с халоген заместен алкил;
 с amino заместен алкил;
 с N-(C₁-C₇) алкиламино заместен алкил;
 с N,N-ди-(C₁-C₇) алкиламино заместен ал-
 кил;
 с N-(C₁-C₇) алканоиламино заместен ал-
 кил;
 с хидрокси заместен алкил;
 с циано заместен алкил;
 с карбокси заместен алкил;
 с (C₁-C₇) алкоксикарбонил заместен
 алкил;
 с фенил (C₁-C₇) алкоксикарбонил замес-
 тен алкил;
 с халоген заместен алкиламино;
 с amino заместен алкиламино;
 с N-(C₁-C₇) алкиламино заместен ал-

киламино;

с N,N-ди-(C₁-C₇) алкиламино заместен алкиламино;

с N-(C₁-C₇) алканоиламино заместен алкиламино;

с хидрокси заместен алкиламино;

с циано заместен алкиламино;

с карбокси заместен алкиламино;

с (C₁-C₇) алкоксикарбонил заместен алкиламино;

с фенил-(C₁-C₇) алкоксикарбонил заместен алкиламино;

-OR⁶;

-SR⁶;

-S(O)R⁶;

-S(O)₂R⁶;

халогениран (C₁-C₇) алкокси;

халогениран (C₁-C₇) алкилтио;

халогениран (C₁-C₇) алкилсулфонил;

-OCOR⁶;

-COR⁶;

-CO₂R⁶;

-CON(R⁶)₂;

-CH₂OR³;

-NO₂;

-CN;

амидино;

гуанидино;

сулфо;

-B(OH)₂;

евентуално заместен арил;

евентуално заместен хетероарил;

евентуално заместен наситен хетероцик-

лил;

евентуално заместен частично ненаситен

хетероциклил;

-OCO₂R³;

евентуално заместен хетероарил-алкил;

евентуално заместен хетероарилокси;

-S(O)_p (евентуално заместен хетероарил);

евентуално заместен хетероарилалкилокси;

-S(O)_p (евентуално заместен хетероарила-

лкил);

-CHO;

-OCON(R⁶)₂;

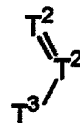
-NR³CO₂R⁶;

-NR³CON(R⁶)₂; и

кондензирани пръстенообразуващи двувалентни мостове, свързани към и съединяващи съседни позиции на пръстена J, като споменатите

мостове имат структурните формули:

a)



5

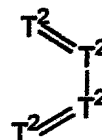
където всеки T² независимо представлява N, CH, или CG⁴;

T³ представлява S, O, CR⁴G⁴, C(R⁴)₂ или NR³; където

G⁴ представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G⁴, които са едновалентни; и свързването с пръстен J се постига чрез

15 крайните атоми T² и T³;

b)



20

където всеки T² независимо представлява N, CH или CG⁴;

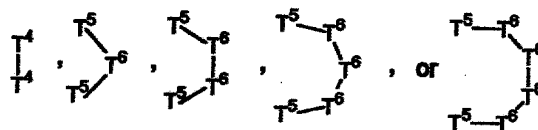
където

G⁴ представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G⁴, които са едновалентни; и при условието, че максимум два мостови атоми T² могат да бъдат N; и

свързването с пръстен J се постига чрез крайните атоми T²; и

30

c)



35

където

всеки T⁴, T⁵ и T⁶ независимо представлява O, S, CR⁴G⁴, C(R⁴)₂, или NR³; където

G⁴ представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G⁴, които са едновалентни; и свързването с пръстен J се постига чрез крайните атоми T⁴ или T⁵;

при условията, че:

i) когато един T⁴ е O, S или NR³, другият T⁴ е CR⁴G⁴ или C(R⁴)₂;

ii) мост, който включва T⁵ и T⁶ атоми, може да съдържа максимум два хетероатома O, S или N;

и iii) в мост, който включва T⁵ и T⁶ атоми,

45

50

68

когато една T^5 група и една T^6 група са О атоми, или две T^6 групи са О атоми, споменатите О атоми са разделени с най-малко един въглероден атом;

когато G^4 е алкилова група, намираща се при пръстена J в съседство с връзката $-(CR^4)_p-$, и X е NR^3 , където R^3 е алкилов заместител, тогава G^4 и алкиловият заместител R^3 при X могат да се обединят и да образуват мост с формула $-(CH_2)_{p'}$, където p' е 2, 3 или 4, при условието, че сумата от p и p' е 2, 3 или 4, което резултира в образуването на азотсъдържащ пръстен с 5, 6 или 7 члена;

и с допълнителните условия са, че:

- когато в G^1 , G^2 , G^3 и G^4 две групи R^3 или R^6 представляват поотделно алкил и се намират при един и същи N-атом, те могат да бъдат свързани чрез връзка, О-атом, S-атом или NR^3 , като образуват N-съдържащ хетероцикъл с 5-7 пръстени атоми;

- когато един арилов, хетероарилов или хетероциклилов пръстен е евентуално заместен, този пръстен може да има до 5 заместители, които са независимо избрани от групата, състояща се от amino, с моно- (C_1-C_7) алкил заместен amino, с ди- (C_1-C_7) алкилзаместен amino, (C_1-C_7) алканоиламино, халогено, (C_1-C_7) алкил, халогениран (C_1-C_7) алкил, хидроксид, (C_1-C_7) алкокси, (C_1-C_7) алкилтио, халогениран (C_1-C_7) алкокси, халогениран (C_1-C_7) алкилтио, (C_1-C_7) алканоилокси, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, нитро, амидино, гуанидино, меркапто, сулфо и циано; и

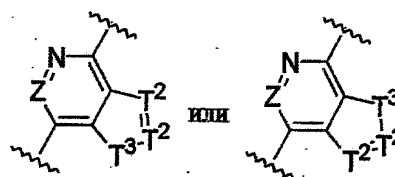
- когато алкилова група е свързана към О, S или N и има хидроксидов заместител, то споменатият хидроксидов заместител е разделен с най-малко два въглеродни атома от О, S или N, към които е свързана алкиловата група

или негова фармацевтично приемлива сол.

2. Съединение съгласно претенция 1, където

R^1 и R^2 :

заедно образуват мост, съдържащ две T^2 групи и една T^3 група, като споменатият мост заедно с пръстена, към който е свързан, образува един бицикъл със структурна формула



където

всеки T^2 независимо представлява N, CH

или CG^1 ; и

T^3 представлява S, O, CH_2 или NR^3 ;

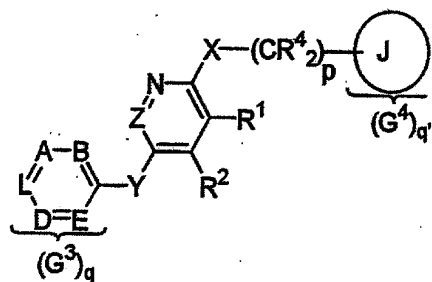
при условие че когато T^3 е O или S, поне едно T^2 е CH или CG^1 .

3. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

4. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за лечение на бозайник със състояние, дефинирано с неправилна ангиогенеза или процеси, свързани с хиперпропускливост, включващо прилагане върху бозайника на количество от споменатото съединение, което количество е ефективно за лечение на състоянието.

5. Използване съгласно претенция 4, където споменатото състояние е развитие на тумор; ретинопатия, включително диабетна ретинопатия, запушване на ретинална вена при исхемия, преждевременна ретинопатия, възрастова макуларна дегенерация; ревматоиден артрит; псориазис; булозно състояние, свързано с образуване на субепидермален мехур, включително пемфигоиден булос, многообразна еритема и херпетиформен дерматит.

6. Съединение с обща структурна формула

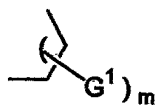


където

R^1 и R^2 :

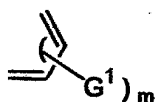
i) независимо един от друг представляват H или (C_1-C_7) алкил;

ii) заедно образуват мост с формула



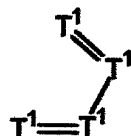
където връзката се осъществява чрез крайните въглеродни атоми;

iii) заедно образуват мост с формула



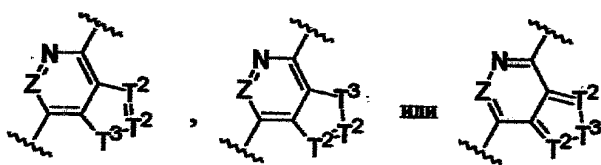
където връзката се осъществява чрез крайните въглеродни атоми;

iv) заедно образуват мост с формула



където един или два пръстенни члена T^1 са N, а другите - CH или CG^1 , и връзката се осъществява чрез крайните атоми; или

v) заедно образуват мост, съдържащ две T^2 групи и една T^3 група, като споменатият мост заедно с пръстена, към който е свързан, образува един бицикъл със структурна формула



където

всеки T^2 независимо представлява N, CH или CG^1 ; и

T^3 представлява S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ или NR^3 ;

и където

m е 0 или цяло число 1 - 4; и

G^1 е заместител, независимо избран от групата, състояща се от:

- $N(R^6)_2$;

- NR^3COR^6 ;

халоген;

алкил;

циклоалкил;

(C_2-C_7) алкенил;

(C_3-C_7) циклоалкенил;

с халоген заместен алкил;

с amino заместен алкил;

с $N-(C_1-C_7)$ алкиламино заместен алкил;

с N,N -ди- (C_1-C_7) алкиламино заместен ал-

кил;

с $N-(C_1-C_7)$ алканоиламино заместен ал-

кил;

с хидроксид заместен алкил;

с циано заместен алкил;

с карбокси заместен алкил;

с (C_1-C_7) алкоксикарбонил заместен ал-

кил;

с фенил (C_1-C_7) алкоксикарбонил заместен алкил;

с халоген заместен алкиламино;

с amino заместен алкиламино;

с $N-(C_1-C_7)$ алкиламино заместен алкила-

мино;

с N,N -ди- (C_1-C_7) алкиламино заместен ал-

киламино;

с $N-(C_1-C_7)$ алканоиламино заместен ал-

киламино;

с хидроксид заместен алкиламино;

с циано заместен алкиламино;

с карбокси заместен алкиламино;

с (C_1-C_7) алкоксикарбонил заместен ал-

киламино;

с фенил- (C_1-C_7) алкоксикарбонил заместен алкиламино;

- OR^6 ;

- SR^6 ;

- $S(O)R^6$;

- $S(O)_2R^6$;

халогениран (C_1-C_7) алкокси;

халогениран (C_1-C_7) алкилтио;

халогениран (C_1-C_7) алкилсулфонил;

- $OCOR^6$;

- COR^6 ;

- CO_2R^6 ;

- $CON(R^6)_2$;

- CH_2OR^3 ;

- NO_2 ;

-CN;

амидино;

гуанидино;

сулфо;

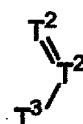
- $B(OH)_2$;

евентуално заместен арил;

евентуално заместен хетероарил;

евентуално заместен наситен хетероцик- лил;		-S(O)-;
евентуално заместен наситен хетероцик- лилалкил;		-S(O) ₂ -;
евентуално заместен частично ненаситен	5	-SCH ₂ -;
хетероциклил;		-S(O)CH ₂ -;
евентуално заместен частично ненаситен		-S(O) ₂ CH ₂ -;
хетероциклилалкил;		-CH ₂ S(O)-;
-OCO ₂ R ³ ;		-CH ₂ S(O) ₂ -;
евентуално заместен хетероарилалкил;	10	Z е N или CR ⁴ ;
евентуално заместен хетероарилокси;		q е 1 или 2;
-S(O) _p (евентуално заместен хетероарил);		G ³ е едновалентна или двувалентна група,
евентуално заместен хетероарилалкилокс- си;		избрана от групата, състояща се от:
-S(O) _p (евентуално заместен хетероарилал- кил);	15	(C ₁ -C ₇) алкил;
-CHO;		-NR ³ COR ⁶ ;
-OCON(R ⁶) ₂ ;		с карбокси заместен алкил;
-NR ³ CO ₂ R ⁶ ;		с (C ₁ -C ₇) алкоксикарбонил заместен
-NR ³ CON(R ⁶) ₂ ;	20	алкил;
R ³ е H или (C ₁ -C ₇) алкил;		-OR ⁶ ;
R ⁶ е независимо, избран от групата, със- тояща се от:		-SR ⁶ ;
H;		-S(O)R ⁶ ;
алкил;	25	-S(O) ₂ R ⁶ ;
циклоалкил;		-OCOR ⁶ ;
евентуално заместен арил; и		-COR ⁶ ;
евентуално заместен арил (C ₁ -C ₇) алкил;		-CO ₂ R ⁶ ;
(C ₁ -C ₇) алкил-N(R ³) ₂ и		-CH ₂ OR ³ ;
(C ₁ -C ₇) алкил-OH;	30	-CON(R ⁶) ₂ ;
R ⁴ е H, халоген или (C ₁ -C ₇) алкил;		-S(O) ₂ N(R ⁶) ₂ ;
p е 0, 1 или 2;		-NO ₂ ;
X е избран от групата, състояща се от O, S и NR ³ ;		-CN;
Y е избран от групата, състояща се от:	35	евентуално заместен арил;
(C ₁ -C ₇) алкилен;		евентуално заместен хетероарил;
-CH ₂ -O;		евентуално заместен наситен хетероцик- лил;
-CH ₂ -S-		евентуално заместен частично ненаситен хетероциклил;
-CH ₂ -NH-		евентуално заместен хетероарилалкил;
-O-	40	евентуално заместен хетероарилокси;
-S-		-S(O) _p (евентуално заместен хетероарил);
-NH-		евентуално заместен хетероарилалкилокс- си;
-(CR ⁴) ₂ -S(O) _p -(5-членен хетероарил)- (CR ⁴) _s ;		-S(O) _p (евентуално заместен хетероарилал- кил);
-(CR ⁴) ₂ -C(G ²)(R ⁴)-(CR ⁴) _s ;	45	-OCON(R ⁶) ₂ ;
където p и s са независимо един от друг 0 или цяло число 1-2; и		-NR ³ CO ₂ R ⁶ ;
G ² е избран от групата, състояща се от - CN, -CO ₂ R ³ , -CON(R ⁶) ₂ и -CH ₂ N(R ⁶) ₂ ;		-NR ³ CON(R ⁶) ₂ ; и
-O-CH ₂ -;	50	двувалентен мост с формула T ² =T ² -T ³ :
		където
		всеки T ² независимо представлява N, CH
		или CG ³ ; а
		T ³ представлява S, O, CR ⁴ G ³ , C(R ⁴) ₂ или
		NR ³ ; където

- G^3 представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G^3 , които са едновалентни; и крайният T^2 е свързан с L , а T^3 е свързан с D , като по този начин се образува 5-членен кондензиран пръстен;
- А и D са CH ;
В и Е са CH ;
L е CH ;
- при условието, че полученият фенилов пръстен има като G^3 -заместител споменатия двувалентен мост с формула $T^2=T^2-T^3$;
- J е пръстен, избран от групата, състояща се от:
- арил;
пиридил; и
циклоалкил;
- q' означава броят заместители G^4 при пръстена J и е 0, 1, 2, 3, 4 или 5; а G^4 е едновалентна или двувалентна група, избрана от групата, състояща се от:
- $N(R^6)_2$;
- NR^3COR^6 ;
халоген;
алкил;
циклоалкил;
(C_2-C_7) алкенил;
(C_3-C_7) циклоалкенил;
с халоген заместен алкил;
с amino заместен алкил;
с $N-(C_1-C_7)$ алкиламино заместен алкил;
с N,N -ди- (C_1-C_7) алкиламино заместен алкил;
с $N-(C_1-C_7)$ алканоиламино заместен алкил;
с хидрокси заместен алкил;
с циано заместен алкил;
с карбокси заместен алкил;
с (C_1-C_7) алкоксикарбонил заместен алкил;
с фенил (C_1-C_7) алкоксикарбонил заместен алкил;
с халоген заместен алкиламино;
с amino заместен алкиламино;
с $N-(C_1-C_7)$ алкиламино заместен алкиламино;
с N,N -ди- (C_1-C_7) алкиламино заместен алкиламино;
с $N-(C_1-C_7)$ алканоиламино заместен алкиламино;
с хидрокси заместен алкиламино;
с циано заместен алкиламино;
- с карбокси заместен алкиламино;
с (C_1-C_7) алкоксикарбонил заместен алкиламино;
с фенил- (C_1-C_7) алкоксикарбонил заместен алкиламино;
халогениран (C_1-C_7) алкокси;
халогениран (C_1-C_7) алкилтио;
халогениран (C_1-C_7) алкилсулфонил;
- $OCOR^6$;
- COR^6 ;
- CO_2R^6 ;
- $CON(R^6)_2$;
- CH_2OR^3 ;
- NO_2 ;
- CN ;
амидино;
гуанидино;
сулфо;
- $B(OH)_2$;
евентуално заместен арил;
евентуално заместен хетероарил;
евентуално заместен наситен хетероцикл;
евентуално заместен частично ненаситен хетероцикл;
- OCO_2R^3 ;
евентуално заместен хетероарилалкил;
евентуално заместен хетероарилокси;
- $S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарил);
евентуално заместен хетероарилалкилокси;
- $S(O)_p$ (евентуално заместен хетероарилалкил);
- CHO ;
- $OCON(R^6)_2$;
- $NR^3CO_2R^6$;
- $NR^3CON(R^6)_2$; и
кондензирани пръстенообразуващи двувалентни мостове, свързани към и съединяващи съседни позиции на пръстена J, като споменатите мостове имат структурните формули:
- а)

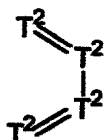


където всеки T^2 независимо представлява N, CH или $CG^{4'}$;

T^3 представлява S, O, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ или NR^3 ; където

$G^{4'}$ представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G^4 , които са едновалентни; и свързването с пръстен J се постига чрез крайните атоми T^2 и T^3 ;

b)

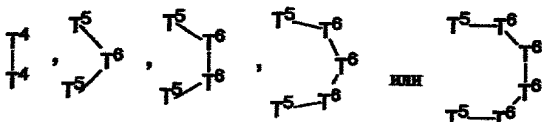


където всеки T^2 независимо представлява N, CH или $CG^{4'}$;

където $G^{4'}$ представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G^4 , които са едновалентни; и

при условието, че максимум два мостови атоми T^2 могат да бъдат N; и свързването с пръстен J се постига чрез крайните атоми T^2 ; и

c)



където всеки T^4 , T^5 и T^6 независимо представлява O, S, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ или NR^3 ; където

$G^{4'}$ представлява коя да е от по-горе споменатите групи G^4 , които са едновалентни; и

свързването с пръстен J се постига чрез крайните атоми T^4 или T^5 ;

при условията, че:

i) когато един T^4 е O, S или NR^3 , другият T^4 е $CR^4G^{4'}$ или $C(R^4)_2$;

ii) мост, съдържащ T^5 и T^6 атоми може да съдържа максимум два хетероатома O, S или N; и

iii) в мост, съдържащ T^5 и T^6 атоми, когато една T^5 група и една T^6 група са O-атоми, или две T^6 групи са O-атоми, споменатите O-атоми са разделени с най-малко един въглероден атом;

когато G^4 е алкилова група, намираща се при J в съседство с връзката $-(CR^4)_p-$ и X е NR^3 , където R^3 е алкилов заместител, тогава G^4 и алкиловият заместител R^3 при X могат да се съединят, като образуват мост с формула $-(CH_2)_p-$, където p е 2, 3 или 4, при условието, че сумата

от p и p' е 2, 3 или 4, което резултира в образуването на азотсъдържащ пръстен с 5, 6 или 7 члена;

и с допълнителните условия са, че:

- когато в G^1 , G^2 , G^3 и G^4 две групи R^3 или R^6 са поотделно алкил и се намират при един и същи N-атом, те могат да бъдат свързани чрез връзка, O-атом, S-атом или NR^3 , като образуват N-съдържащ хетероцикл с 5-7 пръстени атоми;

- когато арилов, хетероарилов или хетероциклилов пръстен е евентуално заместен, този пръстен може да има до 5 заместители, които са независимо избрани от групата, състояща се от amino, с моно- (C_1-C_7) алкил заместен amino, с ди- (C_1-C_7) алкил заместен amino, (C_1-C_7) алканоиламино, халогено, (C_1-C_7) алкил, халогениран (C_1-C_7) алкил, хидрокси, (C_1-C_7) алкокси, (C_1-C_7) алкилтио, халогениран (C_1-C_7) алкокси, халогениран (C_1-C_7) алкилтио, (C_1-C_7) алканоилокси, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, нитро, амидино, гуанидино, меркапто, сулфо и циано; и

- когато някоя алкилова група е свързана към O, S или N и има хидроксиров заместител, тогава споменатият хидроксиров заместител е отделен чрез най-малко два въглеродни атома от O, S или N, към които е свързана алкиловата група

или негова фармацевтично приемлива сол.

7. Съединение съгласно претенция 6, където в пръстена, включващ A, B, D, E и L и двувалентния мост с формула $T^2=T^2-T^3$, крайният T^2 представлява N, а T^3 групата на споменатия мост представлява S, O, CR^4 или NR^3 .

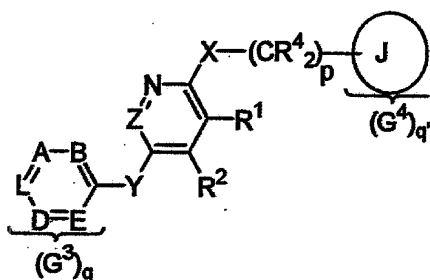
8. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно претенция 6 и фармацевтично приемлив носител.

9. Използване на съединение съгласно претенция 6 за получаване на лекарствено средство за лечение на бозайник със състояние, дефинирано с неправилна ангиогенеза или процеси, свързани с хиперпропускливост, включващо прилагане върху бозайника на количество от споменатото съединение, което количество е ефективно за лечение на състоянието.

10. Използване съгласно претенция 9, където споменатото състояние е развитие на тумор; ретинопатия, включително диабетна ретинопатия, запушване на ретинална вена при исхемия,

преждевременна ретинопатия, възрастова макуларна дегенерация; ревматоиден артрит; псориазис; булезно състояние, свързано с образуване на субепидермален мехур, включително пемфигоиден булос, многообразна еритема и херпетичен дерматит.

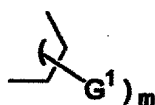
11. Съединение с обща структурна формула:



където R^1 и R^2 :

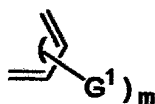
i) независимо представляват H или (C_1-C_7) алкил;

ii) заедно образуват мост с формула



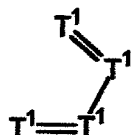
където връзката се осъществява чрез крайните въглеродни атоми;

iii) заедно образуват мост с формула



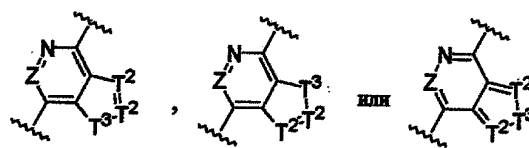
където връзката се осъществява чрез крайните въглеродни атоми;

iv) заедно образуват мост с формула



където един или два пръстенни члена T^1 са N, а другите са CH или CG^1 , и връзката се осъществява чрез крайните атоми; или

v) заедно образуват мост, съдържащ две T^2 групи и една T^3 група, като споменатият мост заедно с пръстена, към който е свързан, образува бицикъл със структурна формула



където всеки T^2 независимо представлява N, CH или GG^1 ; и

T^3 представлява S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ или NR^3 ;

и където

m е 0 или цяло число 1-4; и

G^1 е заместител, независимо избран от групата, състояща се от:

- $N(R^6)_2$;

- NR^3COR^6 ;

халоген;

алкил;

циклоалкил;

(C_2-C_7) алкенил;

(C_1-C_7) циклоалкенил;

с халоген замесен алкил;

с amino замесен алкил;

с N- (C_1-C_7) алкиламино замесен алкил;

с N,N-ди- (C_1-C_7) алкиламино замесен ал-

кил;

с N- (C_1-C_7) алканоиламино замесен ал-

кил;

с хидрокси замесен алкил;

с циано замесен алкил;

с карбокси замесен алкил;

с (C_1-C_7) алкоксикарбонил замесен ал-

кил;

с фенил (C_1-C_7) алкоксикарбонил замес-

тен алкил;

с халоген замесен алкиламино;

с amino замесен алкиламино;

с N- (C_1-C_7) алкиламино замесен алкила-

мино;

с N,N-ди- (C_1-C_7) алкиламино замесен ал-

киламино;

с N- (C_1-C_7) алканоиламино замесен ал-

киламино;

с хидрокси замесен алкиламино;

с циано замесен алкиламино;

с карбокси замесен алкиламино;

с (C_1-C_7) алкоксикарбонил замесен ал-

киламино;

с фенил- (C_1-C_7) алкоксикарбонил замес-

тен алкиламино;

-OR ⁶ ;		R ⁴ е H, халоген или (C ₁ -C ₇) алкил;
-SR ⁶ ;		p е 0, 1 или 2;
-S(O)R ⁶ ;		X е избран от групата, състояща се от O,
-S(O) ₂ R ⁶ ;		S и NR ³ ;
халогениран (C ₁ -C ₇) алкокси;	5	Y е избран от групата, състояща се от
халогениран (C ₁ -C ₇) алкилтио;		(C ₁ -C ₇) алкилен;
халогениран (C ₁ -C ₇) алкилсулфонил;		-CH ₂ -O-;
-OCOR ⁶ ;		-CH ₂ -S-;
-COR ⁶ ;		-CH ₂ -NH-;
-CO ₂ R ⁶ ;	10	-O-;
-CON(R ⁶) ₂ ;		-S-;
-CH ₂ OR ³ ;		-NH-;
-NO ₂ ;		-(CR ₂ ⁴) _n -S(O) _p -(5-членен хетероарил)-
-CN;		(CR ₂ ⁴) _s -;
амидино;	15	-(CR ₂ ⁴) _n -C(G ²)(R ⁴)-(CR ₂ ⁴) _s -;
гуанидино;		където n и s са независимо един от друг 0
сулфо;		или цяло число 1-2; и
-B(OH) ₂ ;		G ² е избран от групата, състояща се от -
евентуално заместен арил;		CN, -CO ₂ R ³ , -CON(R ⁶) ₂ и -CH ₂ N(R ⁶) ₂ ;
евентуално заместен хетероарил;	20	-O-CH ₂ -;
евентуално заместен наситен хетероцик-		-S(O)-;
лил;		-S(O) ₂ -;
евентуално заместен наситен хетероцик-		-SCH ₂ -;
лилалкил;		-S(O)CH ₂ -;
евентуално заместен частично ненаситен	25	-S(O) ₂ CH ₂ -;
хетероциклил;		-CH ₂ S(O)-; и
евентуално заместен частично ненаситен		-CH ₂ S(O) ₂ -;
хетероциклилалкил;		Z е CR ⁴ ;
-OCO ₂ R ³ ;		q е 1 или 2;
евентуално заместен хетероарилалкил;	30	G ³ е едновалентна или двувалентна група,
евентуално заместен хетероарилокси;		избрана от групата, състояща се от:
-S(O) _p (евентуално заместен хетероарил);		-NR ³ COR ⁶ ;
евентуално заместен хетероарилалкило-		с карбокси заместен алкил;
си;		с (C ₁ -C ₇) алкоксикарбонил заместен ал-
-S(O) _p (евентуално заместен хетероарилал-	35	кил;
кил);		-OR ⁶ ;
-CHO;		-SR ⁶ ;
-OCON(R ⁶) ₂ ;		-S(O)R ⁶ ;
-NR ³ CO ₂ R ⁶ ;		-S(O) ₂ R ⁶ ;
-NR ³ CON(R ⁶) ₂ ;	40	-OCOR ⁶ ;
R ³ е H или (C ₁ -C ₇) алкил;		-COR ⁶ ;
R ⁶ е независимо избран от групата, съ-		-CO ₂ R ⁶ ;
стояща се от:		-CH ₂ OR ³ ;
H;		-CON(R ⁶) ₂ ;
алкил;	45	-S(O) ₂ N(R ⁶) ₂ ;
циклоалкил;		-NO ₂ ;
евентуално заместен арил; и		-CN;
евентуално заместен арил (C ₁ -C ₇) алкил;		евентуално заместен арил;
(C ₁ -C ₇) алкил-N(R ³) ₂ ; и		евентуално заместен хетероарил;
(C ₁ -C ₇) алкил-OH;	50	евентуално заместен наситен хетероцик-
	75	

лил;		(C ₂ -C ₇) алкенил;
евентуално заместен частично ненаситен хетероцикл;лил;		(C ₃ -C ₇) циклоалкенил;
евентуално заместен хетероарилалкил;		с халоген заместен алкил;
евентуално заместен хетероарилокси;	5	с amino заместен алкил;
-S(O) _p (евентуално заместен хетероарил);		с N-(C ₁ -C ₇) алкиламино заместен алкил;
евентуално заместен хетероарилалкилокси;		с N,N-ди-(C ₁ -C ₇) алкиламино заместен алкил;
-S(O) _p (евентуално заместен хетероарилалкил);		с N-(C ₁ -C ₇) алканоиламино заместен алкил;
-OCON(R ⁶) ₂ ;	10	с хидрокси заместен алкил;
-NR ³ CO ₂ R ⁶ ;		с циано заместен алкил;
-NR ³ CON(R ⁶) ₂ ; и		с карбокси заместен алкил;
двувалентен мост с формула T ² =T ² -T ³ , където всеки T ² независимо представлява N, CH или CG ^{3'} ; а	15	с (C ₁ -C ₇) алкоксикарбонил заместен алкил;
T ³ представлява S, O, CR ⁴ G ^{3'} , C(R ⁴) ₂ или NR ³ ; където		с фенил (C ₁ -C ₇) алкоксикарбонил заместен алкил;
G ^{3'} представлява коя да е от по-горе дефинираните групи G ³ , които са едновалентни; и		с халоген заместен алкиламино;
крайният T ² е свързан с L, а T ³ е свързан с D, като по този начин се образува 5-членен кондензиран пръстен;	20	с amino заместен алкиламино;
A и D независимо един от друг представляват N или CH;		с N,N-ди-(C ₁ -C ₇) алкиламино заместен алкиламино;
B и E независимо един от друг представляват N или CH;	25	с N-(C ₁ -C ₇) алканоиламиню заместен алкиламино;
L представлява N или CH;		с хидрокси заместен алкиламино;
при условията, че		с циано заместен алкиламино;
а) общият брой N-атоми в пръстена, съдържащ A, B, D, E и L е 0, 1, 2 или 3; и	30	с карбокси заместен алкиламино;
б) когато L представлява CH и всеки G ³ е едновалентен заместител, най-малко един от A и D е N-атом; и		с (C ₁ -C ₇) алкоксикарбонил заместен алкиламино;
с) когато L представлява CH и G ³ е двувалентен мост с формула T ² =T ² -T ³ , тогава A, B, D и E са също CH;	35	с фенил-(C ₁ -C ₇) алкоксикарбонил заместен алкиламино;
J е пръстен, избран от групата, състояща се от:		-OR ⁶ ;
арил;		-SR ⁶ ;
пиридил; и	40	-S(O)R ⁶ ;
циклоалкил;		-S(O) ₂ R ⁶ ;
q' означава броят заместители G ⁴ при пръстена J и е 0, 1, 2, 3, 4 или 5;		халогениран (C ₁ -C ₇) алкокси;
G ⁴ е едновалентна или двувалентна група, избрана от групата, състояща се от:	45	халогениран (C ₁ -C ₇) алкилтио;
-N(R ⁶) ₂ ;		халогениран (C ₁ -C ₇) алкилсулфонил;
-NR ³ COR ⁶ ;		-OCOR ⁶ ;
халоген;		-COR ⁶ ;
алкил;		-CO ₂ R ⁶ ;
циклоалкил;	50	-CON(R ⁶) ₂ ;
		-CH ₂ OR ³ ;
		-NO ₂ ;
		-CN;
		амидино;
		гуанидино;
		сулфо;
		-B(OH) ₂ ;
		евентуално заместен арил;

евентуално заместен хетероарил;
евентуално заместен наситен хетероцик-
лил;

евентуално заместен частично ненаситен
хетероциклил;

$-\text{OCO}_2\text{R}^3$;

евентуално заместен хетероарилалкил;

евентуално заместен хетероарилокси;

$-\text{S}(\text{O})_p$ (евентуално заместен хетероарил);

евентуално заместен хетероарилалкилокс-
си;

$-\text{S}(\text{O})_p$ (евентуално заместен хетероарилал-

кил);

$-\text{CHO}$;

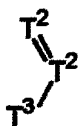
$-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;

$-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;

$-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$; и

кондензирани пръстенообразуващи двува-
лентни мостове, свързани към и съединяващи
съседни позиции на пръстена J, като споменати-
те мостове имат структурните формули:

a)

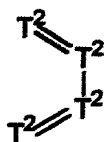


където всеки T^2 независимо представля-
ва N, CH или CG^4 ;

T^3 представлява S, O, CR^4G^4 , $\text{C}(\text{R}^4)_2$ или
 NR^3 ; където

G^4 представлява коя да е от по-горе де-
финираните групи G^4 , които са едновалентни; и
свързването с пръстен J се постига чрез крайните
атоми T^2 и T^3 ;

b)



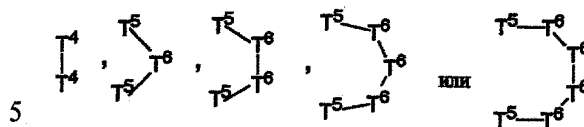
където всеки T^2 независимо представля-
ва N, CH или CG^4 ;

G^4 представлява коя да е от по-горе дефи-
нираните групи G^4 , които са едновалентни; и

при условието, че максимум два мостови
атоми T^2 могат да бъдат N; и

свързването с пръстена J се постига чрез
крайните атоми T^2 ; и

c)



където всеки T^4 , T^5 и T^6 независимо пред-
ставява O, S, CR^4G^4 , $\text{C}(\text{R}^4)_2$ или NR^3 ; където

G^4 представлява коя да е от по-горе дефи-
нираните групи G^4 , които са едновалентни; и
свързването с пръстена J се постига чрез
крайните атоми T^4 или T^5 ;

при условията, че:

i) когато един T^4 е O, S или NR^3 , другият
 T^4 е CR^4G^4 или $\text{C}(\text{R}^4)_2$;

ii) мост, съдържащ T^5 и T^6 атоми може да
съдържа максимум два хетероатома O, S или N;

и
iii) в мост, съдържащ T^5 и T^6 атоми, кога-
то една T^5 група и една T^6 група са O-атоми, или
две T^6 групи са O-атоми, споменатите O-атоми
са разделени с най-малко един въглероден атом;

когато G^4 е алкилова група, намираща се
при J в съседство с връзката $-(\text{CR}^4)_p-$ и X е NR^3 ,
където R^3 е алкилов заместител, тогава G^4 и ал-
киловият заместител R^3 при X могат да се
съединят, като образуват мост с формула $-(\text{CH}_2)_{p'}$,
където p' е 2, 3 или 4, при условието, че сумата
от p и p' е 2, 3 или 4, което резултира в образу-
ването на азотсъдържащ пръстен с 5, 6 или 7
члена;

с допълнителните условия, че:

- когато в G^1 , G^2 , G^3 и G^4 две групи R^3 или
 R^6 са поотделно алкил и се намират при един и
същи N-атом, те могат да бъдат свързани чрез
връзка, O-атом, S-атом или NR^3 , като образуват
N-съдържащ хетероцикъл с 5-7 пръстенни атоми;

- когато арилов, хетероарилов или хете-
роциклилов пръстен е евентуално заместен, то-
зи пръстен може да има до 5 заместители, които
са независимо избрани от групата, състояща се
от amino, с моно- (C_1-C_7) алкил заместен amino,
с ди- (C_1-C_7) алкилзаместен amino, (C_1-C_7) алканоиламино, халогено, (C_1-C_7) алкил, ха-
логениран (C_1-C_7) алкил, хидрокси, (C_1-C_7) алкокси, (C_1-C_7) алкилтио, халогениран (C_1-C_7) алкокси, халогениран (C_1-C_7) алкилтио, (C_1-C_7) алканоилокси, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$, нитро, амидино, гуанидино, меркапто, сулфо и

циано; и

- когато някоя алкилова група е свързана към O, S или N и има хидроксилнов заместител, тогава споменатият хидроксилнов заместител е отделен чрез най-малко два въглеродни атома от O, S или N, към които е свързана алкиловата група.

12. Съединение съгласно претенция 11, където R⁴ е H.

13. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно претенция 11 и фармацевтично приемлив носител.

14. Използване на съединение съгласно претенция 11 за получаване на лекарствено средство за лечение на бозайник със състояние, дефинирано с неправилна ангиогенеза или процеси,

свързани с хиперпропускливост, включващо прилагане върху бозайника на количество от споменатото съединение, което количество е ефективно за лечение на състоянието.

15. Използване съгласно претенция 14, където споменатото състояние е развитие на тумор; ретинопатия, включително диабетна ретинопатия, запушване на ретинална вена при исхемия, преждевременна ретинопатия, възрастова макуларна дегенерация; ревматоиден артрит; псориазис; булозно състояние, свързано с образуване на субепидермален мехур, включително пемфигоиден булос, многообразна еритема и херпетиформен дерматит.

16. Съединение, избрано от групата, състояща се от:

Пример No.:	Наименование на съединението (IUPAC):
1	N-(4-хлорофенил)-4-(4-пиридинилсулфанил)-1-изохинолинамин
2	N-(2,3-дихидро-1H-инден-5-ил)-4-(4-пиридинилсулфанил)-1-изохинолинамин
3	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-4-(4-пиридинилсулфанил)-1-изохинолинамин
4	N-(4-хлорофенил)-4-(4-пиридинилметил)-1-изохинолинамин
5	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-4-(4-пиридинилметил)-1-изохинолинамин
6	N-(2,3-дихидро-1H-инден-5-ил)-4-(4-пиридинилметил)-1-изохинолинамин
7	N-(3-флуоро-4-метилфенил)-4-(4-пиридинилметил)-1-изохинолинамин
8	N-(4-хлорофенил)-7-(4-пиридинилметокси)тиено[2,3-d]пиридазин-4-амин
9	N-(4-хлорофенил)-7-(4-пиридинилметокси)фуоро[2,3-d]пиридазин-4-амин
10	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-2-пиридинкарбоксамид

11	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
12	4-[(1-[(4-хлорофенил)амино]-4-изохинолинил)метил]-2-пиридинкарбоксамид
13	4-[(1-[(4-хлорофенил)амино]-4-изохинолинил)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
14	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
16	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-2-пиридинкарбоксамид
17	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{4-[(4-хлорофенил)амино]тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил}амин
18	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[4-(2,3-дихидро-1H-инден-5-иламино)тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил]амин
19	4-(5-бромо-2,3-дихидро-1H-индол-1-ил)-7-(4-пиридинилметокси)фууро[2,3-d]пиридазин
20	4-[(4-[(4-метоксифенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
21	N-(4-метоксифенил)-7-(4-пиридинилметокси)фууро[2,3-d]пиридазин-4-амин
22	4-[(4-[(4-метоксифенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-2-пиридинкарбоксамид
23	N ⁷ -(1,3-бензотиазол-6-ил)-N ⁴ -(4-хлорофенил)тиено[2,3-d]пиридазин-4,7-диамин
24	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[4-(2,3-дихидро-1H-инден-5-иламино)тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил]амин
27	N-(1H-индазол-5-ил)-N-[4-(1H-индазол-5-иламино)тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил]амин
28	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[4-(1,3-бензотиазол-6-иламино)фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил]амин
34	4-[(4-[(4-метоксифенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
35	4-[(4-[(3-хлорофенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид

36	4-[(4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
37	4-[(4-[(4-флуорофенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
38	4-[(4-[(4-бромфенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
39	N-метил-4-[(4-[(4-метилфенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-2-пиридинкарбоксамид
40	N-метил-4-[(4-[(3-метилфенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-2-пиридинкарбоксамид
42	N-метил-4-[(4-[(4-(трифлуорометил)фенил)амино]-фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-2-пиридинкарбоксамид
43	N-метил-4-[(4-[(4-(трифлуорометокси)фенил)амино]-фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-2-пиридинкарбоксамид
44	4-[(4-[(3-хлоро-4-метоксифенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
45	4-[(4-[(4-[ацетил(метил)амино]фенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
46	N-метил-4-[(4-[(4-(4-морфолинил)фенил)амино]-фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-2-пиридинкарбоксамид
47	4-[(4-[(3,4-дифлуорофенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
48	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{4-[(4-хлорофенил)-амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил}амин
49	4-[(4-(2,3-дихидро-1H-инден-5-иламино)фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид

50	4-[(4-[(2-метоксифенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
51	4-[(4-[(3-метоксифенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
52	4-[(4-[(1,3-бензодиоксол-5-иламино)фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
53	4-[(4-[(3,4-дихлорофенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
54	4-[(4-[(3,5-диметилфенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
55	4-[(4-[(1H-индазол-5-иламино)фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
56	N-(4-метоксифенил)-7-(4-пиридинилметокси)фууро[2,3-d]пиридазин-4-амин
57	4-[(4-[(4-гидроксифенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
58	4-{[7-(4-пиридинилметокси)фууро[2,3-d]пиридазин-4-ил]амино}phenol
59	4-[(4-анилинофууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
60	4-[(4-[(3-метокси-4-метилфенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
61	N-(4-хлорофенил)-7-{[2-(4-морфолинилкарбонил)-4-пиридинил]метокси}фууро[2,3-d]пиридазин-4-амин
62	N-метил-4-[(4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)амино]-фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-2-пиридинкарбоксамид
63	4-[(4-[(1,3-бензотиазол-6-иламино)фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид трифлуороацетат
64	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-2-пиридинил метанол

65	4-({[4-(2,3-дихидро-1-бензофуран-5-иламино)фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил]окси}метил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
66	4-({[4-(2,3-дихидро-1-бензофуран-5-иламино)тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил]окси}метил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
67	4-[(4-[(4-флуорофенил)амино]тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил]окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
68	N-метил-4-[(4-[(3-метилфенил)амино]тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил]окси)метил]-2-пиридинкарбоксамид
69	4-[(4-[(4-метоксифенил)амино]тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил]окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
70	N-метил-4-{[(4-[(4-(трифлуорометокси)фенил)амино]-тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил]окси)метил]-2-пиридинкарбоксамид
71	N-метил-4-{[(4-[(4-(трифлуорометил)фенил)амино]-тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил]окси)метил]-2-пиридинкарбоксамид
72	4-[(4-[(4-бромфенил)амино]тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил]окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
73	4-({[4-(2,3-дихидро-1H-инден-5-иламино)тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил]окси}метил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
74	4-({[4-(1,3-бензодиоксол-5-иламино)тиено[2,3-d]-пиридазин-7-ил]окси}метил)-N-метил-2-пиридинкарбоксамид
75	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[4-(1,3-бензотиазол-6-иламино)тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил]амин
76	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{4-[(4-бромфенил)амино]-тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил}амин
78	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{4-[(2,4-диметилфенил)-амино]тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил}амин
79	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{4-[(3-флуоро-4-метилфенил)амино]тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил}амин

82A	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-[2-(диметиламино)етил]-2-пиридинкарбоксамид
82B	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-циклопропил-2-пиридинкарбоксамид
82C	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-(2-хидроксиетил)-2-пиридинкарбоксамид
82D	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фууро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-етил-2-пиридинкарбоксамид
85	N-(4-хлорофенил)-4-(4-пиридинилсулфанил)-1-изохинолинамин
88	N-(2,3-дихидро-1H-инден-5-ил)-4-(4-пиридинилсулфанил)-1-изохинолинамин
89	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-4-(4-пиридинилсулфанил)-1-изохинолинамин
93	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[4-(1,3-бензотиазол-6-иламино)-1-фталазинил]амин
95	N-(1H-бензимидазол-6-ил)-N-{4-[(4-хлорофенил)амино]-1-фталазинил}амин
96	N-(1H-1,2,3-бензотриазол-5-ил)-N-{4-[(4-хлорофенил)амино]-1-фталазинил}амин
97	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-4-(5-бромо-2,3-дихидро-1H-индол-1-ил)-1-фталазинамин
98	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{4-[(2,2-дифлуоро-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]-1-фталазинил}амин
99	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(4-{[4-(1-пиперидинил)-фенил]амино}-1-фталазинил)амин
100	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[4-({4-[етил(изопропил)-амино]фенил}амино)-1-фталазинил]амин
101	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{4-[(3-бромофенил)амино]-1-фталазинил}амин
102	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{4-[(4-изопропилфенил)-амино]-1-фталазинил}амин

103	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{4-[(3-метоксифенил)амино]-1-фталазинил} амин
104	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{4-[(3-флуоро-4-метилфенил)амино]-1-фталазинил} амин
105	N-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{4-[(4-хлорофенил)амино]-1-фталазинил} амин
106	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фуоро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид 4-метилбензенсулфонат
107	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фуоро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид 4-хлоробензенсулфонат
108	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фуоро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид метансулфонат
109	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фуоро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид етансулфонатсулфонат
110	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фуоро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид дихидрохлорид
111	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фуоро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид хидробромид
112	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фуоро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид сулфат
113	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фуоро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид нитрат
114	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фуоро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид 2-хидроксиетансулфонат
115	4-[(4-[(4-хлорофенил)амино]фуоро[2,3-d]пиридазин-7-ил)окси)метил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид бензенсулфонат

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: А. Колева

Пор. № 65837

Тираж: 40 СР