

Prezenta invenție se referă la compuși heteroaromatici triciclici care inhibă receptorul pentru factorul de creștere epidermic și receptorii înrudiți și, în particular, activitatea lor enzimatică tirozinkinazică.

Cancerul este, în general, o boală a sistemului de semnalizare intracelular, sau a mecanismului de traducere a semnalului. Celulele primesc instrucțiuni de la multe surse extracelulare care le determină fie să prolifereze, fie să nu prolifereze. Scopul sistemului de traducere a semnalului este de a primi aceste semnale și altele la suprafața celulei, de a le introduce în celulă și apoi de a transfera semnalele spre nucleu, citoschelet și sistemul de sinteză și transport al proteinelor. Cea mai obișnuită cauză a cancerului o constituie o serie de defecte, fie ale acestor proteine atunci când ele sunt supuse mutației, fie în reglarea cantității de proteină din celulă astfel încât aceasta să fie supra- sau sub-produsă. Cel mai adesea, există leziuni-cheie în celulă care conduc la o stare constitutivă în care nucleul primește un semnal de proliferare, când acest semnal nu este de fapt prezent. Acest fapt poate avea loc printr-o varietate de mecanisme. Uneori celula poate începe să producă un factor de creștere autentic pentru proprii săi receptori atunci când, de fapt n-ar trebui, există așa-numitul "mecanism autocrin în spirală". Mutațiile la nivelul receptorilor celulari de suprafață, care de obicei semnalizează în interiorul celulei prin intermediul tirozinkinazelor, pot conduce la activarea kinazei în absența ligandului și la transducerea unui semnal care nu este efectiv prezent. Alternativ, multe kinaze de suprafață pot fi supraexprimate pe suprafața celulei, conducând la un răspuns necorespunzător de puternic la un semnal slab. Există multe niveluri în interiorul celulei la care mutația sau supraexprimarea pot conduce la același semnal fals în celulă și există multe alte tipuri de defecte de semnalizare implicate în cancer. Această invenție abordează cancerurile care sunt determinate de cele trei mecanisme descrise mai sus și care implică receptorii de suprafață celulari din familia tirozinkinazei - receptori pentru factorul de creștere epidermic (EGFR). Această familie este constituită din receptorul EGF (cunoscut și ca Erb-B1), receptorul Erb-B2 și mutantul său oncoproteic constitutiv activ Neu, receptorul Erb-B3 și receptorul Erb-B4. În plus, cu ajutorul compușilor prezentei invenții pot fi tratate și alte procese biologice determinate de membrii familiei de receptori TGF.

Cei mai importanți 2 liganzi ai lui EGFR sunt factorul de creștere epidermic (EGF) și factorul de creștere transformant alfa (RGF alfa). Receptorii par să aibe doar funcții minore la oamenii adulți, dar sunt evident implicați în procesul de boală a numeroase tipuri de cancer în special cancerul de colon și de sân. Receptorii strâns înrudiți Erb-B2, Erb-B3 și Erb-B4 au ca liganzi majori o familie de hereguline, iar supraexprimarea și mutația receptorului au fost fără echivoc demonstrate ca factorul de risc principal în slaba prognoză a cancerului de sân. În plus, s-a demonstrat că toți cei 4 membri ai acestei familii de receptori pot forma complexe de semnalizare heterodimerice cu alți membri ai familiei, și că aceasta poate conduce la capacitatea de transformare sinergică dacă mai mult de un membru ai familiei este supraexprimat într-o malignitate. S-a demonstrat că supraexprimarea a mai mult de un membru al familiei este relativ obișnuită în malignitățile umane.

Boala de piele proliferativă psoriazis nu are un tratament eficient în prezent. Ea este adesea tratată cu agenți anticancer cum ar fi metotrexat, care are efecte secundare foarte serioase și care nu este foarte eficient la dozele de toxicitate limitate care trebuie utilizate. Se crede că TGF alfa este principalul factor de creștere supraprodus în psoriazis, deoarece 50% din șoarecii transgenici care supraexprimă TGF alfa prezintă psoriazis. Aceasta sugerează că un bun inhibitor al EGFR de semnalizare ar putea fi utilizat ca un agent antipsoriazic, preferabil, dar nu necesar, prin dozare topică.

EGF este un mitogen puternic pentru celulele tubulare renale. Creșteri de 4 ori atât în secreția urinară a lui EGF cât și a lui mRNA pentru EGF au fost înregistrate la șoareci în stadiul timpuriu de diabet indus de streptozocin. În plus, s-a înregistrat o exprimare crescută a lui EGFR la pacienții cu glomerulonefrite proliferative [1]. Compușii prezentei invenții ar trebui să fie utili în tratarea atât a glomerulonefritei proliferative cât și a bolii renale induse de diabet.

S-a constatat că pancreatita cronică la pacienți se corelează cu creșteri mari în exprimarea atât a lui EGFR cât și a lui TGF alfa [2]. La pacienții cu o formă mai severă a bolii, reprezentată printr-o lărgire a capului pancreasului, a existat de asemenea, o supraexprimare a receptorului Erb-B2 [3]. Compușii prezentei invenții s-ar dovedi utili în tratamentul pancreatitei.

În procesele de maturare a blastocitului, de implantare a acestuia în endometrul uterin și în alte cazuri de periimplantare, țesuturile uterine produc EGF și TGF alfa [4], au niveluri ridicate de EGFR [5], și pot fi induse să producă EGF de legare a heparinei prin apropierea blastocitului în curs de dezvoltare, dar nu stopat [6]. Pe rând, blastocitul are chiar un nivel ridicat de exprimare a lui TGF alfa și EGFR [7]. Indepărtarea chirurgicală a glandelor submandibulare, locul principal al secreției EGF din corp și tratamentul cu anticorpi monoclonali anti-EGFR, reduc mult fertilitatea la șoareci [8], prin reducerea implantării blastocitului. Din acest motiv, compușii prezentei invenții ar părea să aibă proprietăți contraceptive utile.

Brevetele PCT [9] și [10] descriu 2,4-diamino-chinazolina ca potențator al agenților chimioterapeutici din tratamentul cancerului.

Brevetul PCT [11] înlocuiește bismono- și arilbicyclici și heteroarilici care inhibă EGF și/sau receptorul PDGF tirozinkinazic.

Brevetul PCT [12] descriu derivații 4-fenilaminochinazolinei ca inhibitori ai receptorului tirozinkinazei pentru factorul de creștere epidermic.

Un obiectiv al prezentei invenții este de a inhiba efectele mitogene ale factorului de creștere epidermic prin utilizarea unei cantități eficiente de derivați triciclici de pirimidină, în particular de derivați heterociclici de pirimidină fuzionată.

Un alt obiectiv al prezentei invenții este descrierea derivaților triciclici de pirimidină, în particular a derivaților heterociclici de pirimidină fuzionată, ca inhibitori ai receptorilor tirozinkinazici EGF, Erb-B2 și Erb-B4.

Încă un obiectiv al prezentei invenții este descrierea derivaților pirimidin triciclici, în particular a derivaților pirimidin triciclici fuzionați care sunt utili în doze scăzute ca inhibitori ai mitogenezei induse de EGF. Aceasta conduce astfel la un obiectiv ulterior, acela al compușilor cu citotoxicitate extrem de scăzută.

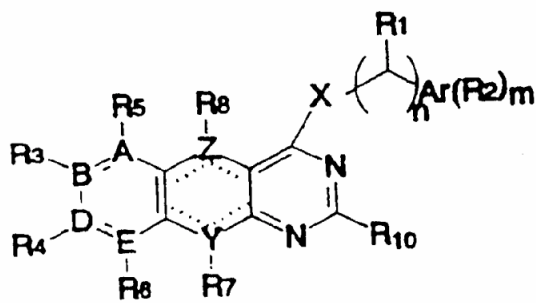
Un alt obiectiv al prezentei invenții este descrierea derivaților de pirimidină biciclică, în particular a derivaților pirimidin biciclici fuzionați care sunt utili în tumorile supresive, în special în cancerele de sân, în care mitogeneza este cu greu determinată de membrii familiei EGFR.

Un alt obiectiv al prezentei invenții este descrierea derivaților triciclici de pirimidină, în particular a derivaților pirimidin triciclici fuzionați, care sunt utili în supresarea tumorilor, în special a cancerelor de sân, în care mitogeneza este cu greu determinată de membrii familiei EGFR.

Un alt obiectiv al prezentei invenții este descrierea derivaților triciclici de pirimidină, în particular a derivaților pirimidin heterociclici fuzionați care au utilitate în terapia cronică ca inhibitori ai răspunsurilor induse de EGF.

Un alt obiectiv al prezentei invenții este descrierea derivaților triciclici de pirimidină, în particular a derivaților heterociclici pirimidinici fuzionați, care au utilitate ca agenți terapeutici împotriva bolilor de supracreștere proliferativă, incluzând, dar nu limitați la invazia sinovială a corneei în artrite, restenoză vasculară și angiogeneză. Aceste materiale au o utilitate suplimentară pentru pancreatită și boli renale, ca și pentru contracepție.

Conform invenției sunt propuse compuși triciclici cu formula I



în care Y și Z sunt ambii C (carbon), ambii N (azot) sau unul N și celălalt C, în cazul în care structura ciclică este un triciclu fuzionat liniar 6,6 (5 sau 6), sau

unul dintre Y și Z este C=C, C=N, în timp ce celălalt dintre Y sau Z este doar o legătură între cele două inele aromatice, atunci structura ciclică este un triciclu neliniar 6,6 (5 sau 6), sau unul dintre Y și Z este N, O sau S, în timp ce celălalt dintre Y sau Z este doar o legătură între cele două inele aromatice, atunci structura ciclică este un triciclu fuzionat 6, 5 (5 sau 6);

A, B, D și E pot fi toți carbon, sau până la doi dintre ei pot fi azot, în timp ce atomii rămași trebuie să fie carbon, sau oricare două poziții învecinate în A-E pot fi un singur heteroatom, N, O sau S, formând un inel fuzionat cu 5 atomi, în acest caz unul dintre cei doi atomi rămași trebuie să fie carbon, și celălalt poate fi ori carbon, ori azot, excepție făcând cazul în care A și B luați împreună, și D și E luați separat sunt toți trei atomi de azot;

X=O, S, NH sau NR⁹, cum ar fi R⁹=alchil inferior (1-4 atomi de carbon), OH, NH₂, alcoxi inferior (1-4 atomi de carbon) sau monoalchilamino inferior (1-4 atomi de carbon);

R¹=H sau alchil inferior; n=0, 1 sau 2; dacă n=2, R¹ poate fi independent H sau alchil inferior (1-4 atomi de carbon) pe oricare atom de carbon de legătură, și ambele stereocentre R și S de pe oricare ligand sunt incluse;

R² este alchil inferior (1-4 atomi de carbon), cicloalchil (3-8 atomi de carbon), alcoxi inferior (1-4 atomi de carbon), cicloalcoxi (3-8 atomi de carbon), nitro, halogen, perfluoroalchil inferior (1-4 atomi de carbon), hidroxi, aciloxi inferior (1-4 atomi de carbon); -O-C(O)-R, amino, mono- sau dialchilamino inferior (1-4 atomi de carbon), mono- sau dicicloalchilamino inferior (3-8 atomi de carbon), hidroximetil, acil inferior (1-4 atomi de carbon); -C(O)R, cian, tioalchil inferior (1-4 atomi de carbon), sulfonilalchil inferior (1-4 atomi de carbon), sulfonilalchil inferior (1-4 atomi de carbon), tiocicloalchil (3-8 atomi de carbon), sulfonilcicloalchil (3-8 atomi de carbon), sulfonilcicloalchil (3-8 atomi de carbon), mercapto, alcocarbonil inferior (1-4 atomi de carbon), cicloalcoxycarbonil (3-8 atomi de carbon), alchenil inferior (2-4 atomi de carbon), cicloalchenil (4-8 atomi de carbon), alchinil inferior (2-4 atomi de carbon), sau doi R² luați împreună pot forma un ciclu carbociclic cu 5-7 atomi; și

m=0-3, în care Ar este fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oxazolil, tiazolil, naftil, benzotienil, benzofuranil, indolil, quinolinil, isoquinolinil, și quinazolinil;

R^3 , R^4 , R^5 și R^6 nereprezentăți independent, H, alchil inferior (1-4 atomi de carbon), cicloalchil (3-8 atomi de carbon), alcoxi inferior (1-4 atomi de carbon), cicloalcoxi (3-8 atomi de carbon), hidroxi, aciloxi inferior (1-4 atomi de carbon), amino, mono- sau dialchilamino inferior (1-4 atomi de carbon), mono- sau dicicloalchilamino inferior (3-8 atomi de carbon), alchil inferior (1-4 atomi de carbon) sau cicloalchil (3-8 atomi de carbon), carbonat (-OC(O)OR), unde R este alchil cu 1-4 atomi de carbon sau cicloalchil cu 3-8 atomi de carbon;

sau ureido sau tioureido sau uretan legat la N- sau O-, oricare dintre aceștia este opțional substituit cu mono- sau dialchil inferior (1-4 atomi de carbon) sau cicloalchil (3-8 atomi de carbon);

tioalchil inferior (1-4 atomi de carbon), tiocicloalchil (3-8 atomi de carbon), mercapto, alchenil inferior (1-4 atomi de carbon), hidrazino, N'-alchilhidrazino inferior (1-4 atomi de carbon), acilamino inferior (1-4 atomi de carbon), hidroxilamino, O-alchilhidroxilamino inferior (1-4 atomi de carbon), sau luați împreună pot fi metilen-, etilen- sau propilendioxi, sau luați împreună formează un inel fuzionat piroolidină, tetrahidrofuranyl, piperidinil, piperazinil, morfolino sau tiomorfolino;

R^7 și R^8 pot fi separați, în mod adecvat, perechi necuplate de electroni, H, sau alchil inferior (1-4 atomi de carbon);

orice substituent grupare alchil inferior de pe oricare dintre substituenții din R^3 - R^8 care conțin o asemenea parte, poate fi opțional substituit cu una sau mai multe grupări de tip: hidroxi, amino, monoalchilamino inferior, dialchilamino inferior, N-pirolidil, N-piperidinil, N-piridinium, N-morfolino, N-tiomorfolino sau N-piperazino;

dacă unul sau doi dintre A-E sunt N, atunci dacă oricare dintre R^3 - R^6 este pe un atom de carbon învecinat cu unul dintre atomii de N, acel substituent nu poate fi nici OH, nici SH; și

R^{10} este H sau alchil inferior (1-4 atomi de carbon), amino sau mono- sau dialchilamino inferior (1-4 atomi de carbon);

dacă oricare dintre substituenții R^1 , R^2 , R^3 sau R^4 conține centre chirale, sau în cazul lui R^1 creează centre chirale pe atomii de legătură, atunci stereozomerii acestora sunt incluși atât separat, cât și ca amestecuri racemice și/sau diastereoizomerice;

cu condiția ca ciclul care conține atomii A-E să fie aromatic;

și cu condiția ca dacă A și B luați împreună și E sunt azot, și dacă nici Y nici Z nu este un heteroatom, și dacă $X=NH$, și $n=1$, iar $R^1=H$ și $Ar=$ fenil, atunci unul dintre atomii de azot imidazolici trebuie să aibă un substituent din grupul R^3 - R^6 altul decât o pereche necuplată de electroni sau H;

și condiția ca dacă A-E sunt carbon, și Y este o legătură, iar Z este sulf, și $X=NH$, și $n=0$, atunci Ar nu poate fi fenil nesubstituit, piridil nesubstituit sau substituit, sau pirimidil nesubstituit sau substituit;

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau hidratul acesteia,

și în care dacă A-E sunt carbon, Y și Z nu pot fi ambii carbon sau unul etiliden și celălalt o legătură, numai dacă cel puțin unul dintre R^3 - R^6 nu este hidrogen; și

dacă A-E sunt carbon, unul dintre Y și Z nu poate fi azot, substituit cu hidrogen, și celălalt, o legătură,

și care este ales din grupa constituită din:

z4-(3-bromanilino)pirolo [3,2-g]chinazolină;

4-(3-bromanilino)tiazolo[4,5-g]chinazolină;

z4-(3-bromanilino)oxazolo[4,5-g]chinazolină;

z4-(3-

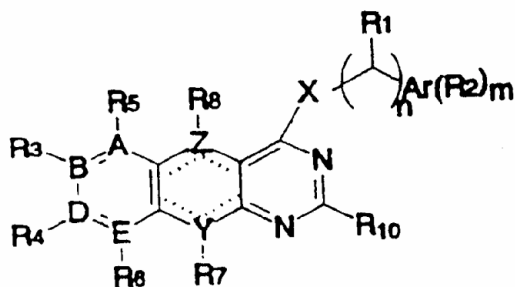
bromanilino)imidazolo[4,5-g]chinazolină; z4-(3-bromanilino)triazolo [4,5-g]chinazolină; z4-(3-bromanilino)-6N-

metilimidazolo[4,5-g]-chinazolină; z4-(3-bromanilino)-8N-metilimidazolo[4,5-g]chinazolină; z4-(3-

bromanilino)pirazolo[2,3-g]chinazolină; z4-(3-bromanilino)imidazolo[4,5-g]chinazolină; z4-(3-bromanilino)benzotieno [3,2-d]pirimidină; z4-(3-bromanilino)-8-nitrobenzotieno[3,2-d]pirimidină; z8-amino-4-(3-bromanilino)benzotieno[3,2-

d]pirimidină; z4-(3-bromanilino)-8-metoxibenzotieno[3,2-d]pirimidină; z4-(3-bromanilino)-tiazolo [4', 5':4,5]tieno[3,2-d]pirimidină.

Este propusă la fel metoda de inhibare a receptorului tirozinkinazei pentru factorul de creștere epidermic prin tratarea unui mamifer cu o cantitate eficientă de compus cu formula:



în care

Y și Z sunt ambii atomi de C (carbon), ambii N sau unul N și celălalt C, în cazul în care structura ciclică este un triciclu liniar fuzionat 6, 6 (5 sau 6), sau

unul dintre Y și Z este C=C, C=N, celălalt Y sau Z fiind doar o legătură între cele două inele aromatice, în acest caz structura ciclică este un triciclu neliniar 6, 6 (5 sau 6), sau

unul dintre Y și Z este N, O sau S, celălalt Y sau Z fiind o simplă legătură între cele două inele aromatice, atunci structura ciclică este un triciclu fuzionat 6, 5 (5 sau 6);

A, B, D și E pot fi toți carbon, sau până la 2 dintre ei pot fi azot, atunci atomii rămași trebuie să fie carbon, sau oricare două poziții învecinate în A-E pot fi un singur heteroatom, N, O sau S, formând un ciclu fuzionat cu 5 atomi, în acest caz unul dintre cei doi atomi rămași trebuie să fie carbon, iar celălalt poate să fie carbon, fie azot, excepție făcând cazul când A și B luați împreună, și D și E luați separat sunt toți trei atomi de azot;

X=O, S, NH sau NR⁹, cum ar fi R⁹ = alchil inferior (1-4 atomi de carbon), OH, NH₂, alcoxi inferior (1-4 atomi de carbon) sau monoalchilamino inferior (1-4 atomi de carbon);

R¹=H sau alchil inferior;

n=0, 1 sau 2;

dacă n=2, R¹ poate fi independent H sau alchil inferior (1-4 atomi de carbon), pe oricare atom de carbon de legătură, și sunt incluse ambele stereocentre R și S de pe oricare ligand;

R² este alchil inferior (1-4 atomi de carbon), cicloalchil (3-8 atomi de carbon), alcoxi inferior (1-4 atomi de carbon), cicloalcoxi (3-8 atomi de carbon), nitro, halogen, perfluoralchil inferior (1-4 atomi de carbon), hidroxi, aciloxi inferior (1-4 atomi de carbon); -O-C(O)R₈ amino, mono- sau dialchilamino inferior (1-4 atomi de carbon), mono- sau dicicloalchilamino inferior (3-8 atomi de carbon), hidroximetil, acil inferior (1-4 atomi de carbon); -C(O)R, cian, tioalchil inferior (1-4 atomi de carbon), sulfonilalchil inferior (1-4 atomi de carbon), sulfonilcicloalchil inferior (1-4 atomi de carbon), tiocicloalchil (3-8 atomi de carbon), sulfonilcicloalchil (3-8 atomi de carbon), sulfonilcicloalchil (3-8 atomi de carbon), mercapto, alcocixarbonil inferior (1-4 atomi de carbon), cicloalcocixarbonil (3-8 atomi de carbon), alchenil inferior (1-4 atomi de carbon), cicloalchenil (4-8 atomi de carbon), alchil inferior (2-4 atomi de carbon), sau doi R² luați împreună pot forma un inel carbociclic cu 5-7 atomi; și m=0-3, în care Ar este fenil, tienil, furanil, pirolil, piridil, pirimidil, imidazoil, pirazinil, oxazolil, tiazolil, naftil, benzotienil, benzofuranil, indolil, chinolinil, izochinolinil și chinazolinil;

R³, R⁴, R⁵ și R⁶ nereprezentați independent, H, alchil inferior (1-4 atomi de carbon), cicloalchil (3-8 atomi de carbon), alcoxi inferior (1-4 atomi de carbon), cicloalcoxi (3-8 atomi de carbon), hidroxi, aciloxi inferior (1-4 atomi de carbon), amino, mono- sau dialchilamino inferior (1-4 atomi de carbon), mono- sau dicicloalchilamino inferior (3-8 atomi de carbon), alchil inferior (1-4 atomi de carbon) sau cicloalchil (3-8 atomi de carbon), carbonat (-OC(O)OR), unde R este alchil cu 1-4 atomi de carbon sau cicloalchil cu 3-8 atomi de carbon;

sau ureido sau tioureido sau N- sau O- uretan, oricare dintre aceștia fiind opțional substituit cu mono- sau dialchil inferior (1-4 atomi de carbon) sau cicloalchil (3-8 atomi de carbon);

tioalchil inferior (1-4 atomi de carbon), tiocicloalchil (3-8 atomi de carbon), mercapto, alchenil inferior (2-4 atomi de carbon), hidrazino, N- și/sau N'- mono- sau dialchilhidrazino inferior (1-4 atomi de carbon), acilamino inferior (1-4 atomi de carbon), hidroxilamino, N- și/sau O- mono- sau dialchilhidroxilamino inferior (1-4 atomi de carbon), sau oricare doi substituenți de pe atomi de carbon învecinați luați împreună pot fi metilen-, etilen- sau propilendioxi, sau luați împreună formează un ciclu fuzionat pirolidină, tetrahidrofuranil, piperidinil, piperazinil, morfolino sau tiomorfolino;

B⁷ și R⁸ pot fi în mod adecvat separați, nu există perechi necuplate de electroni, H, sau alchil inferior (1-4 atomi de carbon);

orice grupare substituentă alchil inferior de pe oricare dintre substituenții din R³-R⁸ care conține o asemenea parte poate fi opțional substituită cu una sau mai multe grupări de tip hidroxi, amino, monoalchilamino inferior, dialchilamino inferior, N-pirolidil, N-piperidinil, N-piridinium, N-morfolino, N-tiomorfolino sau N-piperazino;

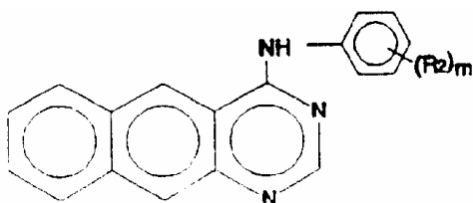
dacă unul sau doi dintre A-E sunt N, atunci, dacă oricare dintre R³-R⁶ se află pe un atom de carbon învecinat cu unul dintre atomii de azot, acel substituent nu poate fi nici OH, nici SH; și

R¹⁰ este H sau alchil inferior (1-4 atomi de carbon), amino sau mono- sau dialchilamino inferior (1-4 atomi de carbon),

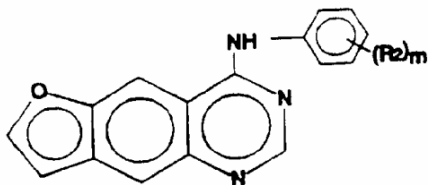
dacă oricare dintre substituenții R¹, R², R³ sau R⁴ conține centre chirale, sau în cazul când R¹ creează centre chirale pe atomii de legătură, atunci toți stereozomerii acestora sunt incluși atât separat, cât și ca amestecuri racemice și/sau diastereoizomerice;

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau hidratul acesteia;

în care n=0, A-E, Y și Z sunt carbon, X=NH, Ar un inel benzenic, opțional substituit, iar R⁵-R⁸ hidrogen și compusul are structura ciclică:

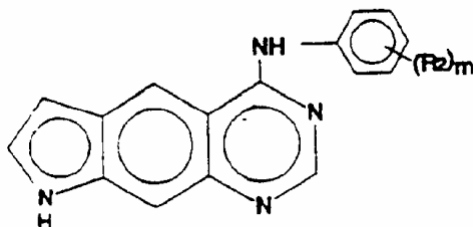


sau în care $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca oxigen, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, împreună cu Y și Z, $X=NH$, Ar un inel benzenic, opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni și compusul are structura ciclică:



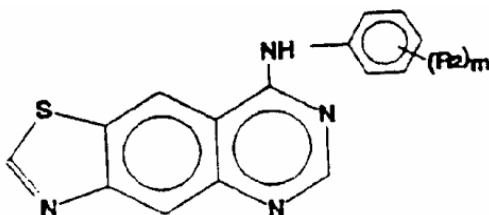
sau în care $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca sulf, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, împreună cu Y și Z, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen;

sau în care $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca azot, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, împreună cu Y și Z, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau alchil inferior dacă este unit la azot și compusul are structura ciclică:



sau în care $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca oxigen, și E ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și A ca azot, Y și Z ambii carbon, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf, și E ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și A ca azot, Y și Z ambii carbon, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni și compusul are structura ciclică:

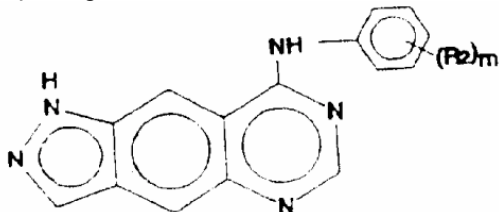


sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună, și E ca azot, Y și Z ambii carbon, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau alchil inferior dacă se află pe azot, sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca oxigen, și D ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și B ca azot, Y și Z ambii carbon, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior, sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf, și D ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și B ca azot, Y și Z ambii carbon, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$ sau 1, A și B luați împreună, și D ca azot, sau D și E luați împreună, și B ca azot, Y și Z ambii carbon, $X=NH$, Ar un inel benzenic, opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni și compusul are structura ciclică:

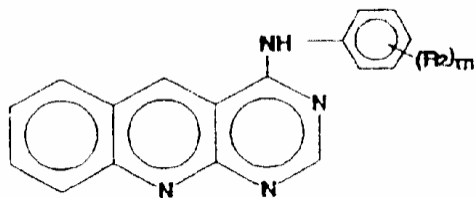


sau în care $n=0$ sau 1, A și B luați împreună, cu D și E luați separat, toți ca azot, Y și Z ambii carbon, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau alchil inferior, dacă se află pe azot sau o pereche necuplată de electroni;

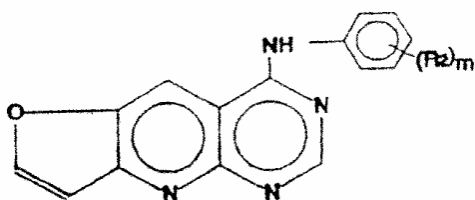
sau în care $n=0$ sau 1, cu unul dintre atomii A, B, D sau E ca azot, ceilalți trei rămași fiind carbon, împreună cu Y și Z, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$ sau 1, cu oricare doi dintre atomii A, B, D sau E ca azot, ceilalți doi atomi rămași fiind carbon, împreună cu Y și Z, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$, A-E și unul dintre Y și Z fiind carbon, ceilalți azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic, opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni și compusul are structura ciclică:



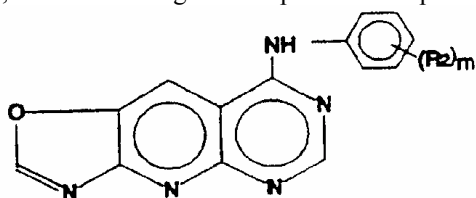
sau în care $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca oxigen, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, împreună cu unul dintre Y și Z, celălalt fiind azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni și compusul are structura ciclică:



sau în care $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca sulf, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, împreună cu unul dintre Y și Z, celălalt fiind azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca azot, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, împreună cu unul dintre Y și Z, celălalt fiind azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau opțional alchil inferior, dacă este unit la azot în inelul pirolic, sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B luați împreună ca oxigen, și E ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind carbon, celălalt azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni și compusul are structura ciclică:



sau în care $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf și E ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind carbon, celălalt azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

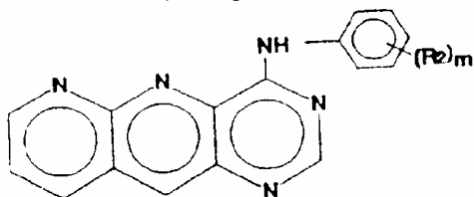
sau în care $n=0$ sau 1, A și B luați împreună, și E ca azot, unul dintre Y și Z fiind carbon, celălalt azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau, opțional, alchil inferior, dacă este unit la azot, sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca oxigen, și D ca azot sau D și E luați împreună ca oxigen și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind carbon, celălalt azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf, și D ca azot sau D și E luați împreună ca sulf și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind carbon, celălalt azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic, opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni;

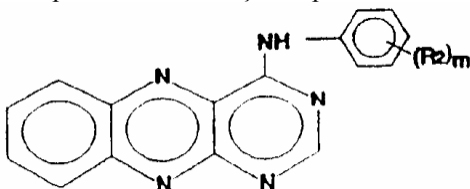
sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună, și D ca azot sau D și E luați împreună, și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind carbon, celălalt azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, cu unul dintre A, B, D sau E ca azot, ceilalți trei rămași fiind carbon, împreună cu unul dintre Y și Z, celălalt fiind azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni și compusul are structura ciclică:

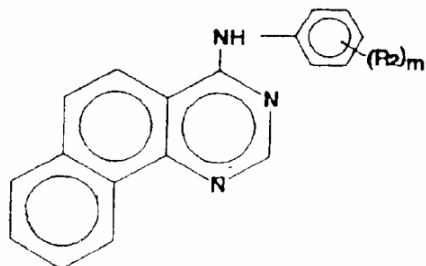


sau unde $n=0$ sau 1, cu oricare doi dintre A, B, D sau E ca azot, ceilalți doi rămași fiind carbon, împreună cu unul dintre Y și Z, celălalt fiind azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$, A-E carbon, Y și Z azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic, opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni și compusul are structura ciclică:



sau în care $n=0$ sau 1, A-E fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X=NH$, Ar un inel benzenic, opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen și compusul are structura ciclică:



sau unde $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca oxigen, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

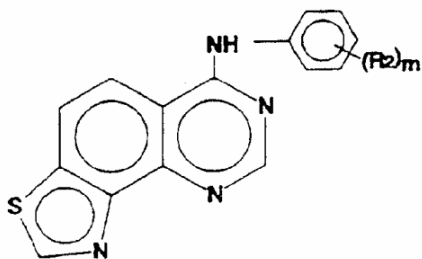
sau în care $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca sulf, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca azot, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau alchil inferior, dacă este unit la azot;

sau unde $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B luați împreună ca oxigen, și E ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

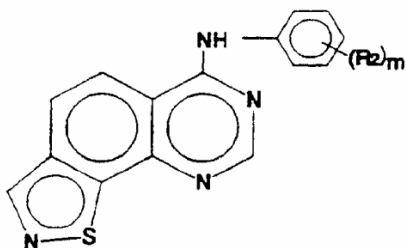
sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf și E ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună și E ca azot, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau alchil inferior, dacă este unit la azot, sau o pereche necuplată de electroni și compusul are structura ciclică:



sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca oxigen și D ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf, și D ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X=NH$, Ar un inel benzenic, opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior, sau o pereche necuplată de electroni și compusul are structura ciclică:

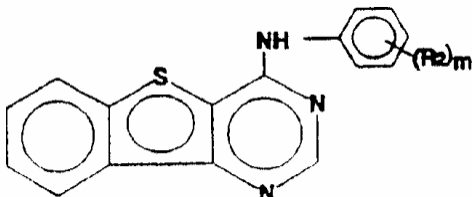


sau în care $n=0$ sau 1, A și B luați împreună și D ca azot, sau D și E luați împreună și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, cu unul dintre A, B, D sau E ca azot, cei trei atomi rămași fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$, cu oricare doi dintre A, B, D sau E ca azot, ceilalți doi rămași fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$ sau 1, A-E fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X=NH$, Ar un inel benzenic, opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni și compusul are structura ciclică:



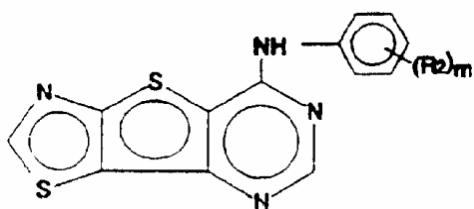
sau în care $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca oxigen, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca sulf, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca azot, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni, sau alchil inferior, dacă este unit la azot;

sau în care $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca oxigen și E ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X=NH$, Ar un inel benzenic, opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf și E ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni și compusul are structura ciclică:



sau unde $n=0$, A și B luați împreună și E ca azot, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau alchil inferior, dacă este unit la azot, sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca oxigen și D ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf și D ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$ sau 1, A și B luați împreună și D ca azot, sau D și E luați împreună și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, cu unul dintre A, B, D sau E ca azot, ceilalți trei atomi fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

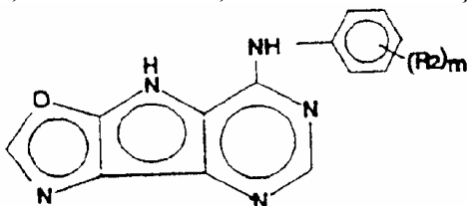
sau în care $n=0$ sau 1, A-E fiind carbon, azot, unul dintre Y și Z fiind azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau alchil inferior, dacă este unit la azot;

sau unde $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca oxigen, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind azot, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni sau alchil inferior, dacă este unit la azot;

sau în care $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca sulf, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind azot, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni, sau alchil inferior, dacă este unit la azot;

sau în care $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca azot, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau alchil inferior, dacă este unit la azot;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca oxigen și E ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni, sau alchil inferior, dacă este unit la azot și compusul are structura ciclică:



sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf și E ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni, unde este convenabil, sau alchil inferior, dacă este unit la azot;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună și E ca azot, unul dintre Y și Z fiind azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau alchil inferior, dacă este unit la azot, sau o pereche necuplată de electroni;

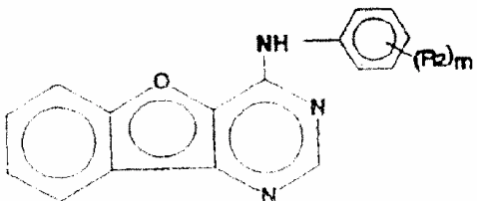
sau în care $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca oxigen și D ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau alchil inferior, sau o pereche necuplată de electroni, unde este posibil;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf și D ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni, unde este adecvat;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună și D ca azot, sau D și E luați împreună și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni, unde este adecvat;

sau unde $n=0$ sau 1, cu unul dintre A, B, D sau E ca azot, ceilalți trei atomi rămași fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind azot, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, A-E fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni și compusul are structura ciclică:



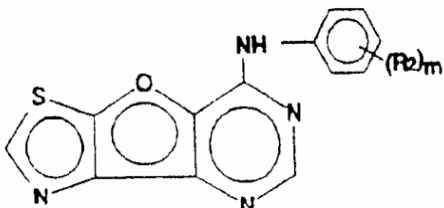
sau unde $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca oxigen, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca sulf, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$ sau 1, cu atomii din una dintre perechile A și B sau D și E luați împreună ca azot, ambii atomi din perechea rămasă fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni, unde este adecvat, sau alchil inferior, dacă este unit la azot;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca oxigen și E ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf și E ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni și compusul are structura ciclică:



sau în care $n=0$, A și B luați împreună și E ca azot, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau opțional, alchil inferior, dacă este unit la azot, sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca oxigen și D ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf, și D ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni;

sau unde $n=0$ sau 1, A și B luați împreună și D ca azot, sau D și E luați împreună și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care $n=0$ sau 1, unul dintre A, B, D sau E ca azot, cei trei atomi rămași fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X=NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o pereche necuplată de electroni;

sau în care oricare dintre substituenții R^1 , R^2 , R^3 sau R^4 conține centre chirale, sau, în cazul lui R^1 , creează centre chirale pe atomii de legătură, atunci toți stereoisomerii acestora sunt incluși atât separat, cât și ca amestecuri racemice și/sau diastereoizomerice;

sau în care compusul este ales din grupa constituită din:

4-(3-bromanilino)benzo[g]chinazolină; 4-([R]-1-feniletilamino)benzo[g]chinazolină;

4-(3-bromanilino)pirolo[3,2-g]chinazolină;

4-(3-bromanilino)tiazolol[4,5-g]chinazolină;

4-(3-bromanilino)oxazolol[4,5-g]chinazolină;

4-(3-bromanilino)-imidazolol[4,5-g]chinazolină;

4-(3-bromanilino)-triazolo[4,5-g]chinazolină;
 4-(3-bromanilino)-6N-metilimidazolo[4,5-g]chinazolină;
 4-(3-bromanilino)-8N-metilimidazolo[4,5-g]chinazolină;
 4-(3-bromanilino)pirazolo[2,3-g]chinazolină; z4-(3-bromanilino)-imidazolo[4,5-h]chinazolină;
 4-(3-bromanilino)benzotieno[3,2-d] pirimidină;
 4-(3-bromanilino)-8-nitrobenzotieno-[3,2-d]pirimidină;
 8-amino-4-(3-bromanilino)-benzonieno[3,2-d]-pirimidină;
 4-(3-bromanilino)-8-metozibenzotieno[3,2-d]pirimidină;
 4-(3-bromanilino)tiazolo[4',5':4,5]-tieno [3,2-d]pirimidină;
 4-(3-bromanilino)-indolo[3,2-d]pirimidină; z4-(3-bromanilino)indolo-[2,3-d]pirimidină.

Este revendicată și o metodă de inhibare a receptorului Erb-B2 sau Erb-B3 sau Erb-B4 tirozinkinazei prin tratarea unui mamifer cu o cantitate inhibitoare eficientă de compus având formula 2.

Este solicitată o compoziție farmaceutică adaptată pentru administrarea ca inhibitor al receptorului tirozinkinazelor din familia factorului de creștere epidermic, care este constituită dintr-o cantitate eficientă terapeutic de compus având formula II în amestec cu un excipient, diluant sau purtător, acceptabili farmaceutic.

Sunt propuse metode de tratament al cancerului, psoriazisului, bolii renale, pancreatitei unui mamifer prin tratarea cu o cantitate eficientă de compus având formula II și compoziție contraceptivă conținând o cantitate eficientă din punct de vedere contraceptiv de compus având formula II în amestec cu un excipient, diluant sau purtător acceptabil din punct de vedere contraceptiv.

Fig. 1 este un efect al exemplului 1 asupra autofosforilării receptorului EGF în carcinomul epidermoid uman A431.

Fig. 2 este un efect al exemplurilor 6 și 17 asupra autofosforilării receptorului EGF în carcinomul epidermoid uman A431.

Fig. 3 este un efect al exemplului 8 asupra autofosforilării receptorului EGF în carcinomul epidermoid uman A431.

Fig. 4 este un efect al exemplului 10 asupra autofosforilării receptorului EGF în carcinomul epidermoid uman A431.

Fig. 5 este un efect al exemplului 15 asupra autofosforilării receptorului EGF în carcinomul epidermoid uman A431.

Fig. 6 este un efect al exemplului 25 asupra autofosforilării receptorului EGF în carcinomul epidermoid uman A431.

Fig. 7 este un efect al exemplului 28 asupra autofosforilării receptorului EGF în carcinomul epidermoid uman A431.

Fig. 8 este un efect al exemplului 29 asupra autofosforilării receptorului EGF în carcinomul epidermoid uman A431.

Fig. 9 este un efect al exemplurilor 6 și 17 asupra formării de cloni pe agar de carcinom de sân uman MDA-MB-468.

Descrierea formelor preferate

Nomenclatura și numerotarea utilizate aici

Chinazoline
 Nomenclatura

Sisteme triheteroaromatice

Toate triciclurile care conțin un inel benzen fuzionat direct de inelul pirimidinic au fost denumite derivați de chinazolină. Toate celelalte tricicluri sunt denumite derivați pirimidinici, fie fuzionați la un inel biciclic cum ar fi indol sau benzotiofen, fie la două heterocicluri monociclice separate cum ar fi piridotiofen. În asemenea cazuri, primul inel dat este întotdeauna cel distal (îndepărtat) de inelul pirimidinic.

Numerele de fuziune ale inelului

Pentru derivații chinazolinici, nucleul chinazolină este citit în sensul invers acelor de ceasornic, cu legătura N1-C2 notată a, iar cele trei poziții posibile de fuziune ale inelului notate f, g și h. Inelul C este numerotat 1-5/6 de la heteroatomul său cu masa atomică cea mai mare, cu numerotarea fuziunii inelului decisă de atomul cap de punte numerotat care întâlnește primul fluxul de numerotare în sensul invers acelor de ceasornic al citirii chinazolinei.

Pentru sistemele cu trei inele heteroaromatice fuzionate, inelul pirimidină (A) este întotdeauna ales ca sistemul de bază (rădăcină) și este d-fuzionat la inelul B cu citire în sensul acelor de ceasornic. Inelul B central este numerotat 1-5/6, plecând de la heteroatom, și mergând mai întâi via joncțiunea inelară B/C și apoi prin joncțiunea inelară B/A. El poate fi numerotat fie în sensul acelor de ceasornic, când heteroatomul este la bază, fie în sens contrar acelor de ceasornic, când heteroatomul este în partea de sus (așa cum este ilustrat mai sus), iar numerotarea fuziunii inelului este decisă de atomul cap de punte numerotat care întâlnește primul fluxul în sensul acelor de ceasornic al citirii pirimidinei. Inelul C este numerotat 1'-5'/6' de la heteroatomul cu prioritatea cea mai mare, spre heteroatomii cu prioritate mai mică, dacă sunt prezenți, iar dacă nu există alți heteroatomi, în direcția care dă cea mai joasă numerotare a joncțiunii inelului. Primul număr de fuziune a inelului C este cel al atomului cap de punte care are numărul cel mai mic în sistemul de numerotare al inelului B. În primul set de paranteze numerele inelului C ale atomilor cap de punte B/C sunt date, după cele două puncte de către numerele inelului B pentru aceiași atomi. Al doilea set de paranteze conține numerele inelului B pentru atomii cap de punte A/B,

urmate după întrerupere de legătura întreruptă din sistemul de citire al inelului A. Astfel, exemplul de mai sus ilustrează un sistem triciclic (5',4':2,3) (5,6-d).

Numerotarea substituenților

În toate exemplele, numerotarea se începe de la azotul de jos al inelului pirimidinic A ca 1, și apoi toți atomii care nu sunt cap de punte sunt numărați consecutiv în direcția opusă acelor de la acel punct, așa cum s-a ilustrat mai sus pentru un sistem 6,6,6 prin numerele îngroșate.

O formă preferată a prezentei invenții are $n = 0$, A-E, Y și Z - atomi de carbon, X = NH, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R⁵-R⁸ hidrogen. O structură inelară convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, cu unul dintre A și B sau D și E luați împreună ca oxigen, perechea rămasă la amândouă fiind carbon, împreună cu Y și Z, X = NH, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R⁵-R⁸ hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este adecvat. O structură inelară convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, cu unul dintre A și B sau D și E luați împreună ca sulf, perechea rămasă la ambele cazuri fiind carbon, împreună cu Y și Z, X = NH, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R⁵-R⁸ hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, cu unul dintre A și B sau D și E luați împreună ca azot, perechea rămasă la ambele cazuri fiind carbon, împreună cu Y și Z, X = NH, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R⁵-R⁸ hidrogen sau, opțional, alchil inferior dacă este pe azot. O structură inelară convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, A și B luați împreună ca oxigen, iar E ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și A ca azot, Y și Z ambii carbon, X = NH, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R⁵-R⁸ hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este adecvat.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf, iar E ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și A ca azot, Y și Z carbon, X = NH, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R⁵-R⁸ hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este cazul. O structură inelară convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, A și B luați împreună, iar E ca azot, Y și Z ambii carbon, X = NH, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R⁵-R⁸ hidrogen sau opțional alchil inferior dacă se află pe azot, sau o singură pereche de electroni dacă este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, A și B luați împreună ca oxigen, și D ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și B ca azot, Y și Z ambii carbon, X = NH, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R⁵-R⁸ hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni unde este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, A și B luați împreună ca atom de sulf și D ca azot, sau D și E luați împreună ca un atom de sulf și B ca azot, Y și Z ambii carbon, X = NH, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R⁵-R⁸ hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni unde este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, A și B luați împreună, și D ca azot, sau D și E luați împreună, și B ca azot, Y și Z ambii carbon, X = NH, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R⁵-R⁸ hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni unde este cazul. O structură inelară corespunzătoare este:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$, A și B luați împreună, cu D și E luați separat ca azot, Y și Z ambii carbon, X = NH, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R⁵-R⁸ hidrogen sau, opțional, alchil inferior dacă se află pe azot, sau o singură pereche de electroni dacă este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, cu unul dintre atomii A, B, D sau E azot, ceilalți trei rămași fiind carbon, împreună cu Y și Z, X=NH, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R⁵-R⁸ hidrogen sau o singură pereche de electroni dacă este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$, cu oricare doi dintre A, B, D sau E atomi de azot, cei doi rămași fiind carbon, împreună cu Y și Z, X=NH, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R⁵-R⁸ hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$, A-E și unul din Y și Z fiind carbon, celălalt azot, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este cazul. O structură inelară corespunzătoare este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, cu unul dintre A și B sau D și E luați împreună ca oxigen, ambele perechi rămase fiind carbon, împreună cu unul dintre Y și Z, celălalt fiind azot, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este cazul. O structură convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, cu unul dintre A și B sau D și E luați împreună ca sulf, ambele perechi rămase fiind carbon, împreună cu unul dintre Y și Z, celălalt fiind azot, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni dacă este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, cu unul dintre atomii A și B sau D și E luați împreună ca azot, ambele perechi rămase fiind carbon, împreună cu unul dintre Y și Z, celălalt fiind azot, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau, opțional, alchil inferior, dacă se află pe azot în inelul pirolitic, sau o singură pereche de electroni dacă este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, A și B luați împreună ca oxigen, și E ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind carbon, celălalt azot, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este convenabil. O structură inelară convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf, și E ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind carbon, celălalt azot, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, A și B luați împreună, și E ca azot, unul dintre Y și Z fiind carbon, celălalt azot, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau opțional alchil inferior dacă se află pe azot sau o singură pereche de electroni unde este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, A și B luați împreună ca oxigen, și D ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind carbon, celălalt azot, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni dacă este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, A și B luați împreună ca sulf și D ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind carbon, celălalt azot, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior, sau o singură pereche de electroni unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, A și B luați împreună, și D ca azot, sau D și E luați împreună, și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind carbon, celălalt azot, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, cu unul dintre A, B, D sau E ca azot, ceilalți trei rămași fiind carbon, împreună cu unul dintre Y și Z, celălalt fiind azot, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este cazul. O structură inelară convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$, cu oricare doi dintre atomii A, B, D sau E ca azot, cei doi rămași fiind carbon, împreună cu unul dintre Y și Z, celălalt fiind azot, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este convenabil.

O formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$, A-E carbon, Y și Z azot, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este cazul. O structură inelară convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1, A-E fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X = NH$, Ar un inel benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen. O structură inelară convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre atomii A și B sau D și E luați împreună ca oxigen, ambele perechi rămase fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre A și B sau D și E luați împreună, sulf, ambele perechi rămase fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B sau D și E luați împreună ca azot, ambele perechi rămase fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen sau, opțional, alchil inferior dacă se află pe azot.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca oxigen și E ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca sulf, și E ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$, A și B luați împreună, și E ca azot, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen sau, opțional, alchil inferior dacă se află pe azot, sau o singură pereche de electroni unde este convenabil. O structură ciclică convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca oxigen, și D ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca sulf, și D ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni unde este convenabil. O structură ciclică convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca sulf, și D ca azot, sau D și E luați împreună, și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni unde este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre atomii A, B, D sau E ca azot, cei trei atomi rămași fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$, cu oricare doi atomi dintre A, B, D sau E ca azot, cei doi rămași fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind etiliden, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni, unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A-E fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni, unde este convenabil. O structură ciclică convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre A și B sau D și E luați împreună ca oxigen, ambele perechi rămase fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni, unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre atomii A și B sau D și E luați împreună ca sulf, ambele perechi rămase fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni, unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre A și B sau D și E luați împreună ca azot, ambele perechi rămase fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni, unde este convenabil, sau, opțional, alchil inferior dacă este pe azot.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca oxigen, și E ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5 - R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni, unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca sulf, și E ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni, unde este convenabil. O structură ciclică convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună și E ca azot, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau, opțional, alchil inferior dacă se află pe azot, sau o singură pereche de electroni, unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca oxigen, și D ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni, unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca sulf, și D ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni, unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună, și D ca azot, sau D și E luați împreună și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni, unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre A, B, D sau E ca azot, cei trei atomi rămași fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind sulf, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni, unde este convenabil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B fiind carbon, unul

dintre Y și Z fiind azot, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau, opțional, alchil inferior, dacă se află pe azot.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre A și B sau D și E luați împreună ca oxigen, ambele perechi rămase fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind azot, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni, unde este convenabil sau, opțional, alchil inferior, dacă se află pe azot.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre A și B sau D și E luați împreună ca sulf, ambele perechi rămase fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind azot, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni, unde este convenabil sau, opțional, alchil inferior, dacă se află pe azot.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre A și B sau D și E luați împreună ca azot, ambele perechi rămase fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind azot, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau, opțional, alchil inferior, dacă se află pe azot.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca oxigen, și E ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind azot, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este adecvat sau, opțional, alchil inferior, dacă se află pe azot. O structură ciclică convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca sulf, și E ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind azot, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este adecvat sau, opțional, alchil inferior, dacă se află pe azot.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$, A și B luați împreună, și E ca azot, unul dintre Y și Z fiind azot, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen sau, opțional, alchil inferior, dacă se află pe azot, sau o singură pereche de electroni unde este adecvat.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca oxigen, și D ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind azot, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior, sau o singură pereche de electroni, unde este potrivit.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca sulf, și D ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind azot, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni unde este adecvat.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună, și D ca azot, sau D și E luați împreună, și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind azot, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni unde este posibil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre A, B, D sau E ca azot, cei trei rămași fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind azot, $X = NH$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar R^5-R^8 hidrogen, sau o singură pereche de electroni unde este adecvat.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A-E fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X = \text{NH}$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar $\text{R}^5\text{-R}^8$ hidrogen sau o singură pereche de electroni unde este adecvat. O structură ciclică convenabilă este următoarea:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre A și B sau D și E luați împreună ca oxigen, ambele perechi rămase fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X = \text{NH}$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar $\text{R}^5\text{-R}^8$ hidrogen, sau o singură pereche de electroni, unde este posibil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre A și B sau D și E luați împreună ca sulf, ambele perechi rămase fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X = \text{NH}$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar $\text{R}^5\text{-R}^8$ hidrogen, sau o singură pereche de electroni, unde este posibil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre A și B sau D și E luați împreună ca azot, ambele perechi rămase fiind carbon, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X = \text{NH}$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar $\text{R}^5\text{-R}^8$ hidrogen sau o singură pereche de electroni, unde este potrivit, sau, opțional, alchil inferior dacă se află pe azot.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca oxigen, și E ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X = \text{NH}$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar $\text{R}^5\text{-R}^8$ hidrogen sau o singură pereche de electroni, unde este adecvat.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca sulf, și E ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și A ca azot, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X = \text{NH}$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar $\text{R}^5\text{-R}^8$ hidrogen sau o singură pereche de electroni, unde este cazul. O structură ciclică convenabilă este:

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$, A și B luați împreună, și E ca azot, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X = \text{NH}$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar $\text{R}^5\text{-R}^8$ hidrogen sau, opțional, alchil inferior, dacă se află pe azot, sau o singură pereche de electroni, unde este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca oxigen, și D ca azot, sau D și E luați împreună ca oxigen și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X = \text{NH}$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar $\text{R}^5\text{-R}^8$ hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni, unde este cazul.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună ca sulf, și D ca azot, sau D și E luați împreună ca sulf și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X = \text{NH}$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar $\text{R}^5\text{-R}^8$ hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni, unde este posibil.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , A și B luați împreună, și D ca azot, sau D și E luați împreună, și B ca azot, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X = \text{NH}$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar $\text{R}^5\text{-R}^8$ hidrogen, alchil inferior sau o singură pereche de electroni, unde este adecvat.

O altă formă preferată a prezentei invenții are: $n = 0$ sau 1 , cu unul dintre A, B, D sau E ca azot, ceilalți trei rămași fiind atomi de carbon, unul dintre Y și Z fiind oxigen, $X = \text{NH}$, Ar un ciclu benzenic opțional substituit, iar $\text{R}^5\text{-R}^8$ hidrogen sau o singură pereche de electroni, unde este cazul.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A-E și Z și Y sunt toți atomi de carbon, $n = 0$, $X = \text{NH}$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, și $\text{R}^3\text{-R}^8$ sunt toți atomi de hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una unde A-E, Y și Z sunt toți atomi de carbon, $n = 1$, $X = \text{NH}$, Ar este fenil, R^1 este (R)- CH_3 și $\text{R}^2\text{-R}^8$ sunt toți atomi de hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A și B sunt atomi de carbon, D și E luați împreună sunt azot, Y și Z sunt carbon, $n = 0$, $X = \text{NH}$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, iar $\text{R}^4\text{-R}^8$ sunt toți atomi de hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A și B luați împreună sunt sulf, E este azot, D, Y și Z sunt atomi de carbon, $n = 0$, $X = \text{NH}$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, iar R^4 și $\text{R}^6\text{-R}^8$ sunt toți atomi de hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A și B luați împreună sunt atomi de oxigen, E este azot, D, Y și Z sunt atomi de carbon, $n = 0$, $X = \text{NH}$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, și R^4 și $\text{R}^6\text{-R}^8$ sunt toți atomi de hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A și B luați împreună sunt azot, E este azot, D, Y și Z sunt atomi de carbon, $n = 0$, $X = \text{NH}$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, iar R^4 și $\text{R}^6\text{-R}^8$ sunt toți atomi de hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A și B luați împreună sunt azot, D și E luați separat sunt atomi de azot, Y și Z sunt atomi de carbon, $n = 0$, $X = \text{NH}$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, iar $\text{R}^6\text{-R}^8$ sunt toți atomi de hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A și B luați împreună sunt azot, E este azot, Y și Z sunt atomi de carbon, $n = 0$, $X = NH$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, iar R^4 , R^7 și R^8 sunt atomi de hidrogen și R^6 este metil.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A și B luați împreună sunt azot, E este azot, Y și Z sunt atomi de carbon, $n = 0$, $X = NH$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, iar R^4 , R^7 și R^8 sunt atomi de hidrogen, iar R^5 este metil.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A și E sunt azot, B, D, Y și Z sunt toți atomi de carbon, $n = 0$, $X = NH$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, iar R^3 - R^8 sunt toți atomi de hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A și B luați împreună sunt azot, E este azot, Z este etiliden, și Y o legătură C-C, $n = 0$, $X = NH$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, iar R^4 , R^6 - R^8 sunt toți hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A-E sunt toți atomi de carbon, Z este sulf și Y o legătură C-C, $n = 0$, $X = NH$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, iar R^3 - R^6 sunt toți atomi de hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A-E sunt toți atomi de carbon, Z este sulf și Y o legătură C-C, $n = 0$, $X = NH$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, R^5 este nitro, R^3 , R^4 și R^6 sunt toți atomi de hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A-E sunt toți atomi de carbon, Z este sulf și Y o legătură C-C, $n = 0$, $X = NH$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, R^5 este amino, R^3 , R^4 și R^6 sunt toți atomi de hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A-E sunt toți atomi de carbon, Z este sulf și Y o legătură C-C, $n = 0$, $X = NH$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, R^6 este metoxi și R^3 - R^5 sunt toți atomi de hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A este azot D și E luați împreună, și Z sunt sulf, iar Y o legătură C-C, $n = 0$, $X = NH$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, iar R^3 este hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A-E sunt toți atomi de carbon, Z este azot și Y o legătură C-C, $n = 0$, $X = NH$, Ar este fenil, R^2 este meta-bromo, $m = 1$, iar R^3 - R^6 și R^8 sunt toți atomi de hidrogen.

Una dintre cele mai preferate forme ale prezentei invenții este una în care A-E sunt toți atomi de carbon, Y este azot și Z o legătură C-C, $n = 0$, $X = NH$, Ar este fenil, R^2 este meta-brom, $m = 1$, iar R^3 - R^6 și R^8 sunt toți atomi de hidrogen.

Compușii prezentei invenții sunt preparați conform unui număr de secvențe de reacție alternative.

Trebuie precizat că în structura triciclică din formula I, ciclul conținând A-E este aromatic. Prin "aromatic" se înțelege că toți membrii (atomii) ciclului își împart electronii și există o rezonanță între atomii ciclului.

Căi de preparare a compușilor prezentei invenții

Schema 1 pentru grupa 1 preferată

Condensarea acidului 3-amino-2-naftoic, disponibil comercial, cu formamidă dă nucleul benzochinazolinic (DMF este dimetil formamida). Conversia carbonilului la halogenură este urmată de dezlocuirea cu catena aminică adecvată.

Exemple reprezentative de compuși care pot fi produși prin această cale, sunt date în tabelul de mai jos.

Schema 2 pentru grupa 4 preferată, izomer [3,2-g]

Azotarea 5-metil-2-nitrobenzoatului și separarea izomerului dă esterul 2,4-dinitrobenzoat. Acesta este convertit în benzamida corespunzătoare cu amoniac metanolic, iar ambii azot amidic și metilul benzilic sunt condensați cu DMF di-t-butoxi acetal. Prin reducerea Raney Nickel a ambelor grupe nitro la amine, ambele cicluri pirolidic și pirimidonic ciclizează în mod spontan pentru a da pirol[3, 2-g] chinazolona dorită. Conversia la clorură cu $POCl_3$ este urmată de dezlocuirea clorului, cu amina dorită.

Schema 3. Cale pentru obținerea grupei 5, izomerul [4,5-g]

Pentru obținerea izomerului [4,5-g], 7-clorchinazol-4-ona este azotată la poziția 6 prin metode cunoscute specialiștilor din domeniu. 7-Halogenura activată este dezlocuită de către metoxid, eterul metilic este clivat, grupa nitro este redusă la amino, iar ciclul oxazolic este ciclizat pe ea cu acid formic. Pentasulfura de fosfor, urmată de iodura de metil activează poziția 4, iar sinteza este completată prin dezlocuirea grupei 4-metilthio de către o amină adecvată.

Schema 4. Cale pentru grupa preferată 5, izomerul [5,4-g]

Pentru obținerea izomerului [5,4-g], atomul de clor al 5-clor-2,4-dinitrobenzamidei cunoscute, este dezlocuit cu KOH, iar cele două grupe nitro sunt apoi reduse catalitic la diaminohidroxibenzamidă. Tratamentul acesteia cu ortoformat în exces, ciclizează simultan ambele inele oxazolic și pirimidonic, pentru a da nucleul triciclic dorit. Activarea grupei 4-oxo cu $POCl_3$ sau cu alt agent de clorurare adecvat, urmată de dezlocuirea cu amina adecvată, dă compușii doriți.

Schema 5. Cale spre grupa preferată 6, izomerul [4,5-g]

Pentru obținerea izomerului [4,5-g], 7-clorchinazol-4-ona este azotată la poziția 6 prin metode cunoscute specialiștilor din domeniu. 7-Halogenura activată este dezlocuită apoi prin ionul metiolat, iar eterul tiometilic rezultat este clivat în condițiile reacției, pentru a da tiolul corespunzător. Grupa nitro este redusă printr-o metodă necatalitică, cum ar fi tratamentul cu ion hidrosulfură sau Zn/AcOH, iar inelul tiazolic este ciclizat cu ortoformat. Pentasulfura de fosfor, urmată de iodura de metil, activează poziția 4, iar sinteza este completată prin dezlocuirea grupei 4-metilthio de către o amină adecvată.

Schema 6. Cale pentru obținerea grupei preferat 6, izomerul [5,4-g]

Pentru obținerea [5,4-g], atomul de clor al 5-clor-2,4-dinitrobenzamidei cunoscută este dezlocuit cu NaSH, iar grupa 4-nitro este redusă concomitent pentru a da o disulfură de aminonitrobenzamidă. Tratamentul acesteia cu borhidruură, și apoi cu acid formic, ciclizează inelul tiazolic, pentru a da derivatul benzotiazolic. Reducerea celei de-a doua grupe nitro, urmată de ciclizarea cu ortoformat, dă pirimidona triciclică dorită. Activarea grupei 4-oxo cu POCl_3 sau cu alt agent de clorurare adecvat, urmată de dezlocuirea cu amina adecvată, dă compușii doriți.

Schema 7. Cale de obținere a grupei 7

Azotarea 7-clorochinazol-4-onei în poziția 6 prin metode cunoscute specialiștilor din domeniu, este urmată de dezlocuirea compusului 7-clor cu amoniac. Dacă este cerut un substituent 3,N-alchil, în locul amoniacului poate fi utilizată o amină primară adecvată. Reducerea cu catalizator Pearlman dă 6,7-diaminochinazolona, care, prin tratament cu acid formic ciclizează în imidazolochinazolona. Pentasulfura de fosfor, urmată de iodura de metil, activează poziția 4, iar sinteza este completată prin dezlocuirea grupei 4-metilto de către o amină adecvată.

Schema 8. Cale spre grupa preferată 10, izomerii [4,3-g]

2,4-Dimetilanilina este diazotată și ciclizată la un benzopirazol. Azotarea acestuia, urmată de oxidarea cu acid cromic și reducerea cu RaNi a grupei nitro dă derivatul acidului antranilic dorit. Acesta este ciclizat la pirimidonă cu formamidină, activat și dezlocuit la poziția 4 în manieră obișnuită.

Schema 9. Cale pentru obținerea grupei preferat 10, izomerii [3,4-g]

2,5-Dimetilacetanilida este nitrată, iar grupa acetat este saponificată. Diazotarea conduce la benzopirazolul dorit, care, la rândul său, este oxidat la derivatul corespunzător al acidului benzoic. Reducerea catalitică a grupării nitro cu Pd/C este urmată de ciclizarea inelului cu formamidinacetat. Pirimidona este activată pentru dezlocuire, prin una din modalitățile obișnuite, iar apoi este introdusă o amină adecvată în poziția 4 pentru obținerea compusului dorit.

Schema 10. Cale pentru obținerea izomerilor [4,5-g] ai grupei preferate 11

6,7-Diaminochinazolona este preparată așa cum s-a descris mai sus, în schema 7. Acest compus poate fi ciclizat la triazolochinazolona via o diazotare, și apoi carbonilul este activat via pentasulfură de fosfor și iodură de metil, așa cum s-a descris anterior, și dezlocuit cu o amină adecvată pentru a da produsul dorit.

Schema 11. Cale spre grupa preferată 13, A și E azot

6,7-Diaminochinazolona este preparată așa cum s-a descris mai sus. Acest compus poate fi ciclizat la pirazinochinazolona prin tratament cu 2,5-dihidroxi-1,4-dioxan, și apoi carbonilul este activat via pentasulfură de fosfor și iodură de metil, așa cum s-a descris anterior și substituit cu o amină adecvată pentru a da compusul dorit.

Schema 12. Cale spre grupa preferată 13, cu B și E azot

Reacția 1,3-diaminobenzenului cu cloral și hidroxilamină, urmată de ciclizare cu acid sulfuric concentrat dă triciclul de tip bis-iatină. Oxidarea cu peroxid de hidrogen dă diaminodiacidul simetric. Acesta este dublu ciclizat cu formamidină și transformat în diclorura corespunzătoare cu POCl_3 sau un echivalent. Monosubstituirea cu amina dorită poate fi urmată de substituția clorurii rămase, hidrogenolitic sau prin punerea unui nucleofil adecvat în R^5 .

Schema 13. Cale pentru obținerea izomerului [4,5-f] al grupei 33 preferate

Azotarea 6-acetamidochinazol-4-onei dă derivatul 5-nitro. Hidroliza amidei cu HCl diluat, urmată de reducerea cu catalizator Pearlman dă 5,6-diaminochinazolona. Fuziunea inelului imidazolic cu un acid formic dă scheletul ciclic parental, iar apoi, carbonilul este activat via pentasulfură de fosfor și iodură de metil, așa cum s-a descris mai sus și substituit cu o amină adecvată pentru a da produsul dorit.

Schema 14. Cale spre izomerul [4,5-h] al grupei preferate 33

Nitrarea 7-clorochinazol-4-onei prin că cunoscute specialiștilor din domeniu, dă derivatul 8-nitro ca un produs minor. Acesta este purificat, iar clorul este substituit cu amoniac la temperatură ridicată și presiune pentru a da compusul 5-amino care este apoi redus cu catalizator Pearlman (Pd hidroxid pe carbon) la 7,8-diaminochinazolona. Fuziunea inelului imidazolic la un derivat al acidului formic, dă scheletul ciclic parental, iar apoi, carbonilul este activat via pentasulfură de fosfor și iodură de metil, așa cum s-a descris anterior și substituit cu o amină adecvată pentru a da produsul dorit.

Schema 15. Cale spre izomerul [3,2-d] al grupei 39 preferate

2-Fluorbenzonitrilul sau un derivat substituit, adecvat, al acestuia, este tratat cu tioglicolat de etil și o bază într-un solvent aprotic dipolar, pentru a da un derivat 3-aminobenzotiofen-2-carboxilat de etil. Acesta este ciclizat la benzotienopirimidona dorită cu formamidă, iar carbonilul este înlocuit cu clor utilizând tehnici standard, iar clorura este substituită cu o amină adecvată pentru a da compușii doriți, sau precursori care pot fi rapid transformați în aceștia.

Schema 16. Cale spre izomerul [3,2-d] al grupei preferate 39

Într-o variantă a căii descrise în schema 15, litiera unui fluorbenzen substituit adecvat orto cu atomul de fluor, este urmată de carbonilare. Aldehida este transformată într-un derivat corespunzător 2-fluorbenzonitril prin formarea oximei și dehidratare. Alternativ, anionul inițial poate fi carboxilat, iar acidul rezultat poate fi transformat via amidă în nitrilul dorit. Acesta este supus apoi secvenței descrise în schema 15, pentru prepararea derivaților care nu pot fi obținuți prin substituția pe 2-fluorbenzonitril.

Schema 17. Cale spre izomerul [2,3-d] al grupei preferate 39

4,6-Diclorpirimidina disponibilă comercial poate fi monosubstituită cu 2-brombenzotiofenol pentru a da o diarilsulfură. Acest compus poate fi metalizat la poziția 5 a inelului pirimidinic cu LDA, și stopat cu Me_3SnCl , pentru a forma un halostanan. Acest halostanan este cuplat intramolecular Stille pentru a da 4-clorbenzotieno[2,3-d]pirimidina dorită, din care clorul poate fi înlocuit pentru a da produsul dorit.

Schema 18. Cale pentru obținerea izomerului [3',2':2,3][4,5-d] al grupei preferate 41

Schimbul halogen-metal pe 3-bromtiofen în eter la temperatură scăzută, urmat de tratamentul cu sulf și apoi cu bromacetat de metil, dă (tien-3-iltio)acetat de metil. Formilarea Vilsmeier utilizând N-metilformanilidă introduce o grupă 2-formil pe ciclul tienil, fără inducerea ciclizării aldolice. Reacția aldehidei spre oximă, urmată de dehidratarea cu clorură de mesil/ NEt_3 , dă nitrilul corespunzător, care ciclizează pe 3-aminotieno[3,2-b]tiofen-2-carboxilat de metil prin încălzire la 100°C în DMSO cu NEt_3 . Fuziunea pirimidonei este realizată cu formamidă sau cu un echivalent al acesteia, iar substituentul 4-ceto este activat și substituit în manieră obișnuită pentru a da produșii doriți.

Schema 19. Cale pentru obținerea izomerului [2',3':2,3][5,4-d] al grupei preferate 41

Metalizarea 3-bromtiofenului cu LDA are loc în poziția 2. Stingerea acestui anion cu 1 echivalent de sulf, urmată de un echivalent de 4,6-diclorpirimidină, dă tienopirimidosulfură. Metalizarea selectivă cu LDA în poziția 5 a inelului pirimidinic, urmată de stanilare dă un precursor pentru cuplarea Stille. După cuplare clorul din poziția 4 este substituit cu amina adecvată pentru a da produsul dorit.

Schema 20. Cale pentru obținerea izomerului [4',5':2,3][4,5-d] al grupei preferate 44

Reacția tiazolidin-2,4-dionei cu POCl_3 și DMF dă 2,4-diclorotiazol-5-carbaldehidă. Protecția aldehidei sub formă de acetal este urmată de îndepărtarea selectivă a clorului din poziția 2 prin schimb halogen-metal și hidroliză. Aldehida este oxidată până la nitrilul corespunzător prin formarea oximei și dehidratare, iar 4-clor-5-cianotiazolul, prin tratare cu 2-mercaptoacetamidă proaspătă în condiții bazice dă 6-aminotieno[2,3-d]tiazol-5-carboxamidă. Aceasta poate fi ciclizată la triciclu cu ortoformat de etil, și carbonilul înlocuit cu POCl_3 în manieră obișnuită, iar clorură este apoi substituită printr-o amină adecvată pentru a da produsul dorit.

Schema 21. Cale pentru obținerea izomerului [4',5':2,3][4,5-d] al grupei preferate 45

1,N-Benzil-4,5-dibromimidazolul este litiat cu butil litiu și formilat cu DMF. Reacția bromaldehidei cu tioglicolat de etil și bază în DMSO conduce la aminotienoimidazolul dorit. Acesta, la rândul său este anulat încă cu formamidă sau un echivalent al acesteia, iar pirimidona triciclică este clorurată în poziția 4 și înlocuită cu o amină adecvată pentru a da produsul dorit.

Schema 22. Cale pentru obținerea izomerului [2',3':2,3][4,5-d] al grupei preferate 49

Reacția 2-clornicotinonitrilului cu tioglicolat de metil, dă 3-aminopirido[2,3-d]tiofen-2-carboxilat de metil. Fuziunea inelului pirimidonic cu formamidă dă piridotienopirimidona corespunzătoare, care poate fi apoi clorurată pe carbonil și substituită cu aminele adecvate în maniera obișnuită pentru producerea compușilor doriți.

Schema 23. Cale pentru obținerea izomerului [3,2-d] al grupei preferate 50

Un derivatizat antranilonitrilic substituit convenabil este N-alchilat cu bromacetat de etil, iar inelul pirolic este închis prin tratarea produsului acestei reacții cu KOBu^t , pentru a da 3-aminoindol-2-carboxilat de etil. Inelul pirimidonic este fuzionat la acesta cu formamidă, iar carbonilul transformat în clorură cu POCl_3 . Înlocuirea clorului cu o amină adecvată dă compusul dorit.

Schema 24. Cale pentru obținerea izomerului [2,3-d] al grupei preferate 50

Fluorura 2-fluornitrobenzenului este substituită cu anionul derivat din cianoacetat de metil și KOBu^t . Reducerea blândă a grupării nitro la amino este însoțită de închiderea spontană a inelului pirolic pentru a da 2-aminoindol-3-carboxilatul de etil. Ciclul pirimidonic este fuzionat pe acesta cu formamidă, iar carbonilul transformat în clorură cu POCl_3 . Substituirea clorului cu o amină adecvată dă compusul dorit.

Schema 25. Cale pentru obținerea izomerului [3,2-d] al grupei preferate 61

O-Alchilarea 2-cianofenolului cu metilbromacetat, urmată de tratamentul cu o bază tare dă 3-aminobenzofuran-2-carboxilatul de etil. Inelul pirimidonic este fuzionat pe acesta cu formamidă, iar carbonilul transformat în clorură cu reactiv Vilsmeier. Substituirea clorului cu o amină adecvată dă compusul dorit.

Biologie. Acești compuși sunt inhibitori puternici și selectivi ai tirozinkinazei receptorului EGF uman și ai altor membri ai familiei receptorului EGF, incluzând kinazele receptorilor ERB-B2, ERB-B3 și ERB-B4, și sunt utili în tratamentul bolilor proliferative la mamifere. Acești inhibitori previn mitogeneza în celulele în care aceasta este determinată de unul sau mai mulți membri ai acestei familii de kinaze ale receptorilor. Aici pot fi incluse celule normale, în care se dorește prevenirea mitogenezei, așa cum este în cazul celulelor transformate prin supraexprimare sau mutația acestei familii de kinaze, cum este cazul slabei prognoze a cancerului de sân unde supraexprimarea EGFR, ERB-B2 și ERB-B3 sau mutația lui ERB-B2 la nivelul oncoproteinei NEU, este un factor major în transformarea celulară. Cum compușii preferați nu sunt puternic citotoxici și nu prezintă proprietăți puternice de inhibare a creșterii, datorită înaltei lor specificități față de inhibarea familiei kinazei EGFR, ei ar avea un profil de toxicitate mult mai potrivit (curat) decât majoritatea medicamentelor anticancer și antiproliferative. Modul lor de acțiune foarte diferit de cel al medicamentelor anticancer obișnuite, ar permite utilizarea lor în multiple terapii medicamentoase, în care sinergismul cu agenți disponibili este anticipat.

Compușii prezentei invenții s-au dovedit a fi inhibitori reversibili foarte puternici ai tirozinkinazei receptorului EGF, prin legarea de mare afinitate la situsul adozin trifosfat (ATP) al kinazei. Acești compuși prezintă coeficienți de inhibare (CI_{50}) puternici, variind de la 10 micromolar la 50 picomolar, pentru activitatea tirozinkinazică a enzimei, bazați pe o determinare care examinează fosforilarea unei peptide derivate de la situsul de fosforilare al proteinei PLC-gamal, un substrat cunoscut pentru fosforilarea EGFR. Aceste date sunt prezentate în tab. 1.

Date biologice

Materiale și metode. Purificarea tirozin kinazei receptorului pentru factorul de creștere epidermic.

Tirozinkinaza receptorului EGF uman a fost izolată din celule de carcinom epidermoid uman care supraexprimă receptorul EGF, prin următoarele metode. Celulele au fost crescute (cultivate) în sticle cu mediu Eagle modificat de Delbuco - 50% și 50% mediu nutritiv HAM F-12 (Gibco) conținând ser fetal de vițel 10%. Aproximativ 10^9 celule au fost lizate în două volume de tampon conținând acid 2-(4N-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)etansulfonic (Hepes) 20 mM, pH 7,4, acid etilenglicol bis(2-aminoetileter)N,N,N',N'-tetraacetic 5 mM, Triton X-100 1%, glicerol 10%, ortovanadat de sodiu 0,1 mM, fluorură de sodiu 5 mM, pirofosfat 4 mM, benzamidă 4 mM, ditiotreitol 1 mM, aprotinină 80 mg/ml, leupeptină 40 mg/ml și fluorură de fenilmetilsulfonil 1 mM. După centrifugare la 25.000 x g timp de 10 min, supernatantul a fost echilibrat timp de 2 h la 4°C cu 10 ml de sefaroză-aglutinină din germeni de grâu care a fost anterior echilibrată cu Hepes 50 mM, glicerol 10%, Triton X-100 0,1% și NaCl 150 mM, pH 7,5, (tampon de echilibrare). Proteinele contaminante au fost spălate de pe rășină cu NaCl 1 M în tampon de echilibrare, iar enzima a fost eluată cu N-acetil-1-D-glucozamină 0,5 M în tampon de echilibrare, urmată de uree 1 mM. Enzima a fost eluată cu EGF 0,1 mg/ml. Receptorul s-a dovedit omogen prin determinare electroforetică cu geluri de poliacrilamină colorate cu Coomasie blue.

Determinarea valorilor CI_{50}

Analizele enzimatice pentru determinările de CI_{50} s-au realizat într-un volum total de 0,1 ml, conținând 25 mM Hepes, pH 7,4, 5 mM $MgCl_2$, 2 mM $MnCl_2$, 50 mM vanadat de sodiu, 5-10 ng de tirozinkinază a receptorului EGF, 200 mM dintr-o peptidă substrat (Ac-Lys-His-Lys-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Ser-Ala-Tyr⁴⁷²-Glu-Glu-Val-NH₂, derivată de la aminoacidul Tyr⁴⁷² care s-a dovedit a fi unul dintre cele 4 tirozine din PLC (fosfolipaza C) - gama 1 care sunt fosforilate de către tirozinkinaza receptorului EGF (Wahl, M.I.; Nishibe, S.; Kim, J.W.; Kim, H.; Rhee, S.G.; Carpenter, G., J. Biol. Chem. (1990), 265, 3944-3948), iar peptidele derivate din secvența enzimatică care înconjoară acest situs sunt substraturi excelente pentru enzimă), 10 mM ATP conținând 1 mCi de $[32P]$ ATP și incubate timp de 10 min la temperatura camerei. Reacția a fost stopată prin adăugarea de 2 ml acid fosforic 75 mM și trecere printr-un filtru disc de fosfoceluloză de 2,5 cm pentru legarea peptidei. Filtrul a fost spălat de 5 ori cu acid fosforic 75 mM și plasat într-o fiolă împreună cu 5 ml fluid de scintilație (gel Beckman).

Tabelul 1

Inhibarea tirozinkinazei receptorului EGF

Exemplul nr.	CI_{50} în EGFR
1	<100 pM
2	21 nM
3	760 pM
4	44 nM
5	75 pM
6	6 pM
7	4,1 nM
8	30 pM
9	~10 pM
10	1,7 nM
11	272 nM
12	29 nM
13	191 nM
14	538 nM
15	1,8 nM
16	12,3 nM
17	270 pM
18	36% @ 10 nM
19	40 nM
20	1,3 mM
21	732 nM
22	2,11 mM
23	460 nM
24	419 nM

25	72 nM
26	132 nM
27	264 nM
28	31 nM
29	732 nM
30	4,1 mM
31	220 nM
32	160 nM
33	4,3 mM
34	740 nM

Celulele. Fibroblastele de șoarece Swiss 3T3, celulele de carcinom epidermoid uman A431, și MCF-7 (celule de carcinom mamar uman de la Michigan Cancer Foundation), SK-BR-3 (celule de carcinom mamar uman), MDA-MB-231 și MDA-MB-468 (celule de carcinom mamar uman) carcinoame de sân au fost obținute de la American Type Culture Collection, Rockville, Maryland și menținute ca monostraturi în dMEM (mediu Eagle modificat Dulbecco)/F12, 50:50 (Gibco/BRL) conținând 10% ser fetal bovin. Pentru obținerea mediului condiționat, celulele MDA-MB-231 au fost cultivate la confluență într-o placă de 850 cm², iar mediul înlocuit cu 50 ml de mediu fără ser. După 3 zile, mediul condiționat a fost îndepărtat, înghețat în probe alicote și utilizate drept sursă de hereguline pentru stimularea erb-B-2, 3, 4.

Anticorpii. Anticorpii monoclonali produși împotriva fosfotirozinei au fost obținuți de la Upstate Biotechnology, Inc., Lake Placid, NY. Anticorpii pentru receptorul EGF au fost obținuți de la Oncogene Science, Uniondale, NY.

Imunoprecipitarea și Western Blot. Celulele au fost cultivate până la confluență 100% în plăci Petri de 100 mm (Corning). După ce celulele au fost tratate timp de 5 min fie cu EGF (factor de creștere epidermic), PDGF, fie cu bFGF (factor de creștere fibroblastic de bază) (20 ng/ml), fie cu 1 ml mediu condiționat de la celulele MDA-MB-231, mediul a fost îndepărtat, iar monostratul raclat în 1 ml tampon de liză răcit la gheață (Hepes 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol 10%, Triton X-100 1%, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, pirofosfat de sodiu 10 mM, p-nitrofenil fosfat 30 mM, ortovanadat 1 mM, fluorură de sodiu 50 mM, fluorură de fenilmetilsulfonil 1 mM, aprotinină 10 mg/ml, și leupeptină 10 mg/ml). Lizatul a fost transferat într-un tub de microcentrifugă (centrifugă mică care are tuburi de centrifugă de plastic de 1-2 ml), lăsat să stea pe gheață 15 min și centrifugat 5 min la 10.000 x g. Supernatantul a fost transferat într-un tub de centrifugă curat iar probelor însemnate li s-a adăugat 5 mg de anticorp. Tuburile au fost rotite timp de 2 h la 4°C după care s-au adăugat 25 ml proteină A-sefaroază și apoi rotația a continuat timp de cel puțin 2 h. Proteina A-sefaroază a fost spălată de 5 ori cu Hepes 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol 10% și azidă de sodiu 0,02%. Precipitatele au fost resuspendate în 30 ml tampon Laemlli (Laemlli, NATURE, vol. 727, p. 680-685, 1970), încălzit la 100°C timp de 5 min și centrifugat pentru obținerea supernatantului. Extractele celulare brute au fost făcute prin raclarea celulelor cultivate în godeurile plăcilor cu 6 godeuri în 0,2 ml tampon Laemlli la fierbere. Extractul a fost transferat într-un tub de microcentrifugă și încălzit la 100°C timp de 5 min. Întreg supernatantul de la imunoprecipitare sau 35 ml din extractul celular brut a fost vărsat într-un gel de poliacrilamidă (4-20%) și supus electroforezei prin metoda Laemlli (Laemlli, 1970). Proteinele din gel au fost transferate electroforetic pe nitroceluloză iar membrana a fost spălată o dată în 10 mM tampon Tris, pH 7,2, NaCl 150 mM, azidă 0,01% (TNA) și păstrată peste noapte în TNA conținând 5% albumină serică bovină și 1% ovalbumină (tampon de blocare). Membrana a fost pătată timp de 2 h cu anticorpul primar (1 mg/ml în tamponul de blocare) și apoi spălată de 2 ori succesiv în TNA, TNA conținând 0,05% Tween-20 și 0,05% Nonidet P-40 (detergent găsit în comerț) și TNA. Membranele au fost incubate apoi timp de 2 h în tampon de blocare conținând 0,1 mCi/ml de [¹²⁵I] proteină A și, apoi, spălate iar, ca mai sus. După uscarea petelor, acestea au fost puse într-o casetă de film și expuse iradierii X-AR cu raze X timp de 7 zile. Proteina A este o proteină bacteriană care leagă specific anumite subtipurii de IgG și utilă în legarea la și este izolarea complexelor anticorp-antigen.

Determinarea inhibării creșterii. Au fost însămânțate celule (2×10^4) în plăci cu 24 godeuri (1,7 x 1,6 cm, cu fund plat) în 2 ml mediu cu sau fără diferite concentrații de medicament. Plăcile au fost incubate timp de 3 zile la 37°C într-o atmosferă umidificată conținând 5% CO₂ în aer. Creșterea celulară a fost determinată prin numărarea cu un numărător electronic de celule Coulter Model AM (Coulter Electronics, Inc., Hialeah, FL).

Inhibarea autofosforilării induse de EGF în celulele de carcinom epidermoid A431 și a autofosforilării induse de mediul condiționat în celulele tumorale de sân SK-BR-3 de către compușii prezentei invenții

Exemplul nr.	CI ₅₀ a EGFR, nM	CI ₅₀ a A431, nM	CI ₅₀ a SKBR-3, nM
1	<0,1	17	ND
6	0,008	46	55
8	0,03	26	10
10	1,7	31	-700
15	1,8	170	ND
17	0,27	86	23

19	40	ND	-1500
25	72	93	1000
28	31	630	10
29	732	109	1100

Gelurile prezentate în desene, elaborate conform detalierii din partea experimentală, demonstrează eficacitatea compușilor prezentei invenții în blocarea anumitor fapte de semnalizare a mitogenezei stimulate de EGF în celule întregi. Numerele din stânga gelurilor indică pozițiile maselor moleculare standard în kiloDaltoni. Martorul marcat arată gradul de exprimare a semnalului în legătură cu creșterea, în absența stimulării EGF, în timp ce banda marcată EGF (sau PDGF sau b-FGF) arată magnitudinea semnalului stimulat de factorul de creștere. Celelalte benzi arată efectul cantităților stabilite din medicamentul numit asupra activității stimulate de factorul de creștere, activitate care se măsoară, demonstrând că compușii prezentei invenții au efecte puternice în celule întregi, constând în capacitatea lor de a inhiba activitatea tirozinkinazică a receptorului EGF (fig. 1-8).

Proprietățile antiproliferative ale inhibitorilor tirozinkinazei CI_{50} (nM)

	Exemplul 6	Exemplul 17
B 104-1-1	3200	2900
SK-BR-3	200	1800
MDA-468	20 000	1800

B 104-1-1 - Fibroblaste de șoarece NIH-3T3 transfectate de către oncogena neu: Stern et al., SCIENCE, 234, p. 321-324 (1987);

SK-BR-3 - Carcinom de sân uman care supraexprimă erbB-2 și erbB-3;

MDA-468 - Carcinom de sân uman care supraexprimă receptorul EGF.

Determinări clonogenice pe agar moale. Monostraturi celulare au fost expuse la compusul adecvat timp de 1-3 zile și apoi au fost spălate fără medicament cu mediu fără ser încălzit (fierbinte). Celulele au fost tripsinizate și 10.000/ml au fost însămânțate în mediu DMEM/F12 conținând 10% ser fetal de viței și 0,4% agaroză, dar fără medicament. Un ml din această soluție a fost plasat peste un strat bazal din același mediu conținând 0,8% agaroză pe o placă Petri de 35 mm și a fost incubat la 37°C într-o atmosferă umidificată conținând 5% bioxid de carbon în aer. După 3 săptămâni, au fost numărate coloniile cu ajutorul unui analizor de imagine pentru cuantificare (fig. 9).

Trebuie apreciat faptul că compușii descriși aici pot fi utilizați în combinație cu alte componente pentru a le spori activitatea. Asemenea componente suplimentare sunt materialele anti-neoplastice ca doxorubicin, taxol, cis-platină și altele de acest fel.

S-a constatat că compușii descriși aici pot inhiba atât receptorul erbB-2 cât și pe cel erbB-4 și, de aceea, au activitate clinică semnificativ crescută în mod avantajos, în combinație cu agenții anti-neoplastici menționați înaintea (J. Basalga et al., "Antitumor Effects of Doxorubicin in Combination With Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies". JNCI, 1993, 85, 1327, și Z. Fan et al., "Antitumor Effect of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies Plus Cis Diamminedichloroplatinum on Well Established A431 Cell Xenografts". Cancer Res. 1993, 53, 4637).

Experimentarea chimică. Exemplele de mai jos sunt forme preferate, în care toate temperaturile sunt exprimate în grade Celsius și toate părțile sunt raportate la greutate, mai puțin alte specificații.

Exemplul 1. Clorhidrat de 4-(3-bromanilino)benzo[g]chinazolină

3H-Benzo[g]chinazol-4-onă. Acidul 3-amino-2-naftoic (3,74 g, 20 mmoli) în formamidă agitată se încălzește în atmosferă de azot la 135°C timp de 30 min, apoi la 175°C timp de 2 h. Amestecul de reacție este turnat într-o soluție viguros agitată de NaOH diluat (0,2 M, 50 ml), conținând gheață, iar solidul este colectat prin filtrare la vid, spălat cu apă (2 x 25 ml) și uscat într-un cuptor sub vid la 60°C pentru a da benzo[g]-3H-chinazol-4-onă (3,49 g, 89%) sub forma unui solid kaki-deschis. ¹H RMN (DMSO) δ 12,08 (1H, brs), 8,84 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,21 (1H, d, J=7 Hz), 8,10 (1H, d, J=7 Hz), 8,09 (1H, s), 7,62 (2H, aparent d, J_d=1,3 Hz, J_p=,7 Hz).

4-Clorbenzo[g]chinazolină. O suspensie de benzo[g]-3H-chinazol-4-onă (3,49 g, 18 mmoli) în POCl₃ (40 ml) a fost refluxată sub N₂ timp de 3 h. Compușii volatili au fost îndepărtați sub presiune redusă, iar reziduul a fost repartizat între cloroform (200 ml) și soluție apoasă diluată de Na₂HPO₄ (1M, 50 ml). Faza organică a fost filtrată printr-un dop de silicagel (50 g), iar dopul a fost apoi eluat cu EtOAc 20% în CHCl₃ (500 ml). Eluenții reuniți au fost concentrați sub presiune redusă pentru a da 4-clorbenzo[g]chinazolină (1,20 g, 31%) sub forma unui solid galben-portocaliu. ¹H RMN (DMSO) δ 9,04 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,20-8,09 (2H, m), 7,75-7,60 (2H, m).

4-(3-Bromanilino)benzo[g]chinazolină, clorhidrat. 4-Clorbenzo[g]chinazolină (214 mg, 1,0 mmol), 3-bromanilina (213 mg, 1,25 mmoli) și NEt₃ (202 mg, 2,0 mmoli) în metoxietanol agitat (5 ml) au fost încălziți sub N₂ la 95°C timp de 6 h. Compușii volatili au fost îndepărtați sub presiune redusă, iar solidul rezidual a fost triturat cu MeOH. Solidul a fost recristalizat la 0°C dintr-un amestec EtOH/acid clorhidric diluat (1:4, 0,05 M acid, 50 ml) după filtrarea pe celită pentru a da 4-(3-bromanilino)-benzo[g]chinazolină clorhidrat (71 mg, 18%) sub forma unui solid galben-verzui. ¹H RMN (DMSO) δ 14,0 (1H, brs), 9,65 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,29 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,24 (1H, d, J=8,4Hz), 8,18 (1H, slbrs), 7,9-7,82 (2H, m), 7,78 (1H, t, J=7,5Hz), 7,58 (1H, d, J=8Hz), 7,51 (1H, t, J=8 Hz).

Exemplul 2. Clorhidratul de 4-([R]-1-feniletilamino)benzo[g]chinazolină

4-Clorbenzo[g]chinazolină (107 mg, 0,5 mmol), [R]-1-feniletilamină (72 mg, 0,6 mmol) și NEt_3 (202 mg, 2,0 mmoli) în metoxietanol agitat (2 ml) sunt încălziți sub N_2 la 100°C timp de 90 min. Sub răcire, amestecul de reacție este diluat cu CHCl_3 (10 ml) și agitat cu acid clorhidric diluat (0,2 M, 15 ml). Precipitatul galben greu este colectat prin filtrare Buchner, spălat cu apă (5 ml) și uscat în vid la 60°C pentru a da clorhidratul de 4-([R]-1-feniletilamino)benzo[g]chinazolină (122 mg, 64%) sub forma unui solid galben. ^1H RMN (DMSO) δ 14,75 (1H, brs), 10,85 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 9,61 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,18 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 7,82 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 7,74 (1H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 7,56 (2H, d, $J=7,5\text{KHz}$), 7,39 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 7,30 (1H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 5,92 (1H, pentet, $J=7,2\text{Hz}$), 1,76 (3H, d, $J=7,2\text{Hz}$).

Exemplul 3. 4-(3-Bromanilino)pirolo[3,2-g]chinazolină

N-(5-(*E*,2-dimetilaminoetenil)-2,4-dinitrobenzoil)-*N'**N'*-dimetilformamidină. La o soluție de 5-metil-2,4-dinitrobenzamidă (Blatt, A.H. J. Org. Chem. 1960, 25, 2030) (2,25 g, 10 mmoli) în DMF (10 ml) se adaugă *t*-butoxi-bis(dimetilamino)metan (6,2 ml, 30 ml). Amestecul de reacție este agitat la 55°C timp de 2 h. Solventul este evaporat sub presiune redusă, iar reziduul este suspendat în apă. Precipitatul este filtrat și spălat cu apă și eter etilic pentru a da *N*-(5-(*E*,2-dimetilaminoetenil)-2,4-dinitrobenzoil)-*N'**N'*-dimetilformamidină, 2,76 g (84%). ^1H RMN (DMSO) δ 8,55 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J=13,0\text{Hz}$), 7,76 (1H, s), 5,95 (1H, d, $J=13,0\text{Hz}$), 3,21 (3H, s), 3,00 (9H, m).

4-Oxo-3H-pirolochinazolină. Un amestec de *N*-(5-(*E*,2-dimetilaminoetenil)-2,4-dinitrobenzoil)-*N'**N'*-dimetilformamidină (600 mg, 1,79 mmoli) și nichel Raney (200 mg) în THF-MeOH (25:25 ml) este hidrogenat într-un autoclav basculant la 1500 psi la temperatura camerei timp de 22 h. Catalizatorul este filtrat, iar filtratul este concentrat în vacuum. Produsul brut este triturat în izopropanol și filtrat. Solidul este spălat apoi cu izopropanol și eter etilic și uscat într-un cuptor cu vid la 40°C pentru a da 4-oxo-3H-pirolochinazolină (190 mg, 58%) sub forma unui solid roșu strălucitor. ^1H RMN (DMSO) δ 11,8 (1H, brs), 11,6 (1H, brs), 8,43 (1H, s), 7,95 (1H, s, $J=3,1\text{Hz}$), 7,73 (1H, d, $J=3,4\text{Hz}$), 7,55 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J=3,4\text{Hz}$).

4-(3-Bromanilino)pirolo[3,2-g]chinazolină. 4-Oxo-3H-pirolochinazolină (100 mg, 0,54 mmoli) în POCl_3 (5 ml) este refluxată sub N_2 timp de 20 h. Soluția rezultată roșu-închis este răcită la temperatura camerei și extrasă cu acetat de etil (2 x 20 ml). Stratul organic este uscat (Na_2SO_4) și concentrat pentru a da un solid roșu (30 mg). Fără purificarea ulterioară, acesta este suspendat în 2-propanol (2 ml) conținând *m*-bromanilină (0,1 ml, 0,8 mmoli). Amestecul de reacție este refluxat apoi timp de 1 h. Precipitatul rezultat galben strălucitor este filtrat și spălat cu apă și eter pentru producerea 4-(3-bromanilino)pirolo[3,2-g]chinazolină (15 mg, 8%). ^1H RMN (DMSO) δ 11,7 (1H, brs), 10,5 (1H, brs), 8,89 (1H, s), 8,73 (1H, brs), 8,16 (1H, s), 7,80 (3H, m), 7,35 (2H, s), 6,77 (1H, s).

Exemplul 4. 4-(3-bromanilino)tiazolo[5,4-g]cinazolină

5,5'-Ditiobis(4-amino-2-nitrobenzamidă). O soluție de NaSH în MeOH apos (preparată după Vogel, "Elementary Practical Organic Chemistry, Part 1") este adăugată în picătură, cu agitare, unei soluții de 5-clor-2,4-dinitrobenzamidă (5,00 g, 0,020 mmoli) într-un amestec de THF/MeOH (1:1, 200 ml) până nu se observă nici o reacție (analiză cromatografică în strat subțire). Soluția este diluată apoi cu apă și spălată cu CH_2Cl_2 . Porțiunea apoasă este acidifiată cu HCl concentrat, extrasă cu EtOAc, iar extractul este prelucrat pentru a da un solid uleios care este agitat viguros cu MeOH timp de 3 h. Precipitatul rezultat este îndepărtat prin filtrare pentru a da *5,5'*-ditiobis(4-amino-2-nitrobenzamidă) (3,11 g, 64%) sub forma unei pulberi cafenii. ^1H RMN (DMSO) δ 8,88 (1H, brs), 8,33 (1H, brs), 7,99 (1H, s), 7,94 (1H, s), 3,6-3,3 (2H, brs).

5-Nitrobenzotiazol-6-carboxamidă. Se adaugă NaBH_4 (0,5 g, 0,013 mmoli) la o suspensie agitată viguros de *5,5'*-ditiobis(4-amino-2-nitrobenzamidă) (3,00 g, 7,13 mmoli) în MeOH (60 ml). După 10 min, soluția este acidifiată cu HCl concentrat, extrasă cu EtOAc și prelucrată rapid pentru a da 4-amino-5-mercapto-2-nitrobenzamidă sub forma unui solid instabil care este utilizat direct. Materialul brut este dizolvat în acid formic (50 ml), încălzit sub reflux ușor timp de 2 h, și apoi concentrat la sec. Reziduul este triturat cu MeOH/EtOAc (1:19), iar disulfura nereacționată (1,41 g) este regăsită prin filtrare. Filtratul este concentrat și cromatografiat pe silice. Eluarea cu EtOAc/eter de petrol (4:1) dă precursorii, în timp ce EtOAc dă 5-nitrobenzotiazol-6-carboxamida (1,31 g, 41%) sub forma unei pulberi galbene. ^1H RMN (DMSO) δ 9,70 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,25 (1H, brs), 7,78 (1H, brs).

Tiazolo[5,4-g]chinazol-4(3H)-onă. O soluție de 5-nitrobenzotiazol-6-carboxamidă (0,30 g, 1,34 mmoli) în MeOH/EtOAc (1:1, 25 ml) este hidrogenată peste Pd/C 5% la 60 psi timp de 1 h pentru a da 5-aminobenzotiazol-6-carboxamidă. Aceasta este dizolvată imediat în trietil ortoformat (30 ml) și amestecul este încălzit la refluxare blândă timp de 18 h. Un volum egal de eter de petrol este adăugat la soluția răcită, când precipită tiazolo[5,4-g]chinazol-4(3H)-onă (0,17 g, 57%) sub forma unei pulberi cafenii. ^1H RMN (DMSO) δ 12,30 (1H, brs), 9,67 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,14 (1H, s).

4-(3-Bromanilino)tiazolo[5,4-g]chinazolină. O suspensie de tiazolo[5,4-g]chinazol-4(3H)-onă (0,25 g, 1,23 mmoli) în POCl₃ (20 ml) este încălzită sub refluxare timp de 3 h, apoi concentrată la sec. Reziduul este separat între soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și EtOAc, iar partea organică este prelucrată pentru a da 4-clortiazolo[4,5-g]chinazolină (0,21 g, 0,95 mmoli) sub forma unui solid galben care este utilizat direct. Produsul brut și 3-bromanilina (0,21 ml, 1,90 mmoli) sunt încălzite la refluxare timp de 45 min în THF/propan-2-ol (1:1, 20 ml) conținând o picătură de HCl concentrat, și apoi concentrate la sec. După triturare cu EtOAc, reziduul este separat între soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și EtOAc, iar porțiunea organică este prelucrată pentru a da 4-(3-bromanilino)tiazolo[5,4-g]chinazolină (0,19 g, 49%). ¹H RMN (DMSO) δ 10,05 (1H, brs), 9,74 (1H, s), 9,38 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,31 (1H, brs), 7,96 (1H, d, J=7,7Hz), 7,39 (1H, t, J=7,7Hz), 7,33 (1H, d, J=7,7Hz).

Exemplul 5. 4-(3-Bromanilino)oxazolo[5,4-g]chinazolină

2,4-Dinitro-5-hidroxibenzamidă. O soluție de 5-clor-2,4-dinitrobenzamidă (5,50 g, 0,022 mmoli) în p-dioxan/metanol (1:1, 120 ml) și o soluție apoasă de KOH 6N (20 ml) se agită la temperatura camerei timp de 2 h. După acidifierea cu HCl concentrat amestecul este diluat cu apă și extras în EtOAc. Prelucrarea dă 2,4-dinitro-5-hidroxibenzamida (4,91 g, 98%) sub formă de cuburi galbene. ¹H RMN (DMSO) δ 8,64 (1H, s), 8,16 (1H, brs), 7,81 (1H, brs), 7,13 (1H, s), 5,80 (1H, brs).

4-Oxo-3H-oxazolo[5,4-g]chinazolină. O soluție de 2,4-dinitro-5-hidroxibenzamidă (4,00 g, 0,018 mmoli) în MeOH/EtOAc (1:1, 50 ml) este hidrogenată pe Pd/C 5% la 60 psi timp de 3 h pentru a da 2,4-diamino-5-hidroxibenzamidă, care este utilizată direct. Se adaugă acid formic (50 ml), iar soluția este încălzită la refluxare timp de 48 h, apoi compușii volatili sunt îndepărtați sub presiune redusă. Reziduul este triturat cu EtOAc pentru a da 4-oxo-3H-oxazolo[5,4-g]chinazolină brută (3,27 g, 97%) sub forma unei pulberi cafenii care este utilizată ca atare.

4-Cloroxazolo[5,4-g]chinazolină. O suspensie de 4-oxo-3H-oxazolo[5,4-g]chinazolină (0,98 g, 5,24 mmoli) în POCl₃ (30 ml) este refluxată cu agitare viguroasă timp de 18 h, și apoi concentrată la sec. Reziduul este separat între EtOAc și soluție apoasă saturată de NaHCO₃, iar partea organică este prelucrată pentru a da 4-cloroxazolo[5,4-g]chinazolină (0,24 g, 22%) sub forma unui solid galben care este utilizat ca atare.

4-(3-Bromanilino)oxazolo[5,4-g]chinazolină. Un amestec de 4-cloroxazolo[5,4-g]chinazolină (0,24 g, 1,16 mmoli) și 3-bromanilină (0,25 ml, 2,33 mmoli) într-un amestec THF/propan-2-ol (1:1, 40 ml) conținând urme de HCl concentrat este încălzit cu refluxare timp de 15 min, apoi concentrat la sec sub presiune redusă. Reziduul este triturat cu EtOAc și apoi separat între soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și EtOAc. Prelucrarea stratului organic dă 4-(3-bromanilino)oxazolo[5,4-g]chinazolină (0,18 g, 33%) sub forma unei pulberi galbene cu p.t. (MeOH) 232°C (dec.).

Exemplul 6. 4-(3-Bromanilino)imidazo[4,5-g]chinazolină

Un amestec de 4-metilatio-6H-imidazo[4,5-g]chinazolină (0,5 g, 1,6 mmoli) (Leonard, N.J.; Morrice, A.G.; Sprecker, M.A.; J. Org. Chem., 1975, 40, 356-363), 3-bromanilină (0,35 g, 2,0 mmoli) și clorhidrat de 3-bromanilină (0,4 g, 1,9 mmoli) în izopropanol (200 ml) este încălzit la reflux timp de 1 h pentru a da un precipitat de clorhidrat de 4-(3-bromanilino)-6H-imidazo[4,5-g]chinazolină (0,63 g, 72%). ¹H RMN (DMSO) δ 9,93 (1H, brs), 9,01 (1H, s), 8,66 (2H, s), 8,39 (1H, s), 8,04 (2H, m), 7,39 (1H, t, J=7,9Hz), 7,31 (1H, brd, J=8,0Hz).

Exemplul 7. Clorhidrat de 4-(3-bromanilino)-triazolo[4,5-g]chinazolină

4-Oxo-3H-triazolo[4,5-g]chinazolină. O soluție de 6,7-diamino-4-oxo-3H-chinazolină (91 g, 5,7 mmoli) (Leonard, N.J.; Morrice, A.G.; Sprecker, M.A.; J. Org. Chem., 1975, 40, 356-363) în HCl 0,1 M (250 ml) este răcită sub 10°C, iar după 2 min, la aceasta se adaugă o soluție de NaNO₂ (0,41 g, 6 mmoli) în apă (10 ml). După 15 min, soluția este neutralizată cu o soluție 0,1 M KOH pentru a da un precipitat de 4-oxo-3H-triazolo[4,5-g]chinazolină (1,01 g, 94%). ¹H RMN (DMSO) δ 12,22 (2H, m), 8,76 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,07 (1H, s).

4-Tiono-3H-triazolo[4,5-g]chinazolină. Un amestec de 4-oxo-3H-triazolo[4,5-g]chinazolină (0,56 g, 3 mmoli) și P₂S₅ (1,3 g, 6 mmoli) în piridină (20 ml) este încălzit sub refluxare timp de 2 h, iar solventul este îndepărtat sub presiune scăzută. Reziduul este tratat cu apă fierbinte (30 ml) pentru a da un solid galben care este colectat prin filtrare și dizolvat în soluție 0,1 M KOH. După filtrare pentru îndepărtarea produselor insolubile, soluția galbenă clară este neutralizată cu HCl diluat pentru a da 4-tiono-3H-triazolo[4,5-g]chinazolină (0,26 g, 43%). ¹H RMN (DMSO) δ 9,20 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,14 (1H, s).

4-Metiltiotriazolo[4,5-g]chinazolină. O soluție de 4-tiono-3H-triazolo[4,5-g]chinazolină (0,203 g, 1 mmol) și KOH (0,15 g, 2,7 mmoli) în 50% MeOH-H₂O (15 ml) este tratată cu MeI (65 ml, 1,0 mmoli), iar amestecul este agitat la temperatura camerei peste noapte. MeOH este îndepărtat sub vid, iar soluția neutralizată cu HCl diluat pentru a da 4-metiltiotriazolo[4,5-g]chinazolină brută (0,12 g, 55%). ¹H RMN (DMSO) δ 8,96 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,40 (1H, s), 2,74 (3H, s).

Clorhidrat de 4-(3-bromanilino)-triazolo[4,5-g]chinazolină. Un amestec de 4-metiltiotriazolo[4,5-g]chinazolină (0,30 g, 1,38 mmoli), 3-bromanilină (2,1 mmoli) și clorhidrat de 3-bromanilină (2,1

mmoli) în izopropanol (400 ml) este încălzit sub refluxare timp de 6 h, iar soluția este concentrată pentru a da clorhidrat de 4-(3-bromanilino)-triazolo[4,5-g]chinazolină (0,33 g, 63%). ¹H RMN (DMSO) δ 12,01 (1H, brs), 9,86 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,13 (1H, dd, J=1,9, 1,5Hz), 7,85 (1H, ddd, J=7,7, 1,9, 1,5Hz), 7,56 (1H, ddd, J=8,0, 1,7, 1,5Hz), 7,41 (1H, t, J=7,8Hz).

Exemplul 8. 4-(3-Bromanilino)-8,N-metilimidazo[4,5-g]chinazolină

8,N-Metil-3H-imidazo[4,5-g]chinazolin-4-ona. Un amestec de 8,N-metil-3H-imidazo[4,5-g]chinazolin-4-onă (2,32 g, 11,1 mmoli) (Lee, C. Hç; Gilchrist, J.H.; Skibo, E.B.; J. Org. Chem., 1986, 51, 4784-4792) și P₂S₅ (3,96 g, 17,8 mmoli) în piridină (25 ml) este încălzit sub refluxare timp de 16 h. Piridina este îndepărtată sub vid, iar reziduul este tratat cu apă fiartă (50 ml). Precipitatul este colectat, spălat cu apă și dizolvat în KOH 0,1 M. După filtrare pentru îndepărtarea compușilor insolubili, soluția galbenă clară este acidifiată cu AcOH pentru a da 8,N-metil-3H-imidazo[4,5-g]chinazolin-4-ona (2,12 g, 88%). ¹H RMN (DMSO) δ 8,91 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,91 (1H, s), 3,93 (3H, s).

8,N-Metil-4-metiltoimidazo[4,5-g]chinazolină. Se adaugă MeI (0,61 ml, 9,5 mmoli) la o soluție formată din 8,N-metil-3H-imidazo[4,5-g]chinazolin-4-ona (1,87 g, 8,65 mmoli) și KOH (0,58 g, 10 mmoli) în 100 ml de MeOH-H₂O 50%, iar amestecul rezultat este agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Produsul precipitat este filtrat și uscat pentru a da 8,N-metil-4-metiltoimidazo[4,5-g]chinazolină (1,89 g, 82%). ¹H RMN (DMSO) δ 8,96 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,16 (1H, s), 3,98 (3H, s), 2,74 (3H, s).

4-(3-Bromanilino)-8,N-metilimidazo[4,5-g]chinazolină. Un amestec de 8,N-metil-4-metiltoimidazo[4,5-g]chinazolină (1,50 g, 6,5 mmoli), 3-bromanilină (1,7 g, 10 mmoli) și clorhidrat de 3-bromanilină (2,1 g, 10 mmoli) în izopropanol (400 ml) este încălzit sub refluxare timp de 4 h pentru a da un precipitat al produsului clorhidrat, care este tratat cu NH₃ apos pentru a da 4-(3-bromanilino)-8,N-metilimidazo[4,5-g]chinazolină (1,22 g, 52%). ¹H RMN (DMSO) δ 9,86 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,01 (2H, m), 7,36 (1H, t, J=8,0Hz), 7,28 (1H, brd), 3,96 (3H, s).

Exemplul 9. 4-(3-Bromanilino)-6,N-metilimidazo[4,5-g]chinazolină

2,4-Dinitro-5-metilaminobenzamidă. O soluție de 5-clor-2,4-dinitrobenzamidă (6,14 g, 25 mmoli) (Goldstein, H.; Stamm, R.; Helv. Chim. Acta, 1952, 35, 1330-1333) și metilamină apoasă 40% (20 ml) în etanol (80 ml) este încălzită într-un vas de presiune etanș la 100°C timp de 2 h. După răcire, diluția cu apă dă 2,4-dinitro-5-metilaminobenzamidă (5,89 g, 98%). ¹H RMN (DMSO) δ 8,88 (1H, q, J=4,9Hz), 8,76 (1H, s), 8,07 (1H, brs), 7,77 (1H, s), 6,98 (1H, s), 3,07 (3H, d, J=5,0Hz).

6,N-metil-3H-imidazo[4,5-g]chinazolin-4-onă. O suspensie de 2,4-dinitro-5-metilaminobenzamidă (4,80 g, 20 mmoli) în etanol și acid formic (2,5 ml, 66 mmoli) este hidrogenată peste 5% Pd/C, iar solventul este îndepărtat sub presiune redusă. Sarea brută rezultată este dizolvată în acid formic (100 ml), iar amestecul este încălzit cu refluxare timp de 2 h. Acidul formic este îndepărtat sub presiune redusă, iar reziduul este dizolvat în volum minim de HCl 0,1 M. După limpezire cu cărbune vegetal și filtrare pe celită, soluția apoasă este neutralizată cu NH₃ apos diluat, și lăsată să stea peste noapte, pentru a da 6,N-metil-3H-imidazo[4,5-g]chinazolin-4-onă (2,99 g, 75%). ¹H RMN (DMSO) δ 11,91 (12H, brs), 8,50 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,89 (1H, s), 3,95 (3H, s).

6,N-Metil-3H-imidazo[4,5-g]chinazolin-4-ona. Un amestec format din 6,N-metil-3H-imidazo[4,5-g]chinazolin-4-onă (2,50 g, 12,5 mmoli) și P₂S₅ (5,55 g, 25 mmoli) în piridină (30 ml) este încălzit cu refluxare timp de 16 h, iar piridina este îndepărtată sub presiune redusă. Reziduul este tratat cu apă fiartă (50 ml), iar precipitatul galben rezultat este colectat prin filtrare și dizolvat în soluție de KOH 0,1 M. După filtrare pentru îndepărtarea compușilor insolubili, soluția este neutralizată cu NH₄Cl pentru a da 6,N-metil-3H-imidazo[4,5-g]chinazolin-4-ona (1,58 g, 59%). ¹H RMN (DMSO) δ 13,65 (1H, brs), 8,76 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,98 (1H, s), 3,99 (3H, s).

6,N-Metil-4-metiltoimidazo[4,5-g]chinazolină. O soluție de 6,N-metil-3H-imidazo[4,5-g]chinazolin-4-ona (1,08 g, 5 mmoli) și KOH (0,40 g, 7 mmoli) în MeOH apos 50% (100 ml) este tratată cu MeI (0,33 ml, 5,3 mmoli), iar amestecul rezultat este agitat la temperatura camerei timp de 1 h. Metanolul este apoi îndepărtat sub presiune redusă, iar soluția apoasă reziduală este ținută la 5°C peste noapte pentru a da cristale de 6,N-metil-4-metiltoimidazo[4,5-g]chinazolină (0,62 g, 54%). ¹H RMN (DMSO) δ 8,93 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,21 (1H, s), 4,01 (3H, s), 2,74 (3H, s).

Clorhidrat de 4-(3-bromanilino)-6,N-metilimidazo[4,5-g]chinazolină. Un amestec format din 6,N-metil-4-metiltoimidazo[4,5-g]chinazolină (0,3 g, 1,3 mmoli), 3-bromanilină (0,34 g, 1,95 mmoli), și clorhidrat de 3-bromanilină (0,41 g, 1,95 mmoli) în izopropanol (400 ml) este încălzit cu refluxare timp de 6 h. După răcire, precipitatul solid este colectat prin filtrare și recristalizat din EtOH pentru a da clorhidratul de 4-(3-bromanilino)-6,N-metilimidazo[4,5-g]chinazolină (0,43 g, 85%). ¹H RMN (DMSO) δ 11,66 (1H, brs), 9,43 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,16 (1H, brs), 7,89 (1H, brd, J=7,1Hz), 7,54-7,43 (2H, m), 4,05 (3H, s).

Exemplul 10. 4-(3-Bromanilino)pirazino[2,3-g]chinazolină

7-Acetamido-6-nitro-3H-chinazolin-4-onă. O soluție de 7-amino-6-nitro-3H-chinazolin-4-onă (5,90 g, 28,6 mmoli) (Leonard, N.J.; Morrice, A.G.; Sprecker, M.A.; J. Org. Chem., 1975, 40, 356-363) într-un amestec de acid acetic glacial (300 ml) și anhidridă acetică (100 ml) este încălzită cu refluxare timp de 6 h, după care se adaugă apă (100 ml). Soluția este concentrată apoi până la un volum mic pentru a da 7-acetamido-6-nitro-3H-chinazolin-4-onă (5,37 g, 76%). ¹H RMN (DMSO) δ 10,51 (1H, brs), 8,57 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,97 (1H, s), 2,15 (3H, s).

7-Acetamido-4-(3-bromanilino)-6-nitrochinazolină. O soluție de 7-acetamido-6-nitro-3H-chinazolin-4-onă (5,00 g, 20 mmoli) în POCl₃ (250 ml) este încălzită cu refluxare timp de 2 h, excesul de POCl₃ este îndepărtat sub vid, iar reziduu este dizolvat în CH₂Cl₂ și spălat cu soluție apoasă de Na₂CO₃. Prelucrarea dă derivativul brut 4-clor, care este cuplat direct cu 3-bromanilină în izopropanol ca mai sus, iar clorhidratul rezultat este convertit direct la baza liberă, prin tratate cu NH₃ apos, pentru a da 7-acetamido-4-(3-bromanilino)-6-nitrochinazolină (3,60 g, 45%). ¹H RMN (DMSO) δ 10,56 (1H, s), 10,29 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,19 (1H, brs), 7,97 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=6,0Hz), 7,43-7,35 (2H, m), 2,13 (3H, s).

7-Amino-4-(3-bromanilino)-6-nitrochinazolină. O soluție de 7-acetamido-4-(3-bromanilino)-6-nitrochinazolină (1,50 g, 3,73 mmoli) și KOH (2 g) în MeOH (190 ml) și apă (10 ml) este încălzită cu refluxare timp de 30 min, iar volumul solventului este redus pentru a da 7-amino-4-(3-bromanilino)-6-nitrochinazolină (1,17 g, 87%). ¹H RMN (DMSO) δ 10,17 (1H, brs), 9,43 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,15 (1H, m, brs), 7,86 (1H, d, J=7,1Hz), 7,42 (2H, brs), 7,40-7,31 (2H, m), 7,12 (1H, s).

4-(3-Bromanilino)-6,7-diaminochinazolină. Reducerea cu pilitură de fier a 7-amino-4-(3-bromanilino)-6-nitrochinazolină (0,5 g, 1,4 mmoli) în soluție apoasă 65% de EtOH conținând suficient HCl apos pentru asigurarea solubilității, dă 4-(3-bromanilino)-6,7-diaminochinazolină (0,30 g, 65%). ¹H RMN (DMSO) δ 9,14 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,23 (1H, brs), 7,85 (1H, d, J=8,0Hz), 7,31-7,14 (2H, m), 7,29 (1H, s), 6,79 (1H, s), 5,73 (2H, brs), 5,13 (2H, brs).

4-(3-Bromanilino)pirazino[2,3-g]chinazolină. Un amestec de 4-(3-bromanilino)-6,7-diaminochinazolină (90 mg, 0,27 mmoli) și 1,4-dioxan-2,3-diol (0,2 g, 1,6 mmoli) (Venuti, M.C.; Synthesis, 1982, 61-62) în MeOH (20 ml) este agitat la temperatura camerei peste noapte pentru a da un precipitat de 4-(3-bromanilino)pirazino[2,3-g]chinazolină (80 mg, 83%). ¹H RMN (DMSO) δ 10,45 (1H, brs), 9,52 (1H, s), 9,09 (1H, d, J=1,6Hz), 9,06 (1H, d, J=1,6Hz), 8,71 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,32 (1H, brs), 7,99 (1H, m), 7,45-7,34 (2H, m).

Exemplul 11. Clorhidrat de 4-(3-bromanilino)imidazo[4,5-h]chinazolină

6-Metiltioimidazo[4,5-h]chinazolină. O soluție de 3H-imidazo[4,5-h]chinazolin-4-ionă (0,41 g, 2 mmoli) (Morrice, A.G.; Sprecker, M. A.; Leonard, N.J.; J. Org. Chem., 1975, 40, 363-366) și KOH (0,15 g, 27 mmoli) în MeOH-H₂O 50% (50 ml) este tratată cu MeI (0,13 ml), iar amestecul este agitat la temperatura camerei timp de 3 h pentru a da un precipitat de 4-metiltioimidazo[4,5-h]chinazolină (0,35 g, 80%). ¹H RMN (DMSO) δ 13,80 (1H, brs), 9,09 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,98 (1H, d, J=8,8Hz), 7,85 (1H, d, J=8,8Hz), 2,72 (3H, s).

4-(3-Bromanilino)imidazo[4,5-h]chinazolină. Un amestec de 4-metiltioimidazo[4,5-h]chinazolină (0,216 g, 1 mmol), 3-bromanilină (0,25 g, 1,5 mmoli) și clorhidrat de 3-bromanilină (0,31 g, 1,5 mmoli) în N-metilpirolidonă (50 ml) este încălzit la 120°C timp de 2 h. Solventul este îndepărtat sub vid, iar reziduu este triturat cu EtOH pentru a da un solid care este recristalizat din MeOH cu obținerea clorhidratului de 4-(3-bromanilino)imidazo[4,5-h]chinazolină (0,23 g, 61%). ¹H RMN (DMSO) δ 11,11 (1H, brs), 8,93 (2H, s), 8,66 (1H, d, J=9,0Hz), 8,11 (1H, brs), 8,07 (1H, d, J=9,0Hz), 7,83 (1H, brd, J=6,8Hz), 7,50-7,40 (2H, m).

Exemplul 12. 4-(3-Bromanilino)imidazo[4,5-f]chinazolină

4-Metiltioimidazo[4,5-f]chinazolină. O soluție de 3H-imidazo[4,5-f]chinazolin-4-ionă (1,01 g, 5 mmoli) (Morrice, A.G.; Sprecker, M.A.; Leonard, M.J.; J. Org. Chem., 1975, 40, 363-366) și KOH (0,36 g, 6,5 mmoli) în MeOH-H₂O 50% (50 ml) este tratată cu MeI (0,34 ml), iar amestecul este agitat peste noapte la temperatura camerei. MeOH este îndepărtat sub vid pentru a da un precipitat de 4-metiltioimidazo[4,5-f]chinazolină (0,61 g, 57%). ¹H RMN (DMSO) δ 13,23 (1H, m), 9,05 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,24 (1H, d, J=8,7Hz), 7,81 (1H, d, J=8,9Hz), 2,71 (3H, s).

4-(3-Bromanilino)imidazo[4,5-f]chinazolină. O soluție de 4-metiltioimidazo[4,5-f]chinazolină (0,43 g, 2 mmoli), 3-bromanilină (0,5 g, 3 mmoli) și clorhidrat de 3-bromanilină (0,63 g, 3 mmoli) este încălzită cu refluxare timp de 16 h; precipitatul sării clorhidrat este convertit direct la baza liberă cu NH₃ apos și recristalizat din EtOH pentru a da 4-(3-bromanilino)imidazo[4,5-f]chinazolină (0,52 g, 77%). ¹H RMN (DMSO) δ 11,53 (1H, brs), 8,79 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,53 (1H, dd, J=1,8, 1,9Hz), 8,15 (1H, d, J=8,8Hz), 7,81 (1H, brd, J=8,6Hz), 7,71 (1H, d, J=8,9Hz, 1H), 7,41 (1H, t, J=8,0Hz), 7,32 (1H, brd, J=7,8Hz).

Exemplul 13. 4-Benzilaminobenzotieno[3,2-d]pirimidină

4-Clorbenzotieno[3,2-d]pirimidină (111 mg, 0,5 mmoli), (a se vedea experiența următoare) și benzilamina (114 mg, 1,0 mmoli) (111 mg, 1,1 mmoli) în 2-propanol agitat (2 ml) sunt încălzite la reflux sub N₂ timp de 26 h. Amestecul este lăsat să se răcească, iar precipitatul este colectat prin filtrare Buchner, spălat cu 2-propanol și apă și uscat într-un cuptor pentru a da 4-benzilaminobenzotieno[3,2-d]pirimidină (100 mg, 68%) sub forma unei pulberi albe. ¹H RMN (DMSO) δ 8,60 (1H, s), 8,51 (1H, t, J=5,9Hz), 8,31 (1H, ddd, J=0,7, 1,4, 8,0Hz), 8,17 (1H, ddd, J=0,7, 1,8, 8,1Hz), 7,68 (1H, ddd, J=1,2, 7,0,

8,1Hz), 7,59 (1H, ddd, J=1,0, 7,0, 8,1Hz), 7,36 (2H, d, J=7,4Hz), 7,33 (2H, t, J=7,3Hz), 7,24 (1H, t, J=7,2Hz), 4,79 (2H, d, J=6,0Hz).

Exemplul 14. 4-([R]-1-Feniletilamino)benzotieno[3,2-d]pirimidină

Etil 3-aminobenzotiofen-2-carboxilat. 2-Fluorbenzonitril (0,61 g, 5 mmoli), tioglicolat de etil (0,60 g, 5 mmoli) și NEt_3 (1,52 g, 15 mmoli) sunt agitați în DMSO (5 ml) la 100°C sub N_2 timp de 3 h. Amestecul de reacție este vărsat pe gheață-apă (50 ml), iar solidul este colectat prin filtrare cu sucțiune, spălat cu apă și uscat la aer pentru a da 3-aminobenzotiofen-2-carboxilat de etil (0,78 g, 70%) sub forma unui solid cafeniu-gri. ^1H RMN (DMSO) δ 8,14 (1H, d, J=7,7Hz), 7,88 (1H, d, J=8,1Hz), 7,50 (1H, dt, $J_d=1,2\text{Hz}$, $J_t=7,5\text{Hz}$), 7,39 (1H, dt, $J_d=1,2\text{Hz}$, $J_t=7,6\text{Hz}$), 7,17 (2H, brs), 4,26 (2H, q, J=7,1Hz), 1,29 (3H, t, J=7,1Hz).

Benzoțieno[3,2-d]-3H-pirimid-4-onă. 3-Aminobenzotiofen-2-carboxilat de etil (764 mg, 3,45 mmoli) se încălzește în fomamidă (2 ml) sub N_2 la 140°C timp de 2 h și la 180°C timp de 20 h. Soluția este lăsată să se răcească la 25°C, iar suspensia este diluată cu EtOH (5 ml). Solidul este colectat prin filtrare cu sucțiune, spălat cu EtOH (2 x 5 ml) și uscat la aer pentru a da benzoțieno[3,2-d]-3H-pirimid-4-onă (0,55 g, 79%) sub forma unui solid înalt cristalin maro-închis. ^1H RMN (DMSO) δ 12,85 (1H, brs), 8,35 (1H, s), 8,16 (1H, d, J=7,3Hz), 7,67 (1H, dt, $J_d=1,6\text{Hz}$, $J_t=7,5\text{Hz}$), 7,59 (1H, dt, $J_d=1,2\text{Hz}$, $J_t=7,5\text{Hz}$).

4-Clorbenzoțieno[3,2-d]pirimidină. DMF (0,27 g, 3,5 mmoli) este adăugată în picătură la o soluție de clorură de oxalil (0,44 g, 3,5 mmoli) în 1,2-diclorețan (10 ml), agitată sub N_2 la 25°C. Când eliberarea viguroasă de gaz încetează, se adaugă benzoțieno[3,2-d]-3H-pirimid-4-onă (337 mg, 1,53 mmoli), iar amestecul de reacție este încălzit la refluxare. După 20 min, amestecul de reacție este lăsat să se răcească, și apoi este stins cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (20 ml). Fazele sunt separate, iar faza apoasă este extrasă cu CHCl_3 (3 x 10 ml). Fazele organice reunite sunt spălate cu apă (2 x 10 ml), saramură saturată (10 ml) și uscate (Na_2SO_4). Solventul este îndepărtat sub presiune redusă pentru a da 4-clorbenzoțieno[3,2-d]pirimidină (249 mg, 74%) sub forma unui solid maro-strălucitor. ^1H RMN (DMSO) δ 9,09 (1H, s), 8,53 (1H, dd, J=1,8, 7,6Hz), 7,95 (1H, d, J=7,8Hz), 7,73 (1H, dt, $J_d=1,4\text{Hz}$, $J_t=7,7\text{Hz}$), 7,62 (1H, dt, $J_d=1,2\text{Hz}$, $J_t=7,5\text{Hz}$).

4-([R]-1-Feniletilamino)benzoțieno[3,2-d]pirimidină. 4-Clorbenzoțieno[3,2-d]pirimidină (110,1 mg, 0,5 mmoli), [R]-1-feniletilamină (74 mg, 0,6 mmoli) și NEt_3 (111 mg, 1,1 mmoli) în propanol agitat (2 ml) sunt încălzite la refluxare sub N_2 timp de 9 h. Amestecul este lăsat să se răcească și apoi este purificat prin cromatografie în strat subțire preparativă pe silice, eluat o dată cu MeOH 2% în CHCl_3 . Solidul galben este recristalizat din EtOH la 0°C pentru a da 4-([R]-1-feniletilamino)benzoțieno[3,2-d]pirimidină (75 mg, 49%) sub forma unor cristale cubice galbene-deschis. ^1H RMN (DMSO) δ 8,53 (1H, s), 8,30 (1H, d, J=7,2Hz), 8,15 (1H, d, J=8,2Hz), 7,68 (1H, dt, $J_d=1,2\text{Hz}$, $J_t=7,5\text{Hz}$), 7,58 (1H, dt, $J_d=1\text{Hz}$, $J_t=7,5\text{Hz}$), 7,44 (1H, dd, J=1,8Hz), 7,31 (2H, t, J=7,7Hz), 7,21 (1H, tt, J=1,0, 7,7Hz), 5,58 (1H, q, J=7Hz), 1,58 (3H, d, J=7Hz).

Exemplul 15. 4-(3-Bromanilino)benzoțieno[3,2-d]pirimidină. 4-Clorbenzoțieno[3,2-d]pirimidină (110,1 mg, 0,5 mmoli) (a se vedea exemplul precedent), 3-bromanilină (107,2 mg, 0,62 mmoli) și NEt_3 (102,8 mg, 1,0 mmoli) în etoxietanol agitat (2 ml), se încălzesc la 110°C sub N_2 timp de 8 h. Solventul este îndepărtat sub presiune redusă, iar reziduu uleios negru este purificat prin cromatografie preparativă, eluție o dată cu MeOH 2% în CHCl_3 . Banda principală cu R_f 0,40 este extrasă pentru a da un solid gălbui (147 mg) care este recristalizat din EtOH (20 ml) pentru a da 4-(3-bromanilino)benzoțieno[3,2-d]pirimidină (70 mg, 39%) sub forma unor plăci strălucitoare bej-deschis. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,88 (1H, s), 8,49 (1H, dd, J=1,7, 7,1Hz), 7,96 (1H, t, J=1,9Hz), 7,89 (1H, dd, J=1,6, 7,0Hz), (1H, d, J=7,8Hz), 7,65 (1H, dt, $J_d=1,5\text{Hz}$, $J_t=7\text{Hz}$), 7,60 (1H, dd, J=1,5, 7,5Hz), 7,57 (1H, dt, $J_d=1,5\text{Hz}$, $J_t=7\text{Hz}$), 7,40 (1H, dt, $J_d=1,7\text{Hz}$, $J_t=8\text{Hz}$), 7,28 (1H, t, J=7,8Hz), 6,90 (1H, brs).

Exemplul 16. 4-(3-Bromanilino)-8-nitrobenzo[b]țieno[3,2-d]pirimidină

2-Fluoro-5-nitrobenzonitril. Un amestec de acid azotic 70% și acid sulfuric concentrat (1:1, 30 ml) este adăugat în picătură peste 30 min la o soluție de 2-fluorbenzonitril (12,11 g, 0,10 moli) în acid sulfuric concentrat (50 ml), agitat sub N_2 la 0°C. După încă 3 h la 0°C, soluția este pusă pe gheață (400 g), iar solidul este colectat prin filtrare Buchner, spălat cu apă (4 x 50 ml) și uscat în vid pentru a da 2-fluor-5-nitrobenzonitril (15,43 g, 93%) sub forma unui solid cristalin galben-deschis. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,56 (1H, dd, J=2,8, 5,5Hz), 8,51 (1H, ddd, J=2,8, 4,4, 9,1Hz), 7,44 (1H, dd, J=7,8, 9,0 Hz).

3-Amino-5-nitrobenzotiofen-2-carboxilat de etil. 2-Fluor-5-nitrobenzonitril (1,664 g, 10 mmoli), tioglicolat de etil (1,21 g, 10 mmoli) și NEt_3 (3,06 g, 30 mmoli) sunt agitați în DMSO (5 ml) la 100°C sub N_2 timp de 1 h. Amestecul de reacție roșu-portocaliu-închis este pus pe apă cu gheață (50 ml), iar solidul este colectat prin filtrare sub vid, spălat cu apă și uscat într-un cuptor cu vid la 60°C pentru a da 3-amino-5-nitrobenzotiofen-2-carboxilat de etil (2,675 g, 100%) sub forma unui solid portocaliu strălucitor. ^1H RMN (DMSO) δ 9,23 (1H, d, J=2,1Hz), 8,28 (1H, dd, J=2,3, 8,9Hz), 8,10 (1H, d, J=9,0Hz), 7,45 (2H, brs), 4,29 (2H, q, J=7,1Hz), 1,30 (3H, t, J=7,1Hz).

8-Nitrobenzo[b]țieno[3,2-d]-3H-pirimid-4-onă. 3-Amino-5-nitrobenzotiofen-2-carboxilat de etil (2,66 g, 10 mmoli) este încălzit în formamidă (10 ml) sub N_2 la 190°C de 4 h și precipiată după 2 h. Soluția este lăsată să se răcească la 25°C,

iar solidul este colectat prin filtrare cu sucțiune, spălat cu EtOH (2x5 ml) și uscat într-un cuptor sub vid la 60°C pentru a da 8-nitrobenzo[b]tieno[3,2-d]-3H-pirimid-4-onă (1,91 g, 77%) sub forma unui solid maro-portocaliu înalt cristalizat. ¹H RMN (DMSO) δ 13,00 (1H, brs), 8,85 (1H, s), 8,45 (3H, s).

4-Clor-8-nitrobenzo[b]tieno[3,2-d]pirimidină. DMF (0,75 g, 10,3 mmoli) este adăugată în picătură la o soluție de clorură de oxalil (1,27 g, 10 mmoli) în 1,2-diclorețan (25 ml), agitată sub N₂ la 25°C. Când eliberarea viguroasă de gaz încetează, se adaugă 8-nitrobenzo[b]tieno[3,2-d]-3H-pirimid-4-onă (1,236 g, 5 mmoli), iar amestecul de reacție este încălzit la reflux. După 40 min, amestecul de reacție fierbinte este filtrat pe celită, și apoi recristalizat la 0°C pentru a da 4-clor-8-nitrobenzo[b]tieno[3,2-d]pirimidină (759 g, 57%) sub forma unui solid maro-deschis. ¹H RMN (DMSO) δ 9,24 (1H, s), 8,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,57, 8,53 (1H, 1H, ABq din d, J_{AB} = 9,0 Hz, J_d = 2,0 Hz).

4-(3-bromanilino)-8-nitrobenzo[b]tieno[3,2-d]pirimidină. 4-Clor-8-nitrobenzo[b]tieno[3,2-d]pirimidina (266 mg, 1,0 mmoli), 3-bromanilina (187,4 mg, 1,1 mmoli) și NEt₃ (200 mg, 2,0 mmoli) în 1-propanol agitat (4 ml) sunt încălzite la 110°C sub N₂ timp de 48 h, devenind o pastă groasă galbenă. Amestecul este răcit la 0°C, iar solidul este colectat prin filtrare Buchner și uscat la aer pentru a da 4-(3-bromanilino)-8-nitrobenzo[b]tieno[3,2-d]pirimidină (275 mg, 69%) sub forma unui solid galben-strălucitor. ¹H RMN (DMSO) δ 10,12 (1H, brs), 9,03 (1H, s), 8,88 (1H, d, J=1,8Hz), 8,54, 8,53 (1H, 1H, ABq din d, J_{AB}=7,5Hz, J_d=0,1,8Hz), 8,18 (1H, d, J=1,7Hz), 7,83 (1H, dd, J=1,5, 7,7Hz), 7,37, 7,34 (1H, 1H, ABq din d, J_{AB}=7,7Hz, J_d=7,1,5Hz).

Exemplul 17. 8-Amino-4-(3-bromanilino)benzo[b]tieno(3,2-d)pirimidină

4-(3-Bromanilino)-8-nitrobenzo[b]tieno[3,2-d]pirimidina (97 mg, 0,24 mmoli) (a se vedea experiența anterioară) în THF (75 ml) este hidrogenată la 52 psi timp de 3 h în prezență de catalizator nichel Raney (5 mg). Amestecul de reacție este filtrat, iar filtratul este concentrat la volum mic sub presiune redusă, iar reziduu este purificat prin cromatografie în strat subțire preparativă pe silice, și eluat cu 5% MeOH în CHCl₃. Banda cu R_f 0,28 este extrasă pentru a da 8-amino-4-(3-bromanilino)benzo[b]tieno[3,2-d]pirimidină (47,2 mg, 53%) sub forma unui solid galben. ¹H RMN (DMSO) δ 9,66 (1H, brs), 8,72 (1H, s), 8,18 (1H, t, J=1,9Hz), 7,84 (1H, ddd, J=1,2, 2,0, 8,1Hz), 7,78 (1H, d, J=8,5Hz), 7,50 (1H, d, J=2,2Hz), 7,33 (1H, t, J=8,1Hz), 7,27 (1H, ddd, J=1,2, 1,8, 8,0Hz), 7,02 (1H, dd, J=2,3, 8,5Hz), 5,47 (2H, brs).

Exemplul 18. Clorhidrat de 4-(3-bromanilino)-9-metoxibenzo[b]tieno[3,2-d]pirimidină

2-Fluor-6-metoxibenzaldoximă. NH₂OH-HCl (334 mg, 4,76 mmoli) este adăugată treptat la o soluție de NaHCO₃ (395 mg, 4,7 mmoli) în apă (10 ml) la temperatura camerei. La această soluție se adaugă cu picătură un amestec de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehidă (obținută din 3-fluoranisol, așa cum este descris în Tetrahedron Lett. 1992, 33, 7499) (725 mg, 4,7 mmoli) și EtOH (10 ml). Amestecul rezultat este agitat la temperatura camerei timp de 2 h. Precipitatul este colectat prin filtrare și uscat într-un cuptor cu vid la 50°C peste noapte pentru a da 2-fluor-6-metoxibenzaldoximă (720 mg, 89%). ¹H RMN (DMSO) δ 11,44 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,40 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 3,84 (3H, s).

2-Fluor-6-metoxibenzonitril. O soluție de 2-fluor-6-metoxibenzaldoximă (714 mg, 4,2 mmoli) în Ac₂O (3,6 ml) este încălzită la refluxare timp de 4 h. Reacția este răcită la temperatura camerei, iar compuşii volatili sunt îndepărtați pentru obținerea unui solid bej, care este uscat la 50°C într-un cuptor cu vid pentru a da 2-fluor-6-metoxibenzonitril (635 mg, 84%). ¹H RMN (DMSO) δ 7,8-7,7 (1H, m), 7,14-7,07 (2H, m), 3,95 (3H, s).

3-Amino-4-metoxibenzotiofen-2-carboxilat de metil. Se adaugă în picătură metil tioglicolat (0,18 ml, 1,9 mmoli) la o suspensie de NaH (60% suspensie uleioasă, 176 mg, 4,4 mmoli) în DMSO (5 ml), agitată sub N₂ la 25°C. Când eliberarea gazului încetează, se adaugă 2-fluor-6-metoxibenzonitril (266 mg, 1,76 mmoli) în DMSO (5 ml) într-o singură porțiune. După 3 h, amestecul de reacție este pus pe apă-gheață, iar precipitatul bej este colectat prin filtrare sub vid, spălat și uscat la aer pentru a da 3-amino-4-metoxibenzotiofen-2-carboxilat de metil (345 mg, 83%). ¹H RMN (DMSO) δ 7,44-7,37 (2H, m), 7,00 (2H, brs), 6,90 (1H, d, J = 7,7 Hz), 3,95 (3H, s), 3,76 (3H, s).

9-Metoxi-4-oxo-3H-benzotieno[3,2-d]pirimidină. Un amestec de 3-amino-4-metoxibenzotiofen-2-carboxilat de metil (202 mg, 0,85 mmoli) și formamidă (2 ml) este încălzit la 135°C timp de 1 h și temperatura este ridicată până la 190°C. După

8 h, reacția este răcită la temperatura camerei. Prin răcire se formează un solid negru care este colectat prin filtrare. Precipitatul este uscat la aer pentru a da 9-metoxi-4-oxo-3H-benzotieno[3,2-d]pirimidină (45 mg, 22,5%). ¹H RMN (DMSO) δ 12,0 (1H, brs), 8,31 (1H, s), 7,70-7,55 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,7 Hz), 3,97 (3H, s).

4-Clor-9-metoxibenzotieno[3,2-d]pirimidină. Se adaugă DMF (0,125 ml, 1,7 mmoli) în picătură la o soluție de (COCl)₂ (0,15 ml, 1,68 mmoli) în 1,2-diclorețan (4,5 ml) la temperatura camerei. După încetarea eliberării de gaz, se adaugă 9-metoxi-4-oxo-3H-benzotieno[3,2-d]pirimidină (73,2 mg, 0,32 mmoli). Amestecul rezultat este încălzit la refluxare timp de 4 h. După răcirea reacției la temperatura camerei, gudronul negru este filtrat. Filtratul este îndepărtat la sec și apoi amestecat cu apă. Se formează un solid galben care este colectat prin filtrare. Solidul este spălat cu apă și uscat la aer pentru

a da 4-clor-9-metoxibenzotieno[3,2-d]pirimidină (53 mg, 66%). ¹H RMN (DMSO) δ 9,17 (1H, s), 7,82-7,78 (2H, m), 7,3-7,2 (1H, m), 4,06 (3H, s).

Clorhidratul de 4-(3-bromanilino)-9-metoxibenzo[b]tieno[3,2-d]pirimidină. Un amestec de 4-clor-9-metoxibenzotieno[3,2-d]pirimidină (53 mg, 0,21 mmoli), 2-metoxietanol (3 ml) și m-bromanilină (0,03 ml, 0,28 mmoli) este încălzit la 80°C timp de 1 h. Reacția este răcită la temperatura camerei, când precipită un solid galben. Solidul este colectat prin filtrare și uscat într-un cuptor cu vid la 50°C peste noapte pentru a da clorhidratul de 4-(3-bromanilino)-9-metoxibenzo[b]tieno[3,2-d]pirimidină (60 mg, 68%). ¹H RMN (DMSO) δ 11,14 (1H, brs), 8,95 (1H, s), 8,07 (1H, d, J=1,7Hz), 7,87 (1H, d, J=8,2Hz), 7,80 (1H, d, J=8,2Hz), 7,76 (1H, d, J=7,5Hz), 7,49 (1H, d, J=8,2Hz), 7,44 (1H, t, J=8,0Hz), 7,25 (1H, d, J=8,0Hz), 4,10 (3H, s).

Exemplul 19. 4-(3-Bromanilino)tiazolo[4',5':4,5]tieno[3,2-d]pirimidină

Un amestec de 5-clortiazolo[4',5':4,5]tieno[3,2-d]pirimidină (preparată așa cum a descris Athmani și Iddon, Tetrahedron, 48, 7689, 1992) (66 mg, 0,29 mmoli), 3-bromanilină (0,033 ml, 0,3 mmoli) și 2-metoxietanol (3 ml) este încălzit la 95°C timp de 2,5 h și apoi răcit la temperatura camerei. Reacției i se adaugă apă, iar precipitatul este colectat prin filtrare Buchner și purificat prin cromatografie în strat subțire preparativă pe silice (2% MeOH/CHCl₃). Banda principală este extrasă cu 20% MeOH/CHCl₃. După îndepărtarea solventului sub presiune redusă, se obține 4-(3-bromanilino)tiazolo[4',5':4,5]tieno[3,2-d]pirimidină (25 mg, 23%). ¹H RMN (DMSO) δ 9,98 (1H, s), 9,67 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=7,8Hz), 7,38-7,31 (2H, m).

Exemplul 20. 4-(3-Cloranilino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidină

3-Aminopirido[3,2-b]tiofen-2-carboxilat de etil. O soluție de 2-clor-3-cianopiridină (0,14 g, 1,0 mmoli) în DMSO (2 ml) este adăugată în picătură la un amestec de tioglicolat de etil (0,12 ml, 1,1 mmoli), NaH (0,06 g, 1,5 mmoli) și DMSO (1 ml) agitată sub N₂ la 25°C. După 3 h, reacția este stopată prin punerea amestecului de reacție pe apă cu gheață sub agitare. Precipitatul galben-deschis este colectat prin filtrare pe Buchner și uscat într-un cuptor cu vid pentru a da 3-aminopirido[3,2-b]tiofen-2-carboxilat de etil (197 mg, 89%). ¹H RMN (DMSO) δ 8,68 (1H, dd, J=4,6, 1,6Hz), 8,54 (1H, dd, J=8,2, 1,6Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,2, 4,5Hz), 7,31 (2H, brs), 4,3 (2H, q, J=7,1Hz), 1,29 (3H, t, J=7,1Hz).

3H-Pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimid-4-onă. Un amestec de 3-aminopirido[3,2-b]tiofen-2-carboxilat de etil (0,92 g, 4,14 mmoli) și formamidă (10 ml) este încălzit la 135°C timp de 1 h și apoi la 190°C timp de 4 h. Amestecul de reacție este răcit la 25°C cu producerea unui precipitat. Solidul este colectat prin filtrare sub vid și spălat cu apă și uscat într-un cuptor sub vid la 60°C pentru a da 3H-pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimid-4-ona (0,61 g, 72,6%) sub forma unor ace galben-mar. ¹H RMN (DMSO) δ 13,0 (1H, brs), 8,86 (1H, dd, J=4,6, 1,6Hz), 8,63 (1H, dd, J=8,0, 1,6Hz), 8,4 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J=8,1, 4,6Hz).

4-Cloropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidină. La o soluție de (COCl)₂ (1,3 ml, 15 mmoli) în 1,2-diclorețan (75 ml), se adaugă cu picătura DMF (1,1 ml, 15 mmoli) și se agită sub N₂ la 25°C. După încetarea eliberării de gaz, la amestec se adaugă 3H-pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimid-4-onă (0,61 g, 3,0 mmoli) și temperatura este ridicată la 85°C. După 2 h, amestecul de reacție este răcit la 25°C și extras cu CHCl₃. Extractele reunite sunt spălate cu apă, saramură saturată și uscate (pe MgSO₄). Solventul este îndepărtat sub vid pentru a da 4-clorpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidină (0,64 g, 96%) sub forma unui solid galben. ¹H RMN (DMSO) δ 9,3 (1H, brs), 9,0 (1H, d, J=7,7Hz), 8,9 (1H, dd, J=7,3, 0,8Hz), 7,8 (1H, dd, J=4,7, 0,8Hz).

4-(3-Cloranilino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidină. Un amestec de 4-cloropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidină (0,12 g, 0,54 mmoli), 3-cloranilină (0,06 ml, 0,5 mmoli) și 2-etoxietanol (5 ml) este încălzit sub N₂ cu agitare la 135°C timp de 3 h. Prin răcire, se formează un precipitat. Solidul este colectat prin filtrare, spălat cu acetonă și uscat într-un cuptor cu vid la 80°C pentru a da 4-(3-cloranilino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidină (46 mg, 27%). ¹H RMN (DMSO) δ 9,97 (1H, s), 8,88 (1H, dd, J=4,6, 1,7Hz), 8,85 (1H, s), 8,72 (1H, dd, J=8,0, 1,7Hz), 8,08 (2H, t, J=2,0Hz), 7,79 (1H, ddd, J=8,3, 2,0, 0,8Hz), 7,69 (1H, dd, J=8,0, 4,6Hz), 7,43 (1H, t, J=8,0Hz), 7,19 (1H, ddd, J=8,0, 2,0, 0,8Hz).

Exemplul 21. 4-(3-Bromanilino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidină. Un amestec de 4-clorpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidină (72 mg, 0,32 mmoli) (a se vedea experiența anterioară), 3-bromanilină (0,04 ml, 0,37 mmoli) și 2-etoxietanol (5 ml) este încălzit sub N₂ cu agitare la 135°C timp de 3 h. Prin răcire se formează un precipitat. Solidul este colectat prin filtrare, spălat cu acetonă și uscat într-un cuptor sub vid la -80°C pentru a da 4-(3-bromanilino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidină (45 mg, 39,4%). ¹H RMN (DMSO) δ 9,96 (1H, s), 8,88 (1H, dd, J=4,6, 1,7 Hz), 8,85 (1H, s), 8,72 (1H, dd, J=8,0, 1,7 Hz), 8,20 (1H, t, J=2,0 Hz), 7,84 (1H, ddd, J=8,0, 2,0, 1,3 Hz), 7,69 (1H, dd, J=8,0, 4,7 Hz), 7,39-7,31 (2H, m).

Exemplul 22. 4-Anilinoindolo[3,2-d]pirimidină

O soluție de clorhidrat de 4-clodindolo[3,2-d]pirimidină (240 mg, 1,0 mmoli) (Monge, A.; Palop, J.A.; Goni, T.; Martinez-Crespo, F.; Recalde, I. J. Het. Chem., 1986, 23, 647-9) și anilină (0,273 ml, 3 mmoli) în etanol (1 ml) este încălzită la refluxare timp de 3 h, timp în care reacția produce o suspensie groasă. După răcire la 25°C și diluare cu etanol (4 ml),

amestecul este filtrat, iar produsul brut este spălat cu apă (15 ml) și etanol (15 ml), obținându-se 274 mg de solid cafeniu, care este recristalizat din DMF/apă cu producerea de clorhidrat de 4-anilinoindolo[3,2-d]pirimidină pur (82 mg, 27%). ¹H RMN (DMSO) δ 12,79 (1H, brs), 11,04 (1H, brs), 8,94 (1H, s), 8,27 (1H, d, J= 8,2Hz), 7,96 (2H, d, J=7,5Hz), 7,85 (1H, d, J=8,4Hz), 7,71 (1H, t, J=7,7Hz), 7,49 (2H, t, J=8,0Hz), 7,41 (1H, t, J=7,6Hz), 7,24 (1H, t, J=7,4Hz).

Exemplul 23. 4-Benzilaminoindolo[3,2-d]pirimidină

Clorhidratul de 4-clorindolo[3,2-d]pirimidină (240 mg, 1 mmol) cu benzilamină (1 ml) se agită într-o atmosferă uscată de azot la 150°C timp de 6 h, și apoi sunt concentrați sub presiune scăzută pentru a da un solid uleios lax care este dizolvat în EtOAc (20 ml) și spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (20 ml), apă (3 x 15 ml) și saramură (20 ml). Soluția este uscată (pe MgSO₄), iar solventul este îndepărtat sub presiune scăzută. Triturarea rezidului de diclorometan dă 4-benzilaminoindolo[3,2-d]pirimidină (190 mg, 69%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 10,58 (1H, brs), 8,60 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=8,0Hz), 7,47-7,14 (8H, m), 4,82 (2H, d, J=5,6Hz), 2,41 (1H, brs).

Exemplul 24. Clorhidrat de 3-([R]-1-feniletilamino)indolo[3,2-d]pirimidină

Clorhidratul de 4-clorindolo[3,2-d]pirimidină (240 mg, 1 mmol) și (R)-(+)- metilbenzilamină (1 ml) sunt agitați într-o atmosferă uscată de azot la 150°C timp de 5 h, și apoi concentrați sub presiune scăzută până la un ulei. Acest ulei este dizolvat în EtOAc (20 ml) și agitat timp de 16 h. Precipitatul care se formează este colectat prin filtrare, spălat cu EtOAc și uscat la 90°C în vid pentru a da clorhidratul de 4-([R]-1-feniletilamino)indolo[3,2-d]pirimidină (37 mg, 11%). ¹H RMN (DMSO): δ 10 (1H, s), 9,14 (1H, brs), 8,64 (1H, s), 8,16 (1H, d, J=8,0Hz), 7,74 (1H, d, J=8,5Hz), 7,63-7,59 (1H, m), 7,50 (2H, d, J=7,2Hz), 7,38-7,24 (4H, m), 5,59 (1H, p, J=7,0Hz), 1,64 (3H, d, J=7,0Hz).

Exemplul 25. Clorhidratul de 4-(3-bromanilino)indolo[3,2-d]pirimidină

Clorhidratul de 4-clorindolo[3,2-d]pirimidină (240 mg, 1 mmol) și 3-bromanilină (0,33 ml, 3 mmoli) în etanol (3 ml) sunt încălziți la refluxare într-o atmosferă de azot timp de 2 h. Filtrarea și spălarea cu etanol a solidelor colectate, urmate de recristalizarea din DMF dă clorhidratul de 4-(3-bromanilino)indolo[3,2-d]pirimidină (288 mg, 77%). ¹H RMN (DMSO) δ 12,73 (1H, s), 11,42 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,28 (1H, d, J=7,9Hz), 7,95-7,92 (1H, m), 7,84-7,82 (1H, d, J=8,6Hz), 7,74-7,69 (1H, m), 7,40-7,47 (3H, m).

Exemplul 26. Clorhidratul de 4-(3-bromanilino)-5,N-metilindolo[3,2-d]pirimidină.

O soluție de 4-clor-5,N-metilindolo[3,2-d]pirimidină (Kadushkin, A.V.; Nesterova, I.N.; Golovko, T.V.; Nikolaeva, I.S.; Pushkina, T.V.; Fomina, A.N.; Sokolova, A.S.; Chernov, V.A.; Granic, V.G.; Khim. Farm. Zn., 1990, 24, 18-22) (218 mg, 1 mmol) și 3-bromanilină (0,33 ml, 3 mmoli) în 2-propanol (7 ml) conținând HCl 0,5% gazos este încălzită la reflux timp de 3 h, răcită la 25°C, iar solidele sunt filtrate și spălate cu 2-propanol și uscate, cu producerea clorhidratului de 4-(3-bromanilino)-5,N-metilindolo[3,2-d]pirimidină (379 mg, 97%), sub forma unui solid galben-strălucitor. ¹H RMN (DMSO) δ 9,80 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,34 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,95-7,90 (2H, m), 7,79-7,68 (3H, m), 7,45-7,41 (3H, m), 4,27 (3H, s).

Exemplul 27. 4-Anilinindolo[2,3-d]pirimidină

Clorhidratul de 4-clorindolo[2,3-d]pirimidină (R.G. Glushkov et al., Khim. Farm. Zh., 1967, 1(9), 25-32) (240 mg, 1 mmol) cu anilină (0,27 ml, 3 mmoli) în etanol (1 ml) sunt încălziți cu refluxare timp de 6 h. Solventul este evaporat sub presiune redusă, iar rezidulul triturat cu EtOAc pentru a produce o pulbere cafenie care este filtrată și spălată cu etanol rece. Recristalizarea din acetonă/eter de petrol dă 4-anilinindolo[2,3-d]pirimidină (49 mg, 19%). ¹H RMN (DMSO) δ (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,37 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,74 (2H, d, J=7,7 Hz), 7,52-7,08 (6H, m).

Exemplul 28. Clorhidratul de 4-(3-bromanilino)indolo[2,3-d]pirimidină

Clorhidratul de 4-clorindolo[2,3-d]pirimidină (240 mg, 1 mmol) și 3-bromanilină (0,33 ml, 3 mmoli) în etanol (3 ml) sunt încălziți cu refluxare timp de 2 h. Solidul este colectat prin filtrare cu suțiu, spălat cu etanol și uscat pentru a da clorhidratul de 4-(3-bromanilino)indolo[2,3-d]pirimidină (248 mg, 73%). ¹H RMN (DMSO) δ (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,42 (1H, d, J=7,7 Hz), 8,08 (1H, t, J=1,9 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,53 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,46 (1H, dt, J_d=1,0 Hz, J_t=7,6 Hz), 7,36-7,27 (3H, m).

Exemplul 29. 4-(3-Bromanilino)-9,N-metilindolo[2,3-d]pirimidină

4-Clor-9,N-metilindolo[2,3-d]pirimidina (Portnov, Yu. N.; Bulaga, S.N.; Zabrodnyaya, V.G.; Smirnov, L.D. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1991, 3, 400-2) (220 mg, 1 mmol) cu 3-bromanilină (0,33 ml, 3 mmoli) în 2-propanol, conținând 0,5% (w : W) HCl gazos (7 ml) se încălzesc cu refluxare timp de 6 h. După îndepărtarea solventului sub presiune redusă, rezidulul este suspendat în CHCl₃ (50 ml) și spălat cu soluție apoasă 1% de NaOH (25 ml) și H₂O (2 x 20 ml), uscat (pe MgSO₄) și concentrat sub presiune redusă. Cromatografia pe coloană (SiO₂) cu CHCl₃ dă produsul sub forma unei spume cafenii-deschis, care cristalizează încet stând la 25°C. Recristalizarea din eter diizopropilic (30 ml) produce 4-(3-bromanilino)-9,N-metilindolo[2,3-d]pirimidină (220 mg, 65%) sub forma unui solid alb pulverulent. ¹H RMN (CDCl₃) δ s, s, m, 3,96 (3H, s).

Exemplul 30. Bis clorhidratul de 4-(3-bromanilino)-9N-(2-N,N-dietilaminoetil)pirimido[2,3-d]indol

4-Clor-9N-(2-(N,N-dietilamino)etil)indolo[2,3-d]pirimidină. O suspensie de clorhidrat de 4-clorindolo[2,3-d]pirimidină (407 mg, 2 mmoli), clorhidrat de 2-N,N-dietilaminoetil clorură (413 mg, 2,4 mmoli), carbonat de cesiu anhidru (1,95 g, 6 mmoli) și 4 site moleculare (1,5 g) în acetonă (6 ml) sunt încălzite la reflux sub atmosferă de azot timp de 1,5 h. Amestecul este filtrat pe celită, placa filtrului este spălată cu acetonă (4 x 10 ml), apoi filtratul este concentrat sub presiune redusă, cu formarea unui ulei vâcos chihlimburiu, care este dizolvat în CH₂Cl₂ (20 ml) și spălat cu apă (2 x 25 ml), uscat (MgSO₄), iar solventul este îndepărtat sub vid. Produsul brut este cromatografiat pe silice, eluat cu 4% metanol/ cloroform pentru a da 4-clor-9N-(2-(N,N-dietilamino)etil)indolo[2,3-d]pirimidină (495 mg, 82%) sub forma unui ulei galben-deschis. ¹H RMN (DMSO) δ 8,79 (1H, s), 8,41 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,66-7,58 (2H, m), 7,46-7,42 (1H, m), 4,57 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,90 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,63 (4H, d, J=7,0 Hz), 0,99 (6H, t, J=7,0 Hz).

Bis clorhidrat de 4-(3-bromanilino)-9N-(2-N,N-dietilaminoetil)pirimido[2,3-d]indol. O suspensie de 4-clor-9N-(2-(N,N-dietilamino)etil)indolo[2,3-d]pirimidină (240 mg, 1 mmol) și 3-bromanilină (0,33 ml, 3 mmoli) în 2-propanol (7 ml), care conține 0,5% HCl gazos, este încălzită sub reflux timp de 6 h, și apoi concentrată până la un ulei vâcos maron care este dizolvat în cloroform (75 ml) și spălat cu soluție apoasă 1% de NaOH (50 ml), apă (50 ml) și uscat (MgSO₄). Solventul este îndepărtat sub presiune redusă, iar reziduul este cromatografiat pe SiO₂, eluat cu MeOH 2% în CHCl₃ pentru obținerea bazei libere a produsului sub forma unui ulei galben-deschis (411 mg, 93%). Baza liberă este dizolvată în etanol fierbinte (5 ml) și tratată cu etanol (2 ml) care a fost saturat cu HCl gazos, producând bis clorhidratul de 4-(3-bromanilino)-9N-(2-N,N-dietilaminoetil)indolo[2,3-d]pirimidină. ¹H RMN (DMSO) δ 10,64 (1H, brs), 9,17 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,52 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,07 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,80 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,58 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,41 (1H, t, J=7,2 Hz), 7,37-7,39 (2H, m), 4,90 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,51 (2H, dd, J=12,8, 6,5 Hz), 3,31-3,28 (4H, m), 1,25 (6H, t, J=7,2 Hz).

Exemplul 31. 4-(3-Bromanilino)6-metoxiindolo[2,3-d]pirimidină

Esterul etilic al acidului ciano-(5-metoxi-2-nitrofenil)acetic. La o soluție răcită pe gheață de cianoacetat de etil (10,9 ml, 102,4 mmoli) în THF anhidru (170 ml) sub N₂, se adaugă terț-butoxid de potasiu (12,07 g, 107,5 mmoli). Suspensia albă formată este agitată timp de 15 min, apoi tratată cu 3-fluor-4-nitroanisol (Halfpenny, P.R.; Horwell, D.C.; Hughes, J.; Hunter, J.C.; Rees, D.C. J. Med. Chem. (1990), 33, 286-91)(8,86 g, 51,2 mmoli). Suspensia este încălzită la reflux timp de 1,5 h. Soluția este vărsată în apă, iar amestecul apos este acidifiat la pH 2 cu HCl concentrat. Amestecul este extras de 3 ori cu eter, apoi fazele organice reunite sunt uscate (MgSO₄) și concentrate la un ulei care este pompat la 0,3 mm timp de 2 zile. Uleiul este dizolvat în diclormetan și purificat prin cromatografie pe silicagel cu eluție cu diclormetan. Frațiile produsului sunt reunite și concentrate pentru a da esterul etilic al acidului ciano-(5-metoxi-2-nitrofenil)acetic (14,5 g) sub forma unui ulei galben-deschis care are puritatea de aprox. 93-95%. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,29 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,22 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,04 (1H, dd, J=9,2, 2,7 Hz), 5,69 (1H, s, 4,31 (2H, q, J=7,0 Hz), 1,34 (3H, t, J=7,2 Hz).

Esterul etilic al acidului 2-amino-5-metoxi-1H-indol-3-carboxilic. O soluție de ester etilic al acidului ciano-(5-metoxi-2-nitrofenil)acetic (13,2 g, 46,3 mmoli) puritate 93-95% în acid acetic glacial (185 ml) este tratată cu o singură șarjă de zinc pulbere (12,1 g, 185 mmoli). Amestecul este încălzit la 55% timp de 45 min, apoi tratat cu mai mult zinc (4 g). După încălzire timp de încă 105 min, amestecul maron este filtrat printr-un tampon de silicagel fluorescent. Tamponul este spălat bine cu acid acetic, iar filtratul este concentrat până la un reziduu care este distribuit între diclormetan și apă. Faza organică este spălată cu soluție apoasă 5% de bicarbonat de sodiu și concentrată până la un reziduu care reprezintă un amestec aproape 1:1 din produsele din cromatografia în strat subțire pe silicagel (diclormetan : EtOAc, 3:1). Reziduul este purificat prin cromatografie pe silicagel fluorescent cu eluție secvențială cu amestec diclormetan : EtOAc 100:0, 95:5, și 90:10. Frațiile conținând produsul pur cu R_f-ul cel mai mare sunt reunite și concentrate până la un solid care este sonicat în eter terț-butilmetilic. Solidele sunt colectate prin filtrare pentru a da esterul etilic al acidului 2-amino-5-metoxi-1H-indol-3-carboxilic pur (2,07 g) sub forma unui solid aproape alb. Cromatografia ulterioară a licorii-mamă cu fracțiile impure, duce la obținerea a 120 mg de produs suplimentar. Producția totală = 2,19 g (20%). ¹H RMN (DMSO) δ 10,44 (1H, brs, schimbări cu D₂O), 7,11 (1H, d, J=2,2 Hz), 6,98 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,61 (2H, brs, schimbări cu D₂O), 6,48 (1H, dd, J=8,4, 2,7 Hz), 4,20 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,71 (3H, s), 1,32 (3H, t, J=7,2 Hz).

6-Metoxi-3H-indolo[2,3-d]pirimidin-4-onă. O soluție de ester etilic al acidului 2-amino-5-metoxi-1H-indol-3-carboxilic (2,15 g, 9,2 mmoli), metoxid de sodiu (0,5 g, 9,3 mmoli) și formamidă (200 ml), este încălzită sub N₂ la 220°C timp de 1,5 h. Soluția este răcită la temperatura camerei, stocată timp de 2,5 zile și filtrată. Solventul este evaporat prin distilare Kugelrohr la 95°C/0,8 mm. Solidele reziduale sunt spălate cu apă, apoi încălzite în 35 ml de N,N-dimetilformamidă la fierbere. Suspensia fierbinte este filtrată printr-un tampon de silicagel fluorescent. Filtratul răcit este concentrat sub vid până la un solid care este sonicat în aproximativ 30 ml MeOH. Solidele sunt filtrate, spălate cu MeOH, și uscate pentru a da 6-metoxi-3H-indolo[2,3-d]pirimidin-4-onă (1,71 g, 72%) cu puritate de aproximativ 83%. ¹H RMN (DMSO) δ 12,16 (1H,

brs, schimbări cu D₂O), 12,04 (1H, brs, schimbări cu D₂O), 8,08 (1H, d, J=3,4 Hz, schimbări în s cu D₂O), 7,46 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,37 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,95 (1H, dd, J=8,8, 2,5 Hz), 3,81 (3H, s).

4-Clor-6-metoxiindolo[2,3-d]pirimidină. O suspensie de 6-metoxi-3H-indolo [2,3-d]pirimidin-4-onă (800 mg, 3,08 mmoli, puritate - 83%) și POCl₃ (7 ml) este încălzită la 90°C timp de 6 h. Suspensia este concentrată la un solid care este evacuat la 1 mm timp de 1 h. Solidele sunt răcite într-o baie de -78°C, apoi tratate cu apă rece în picătură. Baia este îndepărtată, iar solidele înghețate sunt lăsate să se topească treptat. Solidele sunt filtrate, spălate bine cu apă rece și uscate pentru eliberarea 4-clor-6-metoxiindolo[2,3-d]pirimidinei (733 mg, 81%) de puritate aproximativ 80%. ¹H RMN (DMSO) δ 12,64 (1H, br s, schimbări cu D₂O), 8,74 (1H, s), 7,74 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,57 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,28 (1H, dd, J=8,9, 2,4 Hz), 3,88 (3H, s).

4-(3-Bromanilino)-6-metoxiindolo[2,3-d]pirimidină. Un amestec de 4-clor-6-metoxiindolo[2,3-d]pirimidină (107 mg, 0,37 mmoli) puritate 80%), 3-bromanilină (0,15 ml, 1,4 mmoli), N,N-dimetilacetamidă (1 ml) și o picătură dintr-o soluție de 2-propanol 8,5 molar în HCl, este încălzit în atmosferă de N₂ la 120°C timp de 5 h. Soluția este concentrată în vid până la un solid uleios care este triturat în soluție apoasă 5% de bicarbonat de sodiu. Solidele sunt colectate prin filtrare, apoi spălate succesiv cu apă și EtOAc. Solidele sunt încălzite într-un volum mic de N,N-dimetilformamidă și filtrate. Filtratul este purificat prin cromatografie în strat gros de silicagel cu eluție cu amestec diclorometan:EtOAc 3:2. Banda produsului este colectată și sonicată în EtOAc. Amestecul este filtrat și filtratul este concentrat la un solid care este sonicat în MeOH. Solidele sunt colectate, spălate cu MeOH și uscate pentru a da 4-(3-bromanilino)-6-metoxiindolo[2,3-d]pirimidina pură (39 mg, 28%) hidratată cu 0,7 H₂O. ¹H RMN (DMSO) δ 11,99 (1H, br s, schimbări cu D₂O), 8,97 (1H, br s, schimbări cu D₂O), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,76 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,42 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,36-7,24 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J=8,7, 2,2 Hz), 3,87 (3H, s).

Exemplul 32. 2-Amino-4-(3-bromanilino)pirimido[2,3-d]indol

Clorhidratul esterului etilic al acidului 2-guanidinoindol-3-carboxilic. O suspensie de ester etilic al acidului 2-aminoindol-3-carboxilic (2,04 g, 10,0 mmoli), cianamidă (534 mg, 12,7 mmoli) și acid clorhidric concentrat (1 ml) în dioxan (91 ml) sunt încălziți la reflux timp de 48 h. După răcirea amestecului de reacție la 25°C, acesta este filtrat, iar solidele sunt spălate bine cu dietil eter uscat și apoi uscate la aer pentru a da clorhidratul esterului etilic al acidului 2-guanidinoindol-3-carboxilic (1,08 g, 38%) sub forma unui solid alburiu, cu p.t. >250°C.

2-Amino-4-oxo-3H-indolo[2,3-d]pirimidină. Un amestec de clorhidrat de ester etilic al acidului 2-guanidinoindol-3-carboxilic (1,00 g, 3,5 mmoli) și hidroxid de sodiu (1,5 g) în apă (50 ml) este încălzit sub refluxare ușoară timp de 6 h, urmată de adăugarea de HCl 5% suficient pentru ajustarea pH-ului soluției la 1 și de filtrarea amestecului rezultat pe celită, și spălarea tamponului cu apă. Filtratul este extras cu acetat de etil (3 x 25 ml) și apoi bazidifiat cu carbonat de sodiu solid. Precipitatul cafeniu care se formează încet, este colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat sub vid, cu producerea 2-amino-4-oxo-3H-indolo[2,3-d]pirimidinei (561 mg, 78%) sub forma unor cristale cafenii-deschis, cu p.t. >275°C.

Clorhidrat de 2-amino-4-clorindolo[2,3-d]pirimidină. O suspensie de 2-amino-4-oxo-3H-indolo[2,3-d]pirimidină (490 mg, 2,5 mmoli) și clorură de fosforil (7 ml, 75 mmoli) în dioxan (13 ml) este încălzită cu refluxare timp de 4 h, apoi concentrată sub vid. Reziduul este triturat cu etanol, filtrat, iar solidele sunt spălate cu etanol : acetat de etil (10:1) pentru a da 170 mg (27%) de clorhidrat de 2-amino-4-clorindolo[2,3-d]pirimidină sub forma unui solid gri cu p.t. > 250°C.

2-Amino-4-(3-bromanilino)indolo[2,3-d]pirimidină. Un amestec de clorhidrat de 2-amino-4-clorindolo[2,3-d]pirimidină (123 mg, 0,6 mmoli) și 3-bromalniină (0,3 ml, 2,8 mmoli) în 2-propanol (6 ml), este încălzit la refluxare timp de 4 h, filtrat printr-un tampon de celită și concentrat sub vid. Reziduul este separat între acetat de etil (25 ml) și apă (25 ml). Baza apoasă este extrasă cu acetat de etil (2 x 20 ml), apoi extractele reunite sunt spălate cu soluție apoasă 1% de hidroxid de sodiu (25 ml), apă (2 x 40 ml), saramură saturată (40 ml) și uscate (Na₂SO₄). Soluția este evaporată la sec sub presiune scăzută pentru a produce 105 mg produs brut sub forma unei pulberi cafenii. Solidul este dizolvat într-o cantitate minimă de metanol, filtrat, apoi purificat prin cromatografie preparativă pe placă (SiO₂; EtOAc : CH₂Cl₂ 1:1; R_f=40). După extracția produsului din silicagel cu acetat de etil, volumul soluției fierbinți este redus la minim, aceasta este filtrată pe celită, iar solventul este îndepărtat sub presiune redusă. Solidul uleios astfel obținut este dizolvat într-o cantitate minimă de 2-propanol și lăsat să cristalizeze la 3°C timp de 18 h. Cristalele sunt colectate prin filtrare cu sucțiune, spălate cu o cantitate mică de 2-propanol rece și uscate sub vid pentru a da 2-amino-4-(3-bromanilino)indolo[2,3-d]pirimidina (34 mg, 17%). ¹H RMN (DMSO) δ (brs), 8,57 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,01 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,34-7,12 (5H, m), 6,41 (2H, brs).

Exemplul 33. Bis clorhidratul de 4-(3-bromanilino)-9N-(2-N,N-dietilaminoetil)-6-metoxiindolo[2,3-d]pirimidină

4-Clor-6-metoxi-9H-(2-N,N-dietilaminoetil)indolo[2,3-d]pirimidină. O suspensie de 4-clor-6-metoxiindolo[2,3-d]pirimidină (773 mg, 2,5 mmoli, 80% puritate), clorhidrat de clorură de 2-dietilaminoetil (582 mg, 3,4 mmoli), carbonat de cesiu anhidru (2,3 g, 7,1 mmoli), 4 site moleculare (2,1 g) și acetonă : N,N-dimetilformamidă (12 ml, 2:1), este încălzită la refluxare sub protecție de N₂ timp de 16,5 h. Amestecul este filtrat pe celută, iar tamponul de filtrare este spălat bine cu acetonă. Filtratul este concentrat sub vid până la un ulei vâcos care este distribuit între diclorometan și apă. Faza organică este uscată (pe MgSO₄) și concentrată până la un ulei care este purificat prin cromatografie pe silicagel fluorescent, eluat mai întâi cu diclorometan, apoi cu diclorometan : MeOH (98 : 2). Frațiunile de produs sunt reunite și concentrate sub vid pentru

eliberarea 4-clor-6-metoxi-9H-(2-N,N-dietilaminoetil)indolo[2,3-d]pirimidinei (667 mg, 80%) sub forma unui ulei galben. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 8,75 (1H, s), 7,87 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,47 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J=8,9, 2,4$ Hz), 4,50 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 2,86 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,59 (4H, q, $J=7,1$ Hz), 0,96 (6H, t, $J=7,1$ Hz).

Bis clorhidrat de 4-(3-bromanilino)-6-metoxi-9H-(2-N,N-dietilaminoetil)indolo[2,3-d]pirimidină. O soluție de 4-clor-6-metoxi-9H-(2-N,N-dietilaminoetil)indolo[2,3-d]pirimidină (660 mg, 1,98 mmoli), 3-bromanilină (0,52 ml, 4,8 mmoli), 0,25 ml dintr-o soluție de 2-propanol care este 8,5 molar în HCl și N,N-dimetilacetamidă (4 ml) este încălzită la 120°C sub N_2 timp de 2 h. Soluția este concentrată sub vid, iar reziduul este distribuit între diclormetan și soluție apoasă 1% de hidroxid de sodiu. Faza diclormetanică este spălată cu apă, uscată (MgSO_4) și concentrată la un ulei care este purificat prin cromatografie pe silicagel fluorescent cu eluarea mai întâi cu EtOAc, apoi cu EtOAc:MeOH:trietilamină (95:5:1). Frațiile produsului sunt reunite și concentrate pentru obținerea unui ulei care este stocat la temperatura camerei peste noapte. Semisolidul este tratat cu un exces dintr-o soluție de 2-propanol care este 8,5 molar în HCl. După păstrarea câteva ore la temperatura camerei, solidele sunt colectate prin filtrare, spălate cu 2-propanol și uscate pentru a produce 4-(3-bromanilino)-6-metoxi-9H-(2-N,N-dietilaminoetil)indolo[2,3-d]pirimidină (727 mg, 65%) sub forma unei sări cu 2,1 echivalenți HCl și hidratată cu 0,9 echivalenți H_2O . $^1\text{H RMN}$ (DMSO) δ 10,55 (1H, br s, schimbări cu D_2O), 9,28 (1H, br s, schimbări cu D_2O), 8,55 (1H, s), 8,02 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,99 (1H, s), 7,84 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,74 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 7,39-7,32 (2H, m), 7,21 (1H, dd, $J=8,9, 2,2$ Hz), 5,30 (3H, br s, schimbări cu D_2O), 4,85 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 3,90 (3H, s), 3,48 (2H, dd, $J=12,2, 6,4$ Hz), 3,35-3,21 (4H, m), 1,23 (6H, t, $J=7,2$ Hz).

Exemplul 34. 4-(3-Bromanilino)benzofurano[3,2-d]pirimidină

Metil 2-(2-cianofenoxi)etanoat. Se adaugă bromacetat de metil (1,95 ml, 20 mmoli) în picătură, la o soluție de 2-cianofenol (2,38 g, 20 mmoli) și K_2CO_3 (2,78 g, 20,1 mmoli) în acetonă (100 ml) cu agitare sub protecție de N_2 la 25°C. După 24 h, solidul este filtrat, iar filtratul este concentrat sub vid și reziduul este uscat într-un cuptor cu vid pentru a da etanoatul metilic de 2-(2-cianofenoxi) (3,82 g, 100%) sub forma unui solid bej. $^1\text{H RMN}$ (DMSO) δ 7,76 (1H, dd, $J=7,6, 1,7$ Hz), 7,64 (1H, dt, $J_d=1,6$ Hz, $J_t=8,0$ Hz), 7,20-7,10 (2H, m), 5,04 (2H, brs), 3,70 (3H, s).

Metil 3-aminobenzo[b]furan-2-carboxilat. O soluție de metil 2-(cianofenoxi)etanoat (3,82 g, 20 mmoli) în DMSO (40 ml) este adăugată cu picătura la o suspensie de NaH (0,84 g, 21 mmoli) și DMSO (10 ml) cu agitare sub protecție de N_2 la 25°C. După 10 min, amestecul este pus pe apă cu gheață și extras cu eter. Extractele reunite sunt spălate cu apă, saramură saturată și uscate (MgSO_4). După îndepărtarea solventului sub presiune redusă, se obține 3-aminobenzo[b]furan-2-carboxilat de metil (2,15 g, 56%) sub forma unui solid galben. $^1\text{H RMN}$ (DMSO) δ 7,95 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,48 (2H, d, $J=3,4$ Hz), 7,29-7,22 (1H, m), 6,40 (2H, brs), 3,80 (3H, s).

3H-Benzofurano[3,2-d]pirimid-4-onă. O soluție de 3-aminobenzo[b]furan-3-carboxilat de metil (0,28 g, 1,36 mmoli) în formamidă (5 ml) este încălzită la 135°C timp de 4 h, apoi temperatura este crescută la 170°C. După 4 h, reacția este răcită la 25°C, când precipită un solid purpuriu-închis. Solidul este colectat prin filtrare sub vid și uscat la aer pentru a da 3H-benzofurano[3,2-d]pirimid-4-onă (118 mg, 46,6%). $^1\text{H RMN}$ (DMSO) δ 13,0 (1H, brs), 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,84 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,68 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,51 (1H, t, $J=7,7$ Hz).

4-Clorbenzofurano[3,2-d]pirimidină. DMF (0,23 ml, 3,1 mmoli) este adăugată în picătură la o soluție de $(\text{COCl})_2$ (0,28 ml, 3,1 mmoli) în 1,2-diclorețan (15 ml) la 25°C. După încetarea eliberării de gaz, se adaugă 3H-benzofurano[3,2-d]pirimid-4-onă (113 mg, 0,61 mmoli). Amestecul rezultat este încălzit la refluxare timp de 1 h. După răcirea reacției la 25°C, se adaugă apă, iar amestecul rezultat este extras cu CHCl_3 . Extractele reunite sunt spălate cu apă, saramură saturată și uscate (MgSO_4). Solventul este îndepărtat sub presiune redusă, pentru a da 4-clorbenzofurano[3,2-d]pirimidină (116 mg, 93%) sub forma unui solid galben. $^1\text{H RMN}$ (DMSO) δ 9,08 (1H, s), 8,30 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 8,02 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,90 (1H, dt, $J_d=1,3$ Hz, $J_t=7,1$ Hz), 7,64 (1H, dt, $J_d=1,0$ Hz, $J_t=7,8$ Hz).

4-(3-Bromanilino)benzofurano[3,2-d]pirimidină. Un amestec de 4-clorbenzofurano[3,2-d]pirimidină (116 mg, 0,57 mmoli) și 3-bromanilină (0,07 ml, 0,6 mmoli) este încălzit la 135°C sub protecție de N_2 în 2-etoxietanol agitat, timp de 3 h. Amestecul precipită prin răcire, iar solidul este colectat și recristalizat din EtOH pentru a da 4-(3-bromanilino)benzofurano[3,2-d]pirimidină (15,7 mg, 8%). $^1\text{H RMN}$ (DMSO) δ 10,35 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,34 (1H, t, $J=1,9$ Hz), 8,17 (1H, ddd, $J=7,2, 1,2, 0,7$ Hz), 7,93 (1H, ddd, $J=8,2, 2,2, 1,0$ Hz), 7,88 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,77 (1H, dt, $J_d=1,4$ Hz, $J_t=7,2$ Hz), 7,56 (1H, dt, $J_d=0,8$ Hz, $J_t=8,0$ Hz), 7,34 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,27 (1H, ddd, $J=8,0, 2,0, 1,0$ Hz).

Compozițiile farmaceutice ale invenției pot lua oricare dintre varietatea largă a formelor de dozare orală și parenterală. Formele de dozare conțin drept componente active un inhibitor definit anterior.

Pentru prepararea compozițiilor farmaceutice, se pot folosi purtători acceptabili farmaceutic care pot fi solizi sau lichizi. Preparatele sub formă solidă includ pulberi, tablete, granule dispersabile, capsule, cașete și supozitoare. Un purtător solid poate fi constituit din una sau mai multe substanțe care pot acționa și ca diluanți, agenți de gust, solubilizanți, lubrifianți, agenți de suspenbilitate, lianți sau agenți de dezintegrare a tabletei; el poate fi și un material de încapsulare. În cazul pulberilor, purtătorul este un solid fin divizat care este în amestec cu compușii activi fin divizați. În cazul tabletei, compușii activi sunt amestecați cu purtătorul având proprietățile de legare necesare în proporții convenabile și compactați în forma și mărimea dorite. Pulberile și tabletele conțin de preferință de la 5% sau 10% până la aproximativ 70% din ingredientele active. Purtători solizi convenabili sunt carbonatul de magneziu, stearatul de magneziu, talcul, zahărul,

lactoza, pectina, dextrina, amidonul, gelatina, tragacantul, metilceluloza, carboximetilceluloza de sodiu, o ceară cu topire redusă, untul de cacao și alții similari. Termenul “preparat” este destinat să includă formularea compușilor activi cu materiale de încapsulare drept purtător, furnizând o capsulă în care componentele active (cu sau fără alți purtători) sunt înconjurate de purtător, care sunt, astfel, în asociere cu acesta. În mod similar, sunt incluse casetele. Pentru administrarea orală pot fi utilizate tablete, pulberi, cașete și capsule ca forme convenabile de dozare solide. Preparatele sub formă lichidă includ soluții, suspensii și emulsii. Drept exemplu poate fi menționată apa sau soluțiile apă-propilenglicol pentru injectare parenterală. Preparatele lichide pot fi formulate și sub formă de soluție în soluție apoasă de polietilenglicol. Soluții apoase convenabile pentru utilizare orală pot fi preparate prin dizolvarea componentului activ în apă și adăugarea de coloranți, arome, stabilizatori și agenți de îngroșare convenabili, așa cum se dorește. Suspensiile apoase adecvate utilizării orale pot fi obținute prin dispersarea componentelor active fin divizate în apă, împreună cu materiale vâscoase ca gume naturale sau sintetice, rășini, metilceluloză, carboximetilceluloză de sodiu și alți agenți de suspendabilitate binecunoscuți.

De preferință, preparatul farmaceutic se află în forma de dozare unitară. În asemenea formă, preparatul poate fi subdivizat în doze unitare conținând cantități adecvate de inhibitor și alte materiale anticancer, separat sau sub forma unei combinații, adică într-un amestec. Forma de dozare unitară poate fi un preparat ambalat, ambalajul conținând cantități discrete de preparat, spre exemplu, tablete ambalate, capsule și pulberi în flacoane sau fiole. Forma de dozare unitară poate fi și o capsulă, cașetă sau tabletă ca atare sau poate fi constituită dintr-un număr adecvat din oricare dintre aceste forme ambalate. În plus, forma de dozare unitară poate fi o formă divizibilă având un inhibitor într-o parte și alte materiale anticancer în cealaltă parte, cum ar fi o capsulă divizibilă, un ambalaj divizibil, sau o fiolă sau un flacon din două părți sau similari.

Cantitatea unui inhibitor din dozările unitare ale preparatului poate fi variată sau ajustată de la aproximativ 0,01 mg/kg până la 100,0 mg/kg, preferabil 0,03 mg/kg până la mai puțin de 1,0 mg/kg de inhibitor.

Compozițiile farmaceutice sunt constituite de preferință așa încât să poată fi administrate parenteral sau oral. Soluțiile compușilor activi sub formă de baze libere și acizi liberi sau săruri acceptabile farmaceutice pot fi preparate în apă, amestecate în mod convenabil cu un surfactant cum ar fi hidroxipropilceluloza. Dispersiile pot fi preparate, de asemenea, în glicerol, polietilenglicoli lichizi și amestecuri ale acestora, sau în uleiuri. În condiții obișnuite de depozitare și utilizare, aceste preparate conțin un prezervant (protector) pentru prevenirea creșterii microorganismelor.

Formele farmaceutice convenabile pentru utilizarea injectabilă includ soluții apoase sterile sau dispersii și pulberi sterile pentru prepararea instantanee a soluțiilor injectabile sterile sau a dispersiilor. În toate cazurile, forma trebuie să fie sterilă și fluidă în măsura în care să poată fi ușor trasă în seringă. Ea trebuie să fie stabilă în condițiile de manipulare și depozitare și trebuie să fie protejată de acțiunea contaminantă a microorganismelor cum ar fi bacterii și ciuperci. Purtătorul poate fi un solvent sau mediu de dispersie conținând spre exemplu, apă, etanol, polioliol (spre exemplu glicerol, propilenglicol, și polietilenglicol lichid și alții asemănători), amestecuri convenabile ale acestora și uleiuri vegetale. Fluiditatea caracteristică poate fi menținută, spre exemplu, prin utilizarea unui agent de acoperire cum ar fi lecitina, prin menținerea mărimii cerute a particulei în cazul dispersiei, și prin utilizarea surfactanților. Prevenirea acțiunii microorganismelor poate fi realizată cu diferiți agenți antibacterieni și antifungici, spre exemplu parageni, clorbutanol, fenol, acid sorbic, timerosal, și similari. În multe cazuri, se va prefera includerea de agenți izotonici, spre exemplu zaharuri sau clorură de sodiu. Absorbția prelungită a compozițiilor injectabile se realizează cu agenți care întârzie absorbția, spre exemplu, gelatina.

Soluțiile injectabile serice sunt preparate prin încorporarea compușilor activi în cantitatea necesară în solventul convenabil, cu diferiți alți ingrediente enumerați mai sus, așa cum se cere, urmate de filtrarea sterilă. În general, dispersiile sunt preparate prin încorporarea diferitelor ingrediente active sterilizate într-un purtător steril care conține mediul de dispersie bazic și celelalte ingrediente cerute din cele enumerate mai sus. În cazul pulberilor sterile pentru prepararea soluțiilor injectabile sterile, metodele preferate de preparare sunt uscarea sub vid și tehnica de uscare prin îngheț (liofilizare) care produce o pulbere a ingredientelor active plus un ingredient suplimentar dorit dintr-o soluție anterior filtrată sterilă a acestora.

Așa cum este utilizat în prezenta lucrare, “purtătorul acceptabil farmaceutic” include oricare și toți solvenții, mediile de dispersie, agenții de acoperire, agenții antibacterieni și antifungici, agenții izotonici și cei de întârziere a absorbției și similari. Utilizarea unor astfel de medii și agenți pentru substanțele active farmaceutice, este bine cunoscută în domeniu. Excepție face orice mediu sau agent obișnuit care este incompatibil cu ingredientul activ, când trebuie studiată utilizarea sa în compozițiile terapeutice. În compoziții pot fi încorporate și ingrediente active suplimentare.

Este avantajos în mod special să se formuleze compoziții parenterale în forma de dozare unitară pentru ușurarea administrării și uniformitatea dozării. Forma unitară de dozare așa cum este utilizată aici, se referă la unități discrete fizic convenabile ca dozări unitare pentru subiecții mamifere care trebuie tratați; fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată din materialele active calculată să producă efectul terapeutic dorit în asociere cu purtătorul farmaceutic cerut. Specificația pentru formele unitare de dozare noi ale invenției sunt dictate de și direct dependente de (a) caracteristicile unice ale materialelor active și efectul terapeutic particular care se urmărește, și (b) limitarea inerentă în domeniu a combinării unor astfel de materiale active pentru tratamentul bolii la subiecți având o condiție de boală în care sănătatea corpului este deteriorată așa cum s-a descris în detaliu.

Ingredientele active principale sunt combinate pentru administrarea eficientă și convenabilă, în cantități eficiente cu un purtător acceptabil farmaceutic convenabil în forma de dozare unitară așa cum s-a descris mai sus. O formă de dozare parenterală unitară poate conține, spre exemplu, compusul activ principal, adică un inhibitor, în cantități cuprinse între aproximativ 0,5 până la 100 mg, de preferat între 0,1 și 50 mg. Dozele parenterale zilnice pentru subiecții mamifere bolnave sunt cuprinse între 0,01 mg/kg și 10 mg/kg de inhibitor. Doza zilnică preferată este cuprinsă între 0,1 mg/kg și 1,0 mg/kg. Pentru dozările, orale, cantitatea zilnică poate fi cuprinsă între 0,01 mg de compus activ/kg de subiect mamifer și 100 mg/kg, de preferință 0,1-10 mg/kg subiect.

Inhibitorul descris mai sus poate forma săruri acceptabile farmaceutic, cunoscute în mod obișnuit, cum ar fi săruri ale metalelor alcaline și alte săruri obișnuite, sau săruri de adiție acide etc. Referirile la substanțele bazice au în vedere includerea acelor săruri comune cunoscute a fi echivalente în mare parte compusului parental și a hidraților acestora.

Compușii activi descriși aici sunt capabili în plus să formeze săruri acceptabile farmaceutic atât acide, cât și bazice. Toate aceste forme intră în scopul prezentei invenții. Sărurile acide acceptabile farmaceutic ale compușilor activi includ sărurile derivate de la acizi anorganici netoxici, cum ar fi clorhidric, azotic, fosforic, sulfuric, bromhidric, iodhidric, fluorhidric, fosforos, și similari, ca și sărurile derivate de la acizi organici netoxici, cum ar fi acizii mono- și dicarboxilici alifatici, acizii alcanoici fenil-substituiți, acizii hidroxialcanoici, acizii alcandioici, acizii aromatici, acizii sulfonici alifatici și aromatici etc. Asemenea săruri cuprind: sulfat, piro-sulfat, bisulfat, sulfid, bisulfid, azotat, fosfat, fosfat monoacid, fosfat diacid, metafosfat, pirofosfat, clorură, bromură, iodură, acetat, trifluoracetat, propionat, caprilat, izobutirat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, mandelat, benzoat, clorbenzoat, metilbenzoat, dinitrobenzoat, ftalat, benzensulfonat, toluensulfonat, fenilacetat, citrat, lactat, maleat, tartrat, metansulfonat și alții similari. Sunt avute în vedere și sărurile de aminoacizi, cum ar fi arginatul și similari, gluconatul, galacturonatul (a se vedea, spre exemplu, Berge, S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66, p. 1-19 (1977)).

Sărurile acide ale compușilor bazici menționați sunt preparate prin punerea în contact a bazei libere cu o cantitate suficientă din acidul dorit pentru producerea sării în manieră convențională. Preferabil, un compus activ poate fi transformat într-o sare acidă prin tratarea cu o soluție apoasă a acidului dorit, așa încât pH-ul rezultat să fie mai mic de 4. Soluția poate fi trecută printr-un cartuș C18 pentru absorbția compusului, spălată cu cantități mari de apă, compusul eluat cu un solvent organic polar cum ar fi, spre exemplu, metanol, acetonitril și similari, și izolat prin concentrare sub presiune redusă urmată de liofilizare. Forma de bază liberă poate fi regenerată prin punerea în contact a sării cu o bază și izolarea bazei libere în maniera convențională. Formele de bază liberă diferă de formele lor respective (corespunzătoare) de sare în oarecare măsură, în anumite proprietăți fizice cum ar fi solubilitatea în solvenți polari, dar, în alte privințe, sărurile sunt echivalente bazei lor corespunzătoare libere, în ceea ce privește scopurile prezentei invenții.

Sărurile bazice acceptabile farmaceutic sunt formate cu metale sau amine, cum ar fi metale alcaline și alcalino-pământoase, sau amine organice. Exemple de metale utilizate drept cationi sunt sodiu, potasiu, magneziu, calciu și similari. Exemple de amine convenabile sunt: N,N-dibenziletildiamină, clorprocaină, colină, dietanolamină, diciclohexilamină, etilendiamină, N-metilglucamină și procaină (a se vedea, spre ex. Berge, S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66, p. 1-19 (1977)).

Sărurile bazice ale compușilor acizi menționați sunt preparate prin punerea în contact a formei acide libere cu o cantitate suficientă din baza dorită pentru producerea sării, în manieră obișnuită. Preferabil, un compus activ poate fi transformat într-o sare bazică prin tratare cu o soluție apoasă a bazei dorite, așa încât pH-ul rezultat să fie mai mare de 9. Soluția poate fi trecută printr-un cartuș C18 pentru absorbția compusului, spălat cu cantități mari de apă, compusul eluat cu un solvent organic polar cum ar fi, spre exemplu, metanol, acetonitril și asemănători, și izolat prin concentrare sub presiune redusă urmată de liofilizare. Forma de acid liber poate fi regenerată prin punerea în contact a sării (a formei de sare) cu un acid și izolarea acidului liber în manieră obișnuită. Formele acide libere diferă de formele lor corespunzătoare de sare în oarecare măsură în ceea ce privește anumite proprietăți fizice cum ar fi: solubilitatea în solvenți polari, dar în alt sens, sărurile sunt echivalente cu acizii lor corespunzători liberi în ceea ce privește scopurile prezentei invenții.

Anumiți compuși ai prezentei invenții pot exista în forme nehidratate, ca și în forme hidratate (solvatate), incluzând formele hidratate. În general, formele solvate, inclusiv formele hidratate sunt echivalente formelor nesolvate și se are în vedere cuprinderea lor în scopul prezentei invenții.

Anumiți compuși ai prezentei invenții posedă unul sau mai mulți centri chirali și un asemenea centru poate exista în configurație R(D) sau S(L). Prezenta invenție cuprinde toate formele enantiomere și epimere, ca și amestecuri adecvate ale acestora.

Cum formele prezentei invenții constituie formele preferate în prezent, pot fi posibile și multe altele. Nu se intenționează în prezenta lucrare să se menționeze toate formele echivalente posibile sau ramificațiile invenției. Se înțelege că termenii utilizați aici sunt întru totul descriptivi, mai degrabă decât limitativi și că pot fi făcute diferite schimbări fără depărtarea de spiritul sau scopul invenției.