

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

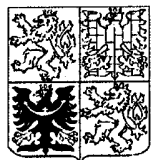
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1575-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13. 11. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.11.94, 25.09.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/3536, 95/2704**

(33) Země priority: **CH, CH**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 09. 97**
(Věstník č. 9/97)

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/04451**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/16046**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D	239/49
C 07 D	401/10
C 07 D	401/12
C 07 D	401/14
C 07 D	403/10
C 07 D	405/10
C 07 D	405/12
C 07 D	405/14
C 07 D	471/04
A 61 K	31/505

(71) Přihlášovatel:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Guerry Philippe, Binningen, CH;

Jolidon Synese, Blauen, CH;

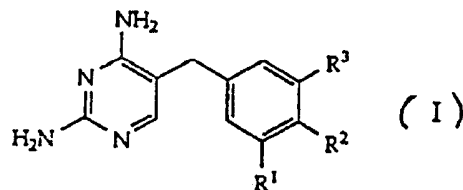
Masciadri Raffaello, Basle, CH;

Stalder Henri, Basle, CH;

Then Rudolf, Weil am Rhein, DE;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
10100;



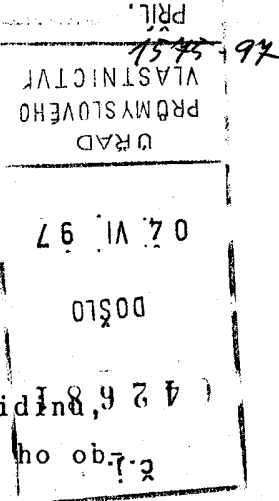
(54) Název přihlášky vynálezu:

Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-di-aminopyrimidinu, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

(57) Anotace:

Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu obecného vzorce I, kde znamená R^1 nižší alkoxy, R^2 Br nebo nižší alkoxy, R^3 aryl, heteroaryl nebo $-Q-R^{30}$, kde znamená Q ethylen, vinylen nebo ethynylen a R^{30} aryl, heteroaryl, nižší alkoxykarbonyl nebo karbamoyl, snadno hydrolyzovatelné estery karboxylových kyselin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli a jeho použití pro výrobu farmaceutických prostředků s antibakteriální účinností.

CZ 1575-97 A3



01-932-97-Ho

Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidinu, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

Oblast techniky

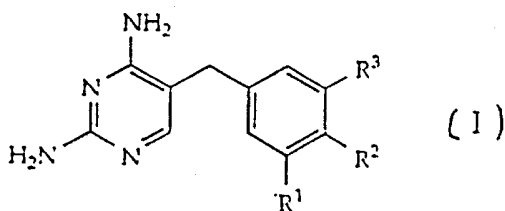
Vynález se týká derivátu 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidinu charakteristického vysokou antibakteriální účinností a výrazným synergickým působením se sulfonamidy a dobrou snášenlivostí.

Dosavadní stav techniky

Jakkoliv je známa celá řada antibakteriálně účinných látek, hledají se stále nové antibakteriálně účinné látky, použitelné popřípadě s jinými antibakteriálně účinnými látkami.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidinu obecného vzorce I



kde znamená

- R¹ nižší alkoxykupinu,
R² atom bromu nebo nižší alkoxykupinu,
R³ arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo skupinu -Q-R³⁰, kde znamená Q skupinu ethylenovou, vinylenovou nebo ethinylenovou a

R³⁰ skupinu arylovou, heteroarylovou, nižší alkoxykarbonylovou nebo karbamoylovou skupinu, snadno hydrolyzovatelné estery karboxylových kyselin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou nové a mají hodnotné antibiotické vlastnosti. Může se jich používat pro ošetřování nebo pro prevenci infekčních nemocí. Zvláště mají výrazně protibakteriální účinnost nejen proti multiresistentním gram-positivním kmenům ale také proti oportunistickým patogenům, jako je například *Pneumocystis carinii*. Tyto sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat také spolu se známými antibakteriálně účinnými látkami a vytvářejí synergické působení. Jakožto typičtí kombinační partneři se uvádějí příkladně sulfonamidy, které se mohou smísit s novými sloučeninami obecného vzorce I nebo s jejich solemi v různém poměru.

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I, snadno hydrolyzovatelných esterů karboxylových kyselin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí jako takových a pro použití jako farmaceuticky účinných látek, léčiv na bázi těchto sloučenin podle vynálezu, popřípadě v kombinaci se sulfonamidy a způsobu jejich přípravy, použití těchto sloučenin obecného vzorce I jakožto léčiv a pro výrobu antibakteriálně účinných farmaceutických prostředků. Rovněž se týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí a meziproduktů pro jejich přípravu.

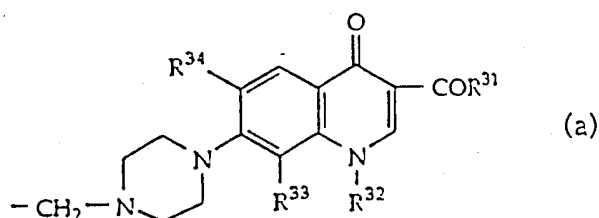
Výrazem "nižší" se zde vždy míní, že má skupina až 7 a s výhodou až 4 atomy uhlíku. Alkylové a alkoxyskupiny a podíly mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec a příkladně se uvádějí skupina methylová, ethylová, n-propylová, iso-propylová a terc.-butylová, popřípadě methoxyskupina, ethoxyskupina, n-propoxyskupina, iso-propoxyskupina, a terc.-butoxyskupina. Stejný význam má výraz "nižší alkyl" jako součást jiných sku-

pin jako je například nižší alkanoylová skupina.

Výrazem "aryl" se míní šestičlenná aromatická skupina s jedním nebo se dvěma kruhy s výhodou s 6 až 14 atomy uhlíku. Příkladně se uvádí skupina fenylová, naftylová, anthrylová a fenanthrylová skupina. Tyto skupiny mohou být substituovány například skupinou fenylovou; nižší alkylovou skupinou (například methylovou), cykloalkylovou skupinou s 3 až 6 atomy uhlíku (například cyklopropylovou); atomem halogenu (například bromu nebo fluoru); skupinou trifluormethylovou; nižší alkenylovou skupinou (například 1-pentenylovou) nižší alkoxykupinou (například methoxykupinou, n-butoxykupinou); karboxyskupinou; nižší alkoxykarbonylovou skupinou (například methoxykarbonylovou skupinou); hydroxykupinou; oxoskupinou; nižší alkanoyloxykupinou (například acetoxyskupinou); aminoskupinou; nižší alkylaminoskupinou (například methylaminoskupinou); di(nižší-alkyl)aminoskupinou (například dimethylaminoskupinou, diethylaminoskupinou); nižší alkoxykarbonyl-nižší-alkylaminoskupinou (například methoxykarbonylethylaminoskupinou); karboxy-nižší-alkylaminoskupinou (například karboxyethylaminoskupinou); nižší alkanoylaminoskupinou (například acetylaminoskupinou); nižší-alkoxykarbonyl-nižší-alkanoylaminoskupinou (například 2-ethoxykarbonylacetylaminoskupinou, 4-methoxykarbonyl-n-butyrylaminoskupinou); nižší alkoxykarbonylbenzoylaminoskupinou (například 4-methoxykarbonylbenzoylaminoskupinou); hydroxybenzoylaminoskupinou; karboxy-nižší-alkanoylaminoskupinou (například 2-karboxyacetylaminoskupinou, 4-karboxy-n-butyrylaminoskupinou); karboxybenzoylaminoskupinou (například 4-karboxybenzoylaminoskupinou); mono- nebo di-(heterocyklylkarbonylaminoskupinou (například furan-2-karbonylaminoskupinou); aminobenzensulfonylovou skupinou (například 4-aminobenzensulfonylovou skupinou); sulfamoylovou skupinou, hydroxyiminomethylovou skupinou; aminobenzensulfonylaminoskupinou (například 4-aminobenzensulfonylaminoskupinou); aryl-nižší-alkylskupinou (například benzylovou skupinou); heteroaryl-nižší-alkylovou skupinou

(například 2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethylovou skupinou); a-rylaminoskupinou (například 3-chlor-1,4-dioxo-1,4-dihydronaftalen-2-ylaminoskupinou); nitro-nižší-alkylaminoskupinou (například (2-nitroethyl)aminoskupinou); karboxy-nižší-alkenylovou skupinou (například 2-karboxyvinylovou skupinou); nižší alkyloxykarbonyl-nižší-alkenylovou skupinou (například 2-methoxykarbonylvinylovou skupinou); formylovou skupinou; kyano-skupinou; hydroxy-nižší-alkylovouskupinou (například hydroxymethylovou skupinou); di-(nižší-alkoxykarbonyl)nižší-alkenylovou skupinou (například di-(ethoxykarbonyl)vinylovou skupinou); $-C(O)C(CH_2\text{-nižší-alkoxy}(COOH))$ skupinou; $-C(O)C(NOH)COOH$ skupinou; $-C(O)C(NOH)CO-O\text{-nižší-alkylovou}$ skupinou; $-C(O)C(NO\text{-trityl})CO-O\text{-nižší-alkylovou}$ skupinou; $-C(O)C(NO\text{-nižší-alkyl})COO\text{-nižší-alkylovou}$ skupinou; $-C(O)C(NO\text{-nižší-alkoxy-nižší-alkyl})CO-O\text{-nižší-alkylovou}$ skupinou; $-C(O)C(CHN\text{-(nižší-alkyl)}_2CO-O\text{-nižší-alkylovou}$ skupinou; mono- nebo di-(nižší-alkyl nebo cykloalkyl)karbonylaminoskupinou (například N-cyklopropylkarbonyl-N-acetylaminoskupinou); kyano-nižší-alkylcyklopropylkarbonylaminoskupinou (například 2-kyano)ethylcyklopropylkarbonylaminoskupinou); nižší alkanoylovou skupinou (například acetylovou skupinou); cyklopropylkarbonylovou skupinou; nižší-alkoxy-nižší-alkoxyskupinou (například methoxymethoxyskupinou); nižší-alkoxykarbonyl-nižší-alkanoylovou skupinou (například ethoxykarbonylacetylovou skupinou); trifluormethylsulfonylaminoskupinou; nižší-alkylsulfonylamínokarbonylovou skupinou; tetrahydropyranylaminoskupinou; nižší-alkoxykarbonyl-nižší-alkanoylovou skupinou; N-tetrahydropyranyl-N-nižší-alkanoylaminoskupinou; N-nižší-alknolyl-N-heterocyklyl-karbonylaminoskupinou (například N-cyklopropyl-N-furoylaminoskupinou); nižšíalkylaminokarbonylovou skupinou (například cyklopropylaminokarbonylovou skupinou); nižší-alkoxykarbonylamino-nižší-alkylkarbonylaminoskupinou; N-nižší-alkoxyfenyl-nižší-alkyl-N-trifluormethylsulfonylaminoskupinou (například N-(p-methoxybenzyl)trifluorsulfonylaminoskupinou); N-nižší-alkyltrifluorsulfonylaminoskupinou; amino-nižší-alkylkarbonyla-

minoskupinou; $-P(O)(O\text{-nižší-alkyl})_2$ skupinou; $P(O)(O\text{-nižší-alkyl})OH$ -skupinou; $-P(O)(OH)_2$ skupinou; N-karboxy-nížší-alkyl)-trifluormethylsulfonylaminoskupinou (například N-(karboxymethyl)trifluormethylsulfonylaminoskupinou); N-(nižší-alkoxykarbonyl-nížší-alkyl)trifluormethylsulfonylaminoskupinou (například N-(ethoxykarbonylmethyl)trifluormethylsulfonylaminoskupinou); $-C(O)NHCH(\text{heterocyklyl})_2$ skupinou (například di-(α -pyridyl)methylaminokarbonylovou skupinou); nebo aminofenylsulfonylaminoskupinou; nebo skupinou obecného vzorce (a)



kde znamená

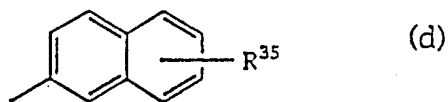
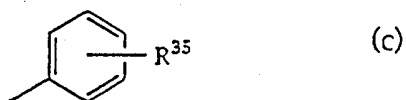
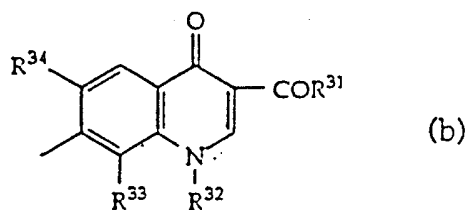
- R^{31} hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu například methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu, aminoskupinu, (hydroxy-nížší-alkyl)aminoskupinu, di-nížší-alkylamino-nížší-alkoxyskupinu, nebo morfolino-nížší-alkoxyskupinu,
- R^{32} atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, například skupinu methylovou, ethylovou, terc.-butylovou, 1,1,3,3-tetramethylbutylovou, hydroxy-nížší-alkylovou skupinu, například hydroxyethylovou skupinu, 2-hydroxy-1,1-dimethylethylovou skupinu a 2,3,4,5,6-pentahydroxyhexylovou skupinu, skupinu fenylovou, cyklohexylovou, aminocyklohexylovou, cyklopentylovou, cyklopropylovou, cyklopropylmethylovou, 2,2,2-trifluorethylovou, pyridylmethylovou, piperidylmethylovou, adamantylovou, bicyklo[2.2.1]hept-2-yllovou, 2-(terc.-butyldimethylsilanyloxy)-1,1-dimethylethylovou, 2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethylovou, furylmethylovou, tetrahydrofurylmethylovou, tetrahydropyranylovou nebo aryl-nížší-alkylovou, například benzylovou skupinu a
- R^{33} a R^{34} na sobě nezávisle atom vodíku, atom fluoru, hydro-

xylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

4-(1-Cyklopropyl-3-ethoxykarbonyl-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydro-7-chinolinyl)-1-piperazinylmethyl)ová skupina je příkladem skupiny (a).

Výraz "heteroaryl" znamená pětičlennou nebo šestičlennou heteroaromatickou skupinu, která má jeden nebo několik kruhů a s výhodou 5 až 13 atomů uhlíku a jeden až čtyři heteroatomy, kterými jsou s výhodou atom dusíku, kyslíku a síry. Příkladně se jako takové skupiny uvádějí skupina furylovou, pyranová, thienová, pyrrolidová, pyrazolová, imidazolová, triazolová, tetrazolová, oxazolová, oxadiazolová, isoxazolová, thiazolová, isothiazolová, pyridinová, pyridazinová, pyrimidinová, pyrazinová a triazinová skupina. Tyto skupiny mohou být také vázány s kondenzovaným kruhem, s výhodou s fenylovým kruhem, příkladně se uvádějí skupina benzopyranová, benzofuranová, indolová a chinolinová. "Heteroaryl" může být také dále substituována substituenty, které jsou příkladně uvedeny pro "arylovou skupinu".

S výhodou znamená R^3 skupiny obecného vzorce (b), (c) a (d)



kde R³¹ až R³⁴ mají shora uvedený význam pro skupinu symbolu (a) a R³⁵ znamená atom vodíku, hydroxylovou nebo karboxylovou skupinu.

Symbol R³¹ znamená s výhodou hydroxylovou skupinu, R³² s výhodou cyklohexylovou, cyklopropylovou, benzylovou nebo terc.-butylovou skupinu, R³³ s výhodou atom vodíku nebo fluoru, R³⁴ s výhodou atom vodíku nebo fluoru Q s výhodou vinylenovou nebo ethinylenovou skupinu a R¹ a R² s výhodou methoxyskupinu.

Jakožto výhodné sloučeniny obecného vzorce I se uvádějí:

1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina,

5-(3,4-dimethoxy-5-naftalen-2-yl-benzyl)pyrimidin-2,4-diamin,

5-(3,4-dimethoxy-5-naftalen-6-hydroxy-2-yl-benzyl)pyrimidin-2,4-diamin,

5-(4'-karboxyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-yl-methyl)pyrimidin-2,4-diamin,

5-(3'-hydroxy-5,6-dimethoxybifenyl-3-yl-methyl)pyrimidin-2,4-diamin,

1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)fenyl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2-methoxyfenyl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina,

5-[3,4-dimethoxy-5-(2-naftalen-2-yl-vinyl)benzyl]pyrimidin-2,4-diamin,

ethyl-1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,

1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxy-

fenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina,
5-[3,4-dimethoxy-5-(2-naftalen-6-karboxy-2-yl-ethynyl)benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin,
1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl-1]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina,
1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl-1]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina,
1-benzyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina,
1-terc.-butyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina.
a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin.

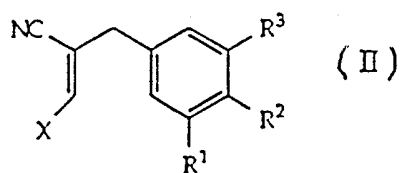
Sloučeniny obecného vzorce I vytvářejí farmaceuticky vhodné adiční soli s organickými a s anorganickými kyselinami. Jakožto příklady adičních solí s kyselinami sloučenin obecného vzorce I se uvádějí soli s minerálními kyselinami, jako například s halogenovodíkovými kyselinami, jako jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková a jodovodíková, s kyselinou sírovou, s kyselinou dusičnou a s kyselinou fosforečnou a soli s organickými sulfonovými kyselinami, jako například s alkylsulfonovými a s arylsulfonovými kyselinami, jako jsou například kyselina methansulfonová, p-toluensulfonová a benzensulfonová, a soli s organickými karboxylovými kyselinami, jako jsou například kyselina octová, vinná, maleinová, citronová, benzoová, salicylová a askorbová kyselina.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou také vytvářet adiční soli se zásadami, pokud obsahují karboxylovou nebo fenolickou skupinu. Jakožto příklady takových adičních solí sloučenin

obecného vzorce I se uvádějí příkladně soli s alkalickými kovy, například soli sodné a draselné, amoniové soli, soli s organickými zásadami, jako jsou například aminy jako diisopropylamin, benzylamin, dibenzylamin, triethanolamin, triethylamin, N,N-dibenzylethylendiamin, N-methylmorfolin, pyridin, piperazin, N-ethylpiperidin, N-methyl-D-glukamin a prokain nebo s aminokyselinami, jako jsou například lysin a arginin.

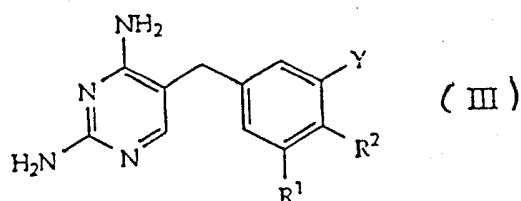
Jakožto snadno hydrolyzovatelné estery sloučenin obecného vzorce I se uvádějí estery karboxylových kyselin, to znamená estery sloučenin obecného vzorce I, kde skupina symbolu R^3 obsahuje volnou karboxylovou skupinu. Jsou to s výhodou estery, které se mohou hydrolyzovat za mírných podmínek, zvláště estery, které se mohou hydrolyzovat enzymaticky za fyziologických podmínek. Jakoto takové estery, které mohou být běžného typu, se příkladně uvádějí 1-(nižší-alkanoyloxy)nižší-alkylestery, například acetoxymethylový, pivaloyloxymethylový, 1-acetoxyethylový a 1-pivaloyloxyethylový ester; 1-(nižší-alkoxykarbonyloxy)nižší-alkylestery, například (methoxykarbonyloxy)methylester, 1-(ethoxykarbonyloxy)ethylester, a 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethylester; laktonylestery například ftalidylester a thioftalidylester; 1-(nižší-alkoxy)nižší-alkylestery například methoxymethylester; 1-(nižší-alkanoylamino)nižší-alkylestery například acetaminomethylester; benzylestery; kyanomethylestery; a (2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methylestery.

Způsob přípravy derivátu 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidinu obecného vzorce I spočívá podle vynálezu v tom, že se
a) nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam s kterýmikoliv fenolickými chráněnými hydroxylovými skupinami a X znamená uvolňovanou skupinu, s guanidinem a uvolní se chránicí skupina, nebo

b) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^3 arylovou nebo N-heteroarylovou skupinu, se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce III



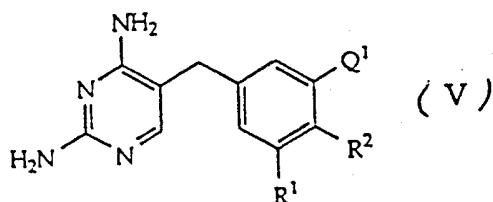
se sloučeninou obecného vzorce IV

$R^{36}Z$

(IV)

kde R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, a kde znamená R^{36} arylovou nebo N-heteroarylovou skupinu s kterýmikoliv fenolickými chráněnými hydroxylovými skupinami, jeden ze symbolů Y^1 a Z znamená uvolňovou skupinu a druhý skupinu, která se eliminuje současně s uvolňovou skupinou, a chránicí skupiny se odštěpí, nebo

c) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^3 skupinu $-Q-R^{30}$, kde znamená Q vinylenovou nebo ethinylenovou skupinu, se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce V



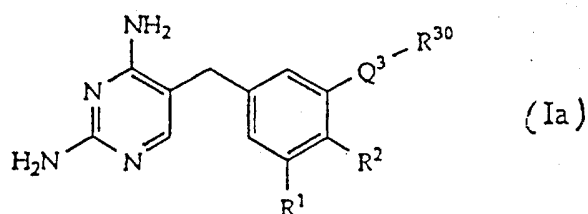
se sloučeninou obecného vzorce VI

R^3OQ^2

(VI)

kde R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam s kterýmikoliv fenolickými chráněnými hydroxylovými skupinami, jeden ze symbolů Q^1 a Q^2 znamená eliminovanou skupinu a druhý skupinu vinylovou nebo ethinylovou, a chránicí skupiny se odštěpí, nebo

d) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^3 skupinu $-Q-R^3$, kde znamená Q ethylenovou nebo vinylenovou skupinu se vhodně redukuje sloučenina obecného vzorce Ia



kde R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam a Q^3 znamená vinylenovou nebo ethinylenovou skupinu, nebo

e) se zmýdelňuje nebo se hydrolyzuje esterová skupina kyseliny karboxylové, přítomná v R^3 , na sloučeninu obecného vzorce I, nebo

f) se převádí skupina karboxylové kyseliny, přítomná v R^3 , na sloučeninu obecného vzorce I na snadno hydrolyzovatelnou esterovou skupinu, nebo

g) se převádí sloučenina obecného vzorce i na farmaceuticky vhodnou sůl.

Cyklizace výchozích sloučenin obecného vzorce II s guanidinem podle varianty způsobu podle vynálezu (a) se s výhodou provádí v inertním organickém rozpouštědle, s výhodou v nižším alkanolu, například v ethanolu nebo v dimethylsulfoxidu, v tetrahydrofuranu nebo v dioxanu, při teplotě přibližně 50 až

100 °C. Guanidin se s výhodou používá v podobě soli, například v podobě hydrochloridu, přičemž se pak reakce provádí s výhodou v přítomnosti zásady, například terc.-butylátu draselného.

Při reakci sloučeniny obecného vzorce III a IV podle varianty způsobu podle vynálezu (b) se míní eliminací uvolňování skupin Y a popřípadě Z, které navzájem reagují a obě se "eliminují" s vytvořením eliminačního vedlejšího produktu. Pracovníků v oboru je zřejmé, že k tomuto účelu se mohou použít různé způsoby. Toliko příkladně se uvádějí:

Y znamená atom bromu, jodu, methylsulfonyloxyskupinu, tri-fluormethylsulfonyloxyskupinu, fenylsulfonyloxyskupinu, p-tosylsulfonyloxyskupinu,

Z znamená skupinu $(OH)_2B-$.

Reakce s (N-hetero)arylboritou kyselinou obecného vzorce IV, známá také jako "kopulace Suzuki" se s výhodou provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran a dioxan, při teplotě přibližně 20 °C až při teplotě varu reakční směsi. S výhodou se přidává zásada, jako je například uhličitán alkalického kovu, například uhličitán draselný, a jako katalyzátor se s výhodou přidává palladiový komplex například tetrakstrifenylofosfinpalladium.

(N-Hetero)arylkovová sloučenina, kde znamená Z -Sn(nižšíalkyl)₃, například -Sn(CH₃)₃ nebo -Sn(n-butyl)₃ ("Stillova reakce"); -MgHal ("Grignardova kopulace"); nebo ZnHal a Hal atom bromu nebo jodu, se může používat při shora uvedené reakci jakožto reakční složka obecného vzorce IV. Při této reakci se nepoužívá žádné zásady, jakkoliv se s výhodou používá shora uvedeného katalyzátoru. Může být také výhodné přidávat inertní sůl, zvláště lithiumchlorid.

Shora uvedená reakce se také může provádět se vzájemnou zá-

měnou substituentu Y a Z, například Y znamená skupinu $-\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{MgHal}$ nebo ZnHal a Z atom bromu, jodu, methylsulfonyloxyskupinu, trifluormethylsulfonyloxyskupinu, fenylsulfonyloxyskupinu nebo p-tosylsulfonyloxyskupinu. Reakční podmínky jsou v podstatě stejné.

Tak zvaná "Heckova reakce" se provádí pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^3 skupinu $-\text{Q}-\text{R}^{30}$ a Q vinylenovou nebo ethylenovou skupinu, například reakcí výchozí sloučeniny obecného vzorce V, kde znamená Q^1 atom bromu, jodu, methylsulfonyloxyskupinu, trifluormethylsulfonyloxyskupinu, fenylsulfonyloxyskupinu nebo p-tosylsulfonyloxyskupinu, se sloučeninou obecného vzorce VI, kde znamená Q^2 vinylovou nebo ethylenovou skupinu. S výhodou se používá inertního organického rozpouštědla, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, nebo dimethylformamid. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti zásady, jako je například uhličitán alkalického kovu, jako uhličitán draselný, nebo v přítomnosti terciárního aminu například tri-(nižšího-alkyl)aminu jako triethylaminu nebo tri-n-butylaminu a v přítomnosti katalyzátoru jako je s výhodou palladiový komplex například acetát palladnatý, tetrakis(trifenylfosfin)palladium nebo jodid měďný a trifenylfosfin, popřípadě za přísady katalyzátoru přenosu fází, jako je tetraalkylamoniová sůl, například tetramethylamoniumchlorid. "Heckova reakce" se s výhodou provádí při teplotě přibližně 40 °C až při teplotě varu reakční směsi.

"Heckova reakce" se také může provádět za vzájemné výměny skupin symbolu Q^1 a Q^2 reakcí výchozí sloučeniny obecného vzorce V, kde znamená Q^1 vinylovou nebo ethylenovou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce VI, kde znamená Q^2 například atom bromu, jodu, methylsulfonyloxyskupinu, trifluormethylsulfonyloxyskupinu, fenylsulfonyloxyskupinu nebo p-tosylsulfonyloxyskupinu. Reakční podmínky jsou v podstatě stejné.

Podle varianty d) způsobu podle vynálezu se nenasycená

skupina Q^3 ve sloučenině obecného vzorce V dále nasycuje. Zvláště se skupina vinylenová ve významu symbolu Q^3 převádí na ethylenovou nebo ethinylenová se převádí na vinylenovou nebo ethylenovou skupinu. Tato redukce se provádí například katalytickou hydrogenací s paladiem na uhlí (například 5 až 10%) při teplotě přibližně 20 až přibližně 60 °C v nižším alkanolu například v methanolu. Pro kompletní hydrogenaci (Q znamená ethylenovou skupinu) se s výhodou používá většího množství palladia na uhlí (přibližně 10 až 15 %) a hydrogenace se provádí v organické karboxylové kyselině, například v kyselině octové v nepolárním organickém rozpouštědla, například v dimethylformamidu nebo v dimethylsulfoxidu.

Skupina esteru karboxylové kyseliny, obsažená v R^3 ve sloučenině obecného vzorce I, se zmýdelňuje nebo hydrolyzuje při variantě e) způsobu podle vynálezu. To přichází v úvahu zvláště tehdy, kdy je chinolinová skupina substituována esterifikovanou karboxylovou skupinou v poloze 3, například odpovídající esterifikovaná skupina na karboxyskupině v případě shora uvedené skupiny (a) nebo v případě shora uvedené skupiny (b). Zmýdelnění podle vynálezu se provádí v alkoholovém roztoku alkalií, například hydroxidem alkalického kovu (hydroxidem draselným, lithným nebo sodným) nebo uhličitánem alkalického kovu (například uhličitánem draselným nebo sodným). Hydrolýza se provádí v kyselém prostředí zpracováním minerální kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou ve vodném nebo ve vodně alkoholovém roztoku. Teplota, při které se zmýdelnění nebo hydrolýza provádějí, je od teploty místnosti po teplotu varu reakční směsi.

Fenolické hydroxylové skupiny se s výhodou chrání v předproduktovém stavu, s výhodou sililylovými skupinami, například skupinou trimethylsilylovou nebo terc.-butyldimethylsilylovou skupinou. Tyto skupiny se s výhodou zavádějí zpracováním odpovídajícím silylchloridem. Odštěpení se může provádět působením

fluoridu, s výhodou fluoridu alkalického kovu, nebo tetrabutylamoniumfluoridu, v organickém rozpouštědle, například v dimethylformamidu nebo v acetonitrilu, při teplotě přibližně 0 až přibližně 50 °C.

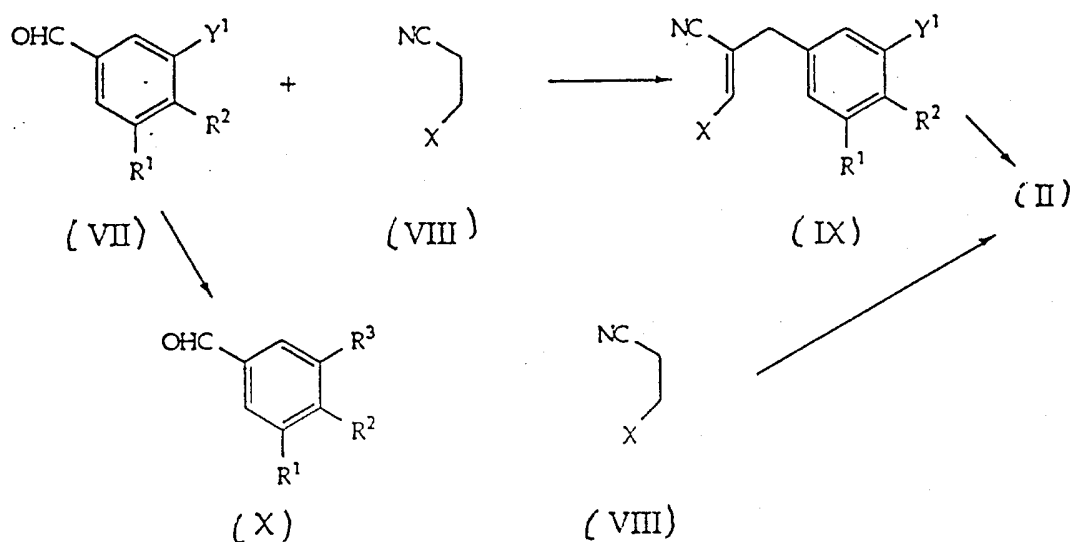
Fenolické hydroxylové skupiny se také mohou chránit nižšími alkanoylovými skupinami, například acetylovou skupinou. Takové skupiny se zavádějí například zpracováním nižším alkanoylhalogenidem nebo anhydridem, například chloridem v přítomnosti zásady, například hydroxidu sodného, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) nebo diisopropylethylaminu. Odštěpení ochránící skupiny se provádí za mírně alkalických podmínek (hodnota pH přibližně 7 až 8) například hydroxidem nebo uhličitánem sodným při teplotě přibližně 0 až přibližně 50 °C.

Pro přípravu snadno hydrolyzovatelných esterů karboxylových kyselin obecného vzorce I podle varianty způsobu podle vynálezu f) se nechává reagovat karboxylová kyselina s výhodou s odpovídajícím halogenidem, s výhodou s jodidem, který obsahuje esterovou skupinu. Reakce se může urychlit zásadou, například hydroxidem alkalického kovu, hydrogenuhličitánem alkalického kovu nebo uhličitánem nebo organickým aminem, například triethylaminem, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enem (DBU) nebo tetramethylguanidinem. Reakce se s výhodou provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako je například dimethylacetamid, triamid hexamethylfosforečné kyseliny, dimethylsulfoxid nebo s výhodou dimethylformamid, při teplotě s výhodou 0 až 40 °C.

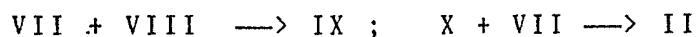
Příprava solí sloučenin obecného vzorce I podle varianty (g) způsobu podle vynálezu se provádí o sobě známým způsobem, například reakcí karboxylové kyseliny obecného vzorce I s ekvivalentním množstvím žádané zásady, zpravidla v rozpouštědle, jako je například voda nebo jako je organické rozpouštědlo například ethanol, methanol nebo aceton. Adiční soli s kyseli-

nou se připravují obdobně přidáním organické nebo anorganické kyseliny. Teplota, při které se příprava soli provádí, nemá rozhodujícího významu. Obecně se reakce provádí při teplotě místnosti, často však při teplotě nižší nebo vyšší než je teplota místnosti, například při teplotě 0 až 50 °C.

Výchozí látka obecného vzorce II se může připravovat podle následujícího reakčního schéma:



Jednotlivé symboly ve shora uvedeném schéma mají shora uvedený význam, přičemž Y^1 znamená uvolňovanou skupinu, například atom bromu, jodu, methylsulfonyloxyskupinu, trifluormethylsulfonyloxyskupinu, fenylsulfonyloxyskupinu nebo p-tosylsulfonyloxyskupinu.



Tato kondenzace se s výhodou provádí v inertním organickém rozpouštědle, například v dioxanu nebo s výhodou v dimethylsulfoxidu, při teplotě přibližně 20 až přibližně 100 °C v přítomnosti silné zásady, například terc.-butylátu draselné-

ho nebo hydridu sodného.

VII $\longrightarrow$ X ; IX $\longrightarrow$ II

Tato arylová kopulace se provádí stejným způsobem jako shora popsáno pro variantu způsobu podle vynálezu (b). Popřípadě se kopulace VII $\longrightarrow$ X může provádět za acetalizace aldehydové skupiny. Aldehyd VII se tím s výhodou acetalizuje v inertním rozpouštědle, jako je například benzen nebo toluen, v přítomnosti nadbytku alkoholu, například ethanolu, ethylenglykolu nebo 2,2-dimethylpropandiolu a kyselého katalyzátoru, například kyseliny sírové nebo kyseliny p-toluensulfonové při teplotě 80 až 120 °C za oddělování vody. Po zavedení skupiny R³ žadáním způsobem se acetalová skupina převádí na aldehydovou skupinu s výhodou zpracováním vodnou, zředěnou minerální kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, v přítomnosti organického rozpouštědla, například dioxanu nebo ethanolu, při teplotě přibližně 0 až přibližně 100 °C.

Výchozí látky obecného vzorce III, kde znamená Y uvolňovanou skupinu, jsou o sobě známé sloučeniny (Y = atom bromu, americký patentový spis číslo 3 878252; Y = atom jodu, Arzneimittelforschung, 32(7), str. 711 až 714, 1982; Y = substituovaná sulfonyloxyskupina: z odpovídající 3-hydroxysloučeniny obecného vzorce III- Arch. Pharm. Chem., Sci. Ed. 1983, 11, 1 až 6 a sulfonová kyselina) nebo se mohou připravit obdobným způsobem jako známé sloučeniny. Výchozí látky obecného vzorce V se připravují obdobným způsobem jako je shora popsána "Heckova reakce" při variantě způsobu podle vynálezu (b), přičemž se monochráněný acetylen nebo ethylen, s výhodou ethynyltrimethylsilan nebo vinyltrimethylsilan podrobuje Heckově reakci a chránicí skupina se z reakčního produktu následně odštěpí. Trimethylsilylová skupina se odštěpuje například alkalickým fluoridem v organickém rozpouštědle, jako je například dimethylformamid, při teplotě místnosti. Popřípadě se může použít

Produkt podle příkladu číslo	S.aureus ATCC 25923	S. aureus 157/4696	P. carinii
4h	0,0022	1,3000	1,6000
5b	0,0040	2,2000	2,3000
5c	0,0009	0,4200	0,4800
5h	0,0013	0,5000	1,0000
9a	0,0009	0,0500	0,0190
9b	0,0002	0,1100	0,0380
9c	0,0019	0,2100	0,2000
10b	0,0220	0,7500	4,0000
12g	0,0050	0,1300	0,9000
15a	0,0150	0,7000	8,0000
16c	0,0012	0,0024	0,0360
16e	0,0029	0,0800	3,4000
16f	0,0015	0,0065	0,2800
16j	0,0009	0,0240	5,0000
16p	0,0012	0,0013	0,14
16ac	0,0009	0,0016	0,1900
Trimethoprim	0,0340	16,0000	43,0000

Produkty podle vynálezu se mohou používat jakožto léčiva například ve formě farmaceutických prostředků pro enterální nebo parenterální podání. Produkty podle vynálezu se mohou podávat například perorálně například v podobě tablet, povlečených tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo supenzí, rektálně například v podobě čípků nebo parenterálně například v podobě vstřikovatelných roztoků.

Farmaceutické prostředky se vyrábějí o sobě známými způ-

tetrabutylamoniumfluorid v acetonitrilu. Reakce se provádí s výhodou při teplotě přibližně 0 až přibližně 50 °C.

Jak shora uvedeno sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli mají hodnotné antibakteriální vlastnosti. Jsou účinné proti velkému množství pathogenních mikroorganismů, jako je například *Staphylococcus aureus*, *Pneumocystis carinii* tím, že inhibuje bakteriální dihydrofolátreduktáza (DHFR).

Inhibice enzymu se provádí jako opatření k antibakteriální aktivitě. Antibakteriální aktivita se stanovuje způsobem, který popsal Baccanari a Joyner (Biochemistry 20, str. 1710, 1981) a také P.G.Hartman a kol. (FEB 242, str. 157 až 160, 1988).

Hodnoty IC₅₀ (koncentrace, které inhibuje enzym 50 %) se stanovuje graficky.

V následující tabulce se uvádějí inhibiční koncentrace stanovené při shora uvedené zkoušce pro reprezentativní členy třídy sloučenin obecného vzorce I. Hodnoty IC₅₀ (μM) se stanovují se zřetelem na čištěný DHFR referenční kmen *S. aureus* ATCC 35923 a se zřetelem na čištěný DHFR multiresistentního kmene kmene *S. aureus* ATCC 157/4696. Ve třetím sloupci se uvádějí hodnoty IC₅₀ (μM) čištěného DHFR oportunistického patogenu *P. carinii*. Inhibiční konstanty trimethoprimu jsou uvedeny pro srovnání.

soby pracovníkům v oboru za uvádění sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I popřípadě s jinými terapeuticky hodnotnými látkami do galenické podávací formy spolu se vhodnými, netoxickými, inertními, terapeuticky kompatibilními pevnými nebo kapalnými nosiči a popřípadě s běžnými farmaceutickými pomocnými činidly.

Jakožto nosiče jsou vhodné nejen anorganické ale také organické látky. Jakožto příklady nosičů pro výrobu tablet, povlečených tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí se uvádějí laktóza, kukuřičný škrob a jeho deriváty, mastek, kyselina stearová nebo její soli. Vhodnými nosiči pro měkké želatinové kapsle jsou například rostlinné oleje, vosky, tuky a polopevné nebo kapalné polyoly (v závislosti na povaze účinné látky se však v případě želatinových kapslí nemusí používat žádných nosičů). Vhodnými nosiči pro výrobu roztoků a sirupů jsou například voda, polyoly, sacharóza, invertní cukr a glukóza. Vhodnými nosiči pro vstřikovatelné roztoky jsou například voda, alkoholy, polyoly, glycerol a rostlinné oleje. Jakožto vhodné nosiče pro čípky se příkladně uvádějí přírodní a ztužené oleje, vosky, tuky a polopené a kapalné polyoly.

Jakožto farmaceutická pomocná činidla se příkladně uvádějí konzervační činidla, solubilizéry, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, chuťvé přísady, soli pro úpravu osmotického tlaku, pufry, povlékací činidla a antioxidanty.

Pro parenterální podávání sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I popřípadě jejich solí se s výhodou připravují lyofilizáty nebo suché prášky pro ředění běžnými nosiči, jako jsou voda nebo isotonická solanka.

Jak shora uvedeno, mají sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli antibakteriální působení. Inhibují bakteriální dihydrofolátreduktázu a potenciují antibakteriální působení

sulfonamidů, například sulfisoxazolu, sulfadimethoxinu, sulfamethoxazolu, 4-sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidinu, 2-sulfanilamido-4,5-dimethylpyrimidinu nebo sulfachinoxalinu, sulfadiazinu, sulfamonomethoxinu, 2-sulfanilamido-4,5-dimethylisoxazolu a jiných inhibitorů enzymů, které jsou zahrnuty v biosyntéze kyseliny folové, jako jsou například pteridinové deriváty.

Orální, rektální a parenterální podání přichází v úvahu při ošetřování hostitele, zvláště teplokrevného hostitele, například v lidské medicíně sloučenina obecného vzorce I nebo její kombinace se sulfonamidy. Denní dávka sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu je přibližně 0,2 až přibližně 2 g v případě dospělých jedinců. Při podávání v kombinaci s antibakteriálními sulfonamidy hmotnostní poměr sloučeniny obecného vzorce I k sulfonamidu je například 1 : 40 až 1 : 1, s výhodou 1 : 10 až 1 : 2. Například tablety mohou obsahovat 80 mg sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu a 400 mg sulfamethoxazolu, tableta pro dítě může obsahovat 20 mg sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu a 100 mg sulfamethoxazolu, sirup (na 5 ml) může obsahovat 40 mg sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu a 200 mg sulfamethoxazolu.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou charakteristické vysokou antibakteriální účinností a výrazným synergickým působením se sulfonamidy a dobrou snášenlivostí.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava arylkovových sloučenin obecného vzorce IV

1a) Roztok 19,6 g brombenzenu ve 250 ml tetrahydrofuranu se zpracovává po kapkách při teplotě -78°C v průběhu 2 hodin 94 ml 1,6M roztoku butyllithia v n-hexanu. Roztok se míchá další 2 hodiny při teplotě -78°C , pak se po kapkách zpracuje za této teploty roztokem 30 g chloridu trimethylcínového ve 100 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá při teplotě místnosti další 3 hodiny a pak se vlije na led. Po extrakci diethyletherem se organická fáze vysuší síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému n-hexan/ethylacetát 98:2. Izoluje se 2,95 g (10 % teorie) trimethylfenylstanátu v podobě bezbarvého oleje. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 227 (M^+ 100 %), 197 (32 %).

1b) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá z 1-brom-4-fluorbenzenu trimethyl-4-fluorfenylstanát v podobě bezbarvého oleje. Výtěžek: 42 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 245 (M^+ -methyl, 100 %), 215 (28 %), 169 (42 %).

1c) Podle knihy J. Heterocycl. Chem. 27, str.1841 (1990) se získá ze 4-chlor-2,6-dimethylpyridinu a trimethylstanátu sodného tri-methyl-4-(2,6-dimethylpyridinyl)stanát v podobě bezbarvé kapaliny. Výtěžek: 53 % teorie. Teplota varu 105 až $107^{\circ}/1700$ Pa. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 269 (M^+ , 8 %), 256 (100 %), 252 (M^+ -methyl, 45 %).

1d) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá z 5-brompyrimidinu trimethyl-5-pyrimidinylstanát v podobě žlutavého oleje. Výtěžek: 10 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného

při m/e: 229 (M+ -methyl, 100 %), 199 (20 %).

1e) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá z 3-brompyridinu trimethyl-3-pyridinylstanát v podobě žlutavého oleje. Výtěžek: 18 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 228 (M+ -methyl, 100 %), 149 (66 %), 106 (86 %), 93 (40 %), 92 (40 %).

1f) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá ze 4-brom-(dimethyl-t-butylsilyloxy)benzenu trimethyl-4-(dimethyl-t-butylsilyloxy)fenylstanát v podobě bezbarvého oleje. Výtěžek: 97 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 356 (M+ -methyl, 100 %), 341 (26 %), 207 (43 %).

1g) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá ze 4-brompyridinu trimethyl-4-pyridinylstanát v podobě žlutavého oleje. Výtěžek: 33 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 228 (M+ -methyl, 100 %), 198 (36 %), 135 (26 %), 51 (48 %).

1h) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá ze 3-brom-(dimethyl-t-butylsilyloxy)benzenu trimethyl-3-(dimethyl-t-butylsilyloxy)fenylstanát v podobě žlutavého oleje. Výtěžek: 77 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 357 (M+ -methyl, 100 %), 165 (34 %), 135 (20 %).

1i) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá ze 4-brom-n-butoxybenzenu trimethyl-4-n-butoxyfenylstanát v podobě žlutavého oleje. Výtěžek: 32 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 299 (M+ -methyl, 100 %), 107 (22 %).

1j) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá ze 4-brom-(1-pentenyl)benzenu trimethyl-4-(1-pentenyl)fenylstanát v podobě žlutavého oleje. Výtěžek: 47 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 295 (M+ -methyl, 100 %), 265 (24 %), 263 (22 %).

1k) V 25 ml dioxanu se rozpustí 1,0 g methyl-4-jodbenzoátu, 1,18 ml hexamethyldistanátu a 44 mg tetrakis-trifenylofosfinpalladia a udržuje se 2 hodiny na teplotě zpětného toku. Směs se nalije do nasvyceného roztoku chloridu sodného a extrahuje se diethyletherem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a po zkoncentrování se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému n-hexan/ethylacetát 95:5. Izoluje se 1,04 g (92 % teorie) trimethyl-4-methoxykarbonylfenylstanátu v podobě bezbarvého oleje. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 285 (M^+ -methyl, 100 %), 255 (30 %), 253 (26 %).

1l) Obdobně jako podle příkladu 1k) se získá ze 3-jodbenzoátu trimethyl-3-methoxykarbonylfenylstanát v podobě bezbarvého oleje. Výtěžek : 41 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 285 (M^+ -methyl, 28 %), 183 (14 %).

1m) Obdobně jako podle příkladu 1k) se získá ze 4-brombifenylu trimethyl-4-bifenylylstanát v podobě zažloutlého oleje. Výtěžek: 64 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 303 (M^+ -methyl, 100%), 299 (46%), 152 (30%).

1n) Obdobně jako podle příkladu 1k) se získá ze 4-jodtrifluormethylbenzenu trimethyl-4-trifluormethylfenylstanát v podobě zažloutlého oleje. Výtěžek: 51 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 295 (M^+ -methyl, 100 %), 107 (48 %).

1o) Obdobně jako podle příkladu 1k) se získá ze 5-(5-jod-3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diaminu 5-(3,4-dimethoxy-5-trimethylstanylbenzyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 26 % teorie. Teplota tání 203°C.

1p) Při teplotě 100 °C se udržuje po dobu 20 hodin 1,0 g ethyl-7-jod-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylátu, 1,68 ml hexa-n-butyldistanátu a 34 mg tetrakis-trifenylofosfinpalladia

ve 3 ml dimethylformamidu a 10 ml triethylaminu. Směs se koncentruje ve vysokém vakuu. Zbytek se trituruje s 10 ml systému ethylacetát/n-hexan 1:1, odfiltruje se od nerozpustného materiálu a podrobí se chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/n-hexan 1:1. Izoluje se 1,13 g (78 % teorie) ethyl 7-(tri-n-butylstanýl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylátu v podobě zažloutlého oleje. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 544 (M+, 3 %), 478 (92 %), 422 (46 %), 366 (100 %).

1q) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá ze 3,4-dimethoxybrombenzenu trimethyl-3,4-trimethoxyfenylstanát v podobě bezbarvého oleje. Výtěžek: 23 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 287 (M+ -CH₃, 100 %), 285 (78 %), 257 (38 %).

Příklad 2

Příprava sloučenin obecného vzorce I (kopulace způsobem "Stille")

2a) Při teplotě zpětného toku se udržuje po dobu 4 hodin v prostředí argonu 138 mg 5-(3-brom-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diaminu, 98 mg trimethylfenylstanátu (příklad 1a), 51 mg chloridu lithného, 25 mg tetrakis-trifenylofosfinpalladia a krystal 2,6-di-t-butyl-p-krezolu v 10 ml dioxanu. Zažloutlá reakční směs se nalije do přibližně 10% vodného amoniaku a extrahuje se třikrát methylenchloridem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a podrobí se chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 9:1. Izoluje se 62 mg (46 % teorie) 5-(5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu v podobě zažloutlé pevné látky. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 336 (M+, 100 %), 321 (28 %), 305 (54 %), 123 (36 %).

2b) Obdobně jako podle příkladu 2a) se získá s trimethyl-4-

fluorfenylstanátem (příklad 1b) 5-(4'-fluor-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 19 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e : 354 (M^+ , 100 %), 339 (34 %), 323 (44 %), 123 (34 %).

2c) Obdobně jako podle příkladu 2a) se získá s trimethyl-4-(2,6-dimethylpyridinyl)stanátem (příklad 1c) 5-(3,4-dimethoxy-5-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)benzyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 30 % teorie. Teplota tání: 176 °C.

2d) Obdobně jako podle příkladu 2a) se získá s trimethyl-5-pyrimidinylstanátem (příklad 1d) 5-(3,4-dimethoxy-5-(5-pyrimidinyl)benzyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 74 % teorie. Teplota tání: 240 °C (za rozkladu).

2e) Obdobně jako podle příkladu 2a) se získá s trimethyl-3-pyridinylstanátem (příklad 1e) 5-(3,4-dimethoxy-5-(3-pyridinyl)benzyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 33 % teorie. Teplota tání: 89 °C (za rozkladu).

2f) Obdobně jako podle příkladu 2a) se získá s trimethyl-4-dimethyl-t-butylsilyloxy)fenylstanátem (příklad 1f) 5-(4'-t-butylldimethylsilyloxy-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 42 % teorie. Teplota tání: 173 °C.

2g) Obdobně jako podle příkladu 2a) se získá s trimethyl-4-pyridinylstanátem (příklad 1g) 5-(3,4-dimethoxy-5-(4-pyridinyl)benzylpyrimidin)-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 56 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e : 337 (M^+ , 100 %), 322 (72 %), 306 (62 %), 123 (54 %).

2h) Obdobně jako podle příkladu 2a) se získá s trimethyl-3-dimethyl-t-butylsilyloxy)fenylstanátem (příklad 1h) 5-(3'-t-butylldimethylsilyloxy-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 70 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 466 (M+, 50 %), 409 (100 %), 123 (24 %).

2i) Obdobně jako podle příkladu 2a) se získá s trimethyl-4-methoxykarbonylfenylstanátem (příklad 1k), 5-(4'-methoxykarbonyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 49 % teorie. Teplota tání 133 °C

2k) Obdobně jako podle příkladu 2a) se získá s trimethyl-3-methoxykarbonylfenylstanátem (příklad 1l) 5-(3'-methoxykarbonyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 40 % teorie. Teplota tání 83 °C.

2l) Obdobně jako podle příkladu 2a) se získá s trimethyl-4-bifenylylstanátem (příklad 1m) 5-(4'-fenyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 22 % teorie. Teplota tání 188 °C.

2m) Obdobně jako podle příkladu 2a) se získá s trimethyl-4-trifluormethylfenylstanátem (příklad 1n) 5-(4'-trifluormethyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 35 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 404 (M+, 100 %), 389 (42 %), 373 (44 %), 123 (28 %).

2n) V 50 ml dioxanu se rozpustí 0,89 g 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)pyrimidin-2,4-diminu a trimethyl-4-n-butoxyfenylstanát (příklad 1i), zpracuje se 0,36 g chloridu lithného a 0,18 g tetrakis-trifenylofosfinpalladia a udržuje se 14 hodin na teplotě zpětného toku v prostředí argonu. Směs se vlije do le-

dové vody, extrahuje se methylenchloridem a vysuší se síranem hořečnatým. Po odpaření se zbytek podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 9:1. Izoluje se 23 mg (4 % teorie) 5-(4'-butyloxy-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu v podobě bezbarvé pevné látky. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 408 (M⁺, 100 %), 377 (24 %), 321 (22 %), 123 (38 %).

2o) Obdobně jako podle příkladu 2n) se získá s trimethyl-4-(1-pentenyl)fenylstanátem (příklad 1j) 5-(4'-pentenyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 19 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e: 404 (M⁺, 100 %), 389 (34 %), 373 (36 %), 123 (40 %).

2p) V 50 ml dioxanu se rozpustí 1,0 g 5-(3,4-dimethoxy-5-trimethylstanylbenzyl)pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 1o) a 0,472 g 4-brombenzamidu, zpracuje se 0,3 g chloridu lithného a 0,15 g tetrakis-trifenylofosfinpalladia a udržuje se 14 hodin na teplotě zpětného toku v prostředí argonu. Směs se vlije do ledové vody, extrahuje se methylenchloridem a vysuší se síranem hořečnatým. Po zkoncentrování se zbytek podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 2:1. Izoluje se 64 mg (7%) 5-(4'-karbamoyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 199 °C (za rozkladu).

2q) Obdobně jako podle příkladu 2p) se získá s 4-(4-bromfenylsulfonyl)anilinem 5-(4'-(4-aminobenzensulfonyl)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 4 % teorie. Hmotové spektrum: (FAB): vrcholy: kromě jiného při m/e: 492 (M⁺ + H, 100 %).

2r) Obdobně jako podle příkladu 2p) se získá se 4-brom-t-butylbenzenem 5-(4'-t-butyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)-

pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 9 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při m/e : 392 ($M+ 100$ %), 377 (64 %), 361 (42%), 123 (32 %).

2s) Obdobně jako podle příkladu 2p) se získá s 4-brombenzen-sulfonamidem 5-(4'-sulfamoyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 12 % teorie. Teplota tání 207 °C.

2t) Při teplotě zpětného toku se udržuje 30 hodin v prostředí argonu 216 mg 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)pyrimidin-2,4-diaminu, 300 mg 7-(tri-n-butylstanyl)-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylátu (příklad 1p) a 40 mg bis-trifenyl-fosfinpalladiumdichloridu v 5 ml dimethylformamidu. Žlutá reakční směs se vlije do 50 ml ledové vody a extrahuje se třikrát 50 ml methylenchloridu. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým. Po zkoncentrování se zbytek podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 4:1. Izoluje se 88 mg (31 % teorie) ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyridin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylátu v podobě zažloutlé pevné látky. Teplota tání 139 °C (za rozkladu).

2u) Obdobně jako podle příkladu 2t) se získá z 5-(3-jod-4-methoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diaminu [Eur. J. Med. Chem.(Chim. Ther.) 1982, 17, str. 497] a ethyl 7-(tri-n-butylstanyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylátu (příklad 1p) ethyl-7-[5-(3-diaminopyridin-5-ylmethyl)-2-methoxyfenyl]-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 23 % teorie. Teplota tání 157 °C (za rozkladu).

2v) Obdobně jako podle příkladu 2a) se získá z trimethyl-(3,4-dimethoxyfenyl)stanátu (příklad 1q) 5-(3',4',5,6-tetramethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 35 % teorie. Teplota tání 208 až 210 °C.

Příklad 3

Příprava arylboritých kyselin obecného vzorce IV

3a) Ze 16,8 g 4-brom-N,N-dimethylanilinu a 2,04 g hořčíku ve 150 ml tetrahydrofuranu se připraví roztok odpovídající Grignardovu složení. Ten se pak pomalu po kapkách přidává za míchání při teplotě -60°C do roztoku 9,4 ml trimethylborátu v 50 ml tetrahydrofuranu v prostředí argonu. Pak se směs míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se vlije do ledové vody, zředěnou kyselinou sírovou se nastaví na hodnotu pH 3 až 4 a extrahuje se diethyletherem. Extrakt se vysuší, odpaří se a zbytek se překrystaluje z vody. Získá se 5,6 g (40 % teorie) kyseliny 4-dimethylaminofenylborité. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiného při m/e: 164 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 100 %).

3b) Obdobně jako podle příkladu 3a) se získá ze 4-brom-N,N-diethylanilinu kyselina 4-diethylanilinofenylboritá. Výtěžek: 14 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiného při m/e: 193 (M^+ 28 %), 178 (100 %), 106 (22 %).

3c) Ve 20 ml vody se suspenduje 1,86 g hemisulfátu kyseliny 3-aminofenylborité a zpracuje se 5 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Čirá zažloutlá kapalina se za chlazení ledem zpracuje po kapkách roztokem monoethylmalonylchloridu v 7 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá při teplotě místnosti dalších 15 minut a sraženina se odfiltruje za odsávání. Překrystaluje z 50 ml vody. Izoluje se 1,12 g (45%) kyseliny 3-(2-ethoxykarbonylacetamino)fenylborité. Teplota tání 247°C .

3d) Obdobně jako podle příkladu 3c) se získá se 4-nitrobenzensulfochloridem kyselina 3-(4-nitrobenzensulfonamino)fenylboritá. Výtěžek: 77 % teorie. Teplota tání 135 až 145°C (za rozkladu).

3e) Obdobně jako podle příkladu 3c) se získá se 2-furoylchlo-

ridem kyselina 3-((furan-2-karbonyl)aminofenylboritá. Výtěžek: 94 % teorie. Teplota tání 320 °C.

3f) Obdobně jako podle příkladu 3c) se získá s monomethylglutarylchloridem kyselina 3-(4-methoxykarbonyl-n-butyrylamino)-fenylboritá. Výtěžek: 83 % teorie. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy, kromě jiných při m/e: 264 (M+ -H, 100 %), 232 (65 %), 188 (20 %).

3g) Obdobně jako podle příkladu 3c) se získá s monomethyltereftaloylchloridem kyselina 3-(((4'-methoxykarbonyl)benzoyl)-amino)fenylboritá. Výtěžek: 85 % teorie. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy, kromě jiných při 298 (M+ -H, 100 %), 254 (25 %).

3h) Obdobně jako podle příkladu 3a) se získá s 2-brom-6-(t-butyldimethylsilyloxy)naftalenem kyselina 6-(t-butyldimethylsilyloxy)-2-naftylboritá. Výtěžek: 40 % teorie. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy, kromě jiných při 301 (M+ -H, 75 %), 187 (100 %).

3i) Obdobně jako podle příkladu 3c) se získá s O-acetylsalicyloylchloridem kyselina 3-(2-acetoxybenzoylamino)fenylboritá. Výtěžek: 92 % teorie. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy, kromě jiných při 256 (M+ -acetyl, 100 %), 238 (10 %).

3j) Ve 20 ml vody se suspenduje 1,2 g hemisulflátu kyseliny 3-aminofenylborité a zpracuje se 2N roztokem hydroxidu sodného. Čirý roztok se zpracuje 1,67 g methylakrylátu v 15 ml dioxanu. V prostředí argonu se směs udržuje 48 hodin na teplotě zpětného toku. Pak se vlije do ledové vody, extrahuje se ethylacetátem, vysuší se, zkoncentruje a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/cyklohexan 1:1. Izoluje se 500 mg (35 % teorie) ne zcela čisté kyseliny 3-(2-methoxykarbonylethylami-

no)fenylborité v podobě hnědé pryskyřice. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy, kromě jiných při 222 ($M+ -H$), 190 (8 %).

3k) Ve 40 ml ethanolu se suspenduje 1,14 g 2,3-dichlor-1,4-naftochinonu (sic) a 0,93 g hemisulfátu kyseliny 3-aminofenylborité a zpracuje se 0,9 g acetátu sodného. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a pak se udržuje na teplotě 60 °C po dobu 2 hodin. Zbytek se odfiltruje sacím filtrem a promyje se 10 ml ledové vody. Izoluje se 1,38 g (84 % teorie) kyseliny 3-(3-chlor-1,4-dioxo-1,4-dihydronaftalen-2-ylamino)fenylborité v podobě oranžovo-červené pevné látky. Teplota tání > 270 °C. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy, kromě jiných při 326 ($M+ -H$), 282 (28 %), 246 (20 %).

3l) 1,0 g ethyl-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydro-7-(piperzin-1-yl)chinolin-3-karboxylátu (německá zveřejněná přihláška vynálezu číslo 3 525 108, C.A.106 : 176189) a 0,57 g kyseliny 4-(brommethyl)fenylborité (J. Am. Chem. Soc. 80, str. 835, 1958) se zpracuje 1,41 g uhličitanu sodného ve 25 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti, pak se nalije do 150 ml vody a hodnota pH se nastaví 2N kyselinou chlorovodíkovou na 6. Směs se extrahuje dvakrát vždy 100 ml methylenchloridu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje se. Surový produkt se trituje 10 ml etheru, zfiltruje se sacím filtrem a vysuší se. Získá se 961 mg ethyl-1-cyklopropyl-7-[4-(4-dihydroxyborfenylmethyl)piperazin-1-yl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-karboxylátu v podobě žlutavé pevné látky. Teplota tání > 173 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (IPS): vrcholy, kromě jiných při 510,3 ($(M-H)^+$ (100 %).

3m) 900 mg kyseliny 4-formylbenzenborité (Lancaster) se rozpustí v 15 ml dimethylsulfoxidu, zpracuje se 3,05 g methoxykarbonylmethylentrifenylfosforanu a míchá se 30 minut při teplotě místnosti v prostředí argonu. Směs se vlije do ledové vody, okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje

se ethylacetátem. Chromatografie na silikagelu za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/hexan poskytuje 550 mg (44 % teorie) systému 4-(3-methylester kyseliny akrylové)-ferylborité kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Té je použito v příkladu 4r) bez další charakteristiky.

3n) Při teplotě místnosti se přes noc míchá 450 mg kyseliny 4-formylbenzenborité (Lancaster) a 625 mg hydroxylaminhydrochloridu v 15 ml vody. Za odsávání se odfiltruje bezbarvá sraženina a vysuší se ve vysokém vakuu. Izoluje se 490 mg oximu kyseliny 4-formylbenzenborité. Výtěžek: 99 % teorie. Teplota tání 228 až 230 °C.

3o) V prostředí argonu se při teplotě 0 °C zpracuje 3,98 g 5-bromindolu ve 40 ml tetrahydrofuranu se 4 g 20% suspensí hydridu draselného v oleji. Po 15 minutách se směs ochladí na teplotu -78 °C a pomalu se zpracuje 27 ml 1,5M roztoku terc.-butyllithia v pentanu. Po 10 minutách se při teplotě -78 °C přikape roztok 4,5 ml trimethylborátu v 10 ml tetrahydrofuranu. Směs se zahřeje na teplotu místnosti a pak se nalije do 150 ml 1M ledového roztoku kyseliny fosforečné. Směs se extrahuje třikrát etherem. Organické fáze se promyjí 3 krát 15 ml 1M roztoku hydroxidu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Po zkoncentrování se zbytek podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 9:1. Izoluje se 834 mg kyseliny indol-5-borité v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 25 % teorie. Teplota tání 245 °C (za rozkladu).

3p) Ve 30 ml etheru se rozpustí 14 g furfuraldiethylacetalu (H. Scheibler a kol. Ber. 57, str. 1443 (1924)) a roztok se ochladí na teplotu -40 °C. Pak se pomalu přikape 1,6M roztok butyllithia v hexanu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se znovu ochladí na -40 °C. Nyní se přikape roztok 11 ml trimethylborátu v 50 ml etheru. Směs se ohřeje na teplo-

tu místnosti a udržuje se po dobu půl hodiny na teplotě zpětného toku. Směs se vlije do ledové 2N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Organická fáze se promyje třikrát nasyceným roztokem uhličitanu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Po odpaření zbytek vykristaluje z vody. Izoluje se 3,0 g kyseliny fural-(2-formyl)-5-borité v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 26 % teorie. Teplota tání 140 až 142 °C.

3q) 1 g kyseliny fural-(2-formyl)-5-borité (příklad 3p) se rozpustí v 17 ml tetrahydrofuranu a zpracuje se 2,4 g methoxykarbonylmethylentrifenyfosforanu. Oranžová směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, načež se nalije do ledové vody a extrahuje se ethylacetátem. Surový 3-(5-kyselina boritá-furan-2-yl)akrylát, získaný po odpaření, se použije v příkladu 4w) bez dalšího čištění.

3r) 0,5 g kyseliny fural-(2-formyl)-5-borité (příklad 3p) a 0,74 g hydroxylaminhydrochloridu se míchá při teplotě místnosti přes noc za přidání 0,98 g acetátu sodného v 18 ml vody. Směs se částečně zkoncentruje a výsledná sraženina se zfiltruje sacím filtrem a vysuší se. Získá se tak 0,233 g oximu kyseliny fural-(2-formyl)-5-borité v podobě mírně zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 42%. Teplota tání 168 až 171 °C.

3s) Obdobně jako podle příkladu 3p) se získá z 2,2'-bifuranylu (T. Kauffmann, Chem.Ber. 114, str. 3667, 1981)) kyselina 2,2'-bifuranyl-5-boritá v podobě zažloutlého oleje. Výtěžek: 29 % teorie. Použije se jí bez další charakteristiky v příkladu 4aa).

3t) Ve 20 ml tetrahydrofuranu se suspenduje 450 mg 5-(4-bromfenyl)-1H-tetrazolu (J.W. Tilley a kol., J.Med. Chem. 34, str. 1125 (1991)) a suspence se ochladí na teplotu - 78 °C. Za míchání se přikape 3 ml 1,5M roztoku t-butyllithia v pentanu a

směs se míchá 15 minut při teplotě -78°C . Pak se přidá 0,56 g trimethylborátu a směs se pomalu ohřeje na teplotu místnosti. Získá se čirý, bezbarvý roztok, který se zkoncentruje zhruba na polovinu v rotační odparce při teplotě 45°C . Zpracuje se 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a sacím filtrem se odfiltruje oddělený nezreagovaný 5-(4-bromfenyl)-1H-tetrazol. Matečný louh se ponechá v chladničce přes noc a oddělí se směs 3:1 (hmotové spektrum) 5-(4-boritá kyselina-fenyl)-1H-tetrazolu a 5-1H-tetrazolu. Této směsi se použije v příkladu 4ab) bez dalšího čištění.

3u) Při teplotě zpětného toku se udržuje po dobu 2 hodin ve směsi 15 ml pyridinu a 0,5 ml piperidinu, 450 mg kyseliny 4-formylbenzenborité a 1,2 g diethylmalonátu. Směs se vlije do 100 ml 3N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Výsledkem chromatografie na silikagelu za použití jako elučního činidla ethylacetátu je 260 mg zažloutého benzy-lidenmalonátu diethy-2-(4-kyseliny borité). Výtěžek: 30 % teorie. Teplota tání 146 až 148°C .

Příklad 4

Příprava sloučenin obecného vzorce I (kopulace způsobem "Suzuki")

4a) 376 mg 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)pyrimidin-2,4-diaminu a 400 mg kyseliny 4-dimethylaminofenylborité (příklad 3a) se zpracuje 40 ml dioxanu a 2,4 ml 2M roztoku uhličitanu drasel-ného a 24 mg tetrakis-trifenylfosfinpalladia. Směs se udržuje 14 hodin na teplotě zpětného toku. Pak se vlije do ledové vo-dy, extrahuje se methylenchloridem, vysuší se síranem hořečna-tým a podrobí se chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 98:2. Izolu-je se 327 mg (91 % teorie) 5-(4'-dimethylamino-5,6-dimethoxy-bifenyl-3-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diaminu v podobě žlutavé pevné látky. Teplota tání 230°C .

4b) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 4-diethylaminofenylboritou (příklad 3b) se získá 5-(4'-diethylamino-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě žlutavé pevné látky Výtěžek: 39 % teorie. Teplota tání 227 °C.

4c) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou fenyl-1,4-diboritou (J. Chem. Soc. (C) 1970, str. 488) se po chromatografii získají dvě různé sloučeniny:

5-(4'-boritá kyselina-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě žlutavé pevné látky. Výtěžek: 41 % teorie. Teplota tání >270 °C. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy, kromě jiných při 381 (M+ +H), (100 %).

1,4-bis-5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylbenzen v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 28 % teorie. Teplota tání >270 °C. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy, kromě jiných při 595 (M+ +H), (100 %), 336 (75 %).

4d) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 3-aminofenylboritou se získá 5-(3'-amino-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě žlutavé pevné látky Výtěžek: 74 % teorie. Teplota tání 87 až 91 °C.

4e) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 3-(2-ethoxykarbonylacetylaminofenylboritou (příklad 3c) se získá 5-(3'-(2-ethoxykarbonylacetylaminofenyl)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 12 % teorie. Teplota tání >260 °C. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy, kromě jiných při 466 (M+ +H), (100 %).

4f) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 3-(4-nitrobenzensulfonfylamino)fenylboritou (příklad 3d) se získá 5-(3'-(4-nitrobenzensulfonfylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě žlutavé pevné látky. Výtěžek: 73

% teorie. Teplota tání $>260^{\circ}\text{C}$. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy, kromě jiných při 535 ($M+ -H$), (100 %).

4g) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 1-naftylboritou se získá 5-(3,4-dimethoxy-5-naftalen-1-yl-benzyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 97 % teorie. Hmotové spektrum vrcholy, kromě jiných při 386 ($M+ 100$ %), 371 (18 %), 355 (34 %), 123 (44 %).

4h) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 2-naftylboritou se získá 5-(3,4-dimethoxy-5-naftalen-2-ylbenzyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 51 % teorie. Hmotové spektrum vrcholy, kromě jiných při 386 ($M+ 100$ %), 371 (22 %), 355 (32 %), 123 (36 %).

4i) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 3-((furan-2-karbonyl)aminofenylboritou (příklad 3e) se získá 5-(3'-furan-2-karbonylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 53 % teorie. Teplota tání 280°C .

4j) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 3-(4-methoxykarbonyl-n-butyrylamino)fenylboritou (příklad 3f) se získá 5-(3'-(4-methoxykarbonyl-n-butyrylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 59 % teorie. Teplota tání 210°C .

4k) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 3-((4'-methoxykarbonyl)benzoyl)amino)fenylboritou (příklad 3g) se získá 5-(3'-(4-methoxykarbonylbenzoyl)amino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 13 % teorie. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy, kromě jiných při 541 ($M+ -H 100$ %), 353 (40 %), 331 (75 %).

4l) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 6-(t-butyl-dimethylsilyloxy)-2-naftylboritou (příklad 3h) se získá 5-(3,4-

dimethoxy-5-naftalen-6-(t-butyl dimethylsilyloxy)-2-yl bezyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 53 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy, kromě jiných při 516 (M+ 100 %), 459 (66 %).

4m) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 3-(2-acetoxycarboxybenzoylamino)fenylboritou (příklad 3i) se získá N-{5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2'3'-dimethoxybifenyl-3-yl}-2-hydroxybenzamid, který se převede roztokem hydroxidu draselného na odpovídající draselnou sůl (skupina O-acetylová se odštěpí při normálním zpracování). Výtěžek: 21 % teorie. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy, kromě jiných při 472 (M+ +H, 100 %).

4n) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 3-(2-methoxycarboxylethylamino)fenylboritou (příklad 3j) se získá 5-(3'-(2-methoxycarboxylethylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé, ne zcela čisté pevné látky. Sloučeniny je použito v příkladě 5i) bez dalšího čištění.

4o) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 3-(3-chlor-1,4-dioxo-1,4-dihydronaftalen-2-ylamino)fenylboritou (příklad 3k) se získá 2-chlor-3-[5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxybifenyl-3-ylamino][1,4]-naftochinon v podobě oranžové pevné látky. Výtěžek: 41 % teorie. Teplota tání 248 až 252 °C.

4p) Obdobně jako podle příkladu 4a) s ethyl-1-cyklopropyl-7-[4-(4-dihydroxyborfenylmethyl)piperazin-1-yl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolinkarboxylátem (příklad 3l) se získá ethyl-1-cyklopropyl-7-{4-[5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxybifenyl-4-ylmethyl]piperazin-1-yl}-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 81 % teorie. Teplota tání > 145 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): vrcholy, kromě jiných při

726,4 (M+ +H, 6 %), 364,2 (100 %).

4q) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 2-furylboritou (D. Florentin a kol., Bull.Soc.Chim. France 1976, 1999) se získá 5-(3-furan-2-yl-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 83 % teorie. Teplota tání 205 °C.

4r) Obdobně jako podle příkladu 4a) se systémem 4-(3-methyl-ester kyseliny akrylové)fenylboritá kyselina (příklad 3m) se získá methyl-3-[5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxybifenyl-4-yl]akrylát v podobě zažloutlé pevné látky. Ta reaguje v příkladu 5b) bez dalšího čištění.

4s) Obdobně jako podle příkladu 4a) s oximem kyseliny 4-formylbenzenborité (příklad 3n) se získá 5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxybifenyl-4-karbaldehyd v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 23 % teorie. Teplota tání 238 až 239 °C.

4t) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 4-formylbenzenboritou se získá 5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxybifenyl-4-karbaldehyd v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 84 % teorie. Teplota tání 99 °C.

4u) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou indol-5-boritou (příklad 3o) se získá 5-[3-(1H-indol-5-yl)-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diamin v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 93 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy, kromě jiných při m/e: 377 (18 %) 376 (M+, 100 %).

4v) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 2-benzofurylboritou (GLAXO, GB 9102114) se získá 5-(3-benzofuran-2-yl-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 28 % teorie. Teplota tání 94 °C.

4w) Obdobně jako podle příkladu 4a) s methylakrylátem kyseliny 3-(5-furan-2-ylborité) (příklad 3q)), se získá methyl-3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxafenyl]furan-2-ylakrylát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 65 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy, kromě jiných při m/e: 410 (M⁺, 100 %), 363 (40 %), 123 (11 %).

4x) Obdobně jako podle příkladu 4a) s oximem kyseliny furyl-(2-formyl)-5-borité (příklad 3r) se získá 5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]furan-2-karbaldehydoxid v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 32 % teorie. Teplota tání 237 až 240 °C.

4y) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou furyl-(2-formyl)-5-boritou (příklad 3p) se získá 5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]furan-2-karbaldehyd v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 12 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy, kromě jiných při m/e: 354 (M⁺, 100 %).

4z) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 3-furylboritou (D. Florentin a kol., Bull.Soc.Chim. France 1976, 1999) se získá 5-(3-furan-3-yl-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 91 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy, kromě jiných při m/e: 326 (M⁺, 100 %), 311 (30 %), 295 (32 %).

4aa) Obdobně jako podle příkladu 4a) s kyselinou 2,2'-bifuranyl-5-boritou (příklad 3s) se získá 5-(3-[2,2']-bifuranyl-5-yl-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 5 % teorie. Teplota tání 195 °C (za rozkladu).

4ab) Obdobně jako podle příkladu 4a) s nečistým 5-(4-boritá kyselina-fenyl)-1H-tetrazolem (příklad 3t) se získá 5-[5,6-dimethoxy-4'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-3-ylmethyl]pyrimidin-2,4-

diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 8 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy, kromě jiných při m/e: 405 (M+ -H, 100 %), 329 (30 %), 261 (10 %), 206 (35 %).

4ac) Obdobně jako podle příkladu 4a) s malonátem 2-(4-benzylidenu kyseliny borité (příklad 3u) se získá 2-[5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxybifenyl-4-ylmethylen] - malonát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 41 % teorie. Teplota tání 77 až 80 °C.

Příklad 5

Transformace sloučenin obecného vzorce I

5a) V 6 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 267 mg 5-(4'-t-butyl-dimethylsilyloxy-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin)-2,4-diaminu (příklad 2f) a zpracuje se 361 mg tetrabutylamoniumpyridintri-hydrátu. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a pak se zkoncentruje. Zbytek se podrobí chromatografii na MCl-Gel CHP20P (Mitsubishi Corporation) za použití jako elučního činidla systému voda/acetonitril 4:1. Izoluje se 73 mg (36 % teorie) 5-(4'-hydroxy-5,6-dimethoxy-bifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 233 °C.

5b) Odbobně jako podle příkladu 5a) se získá z 5-(3'-t-butyl-dimethylsilyloxy-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin)-2,4-diaminu (příklad 2h) 5-(3'-hydroxy-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin)-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 65 % teorie. Teplota tání 215 °C.

5c) Při teplotě zpětného toku v 15 ml vodné 2N kyseliny chlorovodíkové se udržuje 6 hodin 285 mg 5-(4'-methoxykarbonyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-methylfenyl)pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 2i). Po odpaření roztoku se získá 248 mg (82 % teorie) hydrochloridu 5-(4'-karboxyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)-

pyrimidin-2,4-diaminu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 180 °C.

5d) Ve 3 ml methanolu se rozpustí 100 mg 5-(3'-methoxykarbonyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 2k) a zpracuje se 0,25 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě 50 °C, zkoncentruje se a zbytek vykristaluje z vody. Izoluje se 86 mg (89 % teorie) 5-(3'-karboxyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 203 °C (za rozkladu).

5e) V 15 ml ledové kyseliny octové se rozpustí 322 mg 5-(3'-(4-nitrobenzensulfonylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 4f)) a zpracuje se po dávkách 650 mg železného prášku. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Pak se nalije do ledové vody, alkalizuje se roztokem hydroxidu sodného a zfiltruje se. Zbytek a vodná fáze se promyje ethylacetátem. Spojené organické fáze se vysuší, odpaří se a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol/koncentrovaný amoniak 90:10:1. Izoluje se 230 mg (76 % teorie) 5-(3'-(4-aminobenzensulfonylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu v podobě žlutavé pevné látky. Teplota tání 223 až 226 °C.

5f) Ve 20 ml methanolu a 2 ml vody se rozpustí 100 mg 5-(3'-(4-methoxykarbonyl-n-butyrylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 4j) a zpracuje se 12 mg hydroxidu draselného. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, pak se vlje na led a neutralizuje se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se zfiltruje sacím filtrem a prolije se vodou a methylenchloridem. Izoluje se 62 mg (64 % teorie) 5-(3'-(4-karboxyl-n-butyrylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 110 °C.

5g) Odbobně jako podle příkladu 5f) se získá z 5-(3'-(4-methoxykarbonylbenzoyl)amino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 4k) 5-(3'-(4-karboxylbenzoyl)amino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 20 % teorie. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy, kromě jiných při 500 ($M^+ + H$, 100%), 387 (20 %).

5h) Odbobně jako podle příkladu 5a) se získá z 5-(3,4-dimethoxy-5-naftalen-6-(t-butyldimethylsilyloxy)-2-yl-bezyl)pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 4l) 5-(3,4-dimethoxy-5-naftalen-6-hydroxy-2-ylbenzyl)pyrimidin-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 97 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy, kromě jiných při 402 (M^+ , 100 %), 371 (20 %), 123 (44 %).

5i) 640 mg 5-(3'-(2-methoxykarbonylethylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 4n) se zpracuje 8 ml 1M roztoku hydroxidu draselného v methanolu a míchá se 10 hodin při teplotě místnosti. Nerozpustný materiál se ze směsi odfiltruje a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se podrobí chromatografii MCl-Gel CHP20P (Mitsubishi Corporation) za použití jako elučního činidla systému voda/acetonitril 3:1. Izoluje se 180 mg (26 % teorie) 5-(3'-(2-karboxyethylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu v podobě zažloutlé pevné látky. Teplota tání 136 až 140 °C (za rozkladu).

5j) Ve 3 ml dimethylformamidu se rozpustí 200 mg hydrochloridu 5-(4'-karboxyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 5c) a zpracuje se při teplotě 5 °C 139 mg 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu. Přidá se 113 mg pivaloyloxymethyljodidu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě 0 až 5 °C. Pak se směs vlije do směsi 20 ml ethylacetátu a 20 ml vody. Organická fáze se oddělí a promyje se 10 ml 50% roztoku thio-sulfátu sodného a pak 10 ml 50% roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zkoncentruje se a zbytek se podro-

bí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol/koncentrovaný amoniak 95:5:0,5. Izoluje se 49 mg (21 % teorie) 5-(4'-pivaloyloxymethylkarbonyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diaminu v podobě bezbarvé pevné látky. Hmotové spektrum: vrcholy, kromě jiných při 494 (M^+ , 100 %), 463 (20 %), 363 (46 %).

5k) Na teplotě zpětného toku se udržuje v 1 ml ethanolu a 1 ml 2N roztoku hydroxidu sodného 1 hodinu 82 mg ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylátu (příklad 2t)). Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a okyselí se 25% vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážená látka se odfiltruje sacím filtrem, promyje se vodou, ethanolem a etherem a vysuší se. Získá se 49 mg (59 % teorie) hydrochloridu 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání $>230^\circ\text{C}$. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy, kromě jiných při 476 ($M^+ + H$, 100%).

5l) Odbobně jako podle příkladu 5k) se získá z ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2-methoxyfenyl]-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylátu (příklad 2u) hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2-methoxyfenyl]-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 71 % teorie. Teplota tání $>230^\circ\text{C}$. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy, kromě jiných při 446 ($M^+ + H$, 100 %).

5m) Odbobně jako podle příkladu 5k) se získá s ethyl-1-cyklopropyl-7-[4-[5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxybifenyl-4-ylmethyl]piperazin-1-yl]-6,8-difluor-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 4p) hydrochlorid kyseliny 1-cyklopropyl-7-[4-[5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxybifenyl-4-ylmethyl]piperazin-1-yl]-6,8-difluor-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pev-

né látky. Teplota tání $>230^{\circ}\text{C}$. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy, kromě jiných při 698,4 ($M+H$, 100 %).

5n) Odbobně jako podle příkladu 5f) se získá z methyl-3-[5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxybifenyl-4-yl]akrylátu (příklad 4r) odpovídající kyselina 3-[5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxybifenyl-4-yl]akrylová v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 15 % teorie. Teplota tání $>250^{\circ}\text{C}$.

5o) 182 mg 5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxybifenyl-4-karbaldehydu v 10 ml methanolu se zpracuje při teplotě 0°C 19 mg borhydridu sodného. Po 1,5 hodinách se směs zkoncentruje a vlije do vody. Výsledkem extrakce methylenchloridem a překrystalizace ze systému methylenchlorid/hexan je 115 mg [5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxybifenyl-4-yl]methanolu v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 63 % teorie. Teplota tání 86°C .

5p) Odbobně jako podle příkladu 5f) se získá z methyl-3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxafenyl]furan-2-yl-akrylátu (příklad 4w) odpovídající kyselina 3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxafenyl]furan-2-yl-akrylová v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 84 % teorie. Teplota tání 210°C (za rozkladu).

Příklad 6

Příprava acetalů sloučeniny obecného vzorce VI

6a) Na teplotě zpětného toku za použití odlučovače vody se udržuje půl hodiny 90 g 3-brom-4,5-dimethoxybenzaldehydu, 42 g 2,2-dimethylpropan-1,3-diolu a 3,5 g toluen-4-sulfonové kyseliny v 500 ml toluenu. Pak se směs ochladí a promyje se 300 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a pak 300 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje

se. Zbytek vykristaluje ze 750 ml horkého n-hexanu. Získá se 108,6 g (89 % teorie) bezbarvých krystalů 2-(3-brom-4,5-dimethoxy-fenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxanu. Teplota tání 77 až 78 °C.

6b) Obdobně jako podle příkladu 6a) se získá se 3-brom-4-methoxybenzaldehydem a s 2,2-dimethylpropan-1,3-diolem 2-(3-brom-4-methoxyfenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan. Výtěžek: 55 % teorie. Teplota tání 91 až 93 °C.

6c) Obdobně jako podle příkladu 6a) s 3-brom-benzaldehydem a s ethanolem se získá 1-brom-3-diethoxymethylbenzen. Výtěžek: 97 % teorie. Teplota varu 72 až 74 °C/20 Pa.

Příklad 7

Příprava acetalů sloučeniny obecného vzorce IX

7a) Do roztoku 1,17 g 2-(3-brom-4,5-dimethoxyfenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxanu (příklad 6a) v 10 ml tetrahydrofuranu se přikape při teplotě -100 °C v průběhu 20 minut 2,2 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v n-hexanu. Roztok se míchá další hodinu při teplotě -100 °C a při této teplotě se do něj přikape 7 ml 0,5M roztoku chloridu zinečnatého v tetrahydrofuranu v průběhu 20 minut. Reakční směs se pomalu ohřeje na 0 °C a při této teplotě se míchá další hodinu. Roztok se pak pomalu přidá po kapkách teflonovou trubicí do vroucí směsi 1 g ethyl-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy]-chinolin-3-karboxylátu (J. Heterocyclic Chem. 28, str. 1581, 1991) a 20 mg tetrakis-trifenylfosfinpalladia v 10 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá další 2 hodiny při teplotě zpětného toku. Pak se ochladí na teplotu místnosti, zředí se 50 ml ethylacetátu a promyje se 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, 50 ml vody a 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje se. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla ethylacetátu.

Izoluje se 850 mg (68 % teorie) ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-2,3-dimethoxyfenyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylátu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 178 až 180 °C po překrystalizaci ze systému ethylacetát/n-hexan.

7b) Obdobně jako podle příkladu 7a) se získá z 2-(3-brom-4-methoxyfenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxanu (příklad 6b) a z ethyl-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy]-3-chinolinkarboxylátu (J. Heterocyclic Chem. 28, str. 1581, 1991) ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-methoxyfenyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 40 % teorie. Teplota tání 220 °C (za rozkladu) po překrystalizaci ze systému ethylacetát/n-hexan.

7c) Obdobně jako podle příkladu 7a) se získá z 1-brom-3-diethoxymethylbenzenu (příklad 6c) a z ethyl-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy]-chinolin-3-karboxylátu ethyl-1-cyklopropyl-7-[3-(diethoxymethylfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 44 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiných při 453 (M⁺, 16 %), 408 (21 %), 381 (100 %).

Příklad 8

Biarylsloučeniny obecného vzorce IX

8a) Zahříváním se na teplotě zpětného toku 6 hodin udržuje 575 mg ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-2,3-dimethoxyfenyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylátu (příklad 7a) ve směsi 8 ml 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a 5 ml ethanolu. Reakční směs se ochladí na ledové lázni a oddělená sraženina se odfiltruje sacím filtrem a promyje se 20 ml vody a 50 ml etheru. Získá se 330 mg (73 %

teorie) 1-cyklopropyl-6-fluor-7-(5-formyl-2,3-dimethoxyfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání > 230 °C. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiných při 411 (M+, 6 %), 367 (100 %), 338 (6 %), 202 (8 %), 184 (10 %).

8b) Obdobně jako podle příkladu 8a) se získá z ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-methoxyfenyl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu 1-cyklopropyl-6-fluor-7-(5-formyl-2-methoxyfenyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 61 % teorie. Teplota tání > 230 °C. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiných při 380 (M+, 100 %), 336 (52 %).

8c) Obdobně jako podle příkladu 8a) se získá z ethyl-1-cyklopropyl-7-[3-diethoxymethylfenyl]-6-fluor-1,4 dihydro-4-oxo - chinolin-3-karboxylátu 1-cyklopropyl-6-fluor-7-(3-formylfenyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová kyselina v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 86 % teorie. Teplota tání > 230 °C. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiných při 351 (M+, 4 %), 307 (100 %), 278 (11 %), 202 (9 %).

Příklad 9

Příprava sloučenin obecného vzorce I

9a) Suspense 310 mg 1-cyklopropyl-6-fluor-7-(5-formyl-2,3-dimethoxyfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylové kyseliny (příklad 8a) ve 3 ml dimethylsulfoxidu se zpracuje 110 mg 3-anilinopropionitrilu a 185 mg terc.-butylátu draselného. Výsledný roztok se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do 30 ml vody, hodnota pH se nastaví na 5 2N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se dvakrát vždy 50 ml methylchloridu. Spojené organické fáze se promyjí 50 ml vody a 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentrují se. Získá se 400 mg

(98 % teorie) 7-[5-(2-kyano-3-fenylaminoallyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě žluté pěny.

Roztok 215 mg guanidinhydrochloridu v 5 ml ethanolu se zpracuje 337 mg terc.-butylátu draselného v 5 ml ethanolu. Po půl hodině se výsledná suspenze přidá do 400 mg 7-[5-(2-kyano-3-fenylaminoallyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylové kyseliny a suspenze se udržuje 6 hodin na teplotě zpětného toku. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a vlije se do 30 ml vody, 2N vodnou kyselinou chlorovodíkovou se nastaví hodnota pH na 5 a míchá se 1 hodinu. Sraženina se odfiltruje sacím filtrem, promyje se 20 ml vody, 20 ml ethanolu a 20 ml etheru a vysuší se. Izoluje se 178 mg (44 % teorie) 1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžových krystalů. Tato látka se suspenduje v 5 ml methylenchloridu a zpracuje se 0,3 ml trifluoroctovou kyselinou za vzniku roztoku. Ten se zpracuje 1 ml etheru a míchá se dalších 30 minut. Vykrystalovaná látka se odfiltruje sacím filtrem a promyje se 20 ml etheru. Získá se 129 mg (63 % teorie) trifluoracetátu 1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžových krystalů. Teplota tání $>230^{\circ}\text{C}$. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiných při 505 (M^+ , 1,5 %), 461 (3,3 %), 45 (100 %).

9b) Obdobně jako podle příkladu 9a) se získá z 1-cyklopropyl-6-fluor-7-(5-formyl-2-methoxyfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylové kyseliny (příklad 8b) trifluoracetát 1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2-methoxyfenyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžových krystalů. Výtěžek: 29 % teorie. Teplota tání $>230^{\circ}\text{C}$. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy: kromě jiných při 476 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100 %).

0 7 VI 97

00500

- 50 -

9c) Obdobně jako podle příkladu 9a) se získá z 1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)fenyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylové kyseliny (příklad 8c) 1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)fenyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylová kyselina v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 23 % teorie. Teplota tání $>230^{\circ}\text{C}$. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy: kromě jiných při 446 ($M^+ + H$, 100 %).

Příklad 10

Příprava vinylových sloučenin obecného vzorce I Heckovou reakcí

10a) Na teplotě zpětného toku se udržuje 14 hodin v prostředí argonu směs 500 mg 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)-pyrimidin-2,4-diaminu, 1,53 g styrenu, 1,46 g triethylaminu a 31 mg acetátu palladnatého ve 25 ml dioxanu. Směs se vlije do ledové vody, 3N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové se nastaví na hodnotu pH 5 až 7 a extrahuje se methylenchloridem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje se a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu s elučním systémem methylenchlorid/methanol 97:3. Izoluje se 252 mg (53 % teorie) 5-(3,4-dimethoxy-5-styrylbenzyl)pyrimidin-2,4-diaminu v podobě oranžové pevné látky. Teplota tání 226°C .

10b) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá s 2-vinylnaftalenem 5-[3,4-dimethoxy-5-(2-naftalen-2-ylvinyl)benzyl]pyrimidin-2,4-diamin v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 15 % teorie. Teplota tání 203°C .

10c) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá z 3,4-dimethoxystyrenu 5-[3,4-dimethoxy-5-(3',4'-dimethoxystyryl)benzyl]pyrimidin-2,4-diamin v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 64 % teorie. Teplota tání 256°C .

10d) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá ze 4-vinylbifenyly 5-[3-(2-bifenyl-4-ylvinyl)-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimi-

din-2,4-diamin v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 43 % teorie. Teplota tání 155 °C.

10e) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá ze 4-vinyl-N,N-dimethylanilinu (Yoshihara a kol. Bull.Chem.Soc. Japan 63, str. 1751) 5-[3,4-dimethoxy-5-(4'-dimethylaminostyryl)benzyl]pyrimidin-2,4-diamin v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 13 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiných při 405 (M+ 100 %), 390 (36 %), 134 (44 %), 123 (64 %).

10f) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá ze 1-vinylnaftalenu 5-[3,4-dimethoxy-5-(1-naftalen-2-ylvinyl)benzyl]pyrimidin-2,4-diamin v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 5 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiných při 412 (M+ 50 %), 397 (22 %), 381 (14 %), 123 (100 %).

10g) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá ze N-(p-vinylbenzyl)-N,N-dimethylaminu 5-{3-[2-(4-dimethylaminomethylfenyl)-vinyl]-4,5-dimethoxybenzyl}pyrimidin-2,4-diamin v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 26 % teorie. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy: kromě jiných při 420 (M+ +H, 100 %).

10h) Obdobně jako podle příkladu 1a) se získá ze 4-hydroxystyrenu 5-[3,4-dimethoxy-5-(4'-hydroxystyryl)benzyl]pyrimidin-2,4-diamin v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 10 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiných při 379 (M+ +H, 100 %).

10i) Na teplotě zpětného toku se udržuje 5 hodin v prostředí argonu směs 1,93 g 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)pyrimidin-2,4-diaminu, 55 mg acetátu palladnatého, 10 ml terc.-butylakrylátu a 25 ml tri-n-butylaminu. Směs se nalije do ledové vody, extrahuje se methylenchloridem, vysuší se a zkoncentruje. Výsledkem chromatografie na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol/koncentrovaný amoniak je 82 mg (4 % teorie) terc.-butyl-3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-

5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]akrylátu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 101 °C.

Příklad 11

Příprava ethinylových sloučenin obecného vzorce I

11a) Při teplotě 60 °C se míchá 16 hodin směs 8,7 g 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)pyrimidin-2,4-diminu, 6,2 ml ethinyltrimethylsilnu, 80 mg dichloridu bis-trimethylfosfinpalladia a 1 mg jodidu měďného ve 25 ml triethylaminu a 25 ml dimethylformamidu. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zpracuje 400 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 200 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát 250 ml vody, jednou 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 9:1. Získá se 4,73 g (59 % teorie) 5-[3-trimethylsilylethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu v podobě béžových krystalů. Teplota tání 189 až 190 °C.

11b) Při teplotě místnosti se míchá 1 hodinu suspence 4,65 g 5-[3-trimethylsilylethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu, 2,7 g dihydrátu fluoridu draselného ve 20 ml dimethylformamidu. Suspence se vlije do 200 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 150 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí 150 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Surový produkt se trituruje 25 ml methylenchloridu, zfiltruje se sacím filtrem a vysuší se. Získá se 2,41 g (65 % teorie) 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu. Teplota tání 173 až 175 °C.

11c) Obdobně jako podle příkladu 11a) se získá s 1-(4-ethinylfenyl)ethanonem 1-{4-[5-(2,4)diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinylfenyl]ethanon. Výtěžek: 30 % teorie. Teplota tání 234 °C.

Příklad 12

Příprava ethinylových sloučenin obecného vzorce I

12a) Při teplotě 90 °C se míchá 1 hodinu roztok 200 mg 5-[3-ethynyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 11b), 207 mg ethyl-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydro-7-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy]chinolin-3-karboxylátu (J.Heterocyclic Chem. 28, str. 1581, 1991) a 10 mg bis-trifenylfosfinpalladiumdichloridu v 1,5 ml triethylaminu a 7,5 ml dimethylformamidu. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, vlije se do 50 ml vody a extrahuje se čtyřikrát vždy 50 ml methylemchloridu. Spojené organické fáze se promyjí 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentrují se. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 9:1. Izoluje se 108 mg (39 % teorie) ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum: vrcholy: kromě jiného při 575 (M⁺, 36%), 503 (18 %), 481 (20 %), 123 (42 %), 32 (100 %).

12b) Obdobně jako podle příkladu 3a) se získá s ethyl-1-cyklopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-7-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy]chinolin-3-karboxylátem (J.Heterocyclic Chem. 28, str. 1581, 1991) ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 48 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy: kromě jiného při 558,5 (M⁺ + H, 100 %).

12c) Obdobně jako podle příkladu 3a) se získá s ethyl-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-7-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy]chinolin-3-karboxylátem (příklad 13b) ethyl-1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl] -

6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 68 % teorie. Teplota tání $>230^{\circ}\text{C}$. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy: kromě jiného při 546,5 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100 %).

12d) Obdobně jako podle příkladu 3a) se získá s methyl-6-jodpyridin-3-karboxylátem (příklad 13d) methyl-6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]nikotinát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 58 % teorie. Teplota tání 157°C .

12e) Obdobně jako podle příkladu 3a) se získá s ethyl-6-(trifluormethansulfonyloxy)naftalen-2-karboxylátem (příklad 13c) 6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]naftalen-2-karboxylát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 12 % teorie. Teplota tání 220 až 222°C .

12f) Obdobně jako podle příkladu 3a) se získá s methyl-4-jodsalicylátem (Canadian J. of Chemistry 48, str. 945, 1970) methyl-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-2-hydroxybenzoát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 37 % teorie. Teplota tání 183 až 185°C .

12g) Obdobně jako podle příkladu 3a) se získá s ethyl-7-brom-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (americký patentový spis číslo 4 959363, C.A. 114:81620 z) 1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 27 % teorie. Teplota tání 129°C (za rozkladu).

12h) V prostředí argonu se rozpustí ve 35 ml N,N-dimethylformamidu při teplotě 90°C 3 g ethyl-7-brom-1-cyklohexyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny (příklad 13 ad) se 200 mg bis(trifenylfosfin)paladium(II)dichloridu a po kapkách se zpracuje v průběhu 1 hodiny roztokem 5-[3-ethynyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 11b) ve 35 ml

N,N-dimethylformamidu a 35 ml triethylaminu. Tmavočervený roztok se míchá další hodinu při teplotě 90 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a za stálého míchání se vlije do 150 ml 10% vodného roztoku uhličitnu sodného. Po 15 minutách se suspenze zfiltruje sacím filtrem a zbytek se promyje 100 ml vody a pak 100 ml diethyletheru a vysuší se při teplotě místnosti ve vysokém vakuu. Surový produkt se trituruje 50 ml diethyletheru po dobu jedné hodiny, zfiltruje se sacím filtrem a vysuší se při teplotě místnosti ve vysokém vakuu. Získá se 3,83 g (83 % teorie) ethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě světle žluté pevné látky. Teplota tání 228 až 230 °C.

12i) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-7-jod-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13i) a 5-[3-ethynyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 54 % teorie. Teplota tání >139 °C. Hmotové spektrum (ISP): 542 (M+ +H).

12j) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-1-cyklopropylmethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13j) a s 5-[3-ethynyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b)) ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 46 % teorie. Teplota tání 117 až 119 °C.

12k) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-1-(2-hydroxyethyl)-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13k)) a s 5-[3-ethynyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-1-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě béžové pevné

látky. Výtěžek: 24 % teorie. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy: kromě jiného při 544 ($M^+ + H$, 100 %), 502 (6 %), 250 (16 %).

12l) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-1-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethyl}-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13l) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-1-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethyl}-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 64 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): 632,5 ($M^+ + H$, 100 %).

12m) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-7-jod-4-oxo-1-(pyridin-4-yl)methyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13m) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1-(pyridin-4-yl)methyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 87 % teorie. Teplota tání $>141^\circ\text{C}$. Hmotové spektrum (ISP): 591,2 ($M^+ + H$, 100 %).

12n) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-7-chlor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]nafthydrin-3-karboxylátem (Chem. Pharm. Bull., 30, str. 2399 až 2409, 1982) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]nafthydrin-3-karboxylát v podobě světle zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 64 % teorie. Teplota tání $>216^\circ\text{C}$. Hmotové spektrum (ISP): 529,4 ($M^+ + H$, 100 %).

12o) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-1-cyklopentyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13o) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-1-cyklopentyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1,4-di-

hydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé pevné látky. Vý-
těžek: 36 % teorie. Teplota tání $>113^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu). Hmoto-
vé spektrum (ISP): 568,4 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100 %).

12p) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-1-
adamantan-1-yl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem
(příklad 13p) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin -
2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-1-adamantan-1-yl-7-[5-(2,4 -
diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-
1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé pevné lát-
ky. Výtěžek: 64 % teorie. Teplota tání $>185^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu).
Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při 634 ($\text{M}^+ + \text{H}$,
100 %), 618 (3 %), 582 (5 %), 560 (6 %).

12q) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-()-1-e-
xo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3 -
karboxylátem (příklad 13q) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxyben-
zyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-()-1-bicyklo -
[2.2.1]hept-2-yl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3 -
dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát
v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 98 % teorie. Teplota
tání $>168^{\circ}\text{C}$. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při
594 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100 %), 561 (2 %), 500 (3 %), 387 (9 %).

12r) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-7-jod-
4-oxo-1-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-1,4-dihydrochinolin-3-kar-
boxylátem a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4 -
diaminem (příklad 11b) ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-
methyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-(1,1,3,3-tetramethyl-
butyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé a-
morfní látky. Výtěžek: 71 % teorie. Hmotové spektrum (ISP):
vrcholy kromě jiných při 612,6 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100 %), 500,4 (96 %),
454,3 (19 %).

12s) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-1-

terc.-butyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13s) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-1-terc.-butyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 45 % teorie. Teplota tání $>205^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu). Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při 556 ($M+H$, 100 %), 509 (2 %), 487 (3 %).

12t) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-1-(trans-4-terc.-butoxykarbonylaminocyklohexyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13t) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-1-(trans-4-terc.-butoxykarbonylaminocyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé amorfní látky. Výtěžek: 86 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při 697,5 ($M+H$, 63 %), 500,4 (9 %), 454,3 (26 %), 321,5 (100 %).

12u) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-7-jod-4-oxo-1-piperidin-4-ylmethyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13u) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b)) ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1-piperidin-4-ylmethyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 48 % teorie. Teplota tání $>205^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu). Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při 597 ($M+H$, 47 %), 500 (72 %), 454 (31 %), 299 (100 %).

12v) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s 1-cyklopropyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13v) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1,4-dihydro -

chinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 39 % teorie. Teplota tání >230 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při 540 (M+ +H, 100 %), 494 (2 %), 247 (7 %).

12w) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-7-jod-4-oxo-1-(2,2,2)-trifluorethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13w) a s 5-[3-ethynyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b)) ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-(2,2,2)-trifluorethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 44 % teorie. Teplota tání >151 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): 582,3 (M+ +H, 100 %).

12x) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-7-jod-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13x) a s 5-[3-ethynyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé amorfnní látky. Výtěžek: 80 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): 576,4 (M+ +H, 100 %).

12y) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s 2-chlor-4-jod-1-acetofenonem (příklad 13ai) a s 5-[3-ethynyl-4,5-dimethoxy-benzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 2-chlor-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]acetofenon v podobě zažloutlé amorfnní látky. Výtěžek: 20 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): 437,4 (M+ +H, 100 %).

12z) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá se (3-dimethylaminopropyl)amidem kyseliny 1-ethyl-7-jodo-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-karboxylové (příklad 13z) a s 5-[3-ethynyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) (3-dimethylaminopropyl)amid 1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl -

methylyl)-2,3-dimethoxyfenylethinylyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 79 % teorie. Teplota tání $>120^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): 584,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

12aa) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá se(2-hydroxyethyl)amidem kyseliny 1-ethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové (příklad 13aa) a s 5-[3-ethinylyl-4,5-dimethoxybenzyl]-pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) (2-hydroxyethyl)-amid 1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinylyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 79 % teorie. Teplota tání $>230^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): 543,4 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

12ab) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá se 2-dimethylaminoethyl-1-ethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13ab)) a s 5-[3-ethinylyl-4,5-dimethoxybenzyl]-pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 2-dimethylaminoethyl-1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinylyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 82 % teorie. Teplota tání $>95^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu). Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při 571 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 8 %), 500 (100 %), 482 (43 %).

12ac) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá se 2-diisopropylaminoethyl-7-brom-1-cyklohexyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 13af) a s 5-[3-ethinylyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 2-diisopropylaminoethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinylyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 26 % teorie. Teplota tání $>175^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu). Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při 681 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 7 %), 554 (58 %), 341 (100 %).

12ad) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá se 2-morfolin-4-ylethyl-7-brom-1-cyklohexyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 13ag) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 2-morfolin-4-ylethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 34 % teorie. Teplota tání 148 až 150 °C.

12ae) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-7-brom-1-cyklohexyl-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13ah) a 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé amorfní látky. Výtěžek: 52 % teorie. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při 612 ($M^+ + H$, 100 %), 582 (3 %), 557 (2 %).

12af) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s 1-ethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxamidem (J.Med.Chem., 36, str.1580 až 1596, 1993) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxamid v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 19 % teorie. Teplota tání >230 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 498 (M^+ , 100 %), 480 (18 %), 466 (21 %), 453 (51 %).

12ag) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá se 4-amino-N-(6-brom-2-methoxypyridin-3-yl)benzensulfonamidem (Helv.Chim. Acta 47, str. 363 až 379, 1964) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 4-amino-N-{6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-2-methoxypyridin-3-yl}benzensulfonamid v podobě zažloutlé pev-

né látky. Výtěžek: 82 % teorie. Teplota tání 125 až 127 °C.

12ah) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s methyl-5-jodslícylátem a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) methyl-5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-2-hydroxybenzoát v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 24 % teorie. Teplota tání >168 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): 435,4 (M+ +H, 100 %).

12ai) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-1-cyklohexyl-6,8-difluor-4-oxo-7-trifluormethyl)sulfonyloxy-1,4-dihydrochinolinkarboxylátem (příklad 13am) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě žlutavé pevné látky. Teplota tání 182 až 185 °C.

12aj) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-6,8-difluor-4-oxo-1-fenyl-7-trifluormethyl)sulfonyloxy-1,4-dihydrochinolinkarboxylátem (příklad 13an) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-6,8-difluor-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě béžové pevné látky. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): 612,3 (M+ +H, 100 %).

12ak) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s N-(4-brombenzoyl)methansulfonamidem, (Vopr. Khim. Khim. Tekhnol. 1974, 32, str. 26 až 28, CA 81:120162) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) N-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]benzoyl}-methansulfonamid v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 20 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): 482,0 (M+ +H, 100 %).

12a1) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s 6-jod-1,7-dimethoxynaftalenem (C. Mellin a kol. Tetrahed. 43, str. 5443, 1987) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 5-[3-(3,5-dimethoxynaftalen-2-ylethinyl)-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diamin v podobě zahnědlé pevné látky. Výtěžek: 42 % teorie. Teplota tání 93 až 103 °C.

12am) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s 5-bromisatinem a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-1H-indol-2,4-dion v podobě oranžové pevné látky. Výtěžek: 19 % teorie. Teplota tání >250 °C.

12an) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s N-benzyl-5-bromisatinem (G.Tacconi a kol. J. Prakt. Chem. 315, str. 339, 1973) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-1-benzylindol-2,4-dion v podobě červené pevné látky. Výtěžek: 25 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při m/e: 520 (M+ +H, 100 %).

12ao) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s 5-jodvanilinem a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 14 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při m/e: 435 (M+ +H, 100 %).

12ap) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s 8-jod-1,7-bis-methoxynaftalenem (příklad 13ao) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 5-[3-(3,5-bis-methoxymethoxynaftalen-2-ylethinyl)-4,5-dimethoxybenzyl]-pyrimidin-2,4-diamin v podobě zahnědlé pevné látky. Výtěžek: 46 % teorie. Teplota tání 112 až 117 °C.

12aq) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s 3-jod-4,5-dimethoxybenzaldehydem a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4,5-dimethoxybenz - aldehyd v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 14 % teorie. Hmotové spektrum : vrcholy kromě jiných při 449 (M⁺, 100 %), 387 (10 %).

12ar) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s 5-bromisatinoximem (příklad 13ap) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-1H-indol-2,3 - dion-3-oxim v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 9 % teorie. Teplota tání 105 °C (za rozkladu).

12as) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s N-benzyl-5-bromisatinoximem (příklad 13aq)) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b)) 5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-1-benzylindol-2,3-dion-3-oxim v podobě žluté pevné látky. Výtěžek: 8 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 535 (M⁺+H, 100 %), 513 (10 %).

12at) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s acetyl-(3-jodfenyl)amidem cyklopropankarboxylové kyseliny (příklad 13ar) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) acetyl-3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]fenylamid v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 29 % teorie. Teplota tání nedefinována, přibližně 135 °C.

12au) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s 3-jod-4,5-dimethoxybenzaldehydoximem (příklad 13as) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl] -

4,5-dimethoxybenzaldehydoxid v podobě béžové pevné látky. Vý-
těžek: 26 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při
464 (M⁺, 100 %).

12av) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s (2-kyano-
ethyl)-3-jodfenyl)amidem kyseliny cyklopropankarboxylové (pří-
klad 13at) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-
diaminem (příklad 11b) (2-kyanoethyl)-[3-[5-(2,4-diaminopyri-
midin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]fenyl]amid cyklo-
propankarboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Vý-
těžek: 32 % teorie. Teplota tání 127 až 131 °C.

12ax) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-7-
brom-4-oxo-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,4-dihydrochinolin-
3-karboxylátem (příklad 13au) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxy-
benzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-7-[5-(2,4-
diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-
1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,4-dihydrochinolin-3 karboxy-
lát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 14 % teorie. Tep-
lota tání 136 °C.

12ay) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-7-
brom-4-oxo-1-(furan-2-ylmethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxy-
látem (příklad 13av) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]py-
rimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-7-[5-(2,4-diaminopy-
rimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1-(furan-
2-ylmethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé
pevné látky. Výtěžek: 6 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy
kromě jiných při m/e: 580,4 (M⁺, +H 100 %), 454,5 (35 %).

12az) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s 3-jod-4,5-
dimethoxybenzonitrilem (příklad 13ax)) a s 5-[3-ethinyl-4,5-
dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) 3-[5-
(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-
4,5-dimethoxybenzonitril v podobě bezbarvé pevné látky. Výtě-
žek: 40 % teorie. Teplota tání 197 °C.

12ba) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s 3-jod-4,5-dimethoxybenzoátem a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4,5-dimethoxybenzoát v podobě žluté pevné látky. Výtěžek: 63 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 492,2 (M⁺, 38 %), 477,2 (18 %), 134,0 (100 %).

12bb) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s cyklopropankarbonyl-(3-jodfenyl)amidu kyseliny cyklopropankarboxylové (příklad 13ay) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) cyklopropankarbonyl-3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]fenylamid kyseliny cyklopropankarboxylové v podobě zažloutlé pryskyřice. Výtěžek: 47 % teorie. Hmotové spektrum : vrcholy kromě jiných při m/e: 512,6 (M⁺ +H, 100 %), 444 (12 %), 426,6 (77 %), 361,5 (60 %).

12bc) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z ethyl-7-brom-4-oxo-1-(tetrahydropyran-4-yl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 13az)) a s 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1-(tetrahydropyran-4-yl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 41 % teorie. Teplota tání 118 °C.

12bd) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z 1-(3-jod-4,5-dimethoxyfenyl)ethanonu a z 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 11b) 1-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4,5-dimethoxyfenyl]ethanon v podobě růžové pevné látky. Výtěžek: 46 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 463 (M⁺ +H, 100 %).

12be) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z 1-(3-jod-4-

hydroxy-5-methoxyfenyl)ethanonu a z 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 11b) 1-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-hydroxy-5-methoxyfenyl]ethanon v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 39 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 449 (M+ +H, 100 %), 387 (11 %), 361 (15 %).

12bf) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z 3-(3-jod-4,5-dimethoxyfenyl)-3-oxopropionátu (příklad 13ba) a z 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 11b) 3-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4,5-dimethoxyfenyl-3-oxo-propionát v podobě žluté pevné látky (směs keto/enol). Výtěžek: 49 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 535 (M+, 100 %).

12bg) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z (3-jodfenyl)amidu kyseliny cyklopropankarboxylové (příklad 13bb) a z 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 11b) 3-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]fenyl]amid kyseliny cyklopropankarboxylové v podobě zahnědlého oleje, který tuhne po několika dnech. Výtěžek: 11 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 444 (M+, +H 100 %).

12bh) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z (3-indol-fenyl)amidu kyseliny furan-2-karboxylové (příklad 13bc) a z 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 11b) [3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-(furan-2-karbonyl)amid kyseliny furan 2-karboxylové v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 47 % teorie. Hmotové spektrum : vrcholy kromě jiných při m/e: 564 (M+, +H 32 %), 387 (17 %).

12bi) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z (3-jodfenyl)-(tetrahydropyran-4-yl)aminu (příklad 13bd) a z 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 11b)

5-(3,4-dimethoxy-5-[3-(tetrahydropyran-4-ylamino)fenylethynyl]-benzyl]pyrimidin-2,4-diamin v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 23 % teorie. Hmotové spektrum : vrcholy kromě jiných při m/e:460 (M⁺,+H 100 %), 387 (22 %), 376 (20 %), 361 (38 %).

12bj) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z (3-indol-fenyl)amidu kyseliny furan-2-karboxylové (příklad 13be) a z 5-[3-ethynyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminem (příklad 11b) [3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]amid kyseliny furan 2-karboxylové v podobě běžové pevné látky. Výtěžek: 19 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e:470 (M⁺,+H 100 %), 261 (10 %).

12bk) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z (3-jod-fenyl)amidu kyseliny cyklopropankarboxylové a z 5-[3-ethynyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 11b) [3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl] -fenyl] (furan-2-karbonyl)amid kyseliny cyklopropankarboxylové v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 20 % teorie. Teplota tání 128 °C.

12bl) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z (3-jodfe-nyl)-(tetrahydropyran-4-yl)amidu kyseliny cyklopropankarboxylové (příklad 13bg) a z 5-[3-ethynyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyri-midin-2,4-diaminu (příklad 11b) [3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]-(tetrahydropyran-4-yl)amid kyseliny cyklopropankarboxylové v podobě běžové pevné látky. Výtěžek: 62 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 528 (M⁺,+H 100 %), 387 (30 %), 339 (28 %).

12bm) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z N-cyklo-propyl-2-hydroxy-5-jodbenzamidu (příklad 13bh)) a z 5-[3-ethi-nyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 11b) N-cyklopropyl-5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimet-hoxyfenylethynyl]-2-hydroxybenzamid v podobě žluté pevné lát-ky. Výtěžek: 15 % teorie. Hmotové spektrum :vrcholy kromě ji-

ných při m/e: 460,3 (M⁺, +H 100 %).

12bn) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z terc.-butyl-[(3-jodfenylkarbamonyl)methyl]karbamátu (příklad 13bi) a z 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 11b) terc.-butyl-(3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]fenylkarbamát v podobě růžových krystalů. Výtěžek: 16 % teorie. Teplota tání 111 °C.

12bo) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z diethyl-(4-bromfenyl)fosfonátu (Hirao a kol. Synthesis 56,1981) a z 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 11b) diethyl-[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]fenyl]fosfonát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 68 % teorie. Teplota tání 193 až 197 °C.

12bp) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z N-(dipyridin-2-ylmethyl)-3-jodbenzamid (příklad 13bj) a z 5-[3-ethinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 11b) 3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-N-(di-pyridin-2-ylmethyl)benzamid v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 60 % teorie. Teplota tání 115 až 120 °C (za rozkladu).

12bq) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z ethyl-7-brom-1-[2-terc.-butyldimethylsilanyloxy)-1,1-dimethylethyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 13bm) ethyl-1-[2-terc.-butyldimethylsilanyloxy)-1,1-dimethylethyl]-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát. Výtěžek: 84 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 686 (M⁺ H, 100 %), 454 (8 %), 343,7 (23 %).

12br) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá z ethyl [E/Z]-2-(4-brom-2-chlorbenzoyl)-3-dimethylaminoakrylátu (příklad 13bk) ethyl-[E/Z]-2-[2-chlor-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-

methyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]benzoyl}-3-dimethylaminoakrylát. Výtěžek: 88 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 564 (M+ H, 100 %), 259 (12 %).

12bs) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s (4-bromfenyl)cyklopropylmethanonem cyklopropyl-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}methanon. Výtěžek: 74 % teorie. Teplota tání 250 °C.

12bt) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-3-(4-bromfenyl)-3-oxopropionátem (příklad 13 bn)) ethyl-3-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-3-oxopropionát. Výtěžek: 33 % teorie. Teplota tání 228 °C.

12bu) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s (7S,8R,9R-10S,22S,23R,24R,25S)-7,8,9,10,22,23,24,25-oktaacetoxy-3,18-dibrom-5,6,7,8,9,10,20,21,22,23,24,25,26-tetracahydro-5,29:14,20-dimethenodibenzo[b,o][7,20,1,14]dioxadiazacyklohexakosin-13,15,28,30-tetraon (příklad 13bo) (7S,8R,9R,10S,22S,23R,24R-25S)-7,8,9,10,22,23,24,25-octaacetoxy-3,18-bis-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-5,6,7,8,9,10,20,21,22,23,24,25,26-tetracahydro-5,29:14,20-dimethenodibenzo[b,o][7,20,1,14]dioxadiazacyklohexakosin-13,15,28,30-tetraon. Výtěžek: 70 % teorie. Teplota tání 198 °C.

12bv) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-[E/Z]-3-(4-bromfenyl)-2-hydroxyimino-3-oxopropionátem (příklad 13bp) ethyl-[E/Z]-3-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-2-hydroxyimino-3-oxopropionát. Výtěžek: 62 % teorie. Teplota tání 223 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 504 (M+ H, 100 %).

12bw) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-[E/Z]-3-(4-bromfenyl)-2-(2-methoxyethoxyimino)-3-oxopropionátem (příklad 13bq) ethyl-[E/Z]-3-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-

methyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-2-(2-methoxyethoxyimino)-3-oxopropionát. Výtěžek: 70 % teorie. Teplota tání 117 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 562 (M+ H, 100 %), 548 (5 %).

12bx) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-[E/Z]-3-(4-bromfenyl)-2-methoxyimino-3-oxopropionátem (příklad 13br) ethyl-[E/Z]-3-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-2-methoxyimino)-3-oxopropionát. Výtěžek: 74 % teorie. Teplota tání 112 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 518 (M+ H, 100 %).

12by) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-[E/Z]-3-(4-brom-2-chlorfenyl)-2-trityloxyimino-3-oxopropionátem (příklad 13bu) ethyl-[E/Z]-3-{2-chlor-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-3-oxo-2-trityloxyiminopropionát. Výtěžek: 72 % teorie. Teplota tání 110 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 780 (M+ H, 100 %), 538 (10 %).

12bz) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s N-(4-bromfenyl)-C,C,C-trifluormethansulfonamidem (příklad 13bv)) N-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-C,C,C-trifluormethansulfonamid v podobě světle žluté pevné látky. Výtěžek: 12 % teorie. Teplota tání 255 až 260 °C (za rozkladu).

12ca) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s N-(4-bromfenyl)-C,C,C-trifluor-N-(4-methoxybenzyl)methansulfonamidem (příklad 13bw) N-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-C,C,C-trifluor-N-(4-methoxybenzyl)methansulfonamid. Ten se rozpustí v tetrahydrofuranu, okyselí se kyselinou chlorovodíkovou rozpuštěnou v diethyletheru, odpaří se a zbytek se digeruje v diethyletheru. Získá se N-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-C,C,C-trifluor-N-(4-methoxybenzyl)methansulfonamid

1:1 hydrochlorid v podobě světle žluté pevné látky. Výtěžek: 65 % teorie. Teplota tání 200 až 205 °C (za rozkladu).

12cb) Obdobně jako podle příkladu 12ca) se získá s N-(4-bromfenyl)-N-ethyl-C,C,C-trifluormethansulfonamidem (příklad 13bx) N-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenyl-ethinyl]fenyl}-N-ethyl-C,C,C-trifluormethansulfonamid 1:1 hydrochlorid v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 58 % teorie. Teplota tání 240 až 243 °C (za rozkladu).

12cc) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s N-(4-bromfenyl)-N-methyl-C,C,C-trifluormethansulfonamidem (příklad 13by) N-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-ethinyl]fenyl}-N-methyl-C,C,C-trifluormethansulfonamid v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 26 % teorie. Teplota tání 117 až 118 °C.

12cd) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s N-(4-bromfenyl)-N-isobutyl-C,C,C-trifluormethansulfonamidem (příklad 13bz) N-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-ethinyl]fenyl}-N-isobutyl-C,C,C-trifluormethansulfonamid v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 42 % teorie. Teplota tání 185 až 186 °C.

12ce) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s ethyl-[(4-bromfenyl)-(trifluormethylsulfonyl)amino]acetátem (příklad 13ca) ethyl-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]fenyl]trifluormethylsulfonyl)amino]acetát v podobě žluté pěny. Výtěžek: 28 % teorie. MS (ISP): 594,3 ([M+H]⁺, 100 %).

12cf) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s N-(3-bromfenyl)-N-methyl-C,C,C-trifluormethansulfonamidem (příklad 13cc) N-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-ethinyl]fenyl]-N-methyl-C,C,C-trifluormethansulfonamid. Po překrystalizaci ze systému ethylacetát/diethylether se získá

bezbarvá pevná látka s teplotou tání 197 až 198 °C. Výtěžek: 29 % teorie.

12cg) Obdobně jako podle příkladu 12h) se získá s N-(3-brom-fenyl)-N-ethyl-C,C,C-trifluormethansulfonamidem (příklad 13cd) N-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-ethinyl]fenyl]-N-ethyl-C,C,C-trifluormethansulfonamid. Po překrystalizaci ze systému ethylacetát/diethylether se získá bezbarvá pevná látka s teplotou tání 192 až 194 °C. Výtěžek: 54 % teorie.

Příklad 13

Příprava (hetero)aromatických sloučenin obecného vzorce IV

13a) Na teplotě zpětného toku se udržuje 4 hodiny suspence 1,2 g ethyl-1-ethyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-karboxylátu (evropská zveřejněná přihláška vynálezu číslo 230053, C.A. 108:112498) ve 25 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs nastaví na hodnotu pH 3 až 4 37% vodnou kyselinou chlorovodíkovou a sraženina se odfiltruje sacím filtrem, promyje se 200 ml vody a 200 ml diethyletheru a vysuší se. Izoluje se 980 mg (91 % teorie) 1-ethyl-6-fluor-7-hydroxy-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání >250 °C.

13b) Suspence 0,9 g 1-ethyl-6-fluor-7-hydroxy-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny v 10 ml pyridinu se zpracovává při teplotě 0 °C 1,6 ml anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové a míchá se 5 hodin při teplotě místnosti. Po kapkách se do směsi pomalu přidá 5 ml ethanolu a směs se míchá další 1 hodinu. Reakční směs se nalije do 100 ml vody a nastaví se na hodnotu pH 4 37% vodnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se třikrát vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí se 100 ml vody a 100 ml vodného nasyceného roztoku

chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentrují se. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla ethylacetátu. Izoluje se 0,61 g (41 % teorie) ethyl-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-7-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]chinolin-3-karboxylátu v podobě zažloutlé pevné látky. Teplota tání 83-85 °C.

13c) Obdobně jako podle příkladu 13b) se získá ze 6-hydroxy-naftalen-2-karboxylové kyseliny (J. Chem. Soc. 123, str. 1652, 1923) ethyl-6-(tri-fluormethansulfonyloxy)naftalen-2karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek 83 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 348 (M+, 78 %), 303 (31 %), 215 (100 %).

13d) Na teplotě zpětného toku se održuje 2 hodiny roztok 6-jodpyridin-3-karboxylové kseliny (J. Am. Chem. Soc. 72, str. 1032, 1950), 1,2 g trimethyl-o-formátu a 0,2 g kyseliny p-toluensulfonové v 75 ml methanolu. Reakční směs se zkoncentruje a zbytek se vyjme do 50 ml diethyletheru. Etherová fáze se promyje dvakrát vždy 50 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného a dvakrát pokaždé 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se. Zbytek se překrystaluje z 30 ml horkého methanolu. Izoluje se 1,15 g (43 % teorie) methyl-6-jodpyridin-3-karboxylátu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 134 až 135 °C.

13e) Při teplotě místnosti se zpracuje za použití 9,68 g methyljodidu suspense 4,04 g ethyl-7-brom-4-hydroxychinolin-3-karboxylátu (J. Am. Chem. Soc. 71, str. 3226, 1949) a 4,71 g uhličitanu draselného ve 30 ml dimethylformamidu. Reakční směs se zahřeje na teplotu 90 °C a míchá se 3 hodiny při této teplotě. Reakční směs se zkoncentruje ve vysokém vakuu. Zbytek se suspenduje v 50 ml vody, zfiltruje sacím filtrem a promyje se 50 ml vody. Výsledkem překrystalizace surového produktu ze systému ethanol/diethylether je 3,67 g (86 % teorie) ethyl-7-

brom-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 189 až 191 °C.

13f) Obdobně jako podle příkladu 13e) se získá z ethyl-7-brom-4-hydroxychinolin-3-karboxylátu a z benzylbromidu ethyl-1-benzyl-7-brom-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek 70 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při: 387 (M+, 4 %), 385 (3 %), 313 (18 %), 91 (100 %).

13g) Obdobně jako podle příkladu 13e) se získá z ethyl-4-hydroxy-7-jodchinolin-3-karboxylátu (J. Am. Chem. Soc. 71, str. 3226, 1949) a ethyljodidu ethyl-1-ethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek 78 % teorie. Teplota tání 130 až 132 °C.

13h) Obdobně jako podle příkladu 13e) se získá z ethyl-6-brom-4-hydroxychinolin-3-karboxylátu (J. Chem. Soc., str. 384 až 388, 1950) a z ethyljodidu ethyl-1-ethyl-6-brom-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek 92 % teorie. Teplota tání 128 až 130 °C.

13i) Obdobně jako podle příkladu 13e) se získá z ethyl-4-hydroxy-7-jodchinolin-3-karboxylátu (J. Am. Chem. Soc. 71, str. 3226, 1949) a z 1-propyljodidu ethyl-7-jod-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek 56 % teorie. Teplota tání 128 až 130 °C.

13j) Obdobně jako podle příkladu 13e) se získá z ethyl-4-hydroxy-7-jodchinolin-3-karboxylátu (J. Am. Chem. Soc. 71, str. 3226, 1949) a z brommethylcyklopropanu ethyl-1-cyklopropylmethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě béžové pevné látky. Výtěžek 73 % teorie. Teplota tání 128 až 130 °C.

13k) Obdobně jako podle příkladu 13e) se získá z ethyl-4-hydroxy-7-jodchinolin-3-karboxylátu (J. Am. Chem. Soc. 71, str. 3226, 1949) a z 2-bromethanolu ethyl-1-(2-hydroxyethyl)-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě béžové pevné látky. Výtěžek 59 % teorie. Teplota tání 196 až 198 °C.

13l) Obdobně jako podle příkladu 13e) se získá z ethyl-4-hydroxy-7-jodchinolin-3-karboxylátu (J. Am. Chem. Soc. 71, str. 3226, 1949) a z triethylenglykolmonojodhydrinu 1-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethyl}-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek 43 % teorie. Teplota tání 104 až 106 °C.

13m)ma) Při teplotě 4 °C se zpracuje suspence 66 g 2-chlor-4-jodbenzoové kyseliny (I.G. Farbenind., německý patentový spis číslo D.R.P. 565411, 1930) v 690 ml benzenu s 20,56 ml thionylchloridu a 0,1 ml dimethylformamidu a směs se udržuje 21 hodin na teplotě zpětného toku. Reakční směs se zkoncentruje. Destilací zbytku při teplotě 160 °C (60 Pa) se získá 51,9 g (74 % teorie) 2-chlor-4-jodbenzoylchloridu v podobě bezbarvé tekutiny.

mb) Suspenduje se 4,2 g hořčíkových třísek v 8,3 ml bezvodého ethanolu a zpracuje se 0,83 ml chloridu uhličitého. Přikape se roztok 27,63 g diethylmalonátu v 17 ml ethanolu a 62 ml toluenu tak, že teplota zůstane 50 až 60 °C. Pak se směs udržuje další 1 hodinu na teplotě 60 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu -30 °C a v průběhu 30 minut se přikape roztok 51,9 g 2-chlor-4-jodbenzoylchloridu v 70 ml bezvodého toluenu. Při pomalém ohřívání na teplotu místnosti během 1,30 hodin se směs míchá a pak se ochladí na 0 °C a přikape se roztok 4 ml koncentrované kyseliny sírové v 60 ml vody. Po 20 minutách se fáze oddělí a vodný roztok se extrahuje zpět dvakrát pokaždé 100 ml toluenu. Spojené organické fáze se promyjí 100 ml vodného nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem

hořečnatým a zkoncentrují se. Získá se 70,3 g (96 % teorie) diethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)malonátu v podobě zažloutlého oleje. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 424 (M +, 0,4 %), 389 (48 %), 343 (63 %), 265 (100 %).

mc) K varu se pod zpětným chladičem zařívá 6 hodin za silného míchání 70,3 g diethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)malonátu se 750 ml vody a 0,75 g kyseliny p-toluensulfonové. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a extrahuje se třikrát, pokaždé 200 ml diethyletheru. Etherové fáze se promyjí dvakrát vždy 200 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentrují se. Získá se 53,7 g (92 % teorie) ethyl-3-(2-chlor-4-jodfenyl)-3-oxo-propionátu v podobě zažloutlého oleje. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 352 (M+, 3 %), 317 (73 %), 289 (19 %), 265 (100 %).

md) Na teplotě zpětného toku se udržuje 4 hodiny 53,7 g ethyl-3-(2-chlor-4-jodfenyl)-3-oxo-propionátu se 40 g triethylorthoformátu a 46,1 g anhydridu kyseliny octové. Těkavé složky se oddestilují ve vakuu vodní vývěvy a nakonec ve vysokém vakuu. Získá se 55,9 g (90 % teorie) ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-ethoxyakrylátu v podobě zažloutlého oleje. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 408 (M+, 4 %), 373 (67 %), 342 (14 %), 335 (100 %).

mf) Roztok 31,18 g ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-ethoxyakrylátu v 500 ml methylenchloridu se zpracují po kapkách 7,95 g cyklohexylaminu za stálého míchání a chlazení ledem. Po 6 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs zkoncentruje ke krystalizaci a zbytek se míchá s 200 ml hexanu. Sraženina se odfiltruje sacím filtrem, promyje se 100 ml hexanu a vysuší se. Získá se 19,2 g (55 % teorie) ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-cyklohexylaminakrylátu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 154 až 156 °C.

mg) Při teplotě místnosti se po částech za míchání zpracuje

4,75 g terc.-butylátu draselného suspense 17,8 g ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-cyklohexylaminakrylátu ve 150 ml dimethylsulfoxidu a směs se pak udržuje 1 hodinu na teplotě 50 °C. Směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti, vlije se do 500 ml ledové vody a míchá dalších 30 minut. Suspense se zfiltruje sacím filtrem a zbytek se promyje třikrát vždy 100 ml vody a tři krát vždy 100 ml hexanu a vysuší se. Výsledkem překrystalizace surového produktu ze systému ethylacetát/hexan je 14,8 g (90 % teorie) ethyl-1-cyklohexyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 169 až 171 °C.

13n) Obdobně jako podle příkladu 13m) se získá z ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-ethoxyakrylátu a 4-pikolyllaminu 7-jod-4-oxo-1-(pyridin-4-yl)methyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 18 % teorie. Teplota tání 198 až 201 °C.

13o) Obdobně jako podle příkladu 13m) se získá z ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-ethoxyakrylátu a z cyklopentylaminu 1-cyklopentyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 64 % teorie. Teplota tání 148 až 150 °C.

13p) Obdobně jako podle příkladu 13m) se získá z ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-ethoxyakrylátu a z adamantylaminu 1-adamantan-1-yl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 53 % teorie. Teplota tání >250 °C. Hmotové spektrum (ISP): 478 (M + +H).

13q) Obdobně jako podle příkladu 13m) se získá z ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-ethoxyakrylátu a z (-)-exo-norbornylaminu (-)-1-exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 65 % teorie. Teplota tání 237 až 240 °C.

13r) Obdobně jako podle příkladu 13m) se získá z ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-ethoxyakrylátu a z 1,1,3,3-tetramethylbutylaminu 7-jod-4-oxo-1-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 42 % teorie. Teplota tání 154 až 156 °C.

13s) Obdobně jako podle příkladu 13m) se získá z ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-ethoxyakrylátu a z terc.-butylaminu 1-terc.-butyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 48 % teorie. Teplota tání 169 až 171 °C.

13t) Obdobně jako podle příkladu 13m) se získá z ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-ethoxyakrylátu a z trans-4-terc.-butoxykarbonylaminocyklohexylaminu 1-(trans-4-terc.-butoxykarbonylaminocyklohexyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 35 % teorie. Teplota tání 137 až 140 °C.

13u) Obdobně jako podle příkladu 13m) se získá z ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-ethoxyakrylátu a z 4-(aminomethyl)piperidinu 7-jod-4-oxo-1-piperidin-4-ylmethyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 45 % teorie. Teplota tání 154 až 156 °C.

13v) Obdobně jako podle příkladu 13m) se získá z ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-ethoxyakrylátu a z cyklopropylaminu 1-cyklopropyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 52 % teorie. Teplota tání 198 až 201 °C.

13w) Obdobně jako podle příkladu 13m) se získá z ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-ethoxyakrylátu a z 2,2,2-trifluorethylaminu 7-jod-4-oxo-(2,2,2)-trifluorethyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 38 % teo-

rie. Teplota tání 200 až 202 °C.

13x) Obdobně jako podle příkladu 13m) se získá z ethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)-3-ethoxyakrylátu a z anilinu 7-jod-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 61 % teorie. Teplota tání >220 °C. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 419 (M⁺, 9 %), 374 (12 %), 347 (100 %), 246 (11 %).

13y) Při teplotě 0 °C se zpracuje suspence 2,4 g ethyl-1-ethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 13g) ve 20 ml ethanolu a 6 ml vody s 325 mg lithiumhydroxidmonohydrátu. Po 3 hodinách se reakční směs okyselí 25% vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážená látka se odfiltruje sacím filtrem, promyje se 20 ml vody a 20 ml ethanolu a 20 ml etheru a vysuší se. Získá se 2,1 g (94 % teorie) 1-ethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 237 až 238 °C.

13z) Suspence 0,68 g 1-ethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny (příklad 13y) ve 20 ml methylenchloridu se zpracuje při teplotě 0 °C za míchání 0,5 g oxalylchloridu a 0,02 g dimethylformamidu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C a 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se zkoncentruje, zbytek se rozpustí v 50 ml methylenchloridu a znovu se zkoncentruje a vysuší. Žlutý surový 1-ethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karbonylchlorid se rozpustí v 25 ml methylenchloridu a po kapkách se přidá při teplotě 0 °C roztokem 0,3 g dimethylaminopropylaminu v 5 ml methylenchloridu. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a míchá se 2 hodiny. Methylenchloridový roztok se promyje dvakrát vždy 25 ml 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Kyselý roztok se zpracuje 100 ml 2N vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se třikrát vždy 50 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují se.

Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol/koncentrovaný hydroxid amonný 90/9,9/0,1. Izoluje se 0,425 g (50 % teorie) (3-dimethylaminopropyl)amidu 1-ethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Surový produkt překrystaluje ze systému methylenchlorid/terc.-butylmethylether. Teplota tání 161 až 162 °C.

13aa) Obdobně jako podle příkladu 13z) se získá z 1-ethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny a z ethanolaminu (2-hydroxyethyl)amid kyseliny 1-ethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 90 % teorie. Teplota tání 214 až 216 °C.

13ab) Obdobně jako podle příkladu 13z) se získá z 1-ethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny a z 2-dimethylaminoethanolu 2-dimethylaminoethyl-1-ethyl-7-jod-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě béžové amorfnní látky. Výtěžek: 78 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): 415 (M+ +H).

13ac) Ve 180 ml toluenu se rozpustí 30,2 g ethyl-3-dimethylaminoakrylátu a 29,3 ml triethylaminu a vaří se pod zpětným chladičem. Při této teplotě se v průběhu 30 minut přikape roztok 53 g 4-brom-2-chlorobenzoylchloridu (americký patentový spis číslo 4 959363) v 50 ml toluenu a směs se udržuje další 1 hodinu na teplotě zpětného toku. Směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti a míchá se na ledové lázni dalších 30 minut. Suspense se zfiltruje a vysrážený triethylaminhydrochlorid se promyje 40 ml ledově studeného toluenu. Filtrát se zkoncentruje na polovinu svého objemu a pak se k překrystalizaci zředí 100 ml hexanu a míchá se 1 hodinu na ledové lázni. Získá se 51,2 g (67 % teorie) ethyl-2-(4-brom-2-chlorobenzoyl)-3-dimethylaminoakrylátu v podobě bezbarvých krystalů. Teplota tání 100 až 101 °C.

13ad) Roztok ethyl-2-(4-brom-2-chlorbenzoyl)-3-dimethylaminoakrylátu (příklad 13ac)) ve 200 ml dimethylsulfoxidu se zpracuje 5,5 g cyklohexylaminu a míchá se 45 minut při teplotě místnosti v prostředí argonu. Ihned po přidání se roztok začne odbarvovat a oddělí se bezbarvá gelovitá látka. Do jedné části této suspence se přidá 6,84 g terc.-butylátu draselného. Výsledná suspence se míchá 10 minut při teplotě místnosti a pak se ohřeje na 50 °C a udržuje se 1,5 hodin na této teplotě. Reakční směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti, vlije se do 600 ml ledové vody a míchá se dalších 30 minut. Suspence se zfiltruje sacím filtrem a zbytek se promyje třikrát vždy 100 ml vody a třikrát vždy 100 ml hexanu a vysuší se. Výsledkem překrystalizace surového produktu ze systému ethylacetát/hexan je 14,8 g (90 % teorie) ethyl-7-brom-1-cyklohexyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 129 až 133 °C.

13ae) Obdobně jako podle příkladu 13y) z ethyl-7-brom-1-cyklohexyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 13ad) se získá 7-brom-1-cyklohexyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 87 % teorie. Teplota tání 251 až 252 °C.

13af) Obdobně jako podle příkladu 13ab) se získá ze 7-brom-1-cyklohexyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny (příklad 13ae) a z 2-(diisopropylamino)ethanolu 2-diisopropylaminoethyl-7-brom-1-cyklohexyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě světle žluté amorfnní hmoty. Výtěžek: 38 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): 479,3 (M+ +H, 100 %).

13ag) Obdobně jako podle příkladu 13ab) se získá ze 7-brom-1-cyklohexyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny (příklad 13ae) a z N-(2-hydroxyethyl)morfolinu 2-morfolin-4-ylethyl-7-brom-1-cyklohexyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé amorfnní hmoty. Výtěžek: 60 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): 463 (M+ +H, 100 %).

13ah) Obdobně jako podle příkladu 13ma) se získá z 2,4-dibrom-3-methoxybenzoové kyseliny (americký patentový spis číslo 5 026896) 2,4-dibrom-3-methoxybenzoylchlorid v podobě bezbarvé kapaliny. Výtěžek: 98 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 328 (M+, 15 %), 293 (100 %), 278 (6 %), 250 (16 %).

13aha) Obdobně jako podle příkladu 13ac) a 13ad) se získá z 2,4-dibrom-3-methoxybenzoylchloridu (příklad 13ah) po následném zpracování ethyl-3-dimethylaminoakrylátem a cyklohexylaminem ethyl-7-brom-1-cyklohexyl-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát Výtěžek: 55 % teorie. Teplota tání 123 až 126 °C.

13ai) Zahříváním se na teplotě zpětného toku udržuje 22,6 g diethyl-2-(2-chlor-4-jodbenzoyl)malonátu (příklad 13mb), 250 ml vody a 0,75 g p-toluensulfonové kyseliny 24 hodin za silného míchání. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a extrahuje se třikrát vždy 200 ml diethyletheru. Etherové fáze se promyjí dvakrát vždy 200 ml vodného nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentrují. Zbytek se destiluje ve vysokém vakuu. Získá se 11,8 g (79 % teorie) 2-chlor-4-jodacetofenonu v podobě bezbarvé kapaliny. Teplota varu 145 °C/70 Pa. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 280 (M+, 11 %), 265 (100 %), 237 (13 %), 138 (16 %).

13aj) Pod zpětným chladičem se zařívá 1 hodinu směs 1 g ethyl-7-brom-1-cyklohexyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 13ad)), 60 mg palladium tetrakis-trifenylfosfinu, 1,55 ml tributylvinylstanátu a 5 mg 2,6-di-terc.-butyl-4-methylkresolu ve 25 ml toluenu. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, zpracuje se 100 ml ethylacetátu a promyje se 100 ml 10% vodného roztoku amoniaku. Vodný roztok se extrahuje 50 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořeč-

natým a zkoncentrují. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát 1:1. Získá se 0,646 g (75 % teorie) ethyl-1-cyklohexyl-4-oxo-7-vinyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě bezbarvé amorfnní hmoty. Hmotové spektrum (ISP): 326,3 ($M^+ + H$, 100 %).

13ak) Obdobně jako podle příkladu 13a) se získá z ethyl-1-cyklohexyl-6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (J. Med. Chem. 31, str. 991 až 1001, 1988) 1-cyklohexyl-6,8-difluor-7-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 96 % teorie. Teplota tání >250 °C. Hmotové spektrum (ISN): 322,2 ($M^+ - H$, 100 %).

13al) Obdobně jako podle příkladu 13a) se získá z ethyl-6,7,8-trifluor-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (Liebigs Ann. Chem., 1, str. 29 až 37, 1987) 6,8-difluor-7-hydroxy-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 73 % teorie. Teplota tání >250 °C. Hmotové spektrum (ISN): 316,2 ($M^+ - H$, 100 %).

13am) Obdobně jako podle příkladu 13b) se získá z 1-cyklohexyl-6,8-difluor-7-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolinkarboxylové kyseliny (příklad 13ak)) ethyl-1-cyklohexyl-6,8-difluor-4-oxo-7-(trifluormethyl)sulfonyloxy-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě amorfnní bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 33 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 483 (M^+ , 8 %), 411 (26 %), 356 (23 %), 329 (34 %), 83 (75 %), 55 (100 %).

13an) Obdobně jako podle příkladu 13b) se získá ze 6,8-difluor-7-hydroxy-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny (příklad 13al) ethyl-6,8-difluor-4-oxo-1-fenyl-7-(trifluormethyl)sulfonyloxy-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě amorfnní bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 64 % teorie.

Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 477 (M+, 10 %), 432 (9 %), 405 (100 %), 272 (36 %).

13ao) 1,8 g 55% suspense hydridu sodného v oleji se promyje dvakrát pentanem a suspenduje se ve 45 ml tetrahydrofuranu. Přikape se pomalu roztok 3 g 1,7-dihydroxynaftalenu ve 45 ml tetrahydrofuranu a směs se udržuje 1 hodinu na teplotě zpětného toku. Pak se při teplotě místnosti přikape roztok 3,2 ml chlormethylmethyletheru a směs se udržuje další hodinu na teplotě zpětného toku. Směs se nalije do 100 ml ledové vody a extrahuje se třikrát etherem. Po vysušení, odpaření a chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla methylenchloridu se izoluje 1,2 g 1,7-bis-methoxymethoxynaftalenu. Výtěžek: 26 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 248 (M+, 42 %), 188 (18 %), 45 (100 %).

V 9 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 1,2 g 1,7-bis-methoxymethoxynaftalenu a ochladí se na teplotu -78 °C. Přikape se 3,13 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanu a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Pak se směs opět ochladí na teplotu -78 °C a přikape se roztok 1,25 g jodu v 3,4 ml tetrahydrofuranu. Směs se ohřeje na teplotu místnosti a přidá se 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Organická rozpouštědla se odpaří v rotační odparce a zbytek se extrahuje třikrát etherem. Po vysušení a odpaření se zbytek podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla ethylenchloridu. Izoluje se 0,72 g 8-jod-1,7-bis-methoxynaftalenu. Výtěžek: 40 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 374 (M+, 87 %), 171 (40 %), 45 (100 %).

13ap) Na teplotě zpětného toku se udržuje 1,5 hodiny 3,3 g 5-bromisatinu, 0,8 g hydroxylaminhydrochloridu a 1,6 g acetátu sodného v 50 ml vody. Odfiltrují se žluté krystaly a vysuší se. Izoluje se 2,11 g 5-bromisatinoximu. Výtěžek: 83 % teorie. Teplota tání 215 °C (za rozkladu).

13aq) Obdobně jako podle příkladu 13ap) se získá z N-benzyl-5-bromisatinu (G. Tacconi a kol., J. Prakt. Chem. 315, str. 339, 1973) odpovídající N-benzyl-5-bromisatinoxim v podobě žluté pevné látky. Výtěžek: 94 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 330 (M+, 17 %), 285 (14 %), 91 (100 %).

13ar) Ve 25 ml methylenchloridu se rozpustí 1,36 g N-acetyl-3-jodanilinu a zpracuje se 61 mg 4-dimethylaminopyridinu. Do roztoku se přikape roztok 5,25 ml cyklopropankarbonylchloridu v 7 ml methylenchloridu. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, pak se vlije do 100 ml vody a mírně se okyselí několika kapkami kyseliny chlorovodíkové. Výsledkem extrakce ethylacetátem a chromatografie na silikagelu za použití jako elučního činidla ethylacetátu je 1,85 g acetyl-(3-jodfenyl)amidu kyseliny cyklopropankarboxylové v podobě zažloutlého oleje, který časem ztuhne. Výtěžek: 92 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 329 (M+, 8 %), 287 (58 %), 69 (100 %).

13as) Obdobně jako podle příkladu 13ap) se získá ze 3-jod-4,5-dimethoxybenzaldehydu a hydroxylaminhydrochloridu odpovídající 3-jod-4,5-dimethoxybenzaldehydoxim v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 99 % teorie.

13at) Smísí se 4,38 g 3-jodanilinu, 1,06 g akrylonitrilu a 0,5 g acetátu měďnatého a směs se udržuje 5 hodin na teplotě 70 °C. Směs se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/cyklohexan 1:4, čímž se získá 2,01 g 3-(3-jodfenylamino)propionitrilu v podobě hnědého oleje. Výtěžek: 37 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 272 (M+, 50 %), 232 (100 %), 105 (35 %).

Ve směsi 25 ml methylenchloridu a 0,45 ml triethylaminu se rozpustí 1,0 g 3-(3-jodfenylamino)propionitrilu a zpracuje se po kapkách při teplotě 0 °C roztokem 0,42 g cyklopropankarbonylchloridu v 5 ml methylenchloridu. Roztok se míchá další 2 hodiny při teplotě místnosti, pak se vlije do ledové vody

a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Výsledkem koncentrace je 1,19 g surového (2-kyanoethyl)-(3-jodfenyl)amidu kyseliny cyklopropankarboxylové, kterého se použije v příkladu 12av) bez dalšího čištění. Výtěžek: 95 % teorie.

13au) Při teplotě místnosti se míchá ve 20 ml tetrahydrofuranu 30 minut 1,0 g ethyl-2-(4-brom-2-chlorbenzoyl)-3-dimethylaminoakrylátu (příklad 13bk) a 0,283 g tetrahydrofurfurylaminu. Směs se zkoncentruje a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/hexan 7:3. Získá se 1,10 g ethyl-2-(4-brom-2-chlorbenzoyl)-3-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)amino]akrylátu v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 95% teorie. Teplota tání 136 °C.

Při teplotě 60 °C se udržuje 30 minut 500 mg ethyl-2-(4-brom-2-chlorbenzoyl)-3-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)amino]akrylátu a 148 mg terc.-butylátu draselného ve 20 ml dimethylsulfoxidu. Po chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/hexan 1:1 se izoluje 343 mg ethyl-7-brom-4-oxo-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě zažloutlého oleje. Výtěžek: 75 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 380 (M+ +H 100 %).

13av) Obdobně jako podle příkladu 13au) se získá z ethyl-2-(4-brom-2-chlorbenzoyl)-3-dimethylaminoakrylátu a z furfurylaminu ethyl-7-brom-4-oxo-1-(furan-2-ylmethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek po dvou krocích: 80 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 378 a 376 (M+, 94 a 100 %).

13ax) Na teplotě zpětného toku se udržuje 2 hodiny směs 5,0 g 3-jod-4,5-dimethoxybenzaldehydu, 1,18 g hydroxylaminhydrochloridu, 1,37 g pyridinu a 17 ml toluenu. (A. Saednya, Synthesis 190, 1982). Sraženina, která se oddělí po ochlazení, se odfiltruje sacím filtrem. Výsledkem chromatografie na silikagelu

za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 9:1 je 3,09 g 3-jod-4,5-di-methoxybenzonitrilu v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek 63 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 289 (100 %), 274 (38 %), 132 (30 %), 119 (43 %).

13ay) Směs 1,53 g 3-jodanilinu, 2,02 g triethylaminu a 0,1 g 4-dimethylaminopyridinu ve 25 ml tetrahydrofuranu se zpracuje po kapkách 1,83 g cyklopropankarbonylchloridu a pak se udržuje 4 hodiny na teplotě zpětného toku. Směs se vlije do 50 ml ledové vody, mírně se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (na přibližně pH 4) a extrahuje se třikrát ethylenacetátem. Výsledkem chromatografie na silikagelu za použití jako elučního činidla systému petrolether/ethylacetát 4:1 je 1,73 g (69 % teorie) surového (3-jod-fenyl)amidu kyseliny cyklopropankarboxylové v podobě bezbarvého oleje, který v několika dnech ztuhne. Výtěžek 69 % teorie.

13az) Obdobně jako podle příkladu 13au) se získá z ethyl-2-(4-brom-2-chlorbenzoyl)-3-dimethylaminoakrylátu a z tetrahydropyran-4-ylaminu (T.P. Johnston, J. Med. Chem. 14, str. 611, 1971) ethyl-7-brom-4-oxo-1-(tetrahydropyran-4-yl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutklých krystalů. Výtěžek po dvou krocích: 41 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 382,3 (83 %) a 380,3 (M+ +H, 85 %).

13ba) Při teplotě místnosti se míchá 4 hodiny v 5 ml acetonitrilu 272 mg draselné soli monomethylmalonátu a 0,41 ml trimethylsilylchloridu. Směs se ochladí na 0 °C a přidá se 0,75 ml diaza-bicykloundekanu. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá po dávkách 0,5 g 3-jod-4,5-dimethoxybenzoylchloridu a směs se míchá 19 hodin při teplotě místnosti. Hodnota pH reakční směsi se upraví 10% citronovou kyselinou na 4 a reakční směs se extrahuje třikrát ethylacetátem. Výsledkem chromatografie na silikagelu za použití jako eluč-

ního činidla systému ethylacetát/hexan 1:1 je 126 mg ethyl-3-(3-jod-4,5-dimethoxyfenyl)-3-oxo-propionátu v podobě zažloutlého oleje (směs keto/enol). Výtěžek 26 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 378 (M+, 40 %), 291 (100 %).

13bb) Směs 1,53 g 3-jodanilinu a 2,78 g triethylaminu se rozpustí v 25 ml methylenchloridu a zpracuje se po kapkách roztokem 1,6 ml cyklopropankarbonylchloridu v 10 ml methylenchloridu. Směs se míchá dalších 5 hodin při teplotě místnosti, odpaří se a vlije se do 50 ml vody. Směs se mírně okyselí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Zbytek vykristaluje z toluenu. Izoluje se 1,47 g (3-jodfenyl)amidu kyseliny cyklopropankarboxylové. Výtěžek 74 % teorie. Teplota tání 133 °C.

13bc) Obdobně jako podle příkladu 13ay) se získá ze 3-jodanilinu a z furoylchloridu (furan-2-karbonyl) (3-jodfenyl)amid kyseliny furan-2-karboxylové v podobě světle růžových krystalů. Výtěžek 58 % teorie. Teplota tání 112 °C.

13bd) Za použití odlučovače vody se vaří 4 hodiny směs 2 g 3-jodanilinu a 1,26 ml tetrahydro-4H-pyran-4-onu v 50 ml toluenu. Roztok iminu, který zbyde, se zpracuje 20 ml methanolu a 520 mg borhydridu sodného se přidá po částech. Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti, pak se vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Výsledkem chromatografie na silikagelu za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/hexan 3:7 je 559 mg (3-jodfenyl)-(tetrahydropyran-4-yl)aminu v podobě bezbarvého oleje. Výtěžek 20 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 303 (M+, 100 %), 245 (40 %), 219 (40 %), 130 (90 %), 117 (62 %).

13be) Obdobně jako podle příkladu 13bb) se získá ze 3-jodanilinu a z furoylchloridu (3-jodfenyl)amid kyseliny furan-2-karboxylové v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek 95 % teorie.

Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e : 313 (M^+ , 60 %), 95 (100 %).

13bf) Ve 25 ml methylenchloridu s 2,78 ml triethylaminu a 100 mg 4-dimethylaminopyridinu se rozpustí 3,19 g (3-jodfenyl)amidu kyseliny furan-2-karboxylové (příklad 13be). Přidá se 1,60 g cyklopropankarbonylchloridu a směs se míchá 5 hodin při teplotě místnosti. Směs se zkoncentruje, vlije se do vody a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Výsledkem chromatografie na silikagelu za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/hexan 3:7 je 1,56 g (furan-2-karbonyl)(3-jodfenyl)amidu kyseliny (furan-2-karbonyl)cyklopropankarboxylové v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek 58 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e : 381 (20 %), 353 (28 %), 313 (86 %), 95 (75 %), 69 (100 %).

13bg) Obdobně jako podle příkladu 13bb) se získá ze (3-jodfenyl)tetrahydropyran-4-yl)amidu (příklad 13bd) a z cyklopropankarbonylchloridu surový amid 3-jodfenyl)tetrahydropyran-4-yl)-amid kyseliny cyklopropankarboxylové v podobě bezbarvého oleje. Výtěžek 96 % teorie.

13bh) Směs 2,64 g 2-hydroxy-5-jodbenzoové kyseliny, 0,69 g cyklopropylaminu a 3,65 g tetrabrommethanu ve 40 ml methylenchloridu se zpracuje po dávkách při teplotě místnosti 2,62 g trifenylofosfinu. Po dvou hodinách se reakční směs zfiltruje a filtrát se zkoncentruje. Výsledkem chromatografie na silikagelu za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/cyklohexan 1:4 je 550 mg surového N-cyklopropyl-2-hydroxy-5-jodbenzamid. Výtěžek 18 % teorie.

13bi) Ve 25 ml methylchloridu se rozpustí 1,15 g 3-jodanilinu a 0,97 g N-BOC-glycinu a zpracuje se podávkách při teplotě 0 °C 1,14 g dicyklohexylkarbodiimidu. Oddělená močovina se odfiltruje a filtrát se zkoncentruje. Výsledkem překrystalizace z toluenu je terc.-butyl-[(3-jodfenylkarbamoyl)methyl]karbamát

v podobě bezbarvých krystalů. Výtěžek: 60 % teorie. Teplota tání 126 až 128 °C.

13bj) Do 13 ml pyridinu se přidají 2 g di-2-pyridylketonu a 1,51 g hydroxylaminhydrochloridu a směs se udržuje 4 hodiny na teplotě zpětného toku. Po zkoncentrování a ochlazení se izoluje 2,95 g surového di-2-pyridylketonoximu (znečištěného solemi). Po přidání 1,18 g amoniumacetátu, 44 ml diamonia, 30 ml vody a 30 ml ethanolu vznikne sraženina, která se zpracuje po dávkách 4,5 g práškovitého zinku. Směs se udržuje 4 hodina na teplotě zpětného toku, ochladí se a zfiltruje sacím filtrem. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se trituruje methanolem. Izoluje se 2,54 g surového C,C-dipyridin-2-yl-methylaminu. Výtěžek: 93 % teorie.

1,5 g C,C-dipyridin-2-ylmethylaminu se suspenduje v 50 ml methylenchloridu a 1,15 ml triethylaminu a při teplotě 0 °C se přikape roztok 3-jodbenzoylchloridu. Po 1 hodině se zkoncentruje začervenalá sraženina při 0 °C a zbytek se vlije do vody a extrahuje se třikrát methylenchloridem. Výsledkem chromatografie na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 9:1 je 1,31 g hnědavého N-(dipyridin-2-ylmethyl)-3-jodbenzamidu. Výtěžek: 39 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 415 (M+, 8 %), 320 (44 %), 231 (36 %), 184 (100 %).

13bk) V 60 ml hexanu se suspenduje 49,4 g 4-brom-2-chlorbenzové kyseliny, zpracuje se 0,2 ml N,N-dimethylformamidu a 18,5 ml trionylchloridu a vaří se pod zpětným chladičem 15 hodin v prostředí argonu. Výsledný roztok se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se a odpaří a zbytek se opět odpaří se 60 ml toluenu. Získá se 53 g (99 % teorie) 4-brom-2-chlorbenzylchloridu v podobě surového oleje, který za stání vykřystaluje, použije se však v následujícím kroku bez další manipulace.

Ve 180 ml toluenu se rozpustí 30,2 g ethyl-3-dimethylami-

noakrylátu a 29,3 ml triethylaminu a zahřeje se na teplotu zpětného toku. Při této teplotě se přikape do roztoku 53 g 4-brom-2-chlorbenzylchloridu v 50 ml toluenu v průběhu 30 minut a směs se pak míchá další 1 hodinu při teplotě zpětného toku. Směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti a míchá se dalších 30 minut na ledové lázni. Suspense se zfiltruje a hydrochlorid triethylaminu se promyje 40 ml ledově studeného toluenu. Filtrát se zkoncentruje na polovinu svého objemu a ke krystalizaci se zředí 100 ml hexanu a míchá se na ledové lázni další 1 hodinu. Získá se 51,2 g (67 % teorie) ethyl-2-(4-brom-2-chlorbenzoyl)-3-dimethylaminoakrylátu v podobě bílých krystalů. Teplota tání 101 °C.

13bl) Při teplotě místnosti se míchá 1 hodinu za přímého přívodu argonu 3,6 g ethyl-2-(4-brom-2-chlorbenzoyl)-3-dimethylaminoakrylátu (příklad 13bk)) a 2-amino-2-methyl-1-propanol ve 40 ml 1,2-dichlorethanu. Pak se přidá 0,74 ml triethylaminu, 1,66 g terc.-butyldimethylchlorsilanu a 1,22 mg 4-dimethylaminopyridinu a směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se podrobí přímé chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla dichlormethanu. Získá se 4,64 g (92 % teorie) ethyl-2-(4-brom-2-chlorbenzoyl)-3-[2(-terc.butyldimethylsilanyloxy)-1,1-dimethylethylamino]akrylátu v podobě bezbarvého oleje. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 520 (M+ H, 100 %), 518 (75 %).

13bm) Ve 40 ml dimethylsulfoxidu se v prostředí argonu rozpustí 4,3 g ethyl-2-(4-brom-2-chlorbenzoyl)-3-[2(-terc.butyldimethylsilanyloxy)-1,1-dimethylethylamino]akrylátu (příklad bl) s 1,1 g terc.-butylátu draselného a míchá se 15 minut. Pak se směs míchá další 1,5 hodiny při teplotě 50 °C. Po vychladnutí se směs zředí 200 ml vody a produkt se extrahuje 200 ml díly ethylacetátu, vyčistí se chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát 1:1 a vykrystaluje ze 30 ml systému hexan/ethylacetát 1:1. Získá se

2,45 (62 % teorie) ethyl-7-brom-1-[2-terc.butyldimethylsilanyloxy)-1,1-dimethylethyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě bílých krystalů. Teplota tání 133 °C.

13bn) Směs 50 g bromacetofenonu v 500 ml diethylkarbonátu se zpracuje po dávkách ve 20,8 g disperse hydridu sodného (60% v oleji) a míchá se 2 hodiny při teplotě 80 °C. Pak se směs vlije do 1,5 l ledové vody a 75 ml kyseliny octové a extrahuje se 1,5 l ethylacetátu. Surový produkt se vyčistí destilací při teplotě 150 °C/26,6 Pa. Získá se 52 g (76 % teorie) ethyl-3-(4-bromfenyl)-3-oxopropionátu v podobě zažloutlého oleje.

13bo) Při teplotě 50 °C se míchá 15 minut za přímého přívodu argonu 3,6 g ethyl-[E/Z]-2-(4-brom-2-chlorbenzoyl)-3-dimethylaminolakrylátu (příklad 13bk) a 1,8 g D-glukaminu. Pak se přidá 1,4 g terc.-butylátu draselného a směs se míchá 2 hodiny při teplotě 50 °C za přímého přívodu argonu a 20 minut při teplotě 100 °C. Viskosní hmota se zředí pomalu 40 ml vody a sraženina se zfiltruje a promyje se vodou. Získá se 2,26 g (49 % teorie) (7S,8R,9R,10S,22S,23R,24R,25S)-3,18-dibrom-7,8,9,10,22,23,24,25-oktahydro-5,6,7,8,9,10,20,21,22,23,24,25-26-tetracahydro-5,29:14,20-dimethenodibenzo-[b,o][7,20,1,14]-dioxadiazacyklohexakosin-13,15,28,30-tetraonu v podobě obtížně rozpustného béžového prášku.

Míchá se 1,3 g tohoto prášku v 10 ml pyridinu a 10 ml anhydridu kyseliny octové 19 hodin se 192 mg 4-dimethylaminopyridinu při teplotě místnosti v prostředí argonu. Extrakce: dvakrát 200 ml ethylacetátu, dvakrát 100 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, jednou 100 ml vody, jednou 100 ml roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Cheomatografie: silikagel, dichlormethan/methanol 20:1. Krystalizace: 10 ml horkého ethanolu. Získá se 827 mg (45 % teorie)

(7S,8R,9R,10S,22S,23R,24R,25S)-7,8,9,10,22,23,24,25-oktaacetoxy-3,18-dibrom-5,6,7,8,9,10,20,21,22,23,24,25,26-tetracahydro-

5,29:14,20-dimethenodibenzo-[b,o][7,20,1,14]dioxadiazacyklohexakosin-13,15,28,30-tetraonu v podobě bílých krystalů. Teplota tání 208 °C.

13bp) 27,1 g ethyl-3-(4-bromfenyl)-3-oxo-propionátu v 70 ml octové kyseliny se zchladí ledem a zpracuje se po kapkách roztokem 8,3 g nitritu sodného ve 12 ml vody. Pak se směs míchá další 2 hodiny při teplotě místnosti, načež se zředí 80 ml vody a chladí se v ledu další 1 hodinu. Sraženina se odfiltruje. Získá se 28,3 g (94 % teorie) ethyl-[E/Z]-3-(4-bromfenyl)-2-hydroxyimino-3-oxopropionátu v podobě bílých krystalů. Teplota tání 149 °C.

13bq) V prostředí argonu se chladí ledem 600 mg ethyl-[E/Z]-3-(4-bromfenyl)-2-hydroxyimino-3-oxo-propionátu (příklad 13bp) 787 mg trifenylofosfinu a 0,22 ml ethylenglykolmonomethyletheru v 6 ml toluenu a zpracuje se po kapkách 0,47 ml diethylazodi-karboxylátu. Směs se míchá 15 hodin při teplotě místnosti, odpaří se a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát 5:1. Získá se 450 mg (66 % teorie) ethyl-[E/Z]-3-(4-bromfenyl)-2-(2-methoxyethoxyimino)-3-oxo-propionátu v podobě bezbarvého oleje (dále necharakterizovaného).

13br) Při teplotě zpětného toku se vaří 1,5 hodiny 1,5 g ethyl-[E/Z]-3-(4-bromfenyl)-2-hydroxyimino-3-oxopropionátu (příklad 13bp), 0,67 ml dimethylsulfátu a 1 g uhličitanu sodného ve 40 ml acetonu, zfiltruje se a odpaří. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát 5:1. Získá se 560 mg (36 % teorie) ethyl-[E/Z]-3-(4-bromfenyl)-2-(2-methoxyimino)-3-oxopropionátu v podobě bezbarvého oleje. Hmotové spektrum (EI): vrcholy kromě jiných při: 315/313 (M+, 1 %), 185 (100 %), 183 (85 %), 155 (25 %).

13bs) V prostředí argonu se ochladí na teplotu 10 °C 6,8

g draselné soli monoethylmalonátu v 70 ml acetonitrilu a zpracuje se 5,3 ml triethylaminu a 4,8 g chloridu hořečnatého. Výsledná hustá suspence se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Po opětném ochlazení na 10 °C se přikape 5 g 4-brom-2-chlorbenzoylchloridu během 30 minut. Směs se míchá při teplotě místnosti 15 hodin a pak se zkoncentruje. Extrakce: dvakrát 100 ml toluenu, jednou 100 ml studené 1N kyseliny chlorovodíkové a dva krát 100 ml vody. Po vysušení a odpaření se získá 5,2 g (85 % teorie) ethyl-3-(4-brom-(2-chlorfenyl)-3-oxo-propionátu v podobě hnědého oleje, který vykristaluje v chladničce. Teplota tání 34 °C.

13bt) Obdobně jako podle příkladu 13bp) se získá s ethyl 3-(4-brom-(2-chlorfenyl)-3-oxo-propionátem (příklad 13bs) ethyl-[E/Z]-3-(4-brom-2-chlorfenyl)-2-hydroxyimino-3-oxopropionát. Výtěžek: 84 % teorie. Teplota tání 102 °C

13bu) V prostředí argonu se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti 1,1 g ethyl-[E/Z]-3-(4-brom-2-chlorfenyl)-2-hydroxyimino-3-oxopropionátu (příklád 13bt)), 1 g trifenylchlormethanu, 0,5 ml triethylaminu a 45 mg 4-dimethylaminopyridinu ve 12 ml dichlormethanu. Extrakce: 40 ml dichlormethanu, dvakrát 40 ml vody. Chromatografie: silikagel, hexan/ethylacetát 10:1. Získá se 1,25 g (64 % teorie) ethyl-[E/Z]-3-(4-brom-2-chlorfenyl)-2-trityloxyimino-3-oxopropionátu v podobě bílých krystalů. Teplota tání 119 °C.

13bv) V prostředí argonu se ochladí na teplotu 2 °C roztok 34,4 g (200 mmol) 4-bromanilinu ve 300 ml dichlormethanu a zpracuje se po kapkách roztokem 28,2 g (100 mmol) anhydridu kyseliny triflourmethansulfonové takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi byla držena při 4 °C. Po ukončeném přidávání se směs ohřeje na teplotu místnosti a při ní se míchá 1 hodinu. Pak se směs zpracuje 200 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a organická fáze se oddělí. Promyje se do neutrální re-

akce 100 ml roztoku 2N kyseliny chlorovodíkové a pak dvakrát vždy 200 ml vody. Vysuší se síranem sodným a pevný surový produkt se digeruje v pentanu. Získá se 18,69 g (61,5 % teorie) N-(4-bromfenyl)-C,C,C-trifluormethansulfonamidu v podobě bezbarvého prášku o teplotě tání 52 až 54 °C. Z matečného louhu lze získat dalších 6,75 g (22 % teorie) produktu.

13bw) Při teplotě zpětného toku se míchá 18 hodin suspence 1,52 g (5 mmol) N-(4-bromfenyl)-C,C,C-trifluormethansulfonamidu (příklad 13bv), 1,56 g (10 mmol) 4-methoxybenzylchloridu a 1,38 g (10 mmol) práškovitého uhličitanu draselného v 15 ml acetonu. Směs se zkoncentruje a zbytek se vyjme do 100 ml vody a 100 ml ethylacetátu, organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 100 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí do neutrální reakce nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Výsledný žlutý olej se podrobí bleskové chromatografii za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát 95:5. Získá se 2,06 g (97 % teorie) N-(4-bromfenyl)-C,C,C-trifluor-N-(4-methoxybenzyl)methansulfonamidu v podobě bezbarvého viskozního oleje. MS (EI): 423 a 425 (M⁺, 3 %), 121 ([CH₂-C₆H₄-OCH₃]⁺, 100 %).

13bx) Na teplotě zpětného toku se udržuje 6 hodin roztok 1,52 g (5 mmol) N-(4-bromfenyl)-C,C,C-trifluormethansulfonamidu (příklad 13bv) ve 25 ml ethylorthoformátu. Pak se oddestilují snadno těkavé podíly ve vakuu vodní vývěvy a zbytek se podrobí bleskové chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát 95:5. Získá se 1,55 g (93 % teorie) N-(4-bromfenyl)-N-ethyl-C,C,C-trifluormethansulfonamidu v podobě světle žlutého oleje. MS (EI): 331 a 333 (M⁺, 44 %), 198 a 200 ([M-SO₂CF₃]⁺, 80%), 118 ([M-SO₂CF₃+ HBr]⁺, 100%).

13by) Na teplotě zpětného toku se udržuje 23 hodin roztok

1,82 g (6 mmol) N-(4-bromfenyl)-C,C,C-trifluormethansulfonamidu (příklad 13bv) ve 30 ml methylorthoformátu. Pak se oddestilují snadno těkavé podíly ve vakuu. Zbyde 1,83 g (96 % teorie) N-(4-bromfenyl)-N-methyl-C,C,C-trifluormethansulfonamidu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 59 až 60 °C.

13bz) Obdobně jako podle příkladu 13bw) se získá z N-(4-bromfenyl)-C,C,C-trifluormethansulfonamidu (příklad 13bv) a isobutyljodidu N-4-bromfenyl-N-(isobutyl-C,C,C-trifluormethansulfonamid v podobě hnědého oleje. Výtěžek: 30 % teorie. MS (EI): 359 a 361 (M⁺, 62 %), 228 a 226 ([M-SO₂CF₃]⁺, 41 %), 184 ([M-(SO₂CF₃+ C₃H₇)]⁺, 100 %).

13ca) Obdobně jako podle příkladu 13bw) se získá z N-(4-bromfenyl)-C,C,C-trifluormethansulfonamidu (příklad 13bv) a z ethylbromacetátu [(4-bromfenyl)(trifluormethylsulfonyl)amino]acetát v podobě žlutého oleje. Výtěžek: 67 % teorie. MS (EI): 389 a 391 (M⁺, 56 %), 183 a 185 ([Br-C₆H₄-NCH₂]⁺, 100 %).

13cb) Obdobně jako podle příkladu 13bv) se získá ze 3-bromanilinu a z anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové N-(3-bromfenyl)-C,C,C-trifluormethansulfonamid. Po překrystalizaci z pentanu se získají bezbarvé krystaly s teplotou tání 78 až 79 °C. Výtěžek: 67 % teorie.

13cc) Obdobně jako podle příkladu 13by) se získá z N-(3-bromfenyl)-C,C,C-trifluormethansulfonamidu (příklad 13cb) a z methylorthoformátu N-(3-bromfenyl)-N-methyl-C,C,C-trifluormethansulfonamid v podobě bezbarvého oleje. Výtěžek: 81 % teorie. MS (EI): 317 a 319 (M⁺, 68 %), 184 a 186 ([M-SO₂CF₃]⁺, 100 %).

13cd) Obdobně jako podle příkladu 13by) se získá z N-(3-bromfenyl)-C,C,C-trifluormethansulfonamidu (příklad 13cb) a z ethylorthoformátu N-(3-bromfenyl)-N-ethyl-C,C,C-trifluormethansulfonamid v podobě bezbarvého oleje. Výtěžek: 83 % teorie. MS (EI): 331 a 333 (M⁺, 82 %), 198 a 200 ([M-SO₂CF₃]⁺, 82 %), 118

([M-SO₂CF₃ + HBr]⁺, 100 %).

Příklad 14

Příprava ethynylových sloučenin obecného vzorce IV

14a) Při teplotě 60 °C se míchá 9 hodin směs ethyl-1-ethyl-6-brom-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 13h) 1,94 ml ethynyltrimethylsilanu, 70 mg bis-trimethylfosfinpalladiumdichloridu a 2,5 mg jodidu měďného v 7 ml triethylaminu a 7 ml dimethylformamidu. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zpracuje 100 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 50 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát vždy 250 ml vody a jednou 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Surový produkt se podrobí chromatografii na oxidu hlinitém (neutrálním, druh III) za použití jako elučního činidla systému n-hexan/ethylacetát 1:1. Získá se 1,27 g (80 % teorie) ethyl-1-ethyl-6-trimethylsilyl-ethynyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu.

Suspense 1,26 g ethyl-1-ethyl-6-trimethylsilylethynyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v 5 ml methanolu se zpracuje za teploty místnosti 5 ml 1N vodného roztokem hydroxidu draselného a míchá se 1 hodinu. Methanol se oddestiluje ve vakuu a zbytek se zpracuje 50 ml vody. Suspense se extrahuje třikrát, vždy 50 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí 150 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Surový produkt se trituje 5 ml methylenchloridu, zfiltruje sacím filtrem a vysuší se. Získá se 0,695 g (69 % teorie) ethyl-1-ethyl-6-ethynyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě běžové pevné látky. Teplota tání 185 až 187 °C.

14b) Obdobně jako podle příkladu 14a) se získá z ethyl-7-brom-4-hydroxychinolin-3-karboxylátu (J. Am. Chem. Soc., 71 str. 3226, 1949) ethyl-7-ethynyl-4-hydroxychinolin-3-karboxylát

v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 98%. Hmotové spektrum: vrcholy, kromě jiných při 241 (M^+ , 42 %), 195 (100 %), 167 (14 %).

14c) Obdobně jako podle příkladu 14a) se získá z ethyl-7-brom-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 13e) ethyl-7-ethinyl-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 78 % teorie. Teplota tání 156 až 158 °C.

14d) Obdobně jako podle příkladu 11a) a 11b) se získá z ethyl-1-benzyl-7-brom-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 13f) ethyl-1-benzyl-7-ethinyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 97 % teorie. Teplota tání 181 až 182 °C.

14e) 10 g 6-Brom-2-naftolu, 13,4 g imidazolu a 15 g t-butylmethylchlorsilanu se míchá 18 hodin při teplotě místnosti v 75 ml dimethylformamidu. Přidá se 500 ml etheru a organická fáze se promyje 5-krát vždy 100 ml vody. Spojené organické fáze se zkoncentrují a zbytek se vysuší ve vysokém vakuu. Izoluje se 15,0 g 6-brom-2-terc.-butyldimethylsilyloxynaftalinu v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 99 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy, kromě jiných při m/e : 338 a 336 (M^+ , v každém případě 34 %), 281 (100 %), 279 (98 %), 200 (98 %).

Obdobně jako podle příkladu 14a) se získá z tohoto 6-brom-2-t-butyldimethylsilyloxynaftalinu odpovídající 6-ethinyl-2-naftol v podobě zažloutlého oleje. Výtěžek: 38 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy, kromě jiných při m/e : 168 (M^+ , 100 %), 139 (38 %).

14f) V prostředí argonu za teploty 50 °C se 2 hodiny míchají 2 g 4-bromacetofenonu, 2,8 ml ethinyltrimethylsilanu, 140 mg bis(trifenylfosfin)palladiumchloridu, 3 ml triethylaminu a 14 mg jodidu měďného ve 20 ml N,N-dimethylformamidu. Po oddestilo-

vání rozpouštědla se zbytek extrahuje jednou 50 ml ethylacetátu, jednou 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a dvakrát 50 ml vody. Surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát 10:1 a destiluje se při teplotě 120 °C /13,3 Pa v trubkové pícce. Získá se 1,74 g (80 % teorie) v podobě bezbarvého oleje. Ten se rozpustí v 17 ml methanolu, zpracuje se 110 mg uhličitanu draselného a míchá se za teploty místnosti 1,5 hodiny. Po odpaření se produkt extrahuje 20 ml ethylacetátu a 20 ml vody a pak vykristaluje z 10 ml hexanu. Získá se 0,8 g (71 % teorie) 1-(4-ethynylfenyl)ethanonu v podobě bílých krystalů. Teplota tání 71 °C.

Příklad 15

Příprava vinyl/ethynylových sloučenin obecného vzorce I

15a) Směs 197 mg 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)pyrimidin-2,4-diaminu, 155 mg 2-ethynyl-naftalenu (Bull. Soc.Chim.Fr. [3], 7, str. 648, 1992), 108 mg uhličitanu draselného, 14 mg trifenylfosfinu a 5 mg jodidu měďného ve 2 ml dimethylformamidu se udržuje 4 hodiny na teplotě 100 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, vlije se do 50 ml vody a extrahuje se třikrát, vždy 50 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentrují se. Surový produkt vykristaluje ze systému ethylacetát/n-hexan. Získá se 121 mg (58 % teorie) 5-[3,4-dimethoxy-5-(naftalen-2-ylethynyl)benzyl]pyrimidin-2,4-diaminu v podobě zažloutlé pevné látky. Teplota tání 152 až 155 °C.

15b) Obdobně jako podle příkladu 15a) se získá s 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)pyrimidin-2,4-diaminem a s fenylacetylenem 5-[3,4-dimethoxy-6-(fenylethynyl)benzyl]pyrimidin-2,4-diamin v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 17 % teorie. Teplota tání 166 až 168 °C.

15c) Obdobně jako podle příkladu 15a) se získá s 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)pyrimidin-2,4-diaminem a s ethyl-1-ethyl-6-ethynyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem ethyl-1-ethyl-6-[5-2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě běžové pevné látky. Výtěžek: 53 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy, kromě jiných při 527 (M⁺, 100 %), 512 (63 %), 466 (96 %).

15d) Obdobně jako podle příkladu 15a) se získá s 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)pyrimidin-2,4-diaminem a s ethyl-7-ethynyl-4-hydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 5b) ethyl-7-[5-2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-hydroxychinolin-3-karboxylát v podobě běžové pevné látky. Výtěžek: 43 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum: vrcholy, kromě jiných při 499 (M⁺, 44 %), 484 (11 %), 453 (21 %). Sloučenina je v tautomerní rovnováze s odpovídajícím 4-oxo-1,4-dihydrochinolinem.

15e) Obdobně jako podle příkladu 15a) se získá s 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)pyrimidin-2,4-diaminem a s ethyl-7-ethynyl-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 14c) ethyl-7-[5-2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě běžové pevné látky. Výtěžek: 28 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy, kromě jiných při 514,5 (M⁺ +H, 100 %).

15f) Obdobně jako podle příkladu 15a) se získá s 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)pyrimidin-2,4-diaminem a s ethyl-1-benzyl-7-ethynyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 14d) ethyl-1-benzyl-7-[5-2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě běžové pevné látky. Výtěžek: 52 % teorie. Teplota tání 223 až 225 °C.

15g) Směs 193 mg 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)pyrimidin-2,4-diaminu, 224 mg ethyl-1-cyklopropyl-6,8-difluor-7-vinyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (J. Heterocyclic Chem. 28, str. 1581, 1991), 26 mg trifenylfosfinu, 0,084 ml triethylaminu a 11,2 mg palladiumacetátu ve 2 ml dimethylformamidu se udržuje 5 hodin na teplotě 100 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, vlije se do 50 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 25 ml ethylacetátu. Organické fáze se promyjí dvakrát vždy 25 ml vodným 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Kyselinová fáze se alkalizuje uhličitanem sodným a extrahuje se třikrát vždy 25 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí 25 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentrují se. Surový produkt vykristaluje ze systému methylenchlorid/diethylether. Získá se 140 mg (49 % teorie) ethyl-[E]-7-[2-[5-(2,4-diaminopyridin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vinyl]-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě zažloutlé pevné látky. Hmotové spektrum (ISP): 578 (M+ +H, 100 %).

15h) Obdobně jako podle příkladu 15g) se získá s 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)pyrimidin-2,4-diaminem a s ethyl-1-cyklopropyl-6-fluor-7-vinyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (J. Heterocyclic Chem., 28, str. 1581, 1991), ethyl-[E]-7-[2-[5-(2,4-diaminopyridin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vinyl]-1-cyklopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek 42 % teorie. Hmotové spektrum (FAB): 550,6 (M+ +H, 100 %).

15i) Obdobně jako podle příkladu 15g) se získá s 5-(3,4-dimethoxy-5-jodbenzyl)pyrimidin-2,4-diaminem a s 1-cyklohexyl-4-oxo-7-vinyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 13aj) ethyl-[E]-7-[2-[5-(2,4-diaminopyridin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát v podobě béžové amorfnní látky. Výtěžek: 45% teorie. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při: 584 (M+ +H, 100 %), 558

(2 %), 519 (3 %), 503 (4 %).

15j) Obdobně jako podle příkladu 15a) se získá ze 6-ethinyl-2-naftolu (příklad 14e) 6-[5-(2,4-diaminopyridin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]naftalen-2-ol v podobě zahnědlé pevné látky. Výtěžek: 29 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při m/e: 427 (M+ +H, 100 %).

Příklad 16

Konverze sloučenin vinyl/ethinyl obecného vzorce I

16a) Za normálního tlaku vodíku se hydrogenuje suspence 250 mg ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12a) a 50 mg 5% palladia na uhlí v 50 ml methanolu. Reakční směs se po 6 hodinách zfiltruje. Filtrát se zkoncentruje a surový produkt se trituruje postupně s 20 ml a 10 ml ethylacetátu a zfiltruje se sacím filtrem. Získá se 133 mg (53 % teorie) ethyl-[2]-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vinyl]-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání >220 °C. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 577 (M+, 100 %), 562 (35 %), 530 (28 %), 516 (68 %) 474 (45 %).

16b) Za normálního tlaku vodíku se hydrogenuje suspence 342 mg ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12a) a 70 mg 10% palladia na uhlí ve 35 ml dimethylformamidu a 35 ml kyseliny octové. Reakční směs se po 6 hodinách zfiltruje a filtrát se zkoncentruje ve vysokém vakuu při teplotě 50 °C. Zlutý zbytek se zpracuje 100 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se třikrát, vždy 50 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se

promyjí 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentrují se. Surový produkt se trituruje 10 ml horkého ethylacetátu a zfiltruje se sacím filtrem. Získá se 275 mg (80 % teorie) ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenylethyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě zažloutlé pevné látky. Teplota tání 218 až 220 °C.

16c) Udržuje se 1 hodinu na teplotě zpětného toku 0,51 g ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12a) v 7 ml ethanolu a 7 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a okyselí se 25% vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážená látka se odfiltruje sacím filtrem, promyje se 20 ml vody a 20 ml ethanolu a 20 ml etheru a vysuší se. Získá se 444 mg (86 % teorie) hydrochloridu 1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při m/e: 548,5 (M+ +H, 100 %).

16d) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-[Z]-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylvinyl]-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 16a) hydrochlorid [Z]-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vinyl]-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-kyseliny karboxylové v podobě bezbarvé pevné látky. Teplota tání >230 °C. Výtěžek 42 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při m/e: 549 (M+, 14 %), 505 (100 %), 490 (56 %), 450 (21 %) 123 (58 %).

16e) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem

(příklad 12b) trifluoracetát 1-cyklopropyl-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]ethinyl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-kyseliny karboxylové v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 54 % teorie. Teplota tání $>230^{\circ}\text{C}$. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 530 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100 %).

16f) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]ethinyl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 12c) hydrochlorid 1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]ethinyl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-kyseliny karboxylové v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 38 % teorie. Teplota tání $>230^{\circ}\text{C}$. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 546,5 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100 %).

16g) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s methyl-6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]nikotinátem (příklad 12d) hydrochlorid 6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]nikotinové kyseliny. Výtěžek: 31 % teorie. Teplota tání $>211^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 406 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100 %).

16h) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]ethinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 12g) hydrochlorid 1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě světle béžové pevné látky. Výtěžek: 60 % teorie. Teplota tání $>230^{\circ}\text{C}$. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 500 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100 %).

16i) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-[E]-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vi-

nyl]-1-cyklopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 15h) [E]-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vinyl]-1-cyklopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 39 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 530,3 (M+ -H, 100 %).

16j) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl] - naftalen-2-karboxylátem (příklad 12e) hydrochlorid 6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-naftalen-2-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 88 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 455,4 (M+ +H, 100 %).

16k) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-1-ethyl-6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 15c) hydrochlorid 1-ethyl 6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 93 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 500,4 (M+ +H, 100 %).

16l) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-hydroxychinolin-3-karboxylátem (příklad 15d) hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-hydroxychinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pevné hmoty. Výtěžek: 94 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 472,4 (M+ +H, 100 %).

16m) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-

methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 15e) hydrochlorid 7-[5-2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 52 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 486 ($M^+ + H$, 100 %).

16n) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s methyl-4-[5-2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-2-hydroxybenzoátem (příklad 12f) hydrochlorid 4-[5-2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-2-hydroxybenzoové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 40 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 421 ($M^+ + H$, 100 %).

16o) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-1-cyklopropyl-7-2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenylethyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 16b) hydrochlorid 1-cyklopropyl-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 72 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 552,3 ($M^+ + H$, 100 %).

16p) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-1-benzyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 15f) hydrochlorid 1-benzyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 92 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 562,4 ($M^+ + H$, 100 %).

16q) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-[E]-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vi-

nyl]-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 15g) hydrochlorid [E]-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vinyl]-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 77 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 550,3 (M+ +H, 100 %).

16r) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]ethinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 12h) hydrochlorid 1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]ethinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 94 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 554,4 (M+ +H, 100%).

16s) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]ethinyl]-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 12i) hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]ethinyl]-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 88 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 514,4 (M+ +H, 100 %).

16t) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-1-cyklopropylmethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 12j) hydrochlorid 1-cyklopropylmethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 98 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 526,3 (M+ +H, 100 %).

16u) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-1-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 12k) hydrochlorid 1-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě běžové pevné látky. Výtěžek: 82 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při: 516,1 (M+ +H, 100 %).

16v) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá s ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethyl}-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátem (příklad 12l) hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethyl}-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 76 % teorie. Teplota tání >153 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při: 604 (M+ +H, 100 %).

16w) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-(pyridin-4-yl)methyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12m) dihydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-(pyridin-4-yl)methyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 77 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (FAB): 563 (M+ +H, 100 %).

16x) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]nafthyridin-3-karboxylátu (příklad 12n) hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]nafthyridin-3-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pevné látky.

Výtěžek: 86 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (FAB): 501 (M+ +H, 100 %).

16y) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-1-cyklopentyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12o) hydrochlorid 1-cyklopentyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky. Výtěžek 83 % teorie. Teplota tání > 230 °C. Hmotové spektrum (FAB): 540 (M+ +H, 100 %).

16z) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-1-adamantan-1-yl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12p) hydrochlorid 1-adamantan-1-yl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 82 % teorie. Teplota tání >230 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při 606,3 (M+ +H, 100 %).

16aa) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-()-1-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12q) hydrochlorid ()-1-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 60 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při 566,0 (M+ +H, 100 %).

16ab) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karbo-

xylátu (příklad 12r) hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 69 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 584 ($M^+ + H$, 19 %), 522 (5 %), 472 (100 %).

16ac) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-1-terc.-butyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12s) hydrochlorid 1-terc.-butyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě běžové pevné látky. Výtěžek: 82 % teorie. Teplota tání $>211^\circ\text{C}$ (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při 528,5 ($M^+ + H$, 100 %), 472,4 (48 %).

16ad) Suspense 0,415 g ethyl-1-(trans-4-terc.-butoxykarbonylaminocyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12t) ve 4 ml methylenchloridu a 0,4 ml anisolu se zpracuje při teplotě 0°C v prostředí argonu 1,9 ml trifluoroctové kyseliny. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a 4 hodiny se při této teplotě míchá. Po ochlazení ledem se reakční směs zpracuje 10 ml diethyletheru. Oddělené krystaly se odfiltrují sacím filtrem, promyjí se diethyletherem a vysuší se. Surový produkt se rozpustí v 50 ml vody, výsledná suspenze se zfiltruje a filtrát se lyofilizuje. Získá se 0,39 g (92 % teorie) ethyl-1-(trans-4-aminocyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě běžové amorfnní látky. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při 597 ($M^+ + H$, 100 %), 500 (90 %), 454 (92 %).

16ae) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-1-

(trans-4-aminocyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxyláttrifluoracetátu (příklad 16ad) dihydrochlorid 1-(trans-4-aminocyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek 53 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 569 (M+ +H, 37 %), 472 (44 %), 454 (100 %).

16af) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-piperidin-4-ylmethyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12u) hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-piperidin-4-ylmethyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 83 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při 569 (M+ +H, 100 %).

16ag) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12v) hydrochlorid 1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě běžové pevné látky. Výtěžek: 96 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): 512,1 (M+ +H, 100 %).

16ah) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-(2,2,2)-trifluorethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12w) hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-(2,2,2)-trifluorethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 76 % teorie. Teplota tání

>222 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): 554,3 (M+ +H, 100 %).

16ai) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12x) hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě běžové pevné látky. Výtěžek: 74 % teorie. Teplota tání >221 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): 548,4 (M+ +H, 100 %).

16aj) Suspense 0,2 g (3-dimethylaminopropyl)amidu 1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny (příklad 12z) v 50 ml vody se zpracuje 0,1N vodným roztokem kyseliny methansulfonové a získá se mírně zakalený roztok. Tento roztok se zfiltruje a filtrát se lyofilizuje. Získá se (3-dimethylaminopropyl)amiddimethansulfonát 1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé amorfnní látky. Hmotové spektrum (FAB): 584 (M+ +H).

16ak) Obdobně jako podle příkladu 16aj) se získá z 2-dimethylaminoethyl-1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12ab) 2-dimethylaminoethyl-1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxyláttrimethansulfonát v podobě bledě žluté amorfnní látky. Výtěžek: 99 % teorie. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při 571 (M+ +H, 8 %), 500 (100 %).

16al) Obdobně jako podle příkladu 16aj) se získá z 2-diisopropylaminoethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin -

3-karboxylátu (příklad 12ac)) 2-diisopropylaminoethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátmethansulfonát v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 95 % teorie. Teplota tání $>139^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu). Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při 681 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 7 %), 554 (58 %), 341 (100 %).

16am) Obdobně jako podle příkladu 16aj) se získá z 2-morfolin-4-ylethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12ad)) 2-morfolin-4-ylethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátdimethansulfonát v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 98 % teorie. Teplota tání $>124^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při 667,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 28 %), 554,2 (41 %), 536,3 (31 %), 334,5 (100 %).

16an) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]ethynyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12ae) hydrochlorid 1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 92 % teorie. Teplota tání $>194^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu). Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při 584 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100 %).

16ao) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-[E]-1-cyklohexyl-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 15i) hydrochlorid [E]-1-cyklohexyl-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 98 % teorie. Teplota tání $>230^{\circ}\text{C}$. Hmotové

spektrum (ISP): 556,6 (M+ +H, 100 %).

16ap) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z methyl-5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl] - 2-hydroxybenzoátu (příklad 12ah) hydrochlorid methyl-5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl] - 2-hydroxybenzoové kyseliny v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 39 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): 421,4 (M+ +H, 100 %).

16aq) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12ai)) hydrochlorid 1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 89 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při 590 (M+ +H, 100 %), 526 (2 %), 494 (3 %).

16ar) Suspense 0,33 g hydrochloridu 1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny (příklad 16aq) v 5 ml methanolu se zpracuje 2 ml 28% vodného roztoku hydroxidu sodného a udržuje se 5 hodin na teplotě zpětného toku pod zpětným chladičem. Béžová suspension se ochladí na teplotu místnosti a okyselí se 25% vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážená látka se odfiltruje sacím filtrem, promyje se 10 ml vody, 10 ml ethanolu a 10 ml etheru a vysuší se. Získá se 0,264 g (78 % teorie) hydrochloridu 1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 78 % teorie. Teplota tání >205 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (FAB): vrcholy kromě jiných při 602 (M+ +H, 100 %), 588 (10 %), 520 (7 %).

16as) Obdobně jako podle příkladu 16c) se získá z ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl] - 6,8-difluor-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12aj) hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl - methyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6,8-difluor-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě běžové pevné látky. Výtěžek: 72 % teorie. Teplota tání >230 °C. Hmotové spektrum (ISP): 684,3 (M+ +H, 100 %).

16at) Rozpustí se 145 mg 3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehydu (příklad 12ao) v 5 ml methanolu a zpracuje se při teplotě 0 °C 80 mg borhydridu sodného. Směs se míchá za teploty místnosti dalších 15 minut, pak se zkoncentruje a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 9:1. Izoluje se 3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-hydroxymethyl-6-methoxyfenol v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 74 % teorie. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při m/e: 437,5 (M+ +H, 100 %).

16au) 146 mg 5-[3-(3,5-bismethoxymethoxynaftalen-2-ylethynyl)-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diaminu (příklad 12ap) ve 2,5 ml tetrahydrofuranu, 2,5 ml vody a 2,5 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se udržuje 7,5 hodiny na teplotě 50 °C. Směs se zkoncentruje a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid/methanol 9:1. Izoluje se 59 mg 6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-diethoxyfenylethynyl]naftalen-1,7-diolu v podobě zažloutlé pevné látky. Výtěžek: 48 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 443 (M+ +H, 100 %).

16av) Obdobně jako podle příkladu 16at) se získá z 3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4,5 - dimethoxybenzaldehydu (příklad 12aq) [3-[5-(2,4-diaminopyrimi-

din-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4,5-dimethoxyfenyl]methanol v podobě bezbaré pevné látky. Výtěžek: 53 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při 451 ($M^+ + H$, 100 %).

16ax) Obdobně jako podle příkladu 16ar) se získá z ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl] - 4-oxo-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12ax) hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 76 % teorie. Teplota tání 165 °C (za rozkladu).

16ay) Obdobně jako podle příkladu 16ar) se získá z ethyl-3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl] - 4,5-dimethoxybenzové kyseliny (příklad 12ba) odpovídající hydrochlorid 3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4,5-dimethoxybenzové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky. Výtěžek: 83 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e : 465 ($M^+ + H$, 100 %), 256 (15 %).

16az) Obdobně jako podle příkladu 16ar) se získá z ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl] - 4-oxo-1-(tetrahydropyran-4-yl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12bc) 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-(tetrahydropyran-4-yl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina v podobě béžové pevné látky. Výtěžek: 78 % teorie. Teplota tání 253 °C.

16ba) Rozpustí se 75 mg terc.-butyl-(3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenylkarbamátu (příklad 12bn) ve 2 ml ethylacetátu a zpracuje se několika kapkami nasyceného roztoku chlorovodíku v etheru. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se zkoncentruje. Izuluje se

66 mg terc.-butyl-(3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenylkarbamátu v podobě zahnědlé pevné látky. Výtěžek: 100 % teorie. Teplota tání 179 °C (za rozkladu).

16bb) Rozpustí se 150 mg diethyl-[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]fosfonátu (příklad 12bo) ve 7 ml ethanolu a zpracuje se 2 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Roztok se udržuje na teplotě zpětného toku 45 minut, pak se ochladí a podrobí se chromatografii na MCl-gelu za použití jako elučního činidla systému voda/acetonitril. Izoluje se 74 mg sodné soli monoethyl-[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]fosfonátu. Výtěžek: 50 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 491 (M+ +Na, 10 %), 469,2 (M+ +H, 100 %), 419,4 (15 %), 413,3 (20 %), 391,3 (45 %).

16bc) Rozpustí se 150 mg diethyl-[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]fosfonátu (příklad 12bo) v 5 ml ethanolu a zpracuje se 5 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Roztok se udržuje na teplotě zpětného toku 2 hodiny, pak se ochladí a podrobí se chromatografii na MCl-gelu za použití jako elučního činidla systému voda/acetonitril. Izoluje se 43 mg disodné soli [4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]fosfonové kyseliny. Výtěžek: 29 % teorie. Hmotové spektrum: vrcholy kromě jiných při m/e: 463 (M+ +Na, 30 %), 441 (M+ +H, 100 %), 412 (22 %).

16bd) Rozpustí se 0,5 g ethyl-1-[2-terc.-butyldimethylsilanyl-oxy)-1,1-dimethylethyl]-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (příklad 12bq) v 10 ml tetrahydrofuranu v prostředí argonu a ochladí se ledem. Pak se přidá 0,8 ml 1M roztoku tetra-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu. Směs se nechá ohřát a míchá se při teplotě místnosti dalších 25 minut. Pak se podro-

bí se chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému dichlormethan/methanol 109:1 a nechá se vykrystalovat z 5 ml methanolu. Získá se 209 mg (50 % teorie) ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu v podobě bílých krystalů. Teplota tání 224 °C.

16be) Rozpustí se 150 mg ethyl-[E/Z]-2-{2-chlor-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]benzoyl}-3-dimethylaminoakrylátu (příklad 12 br) ve 4 ml ethanolu při teplotě 0 °C, zpracuje se 0,3 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a míchá se 10 minut při teplotě 80 °C. Pak se směs okyseluje nadbytkem 1N kyseliny chlorovodíkové, dokud se produkt neoddělí. Získá se 33 mg (22 % teorie) ethyl-[E/Z]-2-{2-chlor-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]benzoyl}-3-ethoxyakrylátu v podobě béžových krystalů. Teplota tání >250 °C. Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při 537,4 (M+ H, 100 %), 509,4 (15 %), 419,4 (15 %).

16bf) Udržuje se 140 mg (7S,8R,9R,10S,22S,23R,24R,25S)-7,8,9-10,22,23,24,25-octaacetox-3,18-bis-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-5,6,7,8,9,10,20,21,22-23,24,25,26-tetracahydro-5,29:14,20-dimethenodibenzo[b,o][7-20,1,14]dioxadizacyclohexakosin-13,15,28,30-tetraonu (příklad 12bu) na teplotě zpětného toku 20 minut ve 2 ml ethanolu a 1N roztoku hydroxidu sodného. Pak se směs zpracuje 2 ml ethanolu a 2 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, načež se produkt oddělí. Získá se 70 mg (62 % teorie) 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny v podobě žlutých krystalů. Teplota tání 250 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při 636,4 (M+ H, 100 %).

16bg) Míchá se 200 mg ethyl-[E/Z]-3-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-2-hydroxyimino-3-oxopropionátu (příklad 12bv) 1 hodinu při teplotě 80 °C v 6 ml ethanolu a 6 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a pak se odpaří. Zbytek se rozpustí ve 2 ml vody a okyselí se 1N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 5. Získá se 146 mg (77 % teorie) [E/Z]-3-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-2-hydroxyimino-3-oxopropionová kyselina v podobě žlutých krystalů. Teplota tání 245 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (EI): vrcholy kromě jiných při 474 (M+ H, 55 %), 412 (30 %) 403 (100 %).

16bh) Obdobně jako podle příkladu 16bg) se získá s ethyl-[E/Z]-3-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-2-methoxyimino-3-oxopropionátem-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]benzoo-vá kyselina. Výtěžek: 76 % teorie. Teplota tání 190 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při 403 (M -H, 100 %).

16bi) 380 mg Ethyl-[E/Z]-3-{2-chlor-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-3-oxo-2-trityloxyiminopropionátu (příklad 12by) ve 2,8 ml trifluoroctové kyseliny se zpracuje při teplotě místnosti 0,064 ml triethylsilanu, míchá se 2 hodiny a pak se zkoncentruje. Zbytek se vyjme do vody při pH 5 a extrahuje se dichlormethanem. Chromatografie: silikagel, dichlormethan, pak systém dichlormethan/methanol 10:1. Získá se 65 mg (34 % teorie) ethyl-[E/Z]-3-{2-chlor-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-2-hydroxyimino-3-oxopropionátu v podobě béžových krystalů. Teplota tání 208 °C (za rozkladu). Hmotové spektrum (ISP): vrcholy kromě jiných při 538 (M+ H, 100 %).

16bj) Roztok 430 mg (0,72 mmol) ethyl-N-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-trifluormethylsulfonyl)amino]acetátu v 15 ml ethanolu a 15 ml 2N

roztoku hydroxidu sodného se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Pak se ethanol odtáhne, vodná fáze se nastaví 2N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH přibližně 3 a extrahuje se třikrát, vždy 20 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí do neutrální reakce nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Ze systému acetonitril/0,1N roztok kyseliny chlorovodíkové vykristaluje žlutý zbytek. Získá se 264 mg (64 % teorie) {4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-tri-fluormethylsulfonyl)-amino]octové kyseliny v podobě bledě žlutého prášku. Teplota tání >300 °C. MS (ISP): 566 ([M+H]⁺, 100 %).

Příklad A

Tablety

Sulfamethoxazol	400 mg
Sloučeniny obecného vzorce I, například hydrochlorid 2-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin- 5-ylmethyl-2,3-dimehoxyfenylehinyll]-4-oxo- 1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny	80 mg
PRIMOJEL (derivát škrobu)	6 mg
POVIDONE K30 (polyvinylpyrolidon)	8 mg
Stearát hořečnatý	6 mg
Celkem	500 mg

Příklad B

Tablety

Sloučeniny obecného vzorce I, například hydrochlorid 2-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin- 5-ylmethyl-2,3-dimehoxyfenylehinyll]-4-oxo- 1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny	100 mg
---	--------

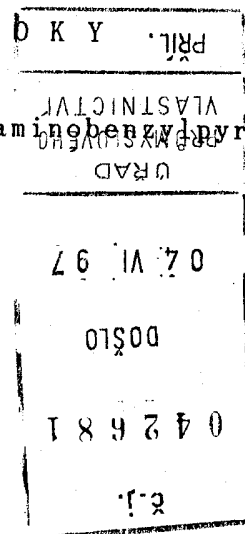
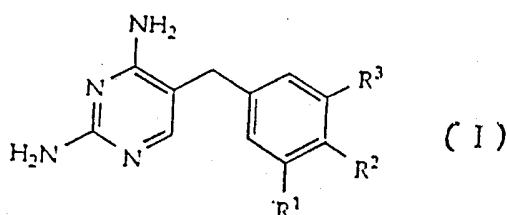
Kukuřičný škrob	15 mg
Mastek	3 mg
Stearát hořečnatý	2 mg
Celkem	120 mg

Průmyslová využitelnost

Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu a jeho farmaceuticky vhodné soli pro výrobu farmaceutických prostředků s antibakteriální účinností.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu obecného vzorce I

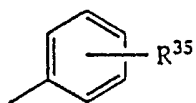


kde znamená

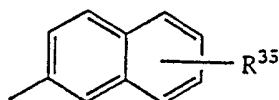
- R^1 nižší alkoxy skupinu,
 R^2 atom bromu nebo nižší alkoxy skupinu,
 R^3 arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo skupinu $-Q-R^{30}$, kde znamená Q skupinu ethylenovou, vinylenovou nebo ethinylenovou a
 R^{30} skupinu arylovou, heteroarylovou, nižší alkoxykarbonylovou nebo karbamoylovou skupinu,
 snadno hydrolyzovatelné estery karboxylových kyselin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená R^3 arylovou skupinu a ostatní symboly mají v 1 nároku uvedený význam.

3. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 2 obecného vzorce I, kde znamená R^3 skupinu obecného vzorce c) nebo d)



(c)



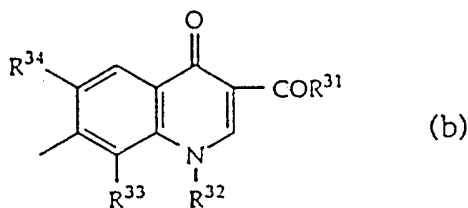
(d)

kde znamená R^{35} atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo karbo-

xyskupinu a ostatní symboly mají v nároku 2 uvedený význam.

4. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená R^3 heteroarylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku uvedený význam.

5. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 4 obecného vzorce I, kde znamená R^3 skupinu obecného vzorce b)



kde znamená

R^{31} hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu, aminoskupinu, (hydroxy-nižší-alkyl)aminoskupinu, di-nižší-alkylamino-nižší-alkoxyskupinu, nebo morfolino-nižší-alkoxyskupinu,

R^{32} atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, hydroxy-nižší-alkylovou skupinu, skupinu fenylovou, cyklohexylovou, aminocyklohexylovou, cyklopentylovou, cyklopropylovou, cyklopropylmethylovou, 2,2,2-trifluoethylou, pyridylmethylovou, piperidylmethylovou, adamantylovou, bicyklo[2.2.1]hept-2-ylou, 2-(terc.-butyldimethylsilyloxy)-1,1-dimethylethylovou, 2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethylovou, furylmethylovou, tetrahydrofurylmethylovou, tetrahydropyranylovou nebo aryl-nižší-alkylovou skupinu a

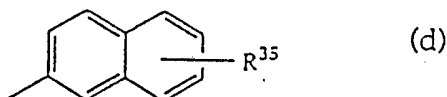
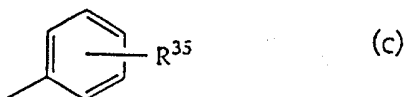
R^{33} a R^{34} na sobě nezávisle atom vodíku, atom fluoru, hydroxylovou skupinu nebo methoxyskupinu,

a ostatní symboly mají v nároku 4 uvedený význam.

6. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyri-

midinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená R^3 skupinu obecného vzorce $-QR^{30}$, kde znamená Q vinylenovou nebo ethinylenovou skupinu a R^{30} arylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

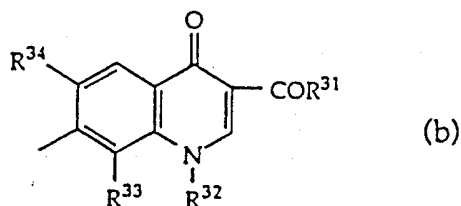
7. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 6 obecného vzorce I, kde znamená R^{30} skupinu obecného vzorce c) nebo d)



kde znamená R^{35} atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo karboxyskupinu, a ostatní symboly mají v nároku 6 uvedený význam.

8. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená R^3 skupinu obecného vzorce $-QR^{30}$, kde znamená Q vinylenovou nebo ethinylenovou skupinu a R^{30} heteroarylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

9. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 8 obecného vzorce I, kde znamená R^{30} skupinu obecného vzorce b)



kde znamená

R^{31} hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu, aminoskupinu,

- (hydroxy-nižší-alkyl)aminoskupinu, di-nižší-alkylamino-nižší-alkoxyskupinu, nebo morfolino-nižší-alkoxyskupinu,
- R³² atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, hydroxy-nižší-alkylovou skupinu, skupinu fenylovou, cyklohexylovou, aminocyklohexylovou, cyklopentylovou, cyklopropylovou, cyklopropylmethylovou, 2,2,2-trifluoret-hylovou, pyridylmethylovou, piperidylmethylovou, a-damantylovou, bicyklo[2.2.1]hept-2-ylovou, 2-(terc.-butyldimethylsilanyloxy)-1,1-dimethylethylovou, 2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethylovou, furylmethylovou, tetrahydrofurylmethylovou, tetrahydropyranylovou nebo aryl-nižší-alkylovou skupinu a
- R³³ a R³⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, atom fluoru, hydroxylovou skupinu nebo methoxyskupinu,
- a ostatní symboly mají v nároku 4 uvedený význam.

10. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 1 až 9 obecného vzorce I, kde znamená R¹ a R² methoxyskupinu a ostatní symboly mají v nároku 1 až 9 uvedený význam.

11. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 5 nebo 9 obecného vzorce I, kde znamená R³² skupinu benzylovou nebo terc.-butylovou a ostatní symboly mají v nároku 1 až 9 uvedený význam.

12. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 5 nebo 9 obecného vzorce I, kde znamená R³³ atom vodíku nebo fluoru a ostatní symboly mají v nároku 5 nebo 9 uvedený význam.

13. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 5 nebo 9 obecného vzorce I, kde znamená R³⁴ atom vodíku nebo fluoru a ostatní symboly mají v nároku 5 nebo 9 uvedený význam.

14. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 3 obecného vzorce I, kterým je
5-(3,4-dimethoxy-5-naftalen-2-ylbenzyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3,4-dimethoxy-5-naftalen-6-hydroxy-2-ylbenzyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(4'-karboxy-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3'-hydroxy-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,

15. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 2 obecného vzorce I, kterým je
5-(5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(4'-fluor-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(4'-terc.-butyldimethylsilyloxy-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3'-terc.-butyldimethylsilyloxy-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(4'-methoxykarbonyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3'-methoxykarbonyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(4'-fenyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(4'-trifluormethyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(4'-butyloxy-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(4'-pentenyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(4'-karbamoyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(4'-(4-aminobenzensulfonyl)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,

5-(4'-terc.-butyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(4'-sulfamoyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3',4',5,6-tetramethoxy-bifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(4'-dimethylamino-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(4'-diethylamino-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
1,4-bis-(5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)2,3-dimethoxyfenyl)benzen,
5-(3'-amino-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3'-(2-ethoxykarbonylacetylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3'-(4-nitrobenzensulfonylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3,4-dimethoxy-5-naftalen-1-ylbenzyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3'-(furan-2-karbonylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3'-(4-methoxykarbonyl-n-butyrylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3'-(4-methoxykarbonylbenzoyl)amino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3,4-dimethoxy-5-naftalen-6-(terc.-butyldimethylsilyloxy)-2-ylbenzyl)pyrimidin-2,4-diamin,
N-{5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxybifenyl-3-yl}-2-hydroxybenzamid,
5-(3'-(2-methoxykarbonylethylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
2-chlor-3-[5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl-2',3'-dimethoxybifenyl-3-ylamino)][1,4]naftochinon,
ethyl-1-cyklopropyl-7-4-[5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl-2',3'-dimethoxybifenyl-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]-6,8-di-

fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
methyl-3-[5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxy-
bifenyl-4-yl]akrylát,
5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl-2',3'-dimethoxybifenyl-4-
karbaldehydoxid,
5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl-2',3'-dimethoxy-bifenyl-4-
karbaldehyd,
5-(5,6-dimethoxy-4'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-3-ylmethyl)py-
rimidin-2,4-diamin,
diethyl-2-[5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2'3'-dimetho-
xybifenyl-4-ylmethylen]malonát,
5-(4'-hydroxy-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-
diamin,
5-(3'-karboxy-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmethyl)pyrimidin-2,4-
diamin,
5-(3'-(4-aminobenzensulfonylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-
ylmethyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3'-(4-karboxy-n-butyrylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-yl-
methyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3'-(4-karboxybenzoylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-yl-
methyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3,4-dimethoxy-5-naftalen-6-hydroxy-2-ylbenzyl)pyrimidin-
2,4-diamin,
5-(3'-(2-karboxyethylamino)-5,6-dimethoxybifenyl-3-ylmet-
hyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(4'-pivaloyloxymethylkarbonyl-5,6-dimethoxybifenyl-3-yl-
methyl)pyrimidin-2,4-diamin,
hydrochlorid 1-cyklopropyl-7-[4-[5'-(2,4-diaminopyrimidin-
5-ylmethyl-2',3'-dimethoxybifenyl-4-ylmethyl)]piperazin-1-
yl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové
kyseliny,
3-[5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxy-bi-
fenylyl-4-yl]akrylová kyselina,
[5'-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2',3'-dimethoxy-bi-
fenylyl-4-yl]methanol.

16. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 5 obecného vzorce I, kterým je 1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl-2,3-dimethoxyfenyl)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina a

1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethylfenyl)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina a

1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl-2-methoxyfenyl)-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina a

jeho farmaceuticky vhodné soli.

17. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 6 obecného vzorce I, kterým je 5-(3,4-dimethoxy-5-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)benzyl)pyrimidin-2,4-diamin,

5-(3,4-dimethoxy-5-(5-pyrimidinyl)benzyl)pyrimidin-2,4-diamin,

5-(3,4-dimethoxy-5-(3-pyridinyl)benzyl)pyrimidin-2,4-diamin,

5-(3,4-dimethoxy-5-(4-pyridinyl)benzyl)pyrimidin-2,4-diamin,

ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát,

ethyl-7-[5-(3-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2-methoxyfenyl]-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát,

5-(3-furan-2-yl-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin,

5-(3-(1-H-indol-5-yl)-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin,

5-(3-benzofuran-2-yl-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin,

methyl-3-[5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-furan-2-yl]akrylát,

5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-furan-2-karbaldehydoxid,

5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-furan-2-karbaldehyd,

5-(3-furan-3-yl-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin,

diamin,
ethyl-6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfe-
nylethynyl]naftalen-2-karboxylát,
methyl-6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxy-
fenylethynyl]-2-hydroxybenzoát,
2-chlor-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxy-
fenylethynyl]acetofenon,
methyl-5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxy-
fenylethynyl]-2-hydroxybenzoát,
N-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-
ethynyl]benzoyl}methansulfonamid,
5-[3-(3,5-dimethoxynaftalen-2-ylethynyl)-4,5-dimethoxybenzyl]-
pyrimidin-2,4-diamin,
3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethi-
nyl]-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd,
5-[3-(3,5-bis-methoxymethoxynaftalen-2-ylethynyl)-4,5-dimetho-
xybenzyl]pyrimidin-2,4-diamin,
3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethi-
nyl]-4,5-dimethoxybenzaldehyd,
acetyl-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxy-
fenylethynyl]fenyl]amid cyklopropankarboxylové kyseliny,
3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethi-
nyl]-4,5-dimethoxybenzaldehydoxim,
(2-kyanoethyl)-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-
dimethoxyfenylethynyl]fenyl]amid cyklopropankarboxylové ky-
seliny,
3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethi-
nyl]-4,5-dimethoxybenzonitril,
ethyl-3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfe-
nylethynyl]-4,5-dimethoxybenzoát,
cyklopropankarbonyl-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-
2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]amid cyklopropankarboxylové
kyseliny,
1-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-
ethynyl]-4,5-dimethoxyfenyl]ethanon,

5-(3-[2,2']bifuranyl-5-yl-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin,
hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2-methoxyfenyl]-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny,
3-[5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-furan-2-ylakrylová kyselina,
ethyl-1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl-2,3-dimethoxyfenylethynyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát.

18. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 7 obecného vzorce I, kterým je
5-[3,4-dimethoxy-5-(2-naftalen-2-ylvinyl)benzyl]pyrimidin-2,4-diamin,
5-[3,4-dimethoxy-5-(2-naftalen-6-karboxy-2-ylethynyl)benzyl]pyrimidin-2,4-diamin,

19. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 6 obecného vzorce I, kterým je
5-(3,4-dimethoxy-5-styrylbenzyl)pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3,4-dimethoxy-5-(3',4'-dimethoxystyryl)benzyl]pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3-(2-bifenyl-4-ylvinyl)-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diamin,
5-[3,4-dimethoxy-5-(4'-dimethylaminostyryl)benzyl]pyrimidin-2,4-diamin,
5-[3,4-dimethoxy-5-(1-naftalen-2-ylvinyl)benzyl]pyrimidin-2,4-diamin,
5-[3-(2-(4-dimethylaminomethylfenyl)vinyl-4,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin-2,4-diamin,
5-[3,4-dimethoxy-5-(4'-hydroxystyryl)benzyl]pyrimidin-2,4-

1-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-ethinyl]-4-hydroxy-5-methoxyfenyl]ethanon,
ethyl-3-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4,5-dimethoxyfenyl]-3-oxopropionát,
[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-ethinyl]fenyl]amid cyklopropankarboxylové kyseliny,
[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]-(furan-2-karbonyl)amid furan-2-karboxylové kyseliny,
5-[3,4-dimethoxy-5-[3-(tetrahydropyran-4-ylamino)fenylethinyl]benzyl]pyrimidin-2,4-diamin,
[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-ethinyl]fenyl]amid furan-2-karboxylové kyseliny,
[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-ethinyl]fenyl]-(furan-2-karbonyl)amid cyklopropankarboxylové kyseliny,
[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-ethinyl]fenyl]-(tetrahydropyran-4-yl)amid cyklopropankarboxylové kyseliny,
N-cyklopropyl-5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-2-hydroxybenzamid,
terc.-butyl-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]fenyl]karbamát,
diethyl-[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]fenyl]fosfonát,
3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-ethinyl]-N-(dipyridin-2-ylmethyl)benzamid,
ethyl-[E/Z]-2-{2-chlor-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]benzoyl}-3-dimethylaminoakrylát,
cyklopropyl-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]fenyl}methanon,
ethyl-3-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]fenyl}-3-oxopropionát,
ethyl-[E/Z]-3-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]fenyl}-2-hydroxyimino-3-oxopropionát,
ethyl-[E/Z]-3-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-di-

methoxyfenylethynyl]fenyl}-2-(2-methoxyethoxyimino)-3-oxopropionát,
ethyl-[E/Z]-3-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-2-methoxyimino-3-oxopropionát,
ethyl-[E/Z]-3-{2-chlor-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl}-3-oxo-2-trityloxyiminopropionát,
N-[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]-C,C,C-trifluormethansulfonamid,
N-[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]-C,C,C-trifluor-N-(4-methoxybenzyl)methansulfonamid 1:1 hydrochlorid,
N-[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]-N-ethyl-C,C,C-trifluormethansulfonamid 1:1 hydrochlorid,
N-[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]-N-methyl-C,C,C-trifluormethansulfonamid,
N-[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]-N-isobutyl-C,C,C-trifluormethansulfonamid,
ethyl-[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]trifluormethylsulfonyl)amino]acetát,
N-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]-N-methyl-C,C,C-trifluormethansulfonamid,
N-[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]fenyl]-N-ethyl-C,C,C-trifluormethansulfonamid,
5-(3,4-dimethoxy-5-(2-naftalen-2-ylethynyl)benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin,
5-(3,4-dimethoxy-5-(fenylethynyl)benzyl]pyrimidin-2,4-diamin,
6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]naftalen-2-ol,
hydrochlorid 4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-2-hydroxybenzoové kyseliny,
hydrochlorid 5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-2-hydroxybenzoové kyseliny,
3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-

ethinyl]-4-hydroxymethyl-6-methoxyfenol,
6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-
ethinyl]naftalen-1,7-diol,
[3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-
ethinyl]-4,5-dimethoxyfenyl]methanol,
hydrochlorid 3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-di-
methoxyfenylethinyl]-4,5-dimethoxybenzoové kyseliny,
hydrochlorid 3-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-di-
methoxyfenylethinyl]fenylkarbamové kyseliny,
monoethyl-[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-di-
methoxyfenylethinyl]fenyl]fosfonát,
[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-
ethinyl]fenyl]fosfonová kyselina,
ethyl-[E/Z]-2-{2-chlor-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-
2,3-dimethoxyfenylethinyl]benzoyl}-3-ethoxyakrylát,
[E/Z]-3-{4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimetho-
xyfenylethinyl]fenyl}-2-hydroxyimino-3-oxopropionová kyse-
lina,
[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-
ethinyl]benzoová kyselina,
ethyl-[E/Z]-3-{2-chlor-4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-
2,3-dimethoxyfenylethinyl]fenyl}-2-hydroxyimino-3-oxopro-
pionát,
[4-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-
ethinyl]fenyl]trifluormethylsulfonyl)amino]octová kyselina.

20. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyri-
midinu podle nároku 9 obecného vzorce I, kterým je

1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-di-
methoxyfenylethinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová
kyselina,

1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-di-
methoxyfenylethinyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochino-
lin-3-karboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-di-

methoxyfenylethynyl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina,
1-benzyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina,
1-terc.-butyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina,
ethyl-1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
a jeho farmaceuticky vhodné soli.

21. Derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 8 obecného vzorce I, kterým je
ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
methyl-6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]nikotínát,
ethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
ethyl-1-cyklopropylmethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
ethyl-1-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfe-

- nylethynyl]-1-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethyl}-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
- ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-pyridin-4-ylmethyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
- ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]nafthyridin-3-karboxylát,
- ethyl-1-cyklopentyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
- ethyl-1-adamantan-1-yl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
- ethyl-()-1-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
- ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
- ethyl-1-terc.-butyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
- ethyl-1-(trans-4-terc.-butoxykarbonylaminocyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
- ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-piperidin-4-ylmethyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
- ethyl-1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
- ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,

ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
(3-dimethylaminopropyl)amid 1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
(2-hydroxyethyl)amid 1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
2-dimethylaminoethyl-1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
2-diisopropylaminoethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
2-morfolin-4-ylethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
ethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxamid,
4-amino-N-{6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-2-methoxypyrimidin-3-yl}benzensulfonamid,
ethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6,8-difluor-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-H-indol-2,4-dion,
5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-benzylindol-2,4-dion,
5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethi-

nyl]-1-H-indol-2,3-dion-3-oxim,
5-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethi-
nyl]-1-benzylindol-2,3-dion-3-oxim,
ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxy-
fenylethynyl]-4-oxo-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,4-di-
hydrochinolin-3-karboxylát,
ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxy-
fenylethynyl]-4-oxo-1-(furan-2-ylmethyl)-1,4-dihydrochino-
lin-3-karboxylát,
ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxy-
fenylethynyl]-4-oxo-1-(tetrahydropyran-4-yl)-1,4-dihydro-
chinolin-3-karboxylát,
ethyl-1-[2-terc.-butyldimethylsilanyloxy)-1,1-dimethylethyl]-
7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl-
ethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
(7S,8R,9R,10S,22S,23R,24R,25S)-7,8,9,10,22,23,24,25-oktaacet-
oxy-3,18-bis-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-di-
methoxyfenylethynyl]-5,6,7,8,9,10,20,21,22,23,24,25,26-
tetracahydro-5,29:14,20-dimethenodibenzo[b,o][7,20,1,14]-
dioxadiazacyklohexakosin-13,15,28,30-tetraon,
ethyl-1-ethyl-6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-di-
methoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxy-
fenylethynyl]-4-hydroxychinolin-3-karboxylát,
ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxy-
fenylethynyl]-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxy-
lát,
ethyl-1-benzyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-di-
methoxyfenylethynyl]-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-
karboxylát,
ethyl-(E)-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-di-
methoxyfenyl]vinyl]-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-oxo-1,4-
dihydrochinolin-3-karboxylát,
ethyl-(E)-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-di-
methoxyfenyl]vinyl]-1-cyklopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-

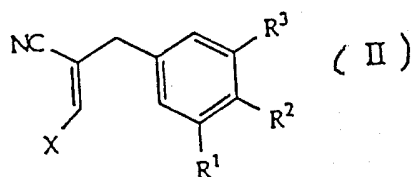
chinolin-3-karboxylát,
ethyl-(E)-1-cyklohexyl-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
ethyl-(Z)-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vinyl]-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
ethyl-1-cyklopropyl-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]ethyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
(Z)-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vinyl]-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina,
trifluoracetát 1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]ethinyl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny
hydrochlorid 1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny
hydrochlorid 6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]ethinyl]nikotinové kyseliny,
hydrochlorid 1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
(E)-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vinyl]-1-cyklopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina,
hydrochlorid 1-ethyl-6-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-4-hydroxychinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethinyl]-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-

karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 1-cyklopropyl-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid (E)-7-[2-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenyl]vinyl]-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 1-cyklopropylmethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 1-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethyl}-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
dihydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-pyridin-4-ylmethyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]nathyridin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 1-cyklopentyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 1-adamantan-1-yl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid ()-1-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-7-[5-(2,4-diaminopy-

rimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 1-terc.-butyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-(1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
ethyl-1-trans-4-aminocyklohexyl)-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátrifluoracetát,
dihydrochlorid 1-trans-4-aminocyklohexyl)-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-piperidin-4-ylmethyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 1-cyklopropyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
(3-dimethylaminopropyl)amidimethansulfonát 1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
2-dimethylaminoethyl-1-ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátrimethansulfonát,
2-diisopropylaminoethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátmethansulfonát,

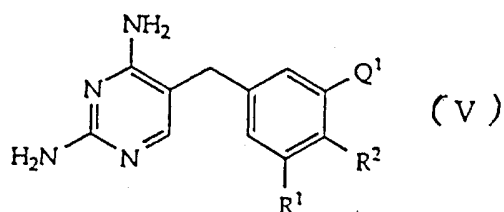
2-morfolin-4-ylethyl-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátdimethansulfonát,
hydrochlorid 1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid (E)-1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylvinyl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
hydrochlorid 1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6,8-difluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 1-cyklohexyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6-fluor-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-6,8-difluor-4-oxo-1-fenyl-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
hydrochlorid 7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny,
7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina,
ethyl-7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát,
7-[5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-2,3-dimethoxyfenylethynyl]-4-oxo-1-(2,3,4,5,6-pentahydrohexyl)-1,4-dihydrochinolin-3karboxylová kyselina.

22. Meziprodukt pro přípravu derivátu substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 1 obecného vzorce II



kde R¹, R² a R³ mají v nároku 1 uvedený význam, přičemž kterákoliv hydroxylová fenolická skupina je chráněna a X znamená uvolňovanou skupinu.

23. Meziprodukt pro přípravu derivátu substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 1 obecného vzorce V

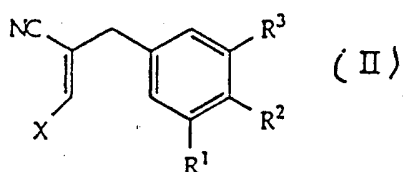


kde R¹ a R² mají v nároku 1 uvedený význam a Q¹ znamená popřípadě chráněnou vinylovou nebo ethynylovou skupinu.

24. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje derivát substituovaného 5-benzyl-2,4-diaminobenzylpyrimidinu podle nároku 1 až 21 a terapeuticky vhodný nosič.

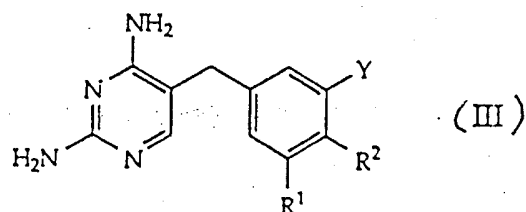
25. Způsob přípravy derivátu 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 21 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

a) nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam s kterýmikoliv fenolickými chráněnými hydroxylovými skupinami a X znamená uvolňovanou skupinu,
s guanidinem a uvolní se chránicí skupina, nebo

b) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^3 arylovou nebo N-heteroarylovou skupinu, se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce III



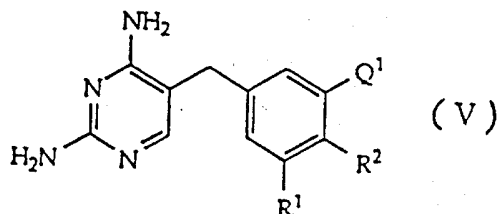
se sloučeninou obecného vzorce IV

$R^{36}Z$

(IV)

kde R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, a kde znamená R^{36} arylovou nebo N-heteroarylovou skupinu s kterýmikoliv fenolickými chráněnými hydroxylovými skupinami, jeden ze symbolů Y^1 a Z znamená uvolňovou skupinu a druhý skupinu, která se eliminuje současně s uvolňovou skupinou,
a chránicí skupiny se odštěpí, nebo

c) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^3 skupinu $-Q-R^{30}$, kde znamená Q vinylenovou nebo ethinylenovou skupinu, se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce V



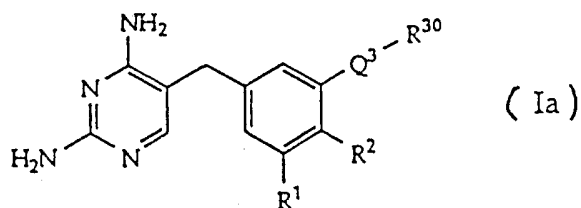
se sloučeninou obecného vzorce VI

R³⁰Q²

(VI)

kde kde R¹, R² a R³⁰ mají shora uvedený význam s kterýmikoliv fenolickými chráněnými hydroxylovými skupinami, jeden ze symbolů Q¹ a Q² znamená eliminovanou skupinu a druhý skupinu vinylovou nebo ethinylovou, a chránící skupiny se odštěpí, nebo

d) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R³ skupinu -Q-R³⁰, kde znamená Q ethylenovou nebo vinylenovou skupinu se vhodně redukuje sloučenina obecného vzorce Ia



kde R¹, R² a R³⁰ mají shora uvedený význam a Q³ znamená vinylenovou nebo ethinylenovou skupinu, nebo

e) se zmýdelňuje nebo se hydrolyzuje esterová skupina kyseliny karboxylové, přítomná v R³, na sloučeninu obecného vzorce I, nebo

f) se převádí skupina karboxylové kyseliny, přítomná v R³, na sloučeninu obecného vzorce I na snadno hydrolyzovatelnou esterovou skupinu, nebo

g) se převádí sloučenina obecného vzorce i na farmaceuticky vhodnou sůl.

26. Derivát 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 21 připravitelný způsobem podle nároku 25 nebo jeho chemickým ekvivalentem.

27. Derivát 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 21 jakožto léčivo.
28. Derivát 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 21 jakožto léčivo zvláště pro infekční nemoci.
29. Derivát 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 21 pro výrobu antibioticky účinných léčiv.
30. Derivát 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidinu obecného vzorce I shora popsáný.
31. Způsob ošetřování infekčních nemocí, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že se podává účinné množství derivátu 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 21.
- 