

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2011-103

(13) Druh dokumentu: **A3**

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.02.2011**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.09.2012**
(Věstník č. 37/2012)

(51) Int. Cl.:

<i>C07D 239/42</i>	(2006.01)
<i>C07D 239/26</i>	(2006.01)
<i>C07D 239/28</i>	(2006.01)
<i>C07D 403/04</i>	(2006.01)
<i>C07D 405/04</i>	(2006.01)
<i>C07D 409/04</i>	(2006.01)
<i>A61K 31/505</i>	(2006.01)
<i>A61K 31/506</i>	(2006.01)
<i>A61P 35/00</i>	(2006.01)
<i>A61P 29/00</i>	(2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd ČR
v. v. i., Praha 6, CZ
Ústav experimentální medicíny Akademie věd ČR, v.v.i.,
Praha 4, CZ

(72) Původce:

Jansa Petr Ing., Lanškroun, CZ
Holý Antonín Prof. RNDr. DrSc. Dr. hc. mult., Praha,
CZ
Zídek Zdeněk RNDr. DrSc., Praha, CZ
Kmoníčková Eva Doc. RNDr. CSc., Praha, CZ
Janeba Zlatko Ing. Ph.D., Újezd nad Lesy, Praha 9, CZ

(74) Zástupce:

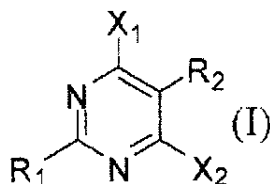
RNDr. CSc. Ladislava Součková, Flemingovo náměstí
542/2, Praha, 16610

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Pyrimidinové sloučeniny inhibující tvorbu
oxidu dusnatého a prostaglandinu E2, způsob
výroby a použití**

(57) Anotace:

Předmětem vynálezu jsou pyrimidinové sloučeniny obecného vzorce I, snižující produkci oxidu dusnatého (NO) a zároveň prostaglandinu PGE2, které v koncentracích, které snižují produkci těchto faktorů o 50 %, nemají negativní vliv na životnost buněk, způsob přípravy těchto sloučenin, farmaceutický prostředek s jejich obsahem a jejich použití pro léčbu zánětlivých a nádorových onemocnění.



Pyrimidinové sloučeniny inhibující tvorbu oxidu dusnatého a prostaglandinu E2, způsob výroby a použití

Oblast techniky

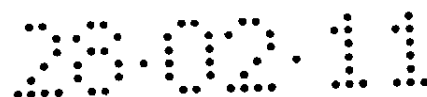
Vynález se týká polysubstituovaných pyrimidinových derivátů vykazujících duální snížení produkce oxidu dusnatého (NO) a prostaglandinu E2 (PGE2) a jejich použití jako léčiva.

Dosavadní stav techniky

V odborné literatuře existují spolehlivé údaje o tom, že dlouhodobě a výrazně zvýšené koncentrace prostaglandinu E2 (PGE2) a oxidu dusnatého (NO) se vyskytují u mnohých závažných lidských onemocnění. I když jejich přesná úloha v etiopatogenezi nemocí není dosud přesně rozpoznána, dosavadní experimentální a klinické nálezy dokumentují, že jak PGE2, tak i NO jsou právem středem pozornosti při vývoji nových léčiv.

PGE2 je biologicky aktivní prostanoid, vznikající několikasupňovou enzymatickou přeměnou kyseliny arachidonové, která je součástí buněčných membrán. Konečnou a rozhodující úlohu v tvorbě PGE2 má enzym cyklooxygenasa COX-2. Za normálních okolností je aktivita tohoto proteinu ve tkáních a buňkách zanedbatelná. K prudkému nárůstu aktivity dochází za patologických stavů a v reakci na různé impulsy biologické, chemické nebo fyzikální povahy. Významnými aktivátory jsou prozánětlivé cytokiny, zvláště interleukin-1 β (IL-1 β), faktor nekrózy nádorů (TNF- α) a interferon- γ (IFN- γ) [viz např. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **20**, 677-682, 2000, a *Clin. Exp. Allergy* **30**, 1275-1284, 2000], dále také infekce a UV záření.

NO je produkt transformace aminokyseliny L-argininu enzymem NO syntasou (NOS). Existují tři izoformy tohoto enzymu. Dvě z nich (endotheliální a neuronální NOS; tj. eNOS a nNOS) produkují konstitutivně velmi malá množství NO. Jejich funkcí je regulace cévního tonusu a neurotransmise. Inducibilní NOS (iNOS) se nachází v téměř všech buňkách a tkáních organismu, ale za normálních okolností nevykazuje žádnou aktivitu. Stejně jako v případě COX-2 dochází k aktivaci iNOS a následně k velmi intenzivní produkci NO za různých patologických podmínek, např. při hypoxii. Nejvýznamnějšími stimulatory aktivity iNOS jsou bakteriální produkty (lipopolysacharid, lipoteichoová kyselina, peptidoglykany) a některé cytokiny. NO má zásadní význam v imunitní obraně proti virům, bakteriím a jiným parazitům. Poškození regulace, kdy za



patologických stavů dochází k trvalé aktivaci iNOS a tím k dlouhodobé nadprodukci NO, má však pro organismus velmi nepříznivé důsledky. Zvýšené koncentrace vyvolávají fatální hypotenzi a podílejí se na etiopatogenezi zvláště zánětlivých a nádorových onemocnění. Plynň NO je nestabilní a přeměňuje se na toxické produkty, jako je peroxynitrit a další. Dlouhodobé zvýšení NO produkce vede posléze k poškození DNA.

Velmi účinným inhibítorem aktivity COX-2 jsou glukokortikoidy, které jsou však silně imunosupresivní. V praxi se používají jak neselektivní (ibuprofen, indomethacin), tak i selektivní inhibitory COX-2, např. celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib; tzv. „coxiby“. Umožňují poměrně účinnou léčbu zánětlivých onemocnění, především revmatoidní artritidy a osteoartritidy. Problémem jsou, nebo mohou být, jejich vedlejší účinky na kardiovaskulární systém, které byly zjištěny v případě rofecoxibu, což bylo příčinou jeho stažení z farmaceutického trhu.

PGE2 se považuje za příčinu bolestí a horeček souvisejících s procesem zánětu. Předpokládá se, že aktivita COX-2 a zvýšená produkce PGE2 hrají důležitou úlohu také v patogenezi neurodegenerativních nemocí se zánětovou složkou [*J. Mol. Neurosci.* 33, 94-99, 2007]. Selektivní COX-2 inhibitory proto snižují riziko Alzheimerovy [*Brain* 131, 651-664, 2008] a Parkinsonovy choroby a pravděpodobně i astmatu. Se zvýšenými hladinami PGE2 je spojena také ateroskleróza. V tomto případě se však podávání dosud známých selektivních inhibitorů COX-2 nedoporučuje vzhledem k výše zmíněné kardiotoxicitě a i z toho důvodu se v současné době hledají nové typy inhibitorů [*Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.* 5, 303-311, 2005].

Inhibice PGE2 se považuje za jeden z velmi perspektivních přístupů nejen u artritických onemocnění, ale i v terapii nádorových onemocnění [W.K. Wu, J.J. Yiu Sung, C.W. Lee, J. Yu, C.H. Cho, *Cancer Lett.* 2010, elektronicky zveřejněno před publikací tiskem]. Zvýšená aktivita enzymu COX-2 a nadměrná produkce PGE2 byly nalezeny v nádorech tlustého stěva [*Gastroenterology* 107, 1183-1188, 1994], žaludku [*Cancer Res.* 57, 1276-1280, 1997], plic [*Cancer Res.* 58, 3761-3764, 1998] a prsu [*Int. J. Oncol.* 10, 503-507, 1997]. Z mechanismů, které se podílejí na pro-kancerogenním vlivu PGE2, jsou popsány účinky anti-apoptické a angiogenní [*J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 127, 411-417, 2001]. V souvislosti s možným protinádorovým využitím inhibitorů produkce PGE2 se nejčastěji uvažují nádory tlustého stěva [*Biochim. Biophys. Acta* 1766, 104-119, 2006]; možnosti jejich využití budou však zřejmě širší

[Oncogene 29, 781-788, 2010]. Inhibice COX-2 snižuje např. i riziko vzniku ne-melanomových kožních nádorů po ozáření UV paprsky [Photochem. Photobiol. 84, 322-329, 2008]. Dva z inhibitorů COX-2, konkrétně celecoxib a rofecoxib, byly povoleny FDA jako doplněk při standardní léčbě pacientů s familiární adenomatózní polyposis [Front. Biosci. 9, 2697-2713, 2004].

Podle současných, experimentálně podložených výsledků se předpokládá, že léčba zánětlivých a nádorových onemocnění je účinnější, pokud se inhibitory PGE2 podávají současně s inhibitory NO, byť oba vykazují protinádorové účinky již samy o sobě. Např. selektivní inhibitor COX-2 nimesulid a inhibitor iNOS L-NG-nitroarginin redukuje karcinom tlustého střeva u potkanů [Biofactors 12, 129-133, 2000]. Maximální protektivní účinek vůči rozvoji experimentální ulcerativní kolitidy u potkanů byl popsán při současném podání COX-2 inhibitoru rofecoxibu a inhibitoru iNOS aminoguanidinu [Inflammopharmacology 15, 188-195, 2007]. Za nejpravděpodobnější mechanismus příznivého účinku melatoninu na kolitidu u experimentálních zvířat je rovněž považováno jeho současné inhibiční působení na produkci NO a PGE2 [World J. Gastroenterol. 9, 1307-1311, 2003].

Inhibitor PGE2 (celecoxib) a také selektivní inhibitory iNOS (aminoguanidin a SC-51) omezují rozvoj nádoru tlustého střeva, experimentálně vyvolaného u potkanů. Protinádorová účinnost se výrazně zvyšuje, jsou-li oba typy inhibitorů podány současně [Cancer Res. 62, 165-170, 2002]. Současným inhibičním vlivem na produkci NO a PGE2 se vysvětlují i protinádorové účinky některých látek přírodního původu, např. získaných z ostružiníku západního [Cancer Res. 66, 2853-2859, 2006].

V rámci předkládaného vynálezu bylo zjištěno, že nové 5-substituované pyrimidinové deriváty podle předkládaného vynálezu jsou schopné duálního snížení produkce NO i PGE2, a jako takové mohou být využity pro léčbu některých zánětlivých a nádorových onemocnění.

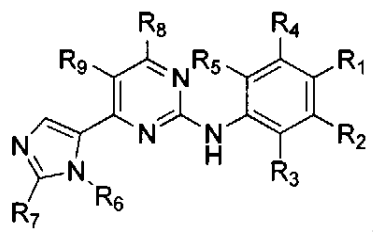
Substituované pyrimidiny jsou látky dobře známé z literatury [např. přehledový referát: Rewcastle, G.W. Pyrimidines and their Benzo Derivatives; Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, 8, 117 – 272. Elsevier, Oxford]. Pro jejich přípravu se často využívá 2,4-dihalogenpyrimidinů, jejichž atomy halogenů jsou následně modifikovány pomocí široké palety reakcí. Tyto 2,4-dihalogenpyrimidiny byly zkoumány především jako meziprodukty při přípravě dalších substituovaných pyrimidinů a jejich biologická aktivita nebyla většinou testována.

Z literatury jsou např. známé protivirové aktivity 2-amino-4,6-dichlorpyrimidinu [Annals of the New York Academy of Sciences 284, 294-304, 1977; *Experientia* 35(3), 321-322, 1979]. Některé práce se dokonce zabývaly testováním protizánětlivé aktivity pyrimidinových derivátů, ale na vlastní 4,6-dihalogenpyrimidiny bylo pohlíženo jako na meziprodukty a jejich biologická aktivita nebyla proto studována [Československá farmacie 10, 433-439, 1986]. Atomy halogenu v polohách 4 a 6 nabízejí navíc možnost přípravy příslušných mono či diarylpyrimidinů pomocí postupů popsanych v literatuře [Journal of Medicinal Chemistry 50, 2060-2066, 2007; Journal of Heterocyclic Chemistry 46, 960, 2009].

5-Substituované 4,6-dihalogenpyrimidiny jsou z literatury známy jen velice málo. Výjimkou je 2,5-diamino-4,6-dichlorpyrimidin, který se hojně používá jako meziprodukt při přípravě purinových derivátů [např. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 19(1,2), 297-327, 2000].

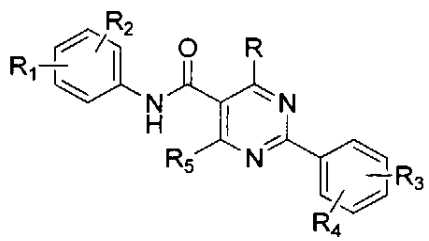
Z literatury jsou známy tyto další příklady použití 5-substituovaných pyrimidinových derivátů:

- 1) Sloučeniny následujícího vzorce jako inhibitory glykogen synthasy kinasy (typ 3) – tento enzym je jeden z hlavních regulačních enzymů obratu glykogenu [WO 2007/040440]:



kde R_8 a R_9 jsou pouze H, CN a halogeny.

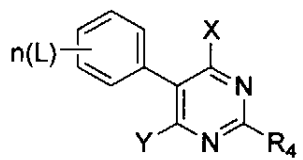
- 2) Sloučeniny následujícího vzorce jako neselektivní inhibitory tvorby celé škály cytokinů jako $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-12 a jako neselektivních inhibitorů celé řady enzymů jako thromboxan-synthasa a cyklooxygenasy (typ 1, 2 a 3):



kde R_5 je pouze vodík, -OH, -NH₂, -N₃, alkyl, alkyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, -SR₆, -S(O)_nR₇, haloalkyl, aminocykloalkyl, aminoalkyl, aminodialkyl, -NH(C₁-C₅)_nX, -NH(CH₂)_nOH, -NHNH₂ a alkyldiaziny.

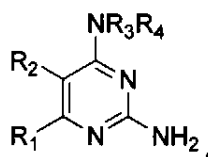
Látky tohoto vzorce vykazují velmi vysokou toxicitu v koncentracích použitých pro stanovení produkce cytokinů [WO 2007/031829] a podstatou jejich působení tedy může být pouhý cytocidní účinek na buňky imunitního systému. Terapeutický potenciál takových látek je prakticky nulový.

- 3) Sloučeniny následujícího vzorce jako silná kancerostatika [WO 2006/079556]. Tyto sloučeniny jsou vysoce cytotoxické už v nanomolárních koncentracích:



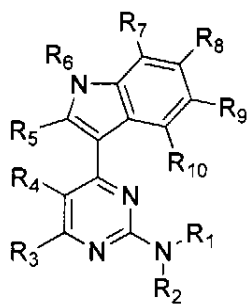
kde X je pouze NR_1R_2 , OR či SR.

- 4) Sloučeniny následujícího vzorce jako látky stimulující imunitní systém pomocí interakce s TLR 7 receptorem [WO 2009/067081]:



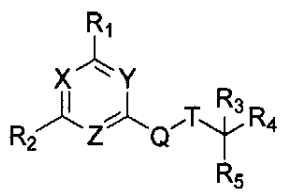
kde R_1 je pouze alkyl, alkoxy, alkylthio a kde R_3 je pouze vodík či alkyl.

- 5) Sloučeniny následujícího vzorce jako látky inhibující širokou paletu kinas a fosfatas s cytotoxickým účinkem pro použití jako kancerostatika [US 2009/0318446]:



kde R_3 a R_4 jsou libovolné uhlovodíkové substituenty či OR, COR, COOR, CN, CONR_1R_2 , NR_1R_2 , SR, SOR, SO_2R , $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, R, halogen, CF_3 , NO_2 či alicyklický substituent. Všechny látky obsahují indolový kruh připojený přímo ke kruhu pyrimidinovému.

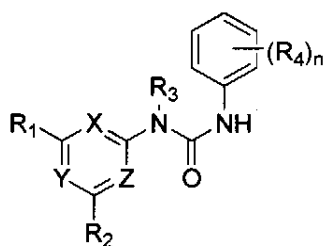
- 6) Sloučeniny následujícího vzorce jako látky inhibující fosfoinositid-3-kinasu (PI3Ks) s cytotoxickým účinkem pro použití jako kancerostatika [WO 2009/120094]:



kde R_1 a R_2 jsou nezávisle aryl, heteroaryl či heterocykloalkyl; R_5 je pouze halogen či $-\text{OSO}_2\text{R}$; Q je libovolný linker; T je pouze $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{SO}_2-$; X, Y a Z jsou nezávisle dusík či CR, R je vodík či malý alkyl.

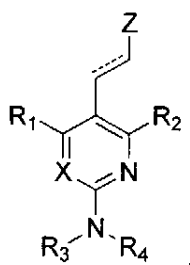
Podstatou biologické aktivity těchto látek je přítomnost chemicky reaktivní alkylační skupiny T-C- R_5 .

- 7) Sloučeniny následujícího vzorce jako látky inhibující (protein-tyrosin)kinasu pro použití jako kancerostatika [WO 2006/000420]:

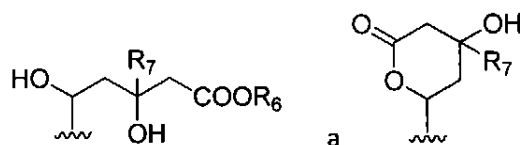


kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou prakticky jakékoliv substituenty; X, Y a Z jsou nezávisle dusík či CR₅. Mezi substituenty X a Z je ale možná pouze libovolně substituovaná fenylaminokarbonylamino skupina.

- 8) Sloučeniny následujícího vzorce jako látky inhibující HMG-CoA-reduktasu, což vede ke snížení rychlosti biosyntézy cholesterolu [WO 2005/030758]:



kde R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou prakticky jakékoliv substituenty; X je dusík či CR₅. Z jsou ale pouze fragmenty odpovídající těmto vzorcům:

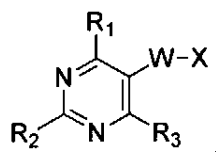


- 9) Sloučeniny následujícího vzorce jako látky inhibující produkci IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α a TNF- β k léčbě onemocnění vyvolaných těmito cytokiny [US 2000/006096748]:



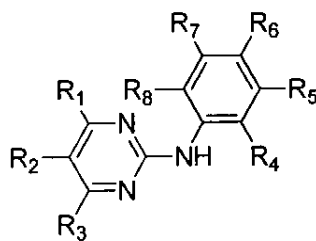
kde R_3 a R_4 jsou pouze NR_5R_6 , $NHS(O)_2R_7$, $NR_{10}C(Z)R_8$, $NR_{10}C(Z)NR_5R_6$, $NR_{10}C(=NR_{11})OR_{10}$ či $NR_{10}C(Z)NR_5R_6$.

- 10) Sloučeniny následujícího vzorce jako stimulatory produkce nervového růstového faktoru pro léčbu neurodegenerativních chorob [WO 99/19305]:



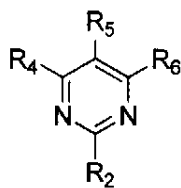
kde R_1 je pouze aminoskupina substituovaná jedním či dvěma alkylovými zbytky, které mohou být dále substituované. Tyto alkylové zbytky mohou společně tvořit i kruh, ovšem tento kruh může být pouze heterocykloalkyl.

- 11) Sloučeniny následujícího vzorce pro použití jako kancerostatika [CA 2093203]:



kde R_2 a R_3 jsou pouze vodík či malý alkyl.

- 12) Sloučeniny následujícího vzorce jako inhibitory aktivace transkripčních faktorů (jako např. NF- κ B a AP-1) pro použití jako protizánětlivé léky [US 5811428]:

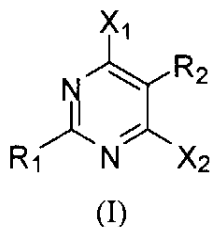


kde R₂, R₄ a R₆ jsou téměř jakékoliv substituenty a R₅ je pouze -C(O)NR_aR_b, -C(S)NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b a -NR_aC(S)R_b.

Tyto látky inhibují produkci široké palety cytokinů a dalších signálních molekul, jako jsou IL-1, IL-2, IL-8, TNF- α , TAP-1, MHC, E-selectin, VCAM-1, ICAM-1, c-mys, ras a p53. Tyto faktory (NF- κ B a AP-1) mají i další přirozené biologické funkce jako např. účast NF- κ B při přenosu nervového signálu (synaptická plasticita) či ukládání paměti [Synapse 35 (2), 151-159, 2000]. Uvedené látky s neselektivním účinkem mají malý terapeutický potenciál.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou polysubstituované pyrimidinové sloučeniny obecného vzorce I,



kde

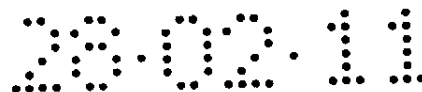
X₁ je vybrán ze skupiny zahrnující -Cl, -Br, -I, aryl, heteroaryl, přičemž u substituentů aryl a heteroaryl je aromatický kruh přímo spojen s kruhem pyrimidinovým;

X₂ je vybrán ze skupiny zahrnující -Cl, -Br, -I, aryl, heteroaryl, přičemž u substituentů aryl a heteroaryl je aromatický kruh přímo spojen s kruhem pyrimidinovým;

R₁ je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, NH₂, OH, SH, NHNH₂, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl;

R₂ je vybrán ze skupiny zahrnující halogen, -NH₂, -OH, -NHNH₂, -NO, -NO₂, -N₃, -SH, -SO₃H, -SO₂NH₂, -SCN, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl a fosfono;

kde



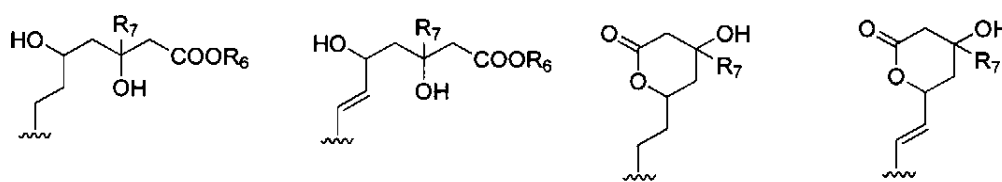
- alkyl je lineární nebo rozvětvený C_1 až C_{10} , s výhodou C_2 až C_6 , nejvýhodněji C_3 až C_5 alkylový řetězec, v němž může případně být kterákoliv $-CH_2-$ skupina nahrazena $-O-$, $-S-$ nebo $-NR_c-$ skupinou, kde R_c je vodík nebo skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl jak jsou zde definovány, přičemž alkyl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující $-OH$, $-SH$, $=O$, $=NH$, $=S$, $\equiv N$, halogen, aryl, heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-COOR_d$, kde R_d je vodík nebo C_1 až C_6 alkyl;
- alkenyl je lineární nebo rozvětvený C_2 až C_{10} , s výhodou C_2 až C_6 , nejvýhodněji C_3 až C_5 uhlovodíkový řetězec obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu, v němž může případně být kterákoliv $-CH_2-$ skupina nahrazena $-O-$, $-S-$ nebo $-NR_c-$ skupinou, kde R_c je vodík nebo skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl jak jsou zde definovány, a kterákoliv $=CH-$ skupina může být nahrazena $=N-$ skupinou, přičemž alkenyl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující $-OH$, $-SH$, $=O$, $=NH$, $=S$, $\equiv N$, halogen, $-NH_2$, aryl, heteroaryl, $-CN$ a $-COOR_f$, kde R_f je vodík nebo C_1 až C_6 alkyl;
- alkynyl je lineární nebo rozvětvený C_2 až C_{10} , s výhodou C_2 až C_6 , nejvýhodněji C_3 až C_5 uhlovodíkový řetězec obsahující alespoň jednu trojnou vazbu, který může případně obsahovat i dvojnou vazbu, v tomto uhlovodíkovém řetězci může případně být kterákoliv $-CH_2-$ skupina nahrazena $-O-$, $-S-$ nebo $-NR_g-$ skupinou, kde R_g je vodík nebo skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl jak jsou zde definovány, a kterákoliv $=CH-$ skupina může být nahrazena $=N-$ skupinou, přičemž alkynyl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující $-OH$, $-SH$, $=O$, $=NH$, $=S$, $\equiv N$, halogen, $-NH_2$, $-CN$, aryl, heteroaryl a $-COOR_h$, kde R_h je vodík nebo C_1 až C_6 alkyl;
- cykloalkyl je lineární nebo rozvětvený C_3 až C_{10} , s výhodou C_3 až C_8 , nejvýhodněji C_5 až C_8 uhlovodíkový řetězec obsahující alespoň jeden cyklus, v němž může případně být kterákoliv $-CH_2-$ skupina nahrazena $-O-$, $-S-$ nebo $-NR_i-$ skupinou, kde R_i je vodík nebo skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl jak jsou zde definovány, přičemž cykloalkyl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující $-OH$, $-SH$, $=O$, $=NH$, $=S$, $\equiv N$, halogen, $-NH_2$, $-CN$, aryl, heteroaryl, a $-COOR_j$, kde R_j je vodík nebo C_1 až C_6 alkyl;

- cykloalkenyl je lineární nebo rozvětvený C_4 až C_{10} , s výhodou C_4 až C_8 , nejméně C_5 až C_8 uhlovodíkový řetězec obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu a alespoň jeden cyklus, v němž může případně být kterákoliv $-CH_2-$ skupina nahrazena $-O-$, $-S-$ nebo $-NR_k-$ skupinou, kde R_k je vodík nebo skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl jak jsou zde definovány, a kterákoliv $=CH-$ skupina nahrazena $=N-$ skupinou, přičemž cykloalkenyl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující $-OH$, $-SH$, $=O$, $=NH$, $=S$, $\equiv N$, halogen, $-NH_2$, $-CN$, aryl, heteroaryl a $-COOR_m$, kde R_m je vodík nebo C_1 až C_6 alkyl;
- alkoxy je skupina $-OR_a$, kde R_a je skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, jak jsou definovány výše;
- alkylthio je skupina $-SR_b$, kde R_b je skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, jak jsou definovány výše;
- aryl je uhlovodíková skupina obsahující 6 až 14 uhlíkových atomů, s výhodou 6 až 12 uhlíkových atomů, a obsahující alespoň jedno aromatické jádro, a aryl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující $-OH$, $-SH$, $=O$, $=NH$, $=S$, $\equiv N$, halogen, C_1 až C_6 alkyl, C_1 až C_6 alkoxy, C_1 až C_6 alkylthio, $-NH_2$, $-CN$ a $-COOR_n$, kde R_n je vodík nebo C_1 až C_6 alkyl. S výhodou je aryl vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, benzyl, naftyl. Aryl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující $-OH$, $-SH$, halogen, C_1 až C_6 alkyl, C_1 až C_6 alkoxy, $-NH_2$, $-CN$ a $-COOR_o$, kde R_o je vodík nebo C_1 až C_6 alkyl;
- heteroaryl je uhlovodíková skupina obsahující 2 až 14 uhlíkových atomů, s výhodou 4 až 10 uhlíkových atomů, a alespoň jeden heteroatom, s výhodou jeden až dva heteroatomy, vybrané ze skupiny zahrnující O, S, N, a obsahující alespoň jedno aromatické jádro. S výhodou je aryl vybrán ze skupiny pyrrol, furan, thiofen, imidazol, thiazol, oxazol, indol a pyridin. Heteroaryl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující $-OH$, $-SH$, $=O$, $=NH$, $=S$, $\equiv N$, halogen, C_1 až C_6 alkyl, C_1 až C_6 alkoxy, C_1 až C_6 alkylthio, $-NH_2$, $-CN$ a $-COOR_p$, kde R_p je vodík nebo C_1 až C_6 alkyl;
- halogen je vybrán ze skupiny zahrnující $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$.
- fosfono je skupina obsahující 0 až 8 uhlíkových atomů, $-P(O)OR_wOR_x$, kde R_w a R_x jsou stejné nebo různé skupiny vybrané ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl jak jsou definovány výše;

kde jednotlivé substituenty mají významy uvedené výše,
příčemž

X₁ či X₂ je aryl či heteroaryl, jak je popsáno výše, kromě nesubstituovaného či libovolně substituovaného indolu, který je polohou 3 indolového kruhu přímo připojen k pyrimidinovému kruhu;

R₂ je substituent, jak je popsáno výše, s výjimkou skupin -C(O)NR_aR_b, -C(S)NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b a -NR_aC(S)R_b, kde R_a a R_b jsou libovolné substituenty a s výjimkou skupiny -CN i následujících skupin:



kde R₆ a R₇ je libovolný substituent;

R₁ je substituent, jak je popsán výše, s výjimkou substituentu -Q-T-C-R₅, kde R₅ je halogen či -OSO₂R; Q je libovolný linker; T je pouze -CO-, -CS-, -SO₂- a C je libovolně substituovaný uhlík a dále s výjimkou libovolně substituované fenylaminokarbonylamino skupiny;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli,
pro použití jako léčiva.

Substituované pyrimidinové deriváty podle předkládaného vynálezu účinně snižují produkci NO a prostaglandinu E2 (PGE2). Tento duální účinek je činí vhodnými zejména pro léčbu onemocnění, která jsou vyvolána či je jejich závažnost umocňována nadprodukcí NO a/nebo prostaglandinu E2. Takovými onemocněními jsou zejména, nikoliv však výhradně, zánětlivá a nádorová onemocnění.

Předmětem předkládaného vynálezu jsou polysubstituované pyrimidinové sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako duální inhibitory produkce NO a prostaglandinu E2.

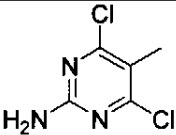

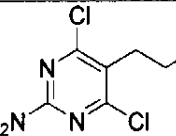
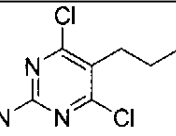
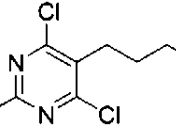
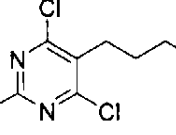
Farmaceuticky přijatelné soli zahrnují soli s alkalickými kovy, soli s anorganickými či organickými anionty, soli s anorganickými či organickými kationty a adiční soli s anorganickými či organickými kyselinami či bázemi, a další soli vhodné pro farmaceutické podání.

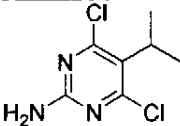
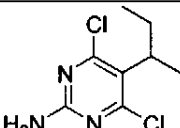
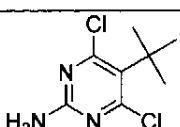
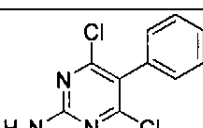
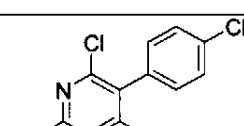
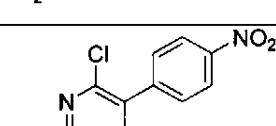
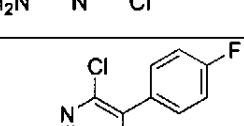
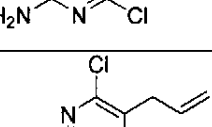
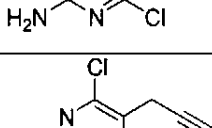
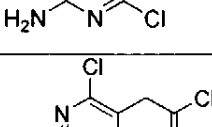
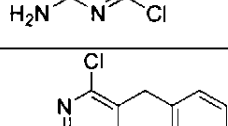
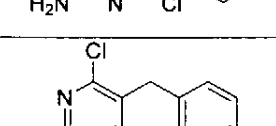
S výhodou je R_1 vybrán ze skupiny zahrnující NH_2 , formylamino, dimethylamino, (dimethylamino)methylenamino, OH, SH, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 alkyl, vodík.

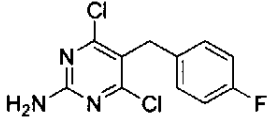
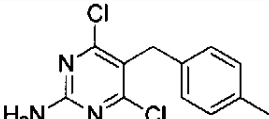
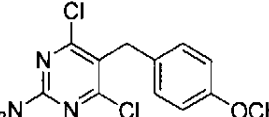

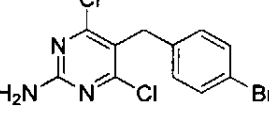
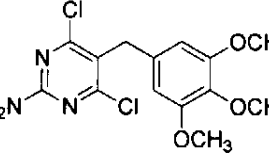
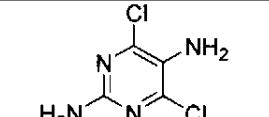
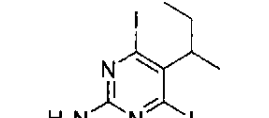
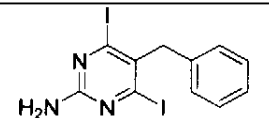

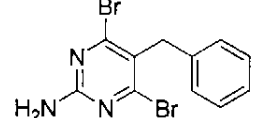
S výhodou jsou X_1 a X_2 nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující halogen, fenyl, pyridyl, furanyl, thiofenyl, pyrrolyl, imidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, naftyl, přičemž aromatické a heteroaromatické skupiny mohou být substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, C_1 - C_6 alkoxy a NO_2 .

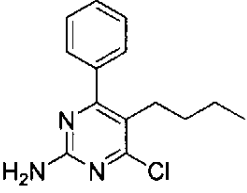
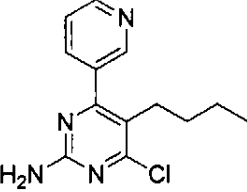
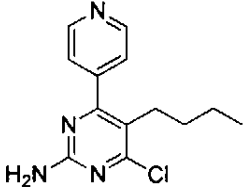
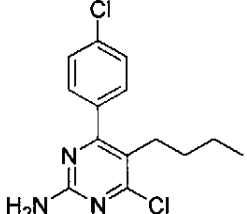
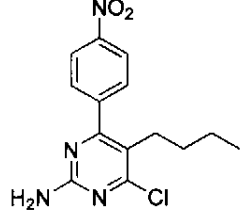
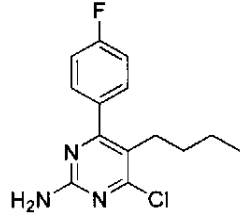
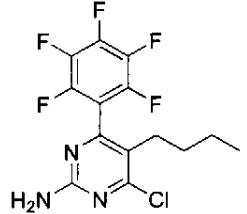
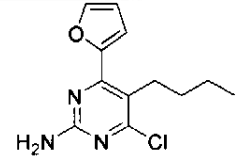
S výhodou je R_2 vybrán ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NH_2 , fenyl, benzyl, přičemž uvedené skupiny mohou být substituovány jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující halogen, NO_2 , C_1 - C_6 alkoxy.

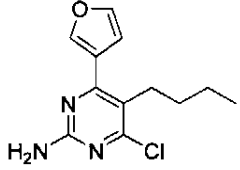
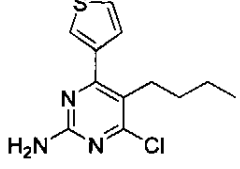
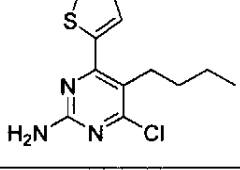
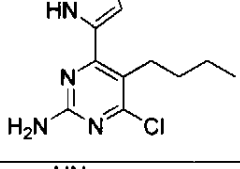
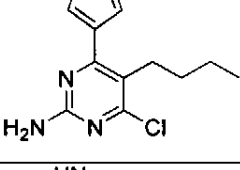
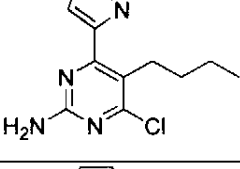
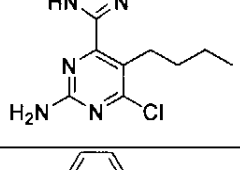
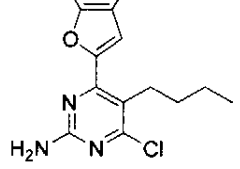
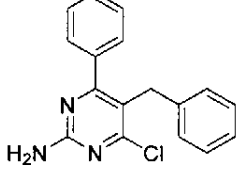
Ve výhodném provedení jsou předmětem vynálezu následující sloučeniny obecného vzorce I:

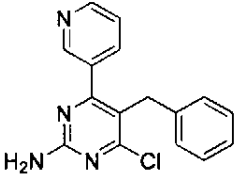
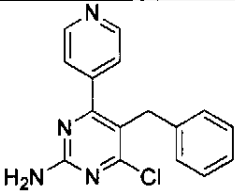
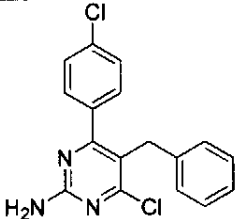
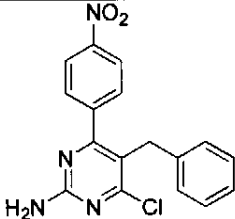
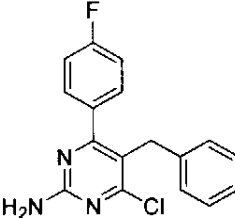
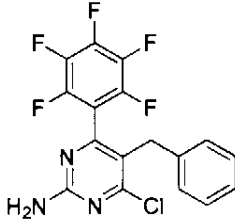
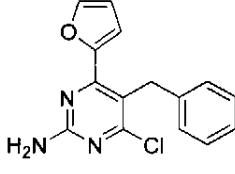
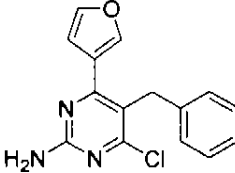
	2-amino-4,6-dichloro-5-methylpyrimidin
	2-amino-5-ethyl-4,6-dichloropyrimidin
	2-amino-4,6-dichloro-5-propylpyrimidin
	2-amino-5-butyl-4,6-dichloropyrimidin
	2-amino-4,6-dichloro-5-pentylpyrimidin
	2-amino-5-hexyl-4,6-dichloropyrimidin

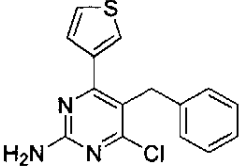
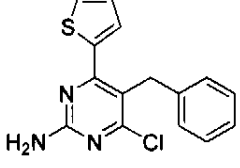
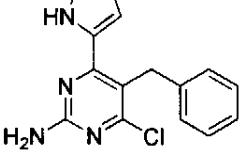
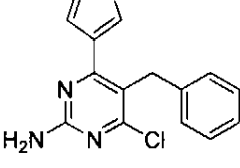
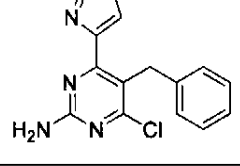
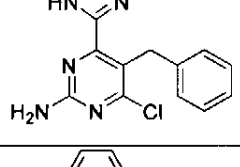
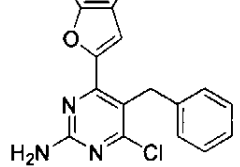
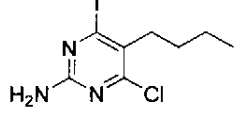
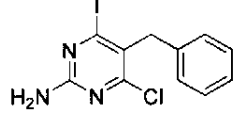
	2-amino-4,6-dichlor-5-isopropylpyrimidin
	2-amino-5-(<i>sec</i> -butyl)-4,6-dichlorpyrimidin
	2-amino-5-(<i>tert</i> -butyl)-4,6-dichlorpyrimidin
	2-amino-5-fenyl-4,6-dichlorpyrimidin
	2-amino-4,6-dichlor-5-(4-chlorfenyl)pyrimidin
	2-amino-4,6-dichlor-5-(4-nitrofenyl)pyrimidin
	2-amino-5-(4-fluorfenyl)-4,6-dichlorpyrimidin
	5-allyl-2-amino-4,6-dichlorpyrimidin
	2-amino-4,6-dichlor-5-(prop-2-ynyl)pyrimidin
	2-amino-4,6-dichlor-5-(2-chlorallyl)pyrimidin
	2-amino-5-benzyl-4,6-dichlorpyrimidin
	2-amino-4,6-dichlor-5-(4-chlorbenzyl)pyrimidin

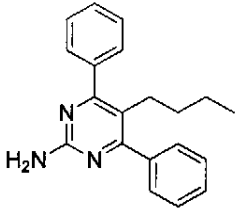
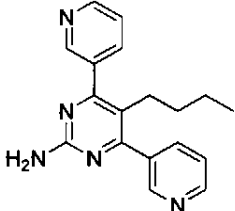
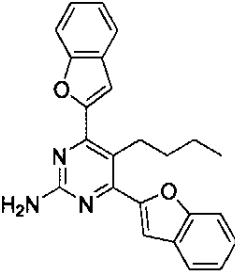
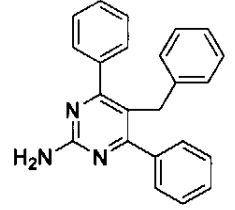
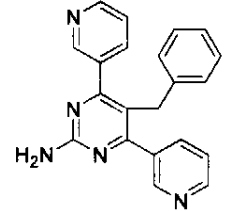
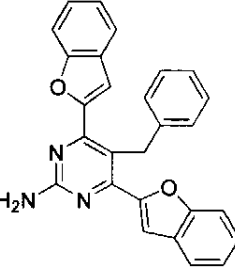
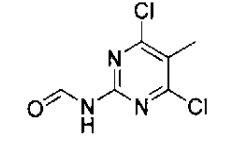
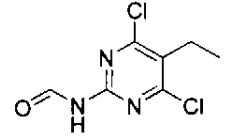
	<p>2-amino-5-(4-fluorbenzyl)-4,6-dichloropyrimidin</p>
	<p>2-amino-4,6-dichlor-5-(4-methylbenzyl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-4,6-dichlor-5-(4-methoxybenzyl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-4,6-dichlor-5-(4-nitrobenzyl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-(4-brombenzyl)-4,6-dichloropyrimidin</p>
	<p>2-amino-4,6-dichlor-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin</p>
	<p>2,5-diamino-4,6-dichloropyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-sec-butyl-4,6-dijodpyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4,6-dijodpyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-sec-butyl-4,6-dibrompyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4,6-dibrompyrimidin</p>

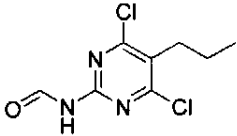
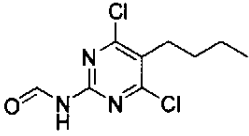
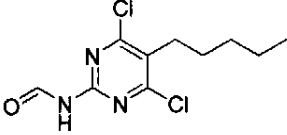
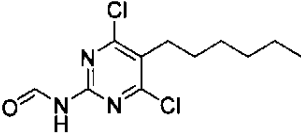
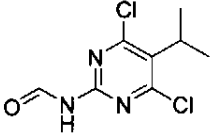
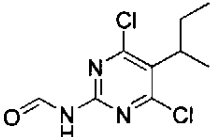
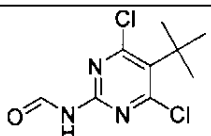
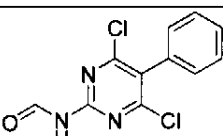
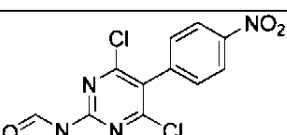
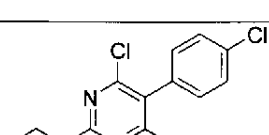
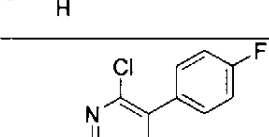
	<p>2-amino-5-butyl-4-phenyl-6-chloropyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-butyl-4-chloro-6-(pyridin-3-yl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-butyl-4-chloro-6-(pyridin-4-yl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-butyl-4-chloro-6-(4-chlorophenyl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-butyl-4-chloro-6-(4-nitrophenyl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-butyl-4-(4-fluorophenyl)-6-chloropyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-butyl-4-(perfluorophenyl)-6-chloropyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-butyl-4-(furan-2-yl)-6-chloropyrimidin</p>

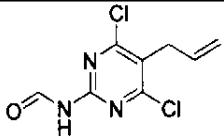
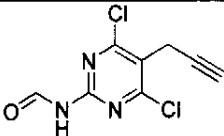
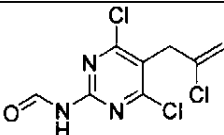
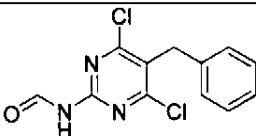
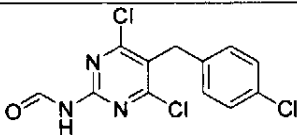
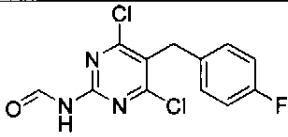
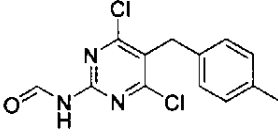
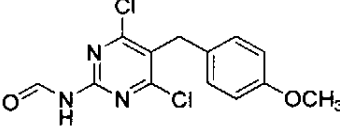
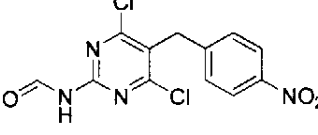
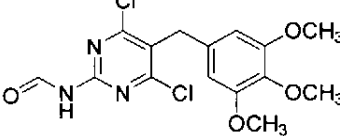
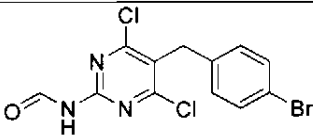
	2-amino-5-butyl-4-(furan-3-yl)-6-chloropyrimidin
	2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(thiofen-3-yl)pyrimidin
	2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(thiofen-2-yl)pyrimidin
	2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(1H-pyrrol-2-yl)pyrimidin
	2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(1H-pyrrol-3-yl)pyrimidin
	2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(1H-imidazol-4-yl)pyrimidin
	2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(1H-imidazol-2-yl)pyrimidin
	2-amino-4-(benzofuran-2-yl)-5-butyl-6-chloropyrimidin
	2-amino-5-benzyl-4-fenyl-6-chloropyrimidin

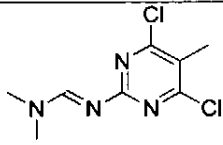
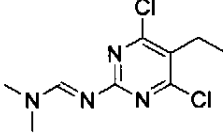
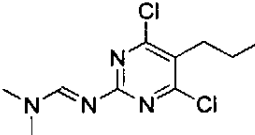
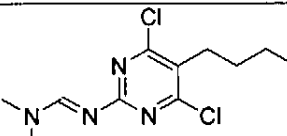
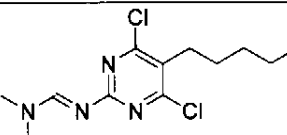
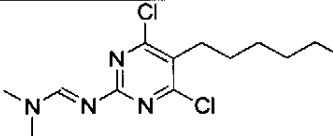
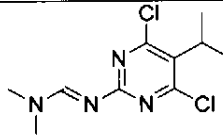
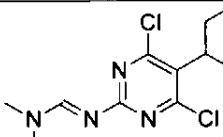
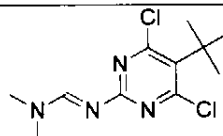
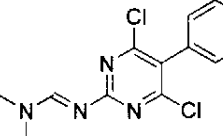
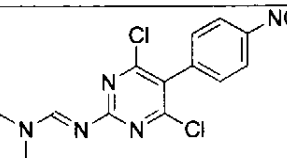
	<p>2-amino-5-benzyl-4-chloro-6-(pyridin-3-yl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4-chloro-6-(pyridin-4-yl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4-chloro-6-(4-chlorophenyl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4-chloro-6-(4-nitrophenyl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4-(4-fluorophenyl)-6-chloropyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4-(perfluorophenyl)-6-chloropyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4-(furan-2-yl)-6-chloropyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4-(furan-3-yl)-6-chloropyrimidin</p>

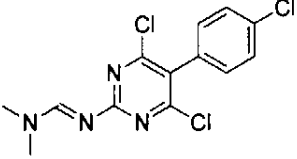
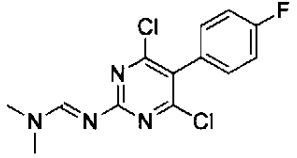
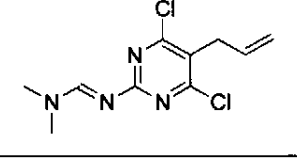
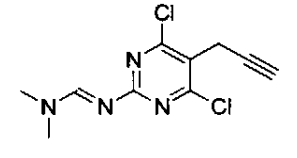
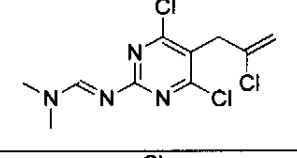
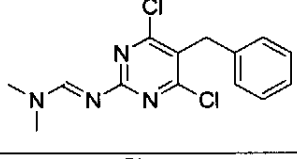
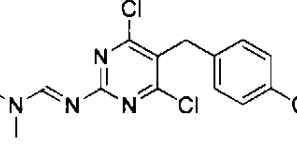
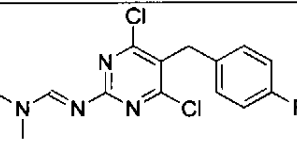
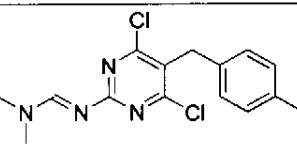
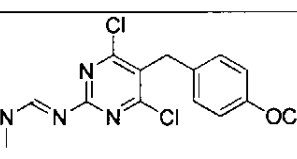
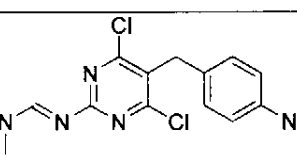
	<p>2-amino-5-benzyl-4-chloro-6-(thiophen-3-yl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4-chloro-6-(thiophen-2-yl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4-chloro-6-(1<i>H</i>-pyrrol-2-yl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4-chloro-6-(1<i>H</i>-pyrrol-3-yl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4-chloro-6-(1<i>H</i>-imidazol-4-yl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4-chloro-6-(1<i>H</i>-imidazol-2-yl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-4-(benzofuran-2-yl)-5-benzyl-6-chloropyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-butyl-4-chloro-6-iodopyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4-chloro-6-iodopyrimidin</p>

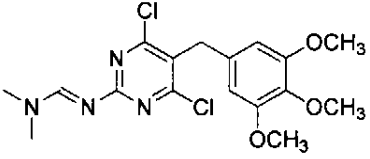
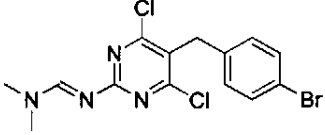
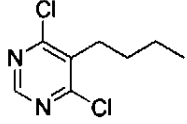
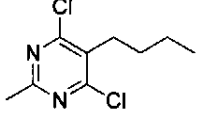
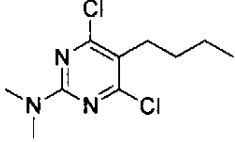
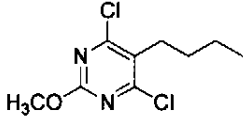
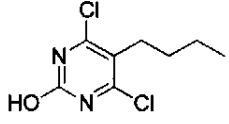
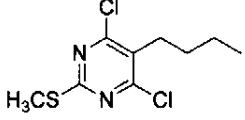
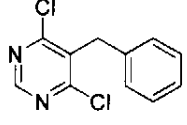
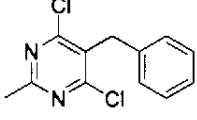
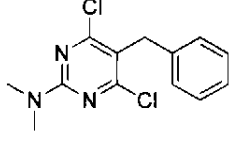

	<p>2-amino-5-butyl-4,6-diphenylpyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-butyl-4,6-di(pyridin-3-yl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-4,6-di(benzofuran-2-yl)-5-butylpyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4,6-diphenylpyrimidin</p>
	<p>2-amino-5-benzyl-4,6-di(pyridin-3-yl)pyrimidin</p>
	<p>2-amino-4,6-di(benzofuran-2-yl)-5-benzylpyrimidin</p>
	<p>2-formylamino-4,6-dichlor-5-methylpyrimidin</p>
	<p>5-ethyl-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin</p>

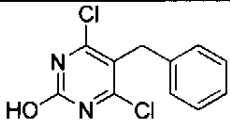
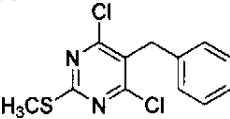
	2-formylamino-4,6-dichlor-5-propylpyrimidin
	5-butyl-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin
	2-formylamino-4,6-dichlor-5-pentylpyrimidin
	2-formylamino-5-hexyl-4,6-dichlorpyrimidin
	2-formylamino-4,6-dichlor-5-isopropylpyrimidin
	5-(<i>sec</i> -butyl)-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin
	5-(<i>tert</i> -butyl)-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin
	5-fenyl-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin
	2-formylamino-4,6-dichlor-5-(4-nitrofenyl)pyrimidin
	2-formylamino-4,6-dichlor-5-(4-chlorfenyl)pyrimidin
	5-(4-fluorfenyl)-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin

	5-allyl-2-formylamino-4,6-dichloropyrimidin
	2-formylamino-4,6-dichlor-5-(prop-2-ynyl)pyrimidin
	2-formylamino-4,6-dichlor-5-(2-chlorallyl)pyrimidin
	5-benzyl-2-formylamino-4,6-dichloropyrimidin
	2-formylamino-4,6-dichlor-5-(4-chlorobenzyl)pyrimidin
	5-(4-fluorobenzyl)-2-formylamino-4,6-dichloropyrimidin
	2-formylamino-4,6-dichlor-5-(4-methylbenzyl)pyrimidin
	2-formylamino-4,6-dichlor-5-(4-methoxybenzyl)pyrimidin
	2-formylamino-4,6-dichlor-5-(4-nitrobenzyl)pyrimidin
	2-formylamino-4,6-dichlor-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin
	5-(4-bromobenzyl)-2-formylamino-4,6-dichloropyrimidin

	4,6-dichlor-5-methyl-2- {[(dimethylamino)methylen]amino}pyrimidin
	5-ethyl-4,6-dichlor-2- {[(dimethylamino)methylen]amino}pyrimidin
	4,6-dichlor-2- {[(dimethylamino)methylen]amino}-5- propylpyrimidin
	5-butyl-4,6-dichlor-2- {[(dimethylamino)methylen]amino}pyrimidin
	4,6-dichlor-2- {[(dimethylamino)methylen]amino}-5- pentylpyrimidin
	5-hexyl-4,6-dichlor-2- {[(dimethylamino)methylen]amino}pyrimidin
	4,6-dichlor-5-isopropyl-2- {[(dimethylamino)methylen]amino}pyrimidin
	5-(<i>sec</i> -butyl)-4,6-dichlor-2- {[(dimethylamino)methylen]amino}pyrimidin
	5-(<i>tert</i> -butyl)-4,6-dichlor-2- {[(dimethylamino)methylen]amino}pyrimidin
	5-phenyl-4,6-dichlor-2- {[(dimethylamino)methylen]amino}pyrimidin
	4,6-dichlor-2- {[(dimethylamino)methylen]amino}-5-(4- nitrophenyl)pyrimidin

	<p>4,6-dichlor-5-(4-chlorfenyl)-2- {{{(dimethylamino)methylen}amino} pyrimidin</p>
	<p>5-(4-fluorfenyl)-4,6-dichlor-2- {{{(dimethylamino)methylen}amino} pyrimidin</p>
	<p>5-allyl-4,6-dichlor-2- {{{(dimethylamino)methylen}amino} pyrimidin</p>
	<p>4,6-dichlor-2- {{{(dimethylamino)methylen}amino}-5-(prop- 2-ynyl)pyrimidin</p>
	<p>4,6-dichlor-5-(2-chlorallyl)-2- {{{(dimethylamino)methylen}amino} pyrimidin</p>
	<p>5-benzyl-4,6-dichlor-2- {{{(dimethylamino)methylen}amino} pyrimidin</p>
	<p>4,6-dichlor-5-(4-chlorbenzyl)-2- {{{(dimethylamino)methylen}amino} pyrimidin</p>
	<p>5-(4-fluorbenzyl)-4,6-dichlor-2- {{{(dimethylamino)methylen}amino} pyrimidin</p>
	<p>4,6-dichlor-2- {{{(dimethylamino)methylen}amino}-5-(4- methylbenzyl)pyrimidin</p>
	<p>4,6-dichlor-5-(4-methoxybenzyl)-2- {{{(dimethylamino)methylen}amino} pyrimidin</p>
	<p>4,6-dichlor-2- {{{(dimethylamino)methylen}amino}-5-(4- nitrobenzyl)pyrimidin</p>

	<p>4,6-dichlor-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-2- {[(dimethylamino)methylen]amino}pyrimidin</p>
	<p>5-(4-brombenzyl)-4,6-dichlor-2- {[(dimethylamino)methylen]amino}pyrimidin</p>
	<p>5-butyl-4,6-dichlorpyrimidin</p>
	<p>5-butyl-4,6-dichlor-2-methylpyrimidin</p>
	<p>5-butyl-4,6-dichlor-2- (dimethylamino)pyrimidin</p>
	<p>5-butyl-4,6-dichlor-2-methoxypyrimidin</p>
	<p>5-butyl-2-hydroxy-4,6-dichlorpyrimidin</p>
	<p>5-butyl-4,6-dichlor-2-(methylthio)pyrimidin</p>
	<p>5-benzyl-4,6-dichlorpyrimidin</p>
	<p>5-benzyl-4,6-dichlor-2-methylpyrimidin</p>
	<p>5-benzyl-4,6-dichlor-2- (dimethylamino)pyrimidin</p>
	<p>5-benzyl-4,6-dichlor-2-methoxypyrimidin</p>

	5-benzyl-2-hydroxy-4,6-dichloropyrimidin
	5-benzyl-4,6-dichlor-2-(methylthio)pyrimidin

pro použití jako léčiva.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy pyrimidinových sloučenin obecného vzorce (I) podle tohoto vynálezu, nesoucích 2-formylamino skupinu, které se připravují selektivní hydrolýzou příslušných 2-[(dimethylamino)methylen] derivátů v organickém rozpouštědle za přítomnosti vody, silikagelu a kyseliny octové při laboratorní teplotě. S výhodou se jako organické rozpouštědlo použije ethylacetát a reakce se provádí při teplotě v rozmezí od 10 do 30 °C.

Předmětem vynálezu je také farmaceutický prostředek, obsahující pyrimidinové sloučeniny obecného vzorce (I) podle tohoto vynálezu, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučenina obecného vzorce (I) podle tohoto vynálezu může být ve farmaceutickém prostředku obsažena ve volné formě nebo formě farmaceuticky přijatelných solí a s výhodou farmaceutický prostředek dále obsahuje farmaceutické nosiče, excipienty a/nebo diluenty.

Předmětem tohoto vynálezu je také farmaceutický prostředek, který obsahuje pyrimidinové sloučeniny obecného vzorce (I) podle tohoto vynálezu, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, jako aktivní složku.

Předmětem vynálezu je dále farmaceutický prostředek, jehož aktivní složkou je pyrimidinová sloučenina obecného vzorce (I) podle tohoto vynálezu, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, pro použití k léčbě onemocnění, která jsou vyvolána či je jejich závažnost umocňována nadprodukcí NO a/nebo prostaglandinu E2, a to zejména zánětlivých nebo nádorových onemocnění.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je i použití pyrimidinových sloučenin obecného vzorce (I) podle tohoto vynálezu, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, pro přípravu léčiva

k léčbě onemocnění, která jsou vyvolána či je jejich závažnost umocňována nadprodukcí NO a/nebo prostaglandinu E₂, a to zejména zánětlivých nebo nádorových onemocnění.

Zánětlivé stavy u savců včetně lidí mohou být inhibovány, zmírněny nebo jim lze předcházet. Příklady zánětlivých onemocnění u savců, která mohou být léčena podáním jedné nebo více pyrimidinových sloučenin obecného vzorce (I) podle tohoto vynálezu zahrnují, avšak bez omezení: artritické stavy, jako jsou ankylozující spondylitida (Bechtěrovova choroba), cervikální artritida, fibromyalgie, dna, revmatoidní artritida, lumbosakrální artritida, osteoartritida, osteoporóza, psoritická artritida, revmatické onemocnění, revmatoidní artritida; ekzém, psoriáza, dermatitida a zánětlivé stavy, jako úpal; zánětlivé stavy očí, jako jsou uveitida a konjunktivitida; zánětlivé stavy srdce, jako je myokarditida; zánětlivá onemocnění ženských pohlavních orgánů; zánětlivá onemocnění prostaty; zánětlivá onemocnění ledvin; zánětlivá onemocnění šlach a svalů; plicní onemocnění spojená se zánětem, jako jsou astma, cystická fibróza a bronchitida; stavy gastrointestinálního traktu zahrnující vředy, gingivitidu, Crohnovu nemoc, atrofickou gastritidu, ulcerativní kolitidu, celiakii, regionální ileitidu, cholecystitidu, peptickou ulceraci, pyrézu, a jiná poškození GI traktu, například způsobené *Helicobacter pylori*; viscerální zánět, jako jsou podráždění močového měchýře a cystitida; zánětlivé neurologické poruchy centrálního nebo periferního nervového systému, jakož i bolestivé a horečnaté stavy, jako jsou příznaky chřipky a dalších virových onemocnění, včetně nachlazení, bolesti v bederní a krční páteři, bolesti hlavy a zubů, bolesti ve svalech po námaze, záněty svalů, záněty kloubů a šlach, neuropatické bolesti jako jsou diabetická neuropatie, nespecifická bolest v kříži, bolest při roztroušené skleróze, bolest ve svalech, neuropatie při HIV infekci a neuralgie; roztroušená skleróza; zánětlivé neuropatie a neurologická komplikace AIDS, zánět spojený s autoimunitním onemocněním, s traumatem vyvolaným operací, infekcemi, metabolickými poruchami a tumory, imunologickými událostmi a poruchami jako jsou například sepse, septický šok, endotoxický šok, gramnegativní sepse, syndrom toxického šoku, reakce štěpu proti hostiteli a reakce hostitele vůči štěpu, Alzheimerova choroba nebo pyresis, restenosis, silikóza, plicní sakróza, nemoci vstřebávání kostní tkáně, další nemoci spojené s poruchami funkce imunitního systému jako jsou cukrovka závislá na inzulínu, cukrovka nezávislá na inzulínu, lupus erythematosus a progresivní retinální atrofie; nemoci spojené s poškozením buněk vlivem vzniku volných radikálů a tedy i oxidativního stresu, jako jsou mrtvice, epilepsie, epileptické záchvaty včetně grand mal, petit mal, myoklonické epilepsie a částečných záchvatů.

Popsané sloučeniny jsou dále použitelné jako antiangiogenní, imunomodulační, antiproliferační a protinádorové látky, použitelné pro léčbu nemocí a stavů, jako jsou, ale bez omezení, rakoviny hematologické, např. leukémie, lymfomy, myelom, nebo pevné rakoviny, například rakovina prsu, prostaty, jater, měchýře, plic, jícnu, žaludku, kolorektální, močo-pohlavní, gastrointestinální, kožní, pankreatická, mozku, dělohy, tlustého střeva, hlavy, krku, vaječníku, melanomu, astrocytomu, malobuněčná rakovina plic, gliom, karcinom bazálních a šupinatých buněk, sarkom jako Kaposiho sarkom a osteosarkom, nebo ošetření poruch tvorby T-buněk jako jsou například aplastická anémie, DiGeorgeův syndrom a Gravesova-Basedowova nemoc.

Dalším aspektem vynálezu je, že pyrimidinové sloučeniny vzorce (I) jsou použitelné v lidské nebo veterinární medicíně, zvláště pro léčení stavů zprostředkovaných COX-2 a iNOS.

Použití pyrimidinů vzorce (I), popsaných v tomto vynálezu, překvapivě nedoprovázejí nepříznivé vedlejší účinky, které jsou obvykle vyvolány použitím klasických protizánětlivých léčiv, např. nesteroidních protizánětlivých léčiv jako je indomethacin, nebo COX-2 inhibitorů.

Podstatou předkládaného vynálezu je překvapivé současné snížení tvorby dvou klíčových signálních molekul (NO a prostaglandinu E2). Tohoto efektu se dosahuje použitím pyrimidinů vzorce (I) podle tohoto vynálezu. Klíčový vliv na biologickou aktivitu sloučenin dle předkládané přihlášky vynálezu má přítomnost substituentu R_2 . Látky nesoucí vodíkový atom v této poloze vykazují pouze velmi slabé snížení tvorby NO bez efektu na tvorbu prostaglandinu E2 (či dokonce tvorbu tohoto prostaglandinu zvyšují). Oproti tomu zde uváděné látky, mající např. alkylový, arylový či heteroarylový substituent v poloze R_2 (či jeho substituovaná analoga), vykazují aktivitu, kterou je překvapivé a terapeuticky velice důležité současné snížení produkce NO a prostaglandinu E2. Je překvapivé, že důležitá je samotná přítomnost substituentu R_2 , přičemž jako funkční se ukazuje velmi široký rozsah substituentů v poloze R_2 .

Pod pojmem „léčení“, „léčba“ či „terapie“ se rozumí jak léčení již vyvinutých příznaků, tak i preventivní podávání.

Vynález dále zahrnuje uvedené pyrimidinové sloučeniny vzorce (I), pro podání jako účinné látky farmaceuticky přijatelného prostředku, který může být vyroben pomocí obvyklých postupů, známých v oboru, například tak, že se účinná látka naváže na farmaceuticky přijatelný, terapeuticky inertní organický a/nebo anorganický nosič či excipient, nebo se s ním smíchá.

Sloučeniny vzorce (I) podle tohoto vynálezu lze rovněž používat ve formě prekursoru (proléčiva) nebo v jiné vhodně upravené formě, která uvolňuje aktivní látku *in vivo*. Takové prekuzory poskytnou například výhodné modifikace substituentu R₁ sloučenin vzorce (I), kde lze maskováním [Advanced Drug Delivery Reviews 59, 677-694, 2007; Nature Reviews Drug Discovery 7, 255-270, 2008] funkcionalizované aminoskupiny získat látky s vyšší rozpustností ve vodě a/nebo vyšší orální biologickou dostupností; toto maskování za podmínek *in vivo* následně uvolní vlastní aktivní látku.

Pyrimidiny vzorce (I) podle vynálezu mohou být podávány v různých lékových formách, např. orálně ve formě tablet, pastilek, tobolek, tablet potažených cukrem nebo jiným filmem, kapalných roztoků, emulzí nebo suspenzí, rektálně ve formě čípků, parenterálně např. pomocí intramuskulární nebo intravenózní injekce nebo infuze, a transdermálně ve formě náplastí, mastí, emulze, pleťové vody, roztoku, gelu, krému a nosního spreje či aerosolových směsí. Farmaceutický prostředek může mít také formu, umožňující řízené uvolňování sloučeniny obecného vzorce (I) podle tohoto vynálezu. Uváděné sloučeniny mohou být také zpracovány na depotní prostředek. Tyto prostředky s dlouhodobým účinkem mohou být podávány ve formě implantátu, například podkožního nebo nitrosvalového nebo ve formě nitrosvalové injekce. K tomuto účelu je možno sloučeniny podle vynálezu zpracovávat spolu s vhodnými polymerními nebo hydrofobními materiály, například do formy emulze v přijatelném oleji nebo spolu s iontoměničovými pryskyřicemi.

Farmaceuticky přijatelné, terapeuticky inertní organické a/nebo anorganické nosiče nebo excipienty, které jsou vhodné pro výrobu tohoto prostředku, zahrnují například vodu, želatinu, arabskou gumu, laktózu, škrob, celulózu, glukózu, stearan hořečnatý, talek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, oxid titaničitý a podobně. Pyrimidiny vzorce (I) podle tohoto vynálezu mohou být sterilizované a mohou obsahovat další složky, které jsou dobře známé v oboru, jako jsou například konzervační látky, barviva, sladidla, ochucovadla, aromatizéry, rozpouštědla, antioxidanty, stabilizátory, smáčecí nebo emulgační prostředky, např. parafinový olej, manid monooleát, soli na úpravu osmotického tlaku, tlumivé roztoky a podobně.

Kromě toho mohou pevné orální formy společně s účinnou látkou obsahovat diluenty, např. laktózu, dextrózu, sacharózu, celulózu, kukuřičný škrob nebo bramborový škrob; lubrikanty, např. oxid křemičitý, talek, kyselinu stearovou, stearan hořečnatý nebo stearan vápenatý a/nebo

polyethylen glykoly; pojivé prostředky, např. škroby, arabskou gumu, želatinu, methylcelulózu, karboxymethylcelulózu nebo polyvinylpyrrolidon; rozvolňovací prostředky, např. škrob, kyselinu alginovou, algináty nebo sodný glykolát škrobu; bobtnající směsi; barviva; sladidla; smáčecí prostředky, jako je lecitin, polysorbáty, laurylsulfáty; a obecně netoxické a farmakologicky inaktivní látky používané ve farmaceutických formulacích. Farmaceutické přípravky mohou být vyrobeny jakýmkoli známým způsobem, například prostřednictvím smíchání, granulace, tabletování, potahování cukrem nebo potahování filmem.

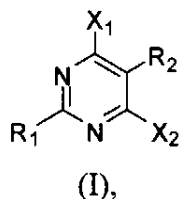
Orální aplikace zahrnují též formulace s postupným uvolňováním, které mohou být vyrobeny obvyklým způsobem, například pomocí aplikace potahování tablet a granulí enterickým povlakem.

Kapalné disperze pro orální podávání mohou být např. sirupy, emulze a suspenze. Sirupy mohou dále jako nosič obsahovat například sacharózu s glycerinem a/nebo manitol a/nebo sorbitol. Suspenze a emulze mohou jako obsahovat například přírodní gumu, agar, alginát sodný, pektin, methylcelulózu, karboxymethylcelulózu nebo polyvinylalkohol. Suspenze nebo roztoky pro intramuskulární injekce mohou společně s aktivní sloučeninou obsahovat farmaceuticky přijatelný nosič, např. sterilní vodu, olivový olej, ethyl oleát, glykoly, např. propylen glykol, a v případě potřeby vhodné množství lidokainu hydrochloridu. Roztoky pro intravenózní injekce nebo infuze mohou jako nosič obsahovat například sterilní vodu nebo mohou být výhodně ve formě sterilních, vodných či izotonických solných roztoků.

Čípky mohou společně s aktivní látkou obsahovat farmaceuticky přijatelný nosič, např. kakaové máslo, polyethylen glykol, polyoxyethylen sorbitan ester mastné kyseliny, surfaktant nebo lecitin.

Optimální terapeuticky účinné dávky, které se mají podávat, mohou být snadno stanoveny odborníky v oboru a budou se měnit, v zásadě podle koncentrace přípravku, podle způsobu podání a vývoje zánětlivého stavu nebo léčeného onemocnění. Kromě toho faktory spojené s příslušným pacientem, který se podrobí léčbě, zahrnující věk pacienta, hmotnost, předepsanou stravu a dobu podání, budou vyžadovat úpravy léčebné dávky na vhodné terapeuticky účinné množství. Obecně se budou denní dávky sloučenin obecného vzorce (I) podle tohoto vynálezu s výhodou pohybovat v rozmezí 0,001 mg/kg až 500 mg/kg, zvláště výhodně v rozmezí 0,01 mg/kg až 100 mg/kg. Přesná dávka bude záviset na výše uvedených faktorech.

Předmětem vynálezu jsou dále polysubstituované pyrimidinové sloučeniny nesoucí v poloze 5 jiný substituent než vodík obecného vzorce (I)



kde

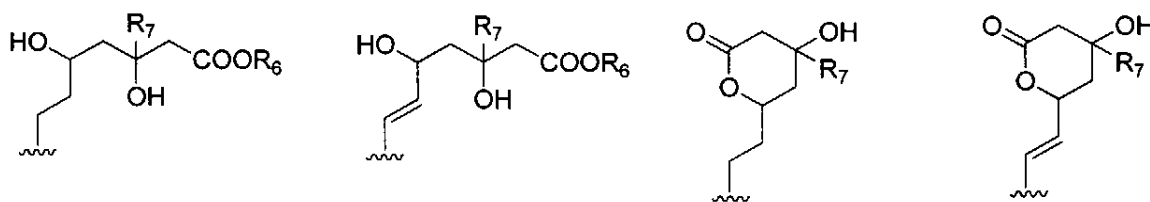
- a) pro $X_1 = X_2 = \text{Cl}$ a $R_1 = \text{NH}_2$ je R_2 zvolen ze skupiny, zahrnující:
propyl, pentyl, hexyl, isopropyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, 2-chlorallyl, 4-fluorbenzyl, 4-chlorbenzyl, 4-methylbenzyl;
- b) pro $X_1 = X_2 = \text{I}$ a $R_1 = \text{NH}_2$ je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- c) pro $X_1 = X_2 = \text{Br}$ a $R_1 = \text{NH}_2$ je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- d) pro $X_1 = \text{Cl}$, $X_2 = \text{I}$ a $R_1 = \text{NH}_2$ je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- e) pro $X_1 = \text{Cl}$, $X_2 = \text{Br}$ a $R_1 = \text{NH}_2$ je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- f) pro $X_1 = \text{Br}$, $X_2 = \text{I}$ a $R_1 = \text{NH}_2$ je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- g) pro $X_1 = \text{Br}$, $X_2 = \text{aryl}$ či heteroaryl a $R_1 = \text{NH}_2$ je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- h) pro $X_1 = \text{I}$, $X_2 = \text{aryl}$ či heteroaryl a $R_1 = \text{NH}_2$ je $R_2 = \text{alkyl}$, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- i) pro $R_1 = \text{formylamino}$, $X_1 = \text{Cl}$, Br , I , aryl či heteroaryl a $X_2 = \text{Cl}$, Br , I , aryl či heteroaryl je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;

- j) pro $R_1 =$ alkylkarbonylamino, arylkarbonylamino, heteroarylkarbonylamino, $X_1 = \text{Br, I}$, aryl či heteroaryl, $X_2 = \text{Br, I}$, aryl či heteroaryl je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- k) Pro $R_1 = N,N$ -dialkylaminomethylenamino, $X_1 = \text{Cl, Br, I}$, aryl či heteroaryl, $X_2 = \text{Cl, Br, I}$, aryl či heteroaryl je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- l) pro $R_1 = N,N$ -dialkylamino-1-alkylmethylenamino, N,N -dialkylamino-1-arylmethylenamino, N,N -dialkylamino-1-heteroarylmethylenamino, $X_1 = \text{Cl, Br, I}$, aryl či heteroaryl, $X_2 = \text{Cl, Br, I}$, aryl či heteroaryl je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;

kde jednotlivé substituenty mají významy uvedené výše,
příčemž

X_1 či X_2 je aryl či heteroaryl, jak je popsáno výše, kromě nesubstituovaného či libovolně substituovaného indolu, který je polohou 3 indolového kruhu přímo připojen k pyrimidinovému kruhu;

R_2 je substituent, jak je popsáno výše, s výjimkou libovolně substituovaného fenylu připojeného přímo k pyrimidinovému kruhu, dále s výjimkou skupin $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ a $-\text{NR}_a\text{C}(\text{S})\text{R}_b$, kde R_a a R_b jsou libovolné substituenty a s výjimkou skupiny $-\text{CN}$ i následujících skupin:



kde R_6 a R_7 je libovolný substituent;

R_1 je substituent, jak je popsán výše, s výjimkou substituentu $-\text{Q-T-C-R}_5$, kde R_5 je halogen či $-\text{OSO}_2\text{R}$; Q je libovolný linker; T je pouze $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{SO}_2-$ a C je libovolně substituovaný uhlík a dále s výjimkou libovolně substituované fenylaminokarbonylamino skupiny;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Vynález je znázorněn následujícími příklady, které ho ovšem žádným způsobem neomezuji.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 dokumentuje vliv sloučeniny **51** na závažnost adjuvantní artritidy u potkanů, modelu lidské revmatoidní artritidy. Znázorňuje změny v objemu tlapek potkanů po aplikaci kompletního Freundova adjuvans (FCA), v závislosti na čase. Skupiny jsou označeny následovně: ○ skupina kontrolní, zvířatům bylo aplikováno pouze FCA; ● skupina kontrolní, zvířatům bylo aplikováno FCA a podávána 0,5% methylcelulóza (tj. vehikulum); ◇ pokusná skupina, zvířatům bylo aplikováno FCA a sloučenina **51**. S aplikací bylo začato 9. den, ukončena byla 16. den po indukci artritidy (vyznačeno šipkami na ose x). Hvězdičkami je označeno statisticky významné snížení otoku tlapek na hladině pravděpodobnosti $P < 0.05$ (*) nebo $P < 0.001$ (***)).

Obr. 2A-D dokumentuje léčebnou účinnost sloučenin č. **28** a **51** podle vynálezu na akutní kolitidu, indukovanou u myších samic dextransulfátem sodným. Účinnost byla hodnocena po podávání samotné methylcelulosity (●) jako placebo, sloučeniny č. **28** (□) a sloučeniny **51** (■), rozpuštěných vždy v 0,5 % roztoku methylcelulosity a 6-thioguaninu (∇) v 0,5 % roztoku methylcelulosity jako pozitivní kontroly. Statistická významnost: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Na obr. 2A je znázorněn účinek podávaných látek na délku střeva (na ose y), na obr. 2B je znázorněn účinek podávaných látek na závažnost onemocnění podle bodové škály (na ose y), obr. 2C ukazuje účinek podávaných látek na hmotnost sleziny (na ose y) a obr. 2D ukazuje účinek podávaných látek na závažnost onemocnění podle histologického hodnocení (na ose y).

Obr. 3 znázorňuje rychlost hydrolyzy sloučenin podle vynálezu, nesoucích dimethylaminomethylenamino skupinu v poloze 2 pyrimidinového kruhu, na odpovídající 2-formylaminopyrimidiny za fyziologických podmínek (reakce pseudoprvního řádu). Na ose x je vynesena čas v minutách, na ose y zbytkové množství výchozí sloučeniny, zjištěné měřením UV absorbance.

Obr. 4 znázorňuje grafickou interpretaci naměřených rentgenových struktur látky **48** ve formátu ORTEP (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot).



Obr. 5 znázorňuje výsledky testování mutagenosti sloučeniny **28** za použití bakteriálního rodu *Salmonella typhimurium* TA 100 za použití metabolické aktivace (+MA I) i bez ní (-MA I). Na ose x je vynesena dávka testované sloučeniny nanášené na plotnu, na ose y počet vzniklých revertantů.

Příklady provedení vynálezu

I. Syntéza sloučenin vzorce (I) podle tohoto vynálezu

GC/MS analýzy byly měřeny na plynovém chromatografu 6890N (Agilent, Santa Clara, CA, USA) připojeném ke kvadrupólovému hmotnostnímu detektoru. Pro analýzy byla použita kapilára s označením HP 5ms (30 m × 0,25 mm; 0,25 μm; Agilent). Nosným plynem bylo hélium s průtokem 1 ml/min.

EI hmotnostní spektra byla měřena na přístroji GCT Premier (Waters) v sestavě OA-TOF.

FAB hmotnostní spektra byla měřena na přístroji s označením ZAB-EQ spectrometer (VG Analytical) s využitím FAB (ionizace pomocí Xe, urychlující napětí 8 kV, glycerolová matrice).

Elementární složení připravených sloučenin bylo určeno pomocí automatického analyzátoru PE 2400 Series II CHNS/O (Perkin Elmer, USA, 1999).

Bod tání by stanoven pomocí přístroje Stuart SMP3.

TLC bylo prováděno na destičkách TLC aluminium sheets – silica gel 60 F₂₅₄ (MERCK KGaA, Germany).

NMR spektra byla měřena na FT NMR spektrometru (Bruker Avance II 500) v DMSO-*d*₆ (¹H při 500 MHz, ¹³C při 125,7 MHz a ¹⁹F při 188,2 MHz), chemické posuny jsou uváděny v částech z milionu, ppm, a interakční konstanty *J* v Hz.

X-ray struktura byla získána pomocí přístroje Xcalibur PX X-ray diffractometer (Oxford Diffraction).

Základní pyrimidinový kruh sloučenin dle tohoto vynálezu se připraví známou kondenzací diesterů kyseliny malonové s guanidinem v bazickém prostředí. Tato reakce je dobře známa z literatury [Chemische Berichte, 96, 2786, 1963; Journal Organic Chemistry Vol. 40, 3713-3716, 1975; U.S. Pat. Appl. Publ. No., 2004204386; PCT Int. Appl., 9208705,], ale její provedení má klíčový vliv na výtěžek a čistotu produktu.

Příklad 1: Příprava 5-substituovaných 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidinů

V 300 ml absolutního ethanolu bylo pod inertním plynem (argonem) rozpuštěno 12,9 g (0,56 mol) kovového sodíku za intenzivního míchání hřídelovým míchadlem. Reakční nádoba byla opatřena kondenzačním chladičem s chlorkalciovým uzávěrem, tak aby nedocházelo k tlakování reakční směsi vlivem masivního vývoje vodíku a rychlého ohřívání rozpouštědla, které přechází až ve var. Po rozpuštění veškerého sodíku a po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti bylo za intenzivního míchání přidáno 21,02 g (0,22 mol) hydrochloridu guanidinu a následně 0,2 mol příslušného diesteru mono-substituované malonové kyseliny (např. 43,26 g diethyl butylamonátu). Reakční směs byla dále intenzivně míchána vzhledem k vylučování pevného produktu, které je tak masivní, že po 2 hodinách už prakticky míchání znemožňuje. Po uplynutí dalších 2 hodin bylo přidáno 200 ml absolutního ethanolu a reakční směs byla za míchání zahřívána k varu jednu hodinu. Poté bylo na vakuové rotační odparce odpařeno cca 200-300 ml ethanolu a k reakční směsi bylo přidáno 500 ml vody. Po promíchání došlo k částečnému rozpuštění produktu (který se nachází ve formě sodné soli). Tato suspenze byla následně neutralizována přikapáním kyseliny octové za okamžitého vyloučení kýženého produktu ve formě sraženiny. Ta byla následně refluxována 10 minut a poté ochlazená na laboratorní teplotu. Toto refluxování a chlazení bylo opakováno ještě 2x za vzniku dobře filtrovatelného pevného produktu. Po odsátí a promytí 2x50 ml vody, 2x50 ml ethanolu a 2x50 ml acetonu byl produkt sušen ve vakuové sušárně při 60 °C a tlaku 0,1 mbar dva dny. Získaná čistota takto připraveného produktu je dostatečná pro následující reakci a dle analýz obsahuje pouze krystalickou vodu.

2-amino-4,6-dihydroxy-5-methyl-pyrimidin (1)

Bylo získáno 30,86 g (91 % teor. výtěžku); bod tání (dále jen b.t.) >250 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10,701 bs, 2H, (2xOH); 6,88 bs, 2H, (NH₂); 1,57 s, 3H, (H-1'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 164,97 (C-4 a 6); 152,53 (C-2); 84,06 (C-5); 8,11 (C-1'). Pro C₅H₇N₃O₂ + 1,6 H₂O vypočteno: 35,34 % C, 6,05 % H, 24,72 % N; nalezeno: 35,57 % C, 6,15 % H, 24,59 % N.

2-amino-5-ethyl-4,6-dihydroxypyrimidin (2)

Bylo získáno 32,54 g (88 % teor. výtěžku); b.t. >250 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10,30 bs, 2H, (2xOH); 6,30 bs, 2H, (NH₂); 2,14 q, 2H, *J*(1',2') = 7,3 (H-1'); 0,88 t, 3H, *J*(2',1') = 7,3 (H-2'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 164,47 (C-4 a 6); 152,54 (C-2); 91,88 (C-5); 15,62 (C-1'); 13,89 (C-2'). Pro C₆H₉N₃O₂ + 1,7 H₂O vypočteno: 38,79 % C, 6,73 % H, 22,62 % N; nalezeno: 38,83 % C, 7,90 % H, 22,41 % N.

2-amino-4,6-dihydroxy-5-propylpyrimidin (3)



Bylo získáno 33,86 g (94 % teor. výtěžku); b.t. >250 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 10,30 bs, 2H, (2xOH); 6,31 bs, 2H, (NH₂); 2,10 t, 2H, $J(1',2') = 7,5$ (H-1'); 1,32 m, 2H, (H-2'); 0,80 t, 3H, $J(3',2') = 7,4$ (H-3'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 164,75 (C-4 a 6); 152,57 (C-2); 90,20 (C-5); 22,44 (C-1'); 21,89 (C-2'); 14,17 (C-3'). Pro $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2 + 0,6 \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 46,71 % C, 6,83 % H, 23,35 % N; nalezeno: 46,80 % C, 6,79 % H, 23,32 % N.

2-amino-4,6-dihydroxy-5-isopropylpyrimidin (4)

Bylo získáno 32,36 g (93 % teor. výtěžku); b.t. >250 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 10,45 bs, 2H, (2xOH); 6,62 bs, 2H, (NH₂); 2,96 sept, 1H, $J(\text{CH},\text{CH}_3) = 7,1$ (H-CH); 1,08 d, 6H, $J(\text{CH}_3,\text{CH}) = 7,1$ (2xCH₃). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 164,19 (C-4 a 6); 152,40 (C-2); 94,80 (C-5); 22,94 (CH); 20,96 (CH₃). Pro $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2 + 0,3 \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 48,16 % C, 6,70 % H, 24,07 % N; nalezeno: 48,11 % C, 7,62 % H, 23,98 % N.

5-allyl-2-amino-4,6-dihydroxypyrimidin (5)

Bylo získáno 38,57 g (95 % teor. výtěžku); b.t. >250 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 10,35 bs, 2H, (2xOH); 6,40 bs, 2H, (NH₂); 5,73 ddt, 1H, $J(2',1') = 6,1$, $J(2',3'_{\text{cis}}) = 10,0$, $J(2',3'_{\text{trans}}) = 17,2$ (H-2'); 4,87 ddt, 1H, $J(3'_{\text{trans}},1') = 1,6$, $J(\text{gem}) = 2,3$, $J(3'_{\text{trans}},2') = 17,2$ (H-3'_{\text{trans}}); 4,79 ddt, 1H, $J(3'_{\text{cis}},1') = 1,6$, $J(\text{gem}) = 2,3$, $J(3'_{\text{cis}},2') = 10,0$ (H-3'_{\text{cis}}); 2,85 dt, 2H, $J(1',3') = 1,6$, $J(1',2') = 6,1$ (H-1'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 164,36 (C-4 a 6); 152,71 (C-2); 137,73 (C-2'), 113,32 (C-3'), 87,73 (C-5); 26,67 (C-1'). Pro $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 41,38 % C, 6,45 % H, 20,68 % N; nalezeno: 41,44 % C, 6,17 % H, 20,47 % N.

2-amino-4,6-dihydroxy-5-(prop-2-ynyl)pyrimidin (6)

Bylo získáno 33,47 g (96 % teor. výtěžku); b.t. >250 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 10,55 bs, 2H, (2xOH); 6,79 bs, 2H, (NH₂); 2,95 d, 2H, $J(1',3') = 2,6$ (H-1'); 2,43 t, 1H, $J(3',1') = 2,6$ (H-3'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,69 (C-4 a 6); 152,69 (C-2); 89,05 (C-2'); 84,97 (C-5); 68,02 (C-3'); 12,06 (C-1'). Pro $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2 + 0,5 \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 48,28 % C, 4,63 % H, 24,13 % N; nalezeno: 48,09 % C, 4,33 % H, 24,23 % N.

2-amino-5-butyl-4,6-dihydroxypyrimidin (7)

Bylo získáno 39,61 g (97 % teor. výtěžku); b.t. >250 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 10,30 bs, 2H, (2xOH); 6,32 bs, 2H, (NH₂); 2,12 t, 2H, $J(1',2') = 7,1$ (H-1'); 1,28 m, 2H a 1,23 m, 2H, (H-2' a H-3'); 0,85 t, 3H, $J(4',3') = 7,2$ (H-4'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 164,67 (C-4 a 6); 152,54 (C-2); 90,36 (C-5); 31,04 (C-1'); 22,32 (C-2'); 21,98 (C-3'); 14,22 (C-4'). Pro $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 + 1,2 \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 46,91 % C, 7,58 % H, 20,52 % N; nalezeno: 47,15 % C, 7,69 % H, 20,36 % N.

2-amino-5-(perdeutero-butyl)-4,6-dihydroxypyrimidin (8)

Z 58 mmol výchozí látky bylo získáno 8,93 g (74 % teor. výtěžku); b.t. >250 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 10,30 bs, 2H, (2xOH); 6,34 bs, 2H, (NH₂). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 164,79 (C-4 a 6);

152,59 (C-2); 90,35 (C-5); 29,81 m (C-2'); 21,20 m (C-1' a 3'); 13,00 m (C-4'). Pro $C_8H_4D_9N_3O_2$ + 0,9 H_2O vypočteno: 46,09 % C, 11,50 % H (+D), 20,16 % N; nalezeno: 46,17 % C, 7,62 % H, 20,05 % N (dopočet % H na H+D 11,58 %).

2-amino-5-sec-butyl-4,6-dihydroxypyrimidin (9)

Bylo získáno 36,89 g (93 % teor. výtěžku); b.t. >250 °C. 1H NMR (DMSO- d_6): 10,20 bs, 2H, (2xOH); 6,31 bs, 2H, (NH₂); 2,70 m, 1H, (H-1'); 1,65 m, 1H a 1,40 m, 1H, (H-2'); 1,06 d, 3H, $J(1'',1') = 7,0$ (H-1''); 0,72 t, 3H, $J(3',2') = 7,4$ (H-3'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 164,46 (C-4 a 6); 152,47 (C-2); 93,61 (C-5); 31,08 (C-1'); 27,09 (C-2'); 19,00 (C-1''); 13,03 (C-3'). Pro $C_8H_{13}N_3O_2$ + 0,8 H_2O vypočteno: 48,62 % C, 7,45 % H, 21,26 % N; nalezeno: 48,57 % C, 7,47 % H, 21,18 % N.

2-amino-5-hexyl-4,6-dihydroxypyrimidin (10)

Z 49 mmol výchozí látky bylo získáno 8,35 g (79 % teor. výtěžku); b.t. >250 °C. 1H NMR (DMSO- d_6): 10,25 bs, 2H, (2xOH); 6,28 bs, 2H, (NH₂); 2,11 m, 2H, (H-1'); 1,31-1,19 m, 8H (H-2', 3', 4', 5'); 0,84 t, 3H, $J(6',5') = 7,0$ (H-6'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 164,73 (C-4 a 6); 152,57 (C-2); 90,49 (C-5); 31,60 (C-4'); 28,98 a 28,79 (C-2' a 3'); 22,41 a 22,35 (C-1' a 5'); 14,26 (C-6'). Pro $C_{10}H_{17}N_3O_2$ + 0,2 H_2O vypočteno: 55,90 % C, 8,16 % H, 19,56 % N; nalezeno: 55,84 % C, 8,19 % H, 19,63 % N.

2-amino-5-benzyl-4,6-dihydroxypyrimidin (11)

Bylo získáno 43,21g (91 % teor. výtěžku); b.t. >250 °C. 1H NMR (DMSO- d_6): 10,42 bs, 2H, (2xOH); 7,18 m, 4H a 7,07 m, 1H (fenyl); 6,46 bs, 2H, (NH₂); 3,44 s, 2H, (CH₂). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 164,47 (C-4 a 6); 152,68 (C-2); 143,10, 128,31, 127,90 a 125,20 (C-fenyl); 94,51 (C-5); 28,12 (CH₂). Pro $C_{11}H_{11}N_3O_2$ + 1,1 H_2O vypočteno: 55,74 % C, 5,61 % H, 17,73 % N; nalezeno: 55,71 % C, 5,54 % H, 17,60 % N.

2-amino-5-fenyl-4,6-dihydroxypyrimidin (12)

Bylo získáno 41,43 g (94 % teor. výtěžku); b.t. >250 °C. 1H NMR (DMSO- d_6): 10,60 bs, 2H, (2xOH); 7,50 d, 2H, 7,19 t, 2H a 7,02 t, 1H (fenyl); 6,74 bs, 2H, (NH₂). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 162,84 (C-4 a 6); 152,02 (C-2); 135,40, 130,26, 126,84 a 124,19 (C-fenyl); 106,11 (C-5). Pro $C_{10}H_9N_3O_2$ + 1 H_2O vypočteno: 54,29 % C, 5,01 % H, 19,00 % N; nalezeno: 54,17 % C, 5,19 % H, 18,82 % N.

Druhým stupněm syntézy sloučenin dle předkládaného patentu je funkční záměna dvou hydroxylových skupin za dva atomy chloru. Pro tyto reakce se obecně používají chloridy minerálních kyselin jako $POCl_3$, PCl_5 , $SOCl_2$ či $COCl_2$ s různými aditivy jako pyridin, 2-methylpyridin, difenylamin či triethylamin. Pro přípravu kýžených 5-substituovaných 2-amino-

4,6-dihalogenpyrimidinů se ukázaly tyto klasické postupy jako nevhodné vzhledem k velmi nízkým, max. 30% izolovaným výtěžkům. Tento syntetický problém byl vyřešen aplikováním upravené syntetické procedury pro přípravu 4,6-dichlor-2,5-bis- $\{[(\text{dimethylamino})\text{metylen}]\text{amino}\}$ pyrimidinu [viz *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 19(1,2), 297-327, 2000] za použití Vilsmeier-Haack-Arnoldova činidla.

Příklad 2: Příprava 5-substituovaných 4,6-dichlor-2- $\{[(\text{dimethylamino})\text{metylen}]\text{amino}\}$ -pyrimidinů

Výchozí 5-substituovaný 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidin byl před reakcí znovu sušen ve vakuové sušárně při 80 °C a tlaku 0,1 mbar jeden den. Přítomná krystalická voda totiž zvyšuje množství Vilsmeier-Haack-Arnoldova činidla, které je nutné pro plnou konverzi.

Následně bylo 0,1 mol 5-substituovaného 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidinu (např. 18,32 g 2-amino-5-butyl-4,6-dihydroxypyrimidinu) suspendováno pod inertní atmosférou v 400 ml 2 mol.l⁻¹ roztoku Vilsmeier-Haack-Arnoldova činidla v chloroformu (0,8 mol = 8 ekvivalentů). Při důkladném vysušení výchozí látky a reakční nádoby je možné snížit množství reagentu až na 6 ekvivalentů. Místo chloroformu lze použít další (pro tuto reakci inertní) rozpouštědla jako např. dichlormethan, tetrahydrofuran či toluen. Reakční směs byla následně refluxována 4 hodiny. Během této doby došlo k úplnému rozpuštění výchozí látky a zbarvení reakční směsi na žlutou až červenou barvu. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla reakční směs nalita na led a rychle neutralizována NaHCO₃. Získaná směs byla rychle přenesena do dělicí nálevky a okamžitě extrahována 3 x 100 ml chloroformu. Organické frakce byly spojeny a sušeny pomocí MgSO₄. Takto získaný chloroformový roztok byl přefiltrován přes malou vrstvu (cca. 0,5 cm) neutrálního silikagelu a následně důkladně odpařen na vakuové odparce za vzniku olejovitého produktu žluté barvy, který postupně prokrystaluje v bílé krystaly pokryté žlutým až načervenalým olejem. Takto získaný produkt byl po přidání 50 ml směsi hexan a ether vystaven působení ultrazvuku po dobu 10 min. Po ochlazení ledovou lázní byly vyloučené krystaly odsáty a 2x promyty směsí hexan a ether. Izolovaný produkt byl sušen ve vakuové sušárně při laboratorní teplotě a tlaku 0,1 mbar jeden den.

4,6-dichlor-5-methyl-2- $\{[(\text{dimethylamino})\text{metylen}]\text{amino}\}$ pyrimidin (13)

Bylo získáno 21,78 g (93 % teor. výtěžku); b.t. 84-86 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8,55 s, 1H, (CH); 3,16 s, 3H a 3,03 s, 3H, (2xNCH₃); 2,27 s, 3H, (H-1'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 163,87 (C-2); 160,86 (C-4 a 6); 159,21 (NCH); 118,89 (C-5); 40,94 a 35,02 (2x NCH₃); 15,41 (C-1'). Pro

$C_8H_{10}Cl_2N_4$ vypočteno: 41,22 % C, 4,32 % H, 30,42 % Cl, 24,04 % N; nalezeno: 41,29 % C, 4,42 % H, 30,56 % Cl, 24,27 % N. MS (EI), m/z (%): 232 a 234 [M^+] (100).

5-ethyl-4,6-dichlor-2- $\{[(\text{dimethylamino})\text{metylen}]\text{amino}\}$ pyrimidin (14)

Bylo získáno 22,45 g (91 % teor. výtěžku); b.t. 78-80 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 8,56 s, 1H, (CH); 3,17 s, 3H a 3,03 s, 3H, (2xNCH₃); 2,70 q, 2H, $J(1',2') = 7,4$ (H-1'); 1,11 t, 3H, $J(2',1') = 7,4$ (H-2'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,97 (C-2); 160,58 (C-4 a 6); 159,24 (NCH); 123,86 (C-5); 40,89 a 34,98 (2x NCH₃); 22,78 (C-1'); 12,51 (C-2'). Pro $C_9H_{12}Cl_2N_4$ vypočteno: 43,74 % C, 4,89 % H, 28,69 % Cl, 22,67 % N; nalezeno: 43,53 % C, 4,98 % H, 28,43 % Cl, 22,89 % N. MS (EI), m/z (%): 246 a 248 [M^+] (100), 231 a 233 [$M^+ - \text{Me}$] (53).

4,6-dichlor-2- $\{[(\text{dimethylamino})\text{metylen}]\text{amino}\}$ -5-propylpyrimidin (15)

Bylo získáno 23,61 g (90 % teor. výtěžku); b.t. 76-78 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 8,58 s, 1H, (CH); 3,15 s, 3H a 3,05 s, 3H, (2xNCH₃); 2,72 t, 2H, $J(1',2') = 7,7$ (H-1'); 1,56 m, 2H, (H-2'); 0,96 t, 3H, $J(3',2') = 7,3$ (H-3'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,57 (C-2); 160,31 (C-4 a 6); 159,22 (NCH); 126,53 (C-5); 40,93 a 34,95 (2x NCH₃); 31,00 (C-1'); 20,96 (C-2'); 13,81 (C-3'). Pro $C_{10}H_{14}Cl_2N_4$ vypočteno: 45,99 % C, 5,40 % H, 27,15 % Cl, 21,45 % N; nalezeno: 45,87 % C, 5,32 % H, 27,11 % Cl, 21,37 % N. MS (EI), m/z (%): 260 a 262 [M^+] (100). MS (FAB⁺), m/z (%): 261 a 263 [$M + H^+$] (100).

4,6-dichlor-5-isopropyl-2- $\{[(\text{dimethylamino})\text{metylen}]\text{amino}\}$ pyrimidin (16)

Bylo získáno 22,83 g (87 % teor. výtěžku); b.t. 77-78 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 8,55 s, 1H, (CH); 3,55 sept, 1H, $J(\text{CH}, \text{CH}_3) = 7,2$ (CH); 3,17 s, 3H a 3,03 s, 3H, (2xNCH₃); 1,32 d, 6H, $J(\text{CH}_3, \text{CH}) = 7,2$ (2xCH₃). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,51 (C-2); 160,43 (C-4 a 6); 159,23 (NCH); 126,49 (C-5); 40,90 a 34,98 (2xNCH₃); 38,87 (CH); 19,51 (CH₃). Pro $C_{10}H_{14}Cl_2N_4$ vypočteno: 45,99 % C, 5,40 % H, 27,15 % Cl, 21,45 % N; nalezeno: 46,22 % C, 5,63 % H, 27,43 % Cl, 21,18 % N. MS (EI), m/z (%): 260 a 262 [M^+] (100).

5-allyl-4,6-dichlor-2- $\{[(\text{dimethylamino})\text{metylen}]\text{amino}\}$ pyrimidin (17)

Bylo získáno 24,75 g (96 % teor. výtěžku); b.t. 80-81 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 8,58 s, 1H, (CH); 5,86 ddt, 1H, $J(2',1') = 5,8$, $J(2',3'_{\text{cis}}) = 10,1$, $J(2',3'_{\text{trans}}) = 17,2$ (H-2'); 5,08 dq, 1H, $J(3'_{\text{cis}},1') = J(\text{gem}) = 1,6$, $J(3'_{\text{cis}},2') = 10,1$ (H-3'_{\text{cis}}); 4,98 dq, 1H, $J(3'_{\text{trans}},1') = J(\text{gem}) = 1,7$, $J(3'_{\text{trans}},2') = 17,2$ (H-3'_{\text{trans}}); 3,45 dt, 2H, $J(1',3') = 1,7$, $J(1',2') = 5,8$ (H-1'); 3,18 s, 3H a 3,04 s, 3H, (2xNCH₃). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 164,28 (C-2); 161,16 (C-4 a 6); 159,36 (NCH); 132,99 (C-2'); 120,02 (C-5); 116,70 (C-3'); 40,93 a 35,01 (2x NCH₃); 33,08 (C-1'). Pro $C_{10}H_{12}Cl_2N_4$ vypočteno: 46,35 % C, 4,67 % H, 27,36 % Cl, 21,62 % N; nalezeno: 46,86 % C, 4,89 % H, 27,12 % Cl, 21,33 % N. MS (EI), m/z (%): 258 a 260 [M^+] (100).

4,6-dichlor-2- $\{[(\text{dimethylamino})\text{metylen}]\text{amino}\}$ -5-(prop-2-ynyl)pyrimidin (18)



Bylo získáno 23,69 g (92 % teor. výtěžku); b.t. 82-83 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 8,59 s, 1H, (CH); 3,62 d, 2H, $J(1',3') = 2,6$ (H-1'); 3,18 s, 3H a 3,05 s, 3H, (2xNCH₃); 3,01 t, 1H, $J(3',1') = 2,6$ (H-3'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 164,50 (C-2); 160,65 (C-4 a 6); 159,57 (NCH); 118,09 (C-5); 79,28 (C-2'); 72,30 (C-3'); 41,00 a 35,07 (2x NCH₃); 19,40 (C-2'). Pro C₁₀H₁₀Cl₂N₄ vypočteno: 46,71 % C, 3,92 % H, 27,58 % Cl, 21,79 % N; nalezeno: 46,78 % C, 3,86 % H, 27,39 % Cl, 21,52 % N. MS (EI), m/z (%): 256 a 258 [M^+] (100).

5-butyl-4,6-dichlor-2- $\{[(\text{dimethylamino})\text{methylen}]\text{amino}\}$ pyrimidin (19)

Bylo získáno 26,13 g (95 % teor. výtěžku); b.t. 65-67 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 8,55 s, 1H, (CH); 3,16 s, 3H a 3,03 s, 3H, (2xNCH₃); 2,66 m, 2H, 1,46 m, 2H a 1,35 m, 2H (3x CH₂); 0,90 t, 3H, $J(4',3') = 7,3$ (H-4'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,92 (C-2); 160,75 (C-4 a 6); 159,21 (NCH); 122,71 (C-5); 40,89 a 34,98 (2x NCH₃); 30,03, 28,83 a 22,12 (C-1', 2' a 3'); 13,78 (C-4'). Pro C₁₁H₁₆Cl₂N₄ vypočteno: 48,01 % C, 5,86 % H, 25,77 % Cl, 20,36 % N; nalezeno: 47,80 % C, 5,82 % H, 25,49 % Cl, 20,12 % N. MS (EI), m/z (%): 274 a 276 [M^+] (41), 231 a 233 [$\text{M}^+\text{-Pr}$] (100). GC/MS-EI (R_T 21,76 min), m/z (%): 274 a 276 [M^+] (43), 231 a 233 [$\text{M}^+\text{-Pr}$] (100), min. 99,5% čistota.

5-(perdeutero-butyl)-4,6-dichlor-2- $\{[(\text{dimethylamino})\text{methylen}]\text{amino}\}$ pyrimidin (20)

Z 20 mmol výchozí látky bylo získáno 4,87 g (86 % teor. výtěžku); b.t. 66-68 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 8,55 s, 1H, (CH); 3,16 s, 3H a 3,03 s, 3H, (2xNCH₃). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,97 (C-2); 160,79 (C-4 a 6); 159,74 (NCH); 122,74 (C-5); 40,92 a 34,96 (2x NCH₃); 28,83 m, 28,04 m a 20,85 m (C-1', 2' a 3'); 12,67 m (C-4'). Pro C₁₁H₇D₉Cl₂N₄ vypočteno: 46,48 % C, 8,86 % H (+D), 24,95 % Cl, 19,71 % N; nalezeno: 46,60 % C, 5,63 % H, 24,76 % Cl, 19,52 % N (dopočet % H na H+D 8,80 %). MS (EI), m/z (%): 283 a 285 [M^+] (20), 233 a 235 [$\text{M}^+\text{-per.D-Pr}$] (100).

5-sec-butyl-4,6-dichlor-2- $\{[(\text{dimethylamino})\text{methylen}]\text{amino}\}$ pyrimidin (21)

Bylo získáno 25,64 g (93 % teor. výtěžku); b.t. 67-68 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 8,55 s, 1H, (CH); 3,30 m, 1H, (H-1'); 3,17 s, 3H a 3,03 s, 3H, (2xNCH₃); 1,90 m, 1H a 1,68 m, 1H (H-2'); 1,29 d, 3H, $J(1'',1') = 7,2$ (H-1''); 0,77 t, 3H, $J(3',2') = 7,4$ (H-3'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,64 (C-2); C-4 a C-6 nenalezeny; 159,28 (NCH); 125,07 (C-5); 40,90 a 36,03 (2x NCH₃); 34,97 (C-1'); 26,49 (C-2'); 17,78 (C-1''); 15,50 (C-3'). Pro C₁₁H₁₆Cl₂N₄ vypočteno: 48,01 % C, 5,86 % H, 25,77 % Cl, 20,36 % N; nalezeno: 48,21 % C, 5,81 % H, 25,59 % Cl, 20,24 % N. MS (EI), m/z (%): 274 a 276 [M^+] (100).

5-hexyl-4,6-dichlor-2- $\{[(\text{dimethylamino})\text{methylen}]\text{amino}\}$ pyrimidin (22)

Z 28 mmol výchozí látky bylo získáno 6,94 g (82 % teor. výtěžku); b.t. 59-60 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8,55 s, 1H, (CH); 3,16 s, 3H a 3,03 s, 3H, (2xNCH₃); 2,66 m, 2H, (H-1'); 1,49 m, 2H, (H-2'); 1,33 m, 2H, (H-3'); 1,30-1,25 m, 4H, (H-4' a 5'); 0,85 m, 3H, (H-6'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 163,93 (C-2); 160,76 (C-4 a 6); 159,22 (NCH); 122,75 (C-5); 40,89 a 34,97 (2x NCH₃); 31,04 (C-4'); 29,10 (C-1'); 28,59 (C-3'); 27,79 (C-2'); 22,16 (C-5'); 14,05 (C-6'). Pro C₁₃H₂₀Cl₂N₄ vypočteno: 51,49 % C, 6,65 % H, 23,38 % Cl, 18,48 % N; nalezeno: 51,56 % C, 6,62 % H, 23,61 % Cl, 18,38 % N. MS (EI), *m/z* (%): 302 a 304 [M⁺] (17), 231 a 233 [M⁺-Pn] (100).

5-benzyl-4,6-dichlor-2-{{(dimethylamino)methylen}amino}pyrimidin (23)

Bylo získáno 28,74 g (93 % teor. výtěžku); b.t. 63-65 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8,59 s, 1H, (CH); 7,30 t, 2H, 7,21 t, 1H a 7,16 d, 2H, (fenyl); 4,10 s, 2H, (CH₂); 3,18 s, 3H a 3,05 s, 3H, (2xNCH₃). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 164,36 (C-2); 161,55 (C-4 a 6); 159,46 (NCH); 137,63, 128,77, 127,99 a 126,68 (fenyl); 121,24 (C-5); 40,95 a 35,04 (2x NCH₃); 34,49 (CH₂). Pro C₁₄H₁₄Cl₂N₄ vypočteno: 54,38 % C, 4,56 % H, 22,93 % Cl, 18,12 % N; nalezeno: 54,14 % C, 4,37 % H, 22,75 % Cl, 18,41 % N. MS (EI), *m/z* (%): 308 a 310 [M⁺] (100). GC/MS-EI (*R*_T 26,85 min), *m/z* (%): 308 a 310 [M⁺] (100), min. 99,5% čistota.

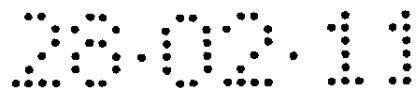
5-fenyl-4,6-dichlor-2-{{(dimethylamino)methylen}amino}pyrimidin (24)

Bylo získáno 26,31 g (89 % teor. výtěžku); b.t. 67-68 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8,66 s, 1H, (CH); 7,47 t, 2H, 7,43 t, 1H a 7,35 d, 2H, (fenyl); 3,20 s, 3H a 3,08 s, 3H, (2xNCH₃). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 164,74 (C-2); 160,08 (C-4 a 6); 159,56 (NCH); 134,01, 130,10, 128,73 a 128,63 (fenyl); 124,11 (C-5); 41,02 a 35,12 (2x NCH₃). Pro C₁₃H₁₂Cl₂N₄ vypočteno: 52,90 % C, 4,10 % H, 24,02 % Cl, 18,98 % N; nalezeno: 52,83 % C, 4,27 % H, 24,21 % Cl, 18,84 % N. MS (EI), *m/z* (%): 294 a 296 [M⁺] (100).

Příklad 3: Příprava 5-substituovaných 2-amino-4,6-dichlorpyrimidinů

Substituované 4,6-dichlor-2-{{(dimethylamino)methylen}amino}pyrimidiny byly podrobeny odchránění (dimethylamino)methylen chránící skupiny z aminoskupiny v poloze 2 pyrimidinového kruhu. Pro tuto reakci bylo využito postupu popsaneho v literatuře [Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids 19(1a2), 297-327, 2000], jenž byl inovativně modifikován, tak aby bylo možné produkt z reakční směsi pouze odfiltrovat.

Do baňky bylo předloženo 50 mmol substituovaného 4,6-dichlor-2-{{(dimethylamino)methylen}amino}pyrimidinu, 200 ml 99% ethanolu a 20 ml konc. HCl.



Reakční směs byla následně zahřívána na 50 °C po dobu 2 hodin, během kterých se začínal vylučovat krystalický produkt přímo z reakční směsi. Poté bylo přidáno 300 ml vody a reakční směs byla intenzivně míchána 10 minut za kvantitativního vyloučení žádaného produktu, který byl následně odsát a promyt 2x 50 ml směsi voda/ethanol (1/1), 1x 5% vodným roztokem NaHCO₃ a 1x 50 ml směsi voda/ethanol (1/1). Produkt byl následně překrystalován v 99% ethanolu. Po důkladném vychlazení na 0 °C byly vyloučené bílé krystaly odsáty, promyty 1x 50 ml směsi voda/ethanol (1/1) a sušeny ve vakuové sušárně.

2-amino-4,6-dichlor-5-methylpyrimidin (25)

Bylo získáno 8,53 g (96 % teor. výtěžku); b.t. 189-190 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7,26 bs, 2H, (NH₂); 2,17 s, 3H, (H-1'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 161,01 (C-4 a 6); 160,78 (C-2); 113,60 (C-5); 14,93 (C-1'). Pro C₅H₅Cl₂N₃ vypočteno: 33,73 % C, 2,83 % H, 39,83 % Cl, 23,60 % N; nalezeno: 33,53 % C, 2,78 % H, 40,02 % Cl, 23,42 % N. MS (EI), *m/z* (%): 177 a 179 [M⁺] (100). MS (ESI+), *m/z* (%): 178 a 180 [M+H⁺] (100).

2-amino-5-ethyl-4,6-dichlorpyrimidin (26)

Bylo získáno 9,4 g (98 % teor. výtěžku); b.t. 183-185 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7,32 bs, 2H, (NH₂); 2,61 q, 2H, *J*(1',2') = 7,4 (H-1'); 1,07 t, 3H, *J*(2',1') = 7,4 (H-2'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 160,83 (C-2); 160,76 (C-4 a 6); 118,90 (C-5); 22,41 (C-1'); 12,92 (C-2'). Pro C₆H₇Cl₂N₃ vypočteno: 37,52 % C, 3,67 % H, 36,92 % Cl, 21,88 % N; nalezeno: 37,59 % C, 3,73 % H, 36,76 % Cl, 21,77 % N. MS (EI), *m/z* (%): 191 a 193 [M⁺] (100).

2-amino-4,6-dichlor-5-propylpyrimidin (27)

Bylo získáno 9,86 g (96 % teor. výtěžku); b.t. 182-183 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7,52 bs, 2H, (NH₂); 2,69 t, 2H, *J*(1',2') = 7,6 (H-1'); 1,52 m, 2H, (H-2'); 0,91 t, 3H, *J*(3',2') = 7,2 (H-3'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 160,78 (C-2); 160,69 (C-4 a 6); 119,20 (C-5); 31,12 (C-1'); 20,86 (C-2'); 13,75 (C-3'). Pro C₇H₉Cl₂N₃ vypočteno: 40,80 % C, 4,40 % H, 34,41 % Cl, 20,39 % N; nalezeno: 40,79 % C, 4,32 % H, 34,15 % Cl, 20,19 % N. MS (EI), *m/z* (%): 205 a 207 [M⁺] (100).

2-amino-5-butyl-4,6-dichlorpyrimidin (28)

Bylo získáno 10,83 g (98 % teor. výtěžku); b.t. 169-170 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7,29 bs, 2H, (NH₂); 2,59 m, 2H, 1,45 m, 2H a 1,33 m, 2H (3x CH₂); 0,91 t, 3H, *J*(4',3') = 7,3 (H-4'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 160,78 (C-2); 160,76 (C-4 a 6); 117,71 (C-5); 30,37, 28,46 a 22,04 (C-1', 2' a 3'); 13,81 (C-4'). Pro C₈H₁₁Cl₂N₃ vypočteno: 43,66 % C, 5,04 % H, 32,22 % Cl, 19,09 % N; nalezeno: 43,70 % C, 4,93 % H, 32,24 % Cl, 18,87 % N. GC/MS-EI (*R*_T 16,03 min), *m/z* (%): 219 a 221 [M⁺] (18), 176 a 178 [M⁺-Pr] (100), min. 99,5% čistota.

2-amino-4,6-dichlor-5-isopropylpyrimidin (29)

Bylo získáno 10,07 g (98 % teor. výtěžku); b.t. 175-176 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 7,31 bs, 2H, (NH₂); 3,46 sept, 1H, $J(\text{CH}, \text{CH}_3) = 7,2$ (CH); 1,28 d, 6H, $J(\text{CH}_3, \text{CH}) = 7,2$ (2xCH₃). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 160,62 (C-2); 160,32 (C-4 a 6); 121,65 (C-5); 28,57 (CH); 19,82 (CH₃). Pro C₇H₉Cl₂N₃ vypočteno: 40,80 % C, 4,40 % H, 34,41 % Cl, 20,39 % N; nalezeno: 40,57 % C, 4,54 % H, 34,69 % Cl, 20,67 % N. MS (EI), m/z (%): 205 a 207 [M⁺] (100).

2-amino-5-(sec-butyl)-4,6-dichlorpyrimidin (30)

Bylo získáno 10,64 g (97 % teor. výtěžku); b.t. 159-160 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 7,33 s, 2H, (NH₂); 3,23 m, 1H, (H-1'); 1,83 m, 1H a 1,64 m, 1H (H-2'); 1,25 d, 3H, $J(1'', 1') = 6,2$ (H-1''); 0,77 t, 3H, $J(3', 2') = 7,4$ (H-3'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,64 (C-2); C-4 a C-6 nenalezeny; 120,12 (C-5); 35,72 (C-1'); 26,67 (C-2'); 18,13 (C-1''); 12,53 (C-3'). Pro C₈H₁₁Cl₂N₃ vypočteno: 43,66 % C, 5,04 % H, 32,22 % Cl, 19,09 % N; nalezeno: 43,63 % C, 4,82 % H, 32,17 % Cl, 18,86 % N. MS (EI), m/z (%): 219 a 221 [M⁺] (100).

2-amino-5-fenyl-4,6-dichlorpyrimidin (31)

Bylo získáno 11,57 g (96 % teor. výtěžku); b.t. 193-195 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 7,60 bs, 2H, (NH₂); 7,44 t, 2H, 7,40 t, 1H a 7,30 d, 2H, (fenyl). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161,46 (C-2); 160,26 (C-4 a 6); 134,24, 130,47, 128,55 a 128,46 (fenyl); 119,71 (C-5). Pro C₁₀H₇Cl₂N₃ vypočteno: 50,03 % C, 2,94 % H, 29,53 % Cl, 17,50 % N; nalezeno: 49,86 % C, 2,82 % H, 38,44 % Cl, 17,23 % N. MS (EI), m/z (%): 239 a 241 [M⁺] (100).

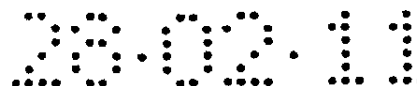
5-allyl-2-amino-4,6-dichlorpyrimidin (32)

Bylo získáno 9,96 g (98 % teor. výtěžku); b.t. 175-177 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 7,40 bs, 2H, (NH₂); 5,83 ddt, 1H, $J(2', 1') = 5,8$, $J(2', 3'_{\text{cis}}) = 10,1$, $J(2', 3'_{\text{trans}}) = 17,1$ (H-2'); 5,06 dq, 1H, $J(3'_{\text{cis}}, 1') = J(\text{gem}) = 1,6$, $J(3'_{\text{cis}}, 2') = 10,1$ (H-3'_{\text{cis}}); 4,96 dq, 1H, $J(3'_{\text{trans}}, 1') = J(\text{gem}) = 1,7$, $J(3'_{\text{trans}}, 2') = 17,1$ (H-3'_{\text{trans}}); 3,36 dt, 2H, $J(1', 3') = 1,7$, $J(1', 2') = 5,8$ (H-1'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161,33 (C-4 a 6); 161,08 (C-2); 133,57 (C-2'); 116,28 (C-3'); 115,01 (C-5); 32,70 (C-1'). Pro C₇H₇Cl₂N₃ vypočteno: 41,20 % C, 3,46 % H, 34,75 % Cl, 20,59 % N; nalezeno: 41,12 % C, 3,37 % H, 34,54 % Cl, 20,56 % N. MS (EI), m/z (%): 203 a 205 [M⁺] (100).

2-amino-4,6-dichlor-5-(prop-2-ynyl)pyrimidin (33)

Bylo získáno 9,76 g (97 % teor. výtěžku); b.t. 159-161 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 7,50 bs, 2H, (NH₂); 3,52 d, 2H, $J(1', 3') = 2,7$ (H-1'); 2,96 t, 1H, $J(3', 1') = 2,7$ (H-3'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161,20 (C-2); 160,84 (C-4 a 6); 113,30 (C-5); 79,86 (C-2'); 71,96 (C-3'); 19,03 (C-2'). Pro C₇H₅Cl₂N₃ vypočteno: 41,61 % C, 2,49 % H, 35,09 % Cl, 20,80 % N; nalezeno: 41,41 % C, 2,48 % H, 34,96 % Cl, 20,55 % N. MS (EI), m/z (%): 201 a 203 [M⁺] (100).

2-amino-5-benzyl-4,6-dichlorpyrimidin (34)



Bylo získáno 12,48 g (98 % teor. výtěžku); b.t. 196-197 °C ^1H NMR (DMSO- d_6): 7,46 bs, 2H, (NH₂); 7,29 t, 2H, 7,20 t, 1H a 7,15 d, 2H (fenyl); 4,01 s, 2H, (CH₂). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161,75 (C-4 a 6); 161,15 (C-2); 138,16, 128,72, 127,92 a 126,56 (C-fenyl); 116,29 (C-5); 34,15 (CH₂). Pro C₁₁H₉Cl₂N₃ vypočteno: 51,99 % C, 3,57 % H, 27,90 % Cl, 16,54 % N; nalezeno: 51,92 % C, 3,66 % H, 28,02 % Cl, 16,68 % N. MS (EI), m/z (%): 253 a 255 [M⁺] (100).

2-amino-5-(perdeutero-butyl)-4,6-dichlorpyrimidin (35)

Z 5 mmol bylo získáno 1036 mg (90 % teor. výtěžku); b.t. 170-171 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 7,29 bs, 2H, (NH₂). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 160,82 (C-2); 160,71 (C-4 a 6); 117,53 (C-5); 28,97 m, 28,21 m a 21,41 m (C-1', 2' a 3'); 13,20 m (C-4'). Pro C₈H₂D₉Cl₂N₃ vypočteno: 41,93 % C, 8,79 % H (+D), 30,94 % Cl, 18,34 % N; nalezeno: 41,86 % C, 4,76 % H, 30,76 % Cl, 18,17 % N (dopočet % H na H+D 8,65 %). GC/MS-EI (R_T 15,89 min), m/z (%): 228 a 230 [M⁺] (18), 178 a 180 [M⁺-per.D-Pr] (100), min. 99,5% čistota.

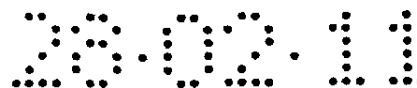
Příklad 4: Příprava 4,6-dihalogenpyrimidinů s jinými halogeny než dvěma atomy chloru

Pro přípravu 4,6-dijodpyrimidinů bylo využito Finkelsteinovy reakce 4,6-dichlorpyrimidinů s jodidem sodným a kyselinou jodovodíkovou v suchém acetonu. Vzhledem k tomu, že nedošlo k plné konverzi, byly získány i příslušné 4-chlor-6-jodpyrimidiny.

Do baňky bylo předloženo 2 mmol 5-substituovaného 2-amino-4,6-dichlorpyrimidinu, 1,5 g (10 mmol) jodidu sodného, 5 ml kyseliny jodovodíkové (57%) a 30 ml suchého acetonu. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 12 hodin. Následně nalita na led a pevný produkt byl odsát a promyt 50% vodným acetonem. Takto získaná směs dvou látek byla dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (gradient z 100/0 až 50/50). Po rekrystalizaci z methanolu byly získány vždy bílé krystaly produktu.

Z 440 mg 2-amino-5-(*sec*-butyl)-4,6-dichlorpyrimidinu bylo získáno:

A) 452 mg **2-amino-5-(*sec*-butyl)-4,6-dijodpyrimidinu (36)**; b.t. 173-174 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 7,10 s, 2H, (NH₂); 3,11 m, 1H, (H-1'); 2,00 m, 1H a 1,60 m, 1H (H-2'); 1,25 d, 3H, $J(1'',1') = 7,3$ (H-1''); 0,78 t, 3H, $J(3',2') = 7,5$ (H-3'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 159,93 (C-2); 140,94 (C-4 a 6*); 130,01 (C-5); 127,21 (C-4 a 6*); 44,21 (C-1'); 26,90 (C-2'); 18,44 (C-1''); 12,52 (C-3'). *Látka vykazuje vlivem atropoisomerie a přítomného chirálního centra (*sec*-Bu) dva rozdílné signály pro uhlíky 4 a 6 pyrimidinového kruhu. Pro C₈H₁₁I₂N₃ vypočteno: 23,84 % C, 2,75 % H, 62,98 % I, 10,43 % N; nalezeno: 23,67 % C, 2,59 % H, 62,70 % I, 10,35 % N. GC/MS-EI (R_T 20,36 min), m/z (%): 403 [M⁺] (36), 374 [M⁺-Et] (100), min. 99,5% čistota.



B) 136 mg **2-amino-5-(sec-butyl)-4-chlor-6-jodpyrimidinu (37)**; b.t. 166-168 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 7,11 s, 2H, (NH₂); 3,17 m, 1H, (H-1'); 2,05 m, 1H a 1,63 m, 1H (H-2'); 1,21 d, 3H, $J(1'',1') = 7,3$ (H-1''); 0,77 t, 3H, $J(3',2') = 7,4$ (H-3'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 159,90 (C-2); 155,23 (C-4); 138,50 (C-6); 130,12 (C-5); 44,21 (C-1'); 26,86 (C-2'); 18,41 (C-1''); 12,63 (C-3'). Pro C₈H₁₁ClIN₃ vypočteno: 30,84 % C, 3,56 % H, 11,38 % Cl, 40,73 % I, 13,49 % N; nalezeno: 30,68 % C, 3,74 % H, 13,37 % N. GC/MS-EI (R_T 17,97 min), m/z (%): 311 a 313 [M^+] (23), 282 a 284 [M^+ -Et] (100), min. 99,5% čistota.

Z 508 mg 2-amino-5-benzyl-4,6-dichlorpyrimidinu bylo získáno:

A) 495 mg **2-amino-5-benzyl-4,6-dijodpyrimidinu (38)**; b.t. 198-199 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 7,30 m, 2H, (H-3'); 7,25 bs, 2H, (NH₂); 7,21 m, 1H, (H-4'); 7,11 m, 2H, (H-2'); 4,14 s, 2H, (CH₂). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 160,62 (C-2); 137,99 (C-1'), 135,56 (C-4 a 6); 128,66 (C-3'); 128,12 (C-5); 128,04 (C-2'); 126,40 (C-4'); 45,70 (CH₂). Pro C₁₁H₉I₂N₃ vypočteno: 20,23 % C, 2,08 % H, 58,08 % I, 9,62 % N; nalezeno: 20,46 % C, 2,27 % H, 57,86 % I, 9,40 % N. GC/MS-EI (R_T 24,39 min), m/z (%): 437 [M^+] (100), min. 99,5% čistota.

B) 153 mg **2-amino-5-benzyl-4-chlor-6-jodpyrimidinu (39)**; b.t. 184-184 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 7,36 m, 2H, (H-3'); 7,27 bs, 2H, (NH₂); 7,15 m, 1H, (H-4'); 7,13 m, 2H, (H-2'); 4,18 s, 2H, (CH₂). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 160,96 (C-2); 138,54 (C-1'), 157,63 (C-4); 138,96 (C-6); 128,36 (C-3'); 128,27 (C-5); 128,00 (C-2'); 126,39 (C-4'); 45,43 (CH₂). Pro C₁₁H₉ClIN₃ vypočteno: 38,23 % C, 2,63 % H, 10,26 % Cl, 36,72 % I, 12,16 % N; nalezeno: 38,49 % C, 2,90 % H, 12,02 % N. GC/MS-EI (R_T 22,40 min), m/z (%): 345 a 347 [M^+] (100), min. 99,5% čistota. Pro přípravu 4,6-dibrompyrimidinů bylo využito reakce 4,6-dihydroxypyrimidinů s POBr₃ v organickém rozpouštědle za katalýzy NEt₃.

Do baňky bylo pod argonem předloženo 4 mmol příslušného 4,6-dihydroxypyrimidinu, 6,88 g (24 mmol) POBr₃ a 50 ml toluenu. Za intenzivního míchání bylo pomalu přikapáno 810 mg (8 mmol) triethylaminu za vzniku žluté suspenze, která byla dále zahřívána na 120 °C po dobu 6 hodiny. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla reakční směs nalita na led a produkt extrahován chloroformem a následně čištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (gradient 100/0 až 50/50). Po odpaření organických rozpouštědel byl produkt rekrystalován ze směsi hexan/ethyl-acetát.

2-amino-5-benzyl-4,6-dibrompyrimidin (40)

Bylo získáno 273 mg (20 % teor. výtěžku); b.t. 154-155 °C ^1H NMR (DMSO- d_6): 7,48 bs, 2H, (NH₂); 7,21 t, 2H, 7,22 t, 1H a 7,30 d, 2H (fenyl); 4,21 s, 2H, (CH₂). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161,25 (C-2); 146,83 (C-4 a 6); 138,17, 128,70, 127,98 a 126,63 (C-fenyl); 118,43 (C-5); 34,22



(CH₂). Pro C₁₁H₉Br₂N₃ vypočteno: 38,52 % C, 2,64 % H, 46,59 % Br, 12,25 % N; nalezeno: 38,59 % C, 2,81 % H, 46,23 % Br, 12,05 % N. GC/MS-EI (*R_T* 22,25 min), *m/z* (%): 341, 343 a 345 [M⁺] (100), min. 99,5% čistota.

Příklad 5: Příprava 5-substituovaných 2-amino-4-aryl-6-chlorpyrimidinů

Pro přípravu 5-substituovaných 2-amino-4-aryl-6-chlorpyrimidinů bylo využito postupu popsaného v literatuře [Journal of Medicinal Chemistry 50, 2060-2066, 2007], jenž byl modifikován tak, aby docházelo preferenčně k výměně jednoho atomu halogenu a potlačil se tak maximálně vznik příslušných diaryl derivátů. Reakce byla prováděna pouze s jedním ekvivalentem činidla pro zavádění arylového zbytku ve směsi toluen/ethanol, v níž má přídavek ethanolu příznivý vliv na selektivitu reakce.

Do baňky bylo předloženo vždy 2 mmol 5-substituovaného 2-amino-4,6-dichlorpyrimidinu, 2 mmol příslušné arylboronové kyseliny, 92 mg (0,08 mmol) Pd[P(C₆H₅)₃]₄ (tetrakis(trifenylfosfin)palladium) a 234 mg (2,2 mmol) Na₂CO₃. Reakční nádoba byla uzavřena septem a následně velmi pečlivě vysycena argonem. Po přidání 10 ml ethanolu a 30 ml toluenu pomocí jehly skrze septum byla reakční směs zahřívána na 70 °C po dobu 4 hodin. Po ochlazení byla odpařena organická rozpouštědla na vakuové rotační odparce a produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (gradientově z 100/0 až do 60/40). Po rekrystalizaci ze směsi hexan/ethyl-acetát a vychlazení krystalizačního roztoku na 0 °C byly izolovány bílé krystaly, které by promyty 5 ml hexanu a sušeny ve vakuové sušárně 1 den při teplotě místnosti a tlaku 0,1 mbar.

2-amino-5-butyl-4-fenyl-6-chlorpyrimidin (41)

Bylo získáno 494 mg (94 % teor. výtěžku); b.t. 183-185 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7,50-7,40 m, 5H, (H-2", 3" a 4"); 6,93 bs, 2H, (NH₂); 2,46 m, 2H, 1,35 m, 2H a 1,13 m, 2H (3x CH₂); 0,72 t, 3H, *J*(4',3') = 7,4 (H-4'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 168,81 (C-4); 161,27 a 161,13 (C-2 a 6); 138,72 (C-1"); 128,91 (C-4"); 128,26 a 128,14 (C-2" a C-3"); 118,10 (C-5); 31,35, 27,67, 21,99 (C-1', 2' a 3'); 13,54 (C-4'). Pro C₁₄H₁₆ClN₃ vypočteno: 64,24 % C, 6,16 % H, 13,54 % Cl, 16,05 % N; nalezeno: 64,18 % C, 6,28 % H, 13,70 % Cl, 15,88 % N. GC/MS-EI (*R_T* 20,50 min), *m/z* (%): 261 a 263 [M⁺] (28), 218 a 220 [M⁺-Pr] (100), min. 99,5% čistota.

2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(thiofen-3-yl)pyrimidin (42)

Bylo získáno 428 mg (80 % teor. výtěžku); b.t. 154-155 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7,78 dd, 1H, *J*(2",5") = 2,9, *J*(2",4") = 1,3 (H-2"); 7,63 dd, 1H, *J*(5",4") = 5,0, *J*(5",2") = 2,9 (H-5"); 7,31 dd,



1H, $J(4'',5'') = 5,0$, $J(4'',2'') = 1,3$ (H-4''); 6,88 bs, 2H, (NH₂); 2,58 m, 2H, 1,41 m, 2H a 1,23 m, 2H (3x CH₂); 0,80 t, 3H, $J(4',3') = 7,3$ (H-4'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 163,40 (C-6); 161,55 (C-4); 161,16 (C-2); 139,34 (C-3''); 128,45 (C-4''); 126,63 (C-2''); 126,36 (C-5''); 118,03 (C-5); 31,37, 27,89, 22,13 (C-1', 2' a 3'); 13,65 (C-4'). Pro C₁₂H₁₄ClN₃S vypočteno: 53,82 % C, 5,27 % H, 13,24 % Cl, 15,69 % N, 11,97 % S; nalezeno: 53,57 % C, 5,44 % H, 13,35 % Cl, 15,89 % N, 11,70 % S. GC/MS-EI (*R*_T 20,98 min), *m/z* (%): 267 a 269 [M⁺] (35), 224 a 226 [M⁺-Pr] (100), min. 99,5% čistota.

2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(pyridin-3-yl)pyrimidin (43)

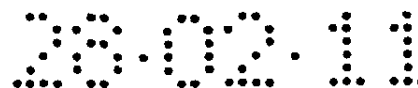
Bylo získáno 336 mg (64 % teor. výtěžku); b.t. 189-190 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8,66 dd, 1H, $J(6'',5'') = 4,9$, $J(6'',4'') = 1,7$ (H-6''); 8,65 d, 1H, $J(2'',4'') = 2,2$ (H-2''); 7,89 dt, 1H, $J(4'',5'') = 7,8$, $J(4'',6'') = J(4'',2'') = 2,0$ (H-4''); 7,51 dd, 1H, $J(5'',4'') = 7,8$, $J(5'',6'') = 4,9$ (H-5''); 7,04 bs, 2H, (NH₂); 2,45 m, 2H, 1,35 m, 2H a 1,13 m, 2H (3x CH₂); 0,71 t, 3H, $J(4',3') = 7,4$ (H-4'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 165,90 (C-6); 161,49 a 161,22 (C-2 a 4); 149,95 (C-6''); 148,62 (C-2''); 135,87 (C-4''); 134,45 (C-3''); 125,37 (C-5''); 118,53 (C-5); 31,35, 27,61, 21,95 (C-1', 2' a 3'); 13,53 (C-4'). Pro C₁₃H₁₅ClN₄ vypočteno: 59,43 % C, 5,76 % H, 13,49 % Cl, 21,32 % N; nalezeno: 59,68 % C, 5,58 % H, 13,24 % Cl, 21,19 % N. GC/MS-EI (*R*_T 21,16 min), *m/z* (%): 261, 262, 263 a 264 [M⁺] (57), 219 a 221 [M⁺-Pr] (100), min. 99,5% čistota.

2-amino-4-(benzofuran-2-yl)-5-butyl-6-chlorpyrimidin (44)

Bylo získáno 412 mg (68 % teor. výtěžku); b.t. 195-196 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7,78 m, 1H, (H-4'); 7,63 m, 1H, (H-7'); 7,52 d, 1H, $J(3',7') = 0,9$ (H-3'); 7,43 m, 1H, (H-6'); 7,33 m, 1H, (H-5'); 7,03 bs, 2H, (NH₂); 2,90 m, 2H, 1,53 m, 2H a 1,41 m, 2H (3x CH₂); 0,93 t, 3H, $J(4'',3'') = 7,3$ (H-4''). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 162,77 (C-6); 161,16 (C-2); 155,66 (C-4); 154,84 (C-7a'); 153,52 (C-2'); 127,51 (C-3a'); 126,47 (C-6'); 123,80 (C-5'); 122,52 (C-4'); 117,68 (C-5); 111,62 (C-7'); 110,01 (C-3'); 31,69, 27,70, 22,33 (C-1'', 2'' a 3''); 13,83 (C-4''). Pro C₁₆H₁₆ClN₃O vypočteno: 63,68 % C, 5,34 % H, 11,75 % Cl, 13,92 % N; nalezeno: 63,45 % C, 5,17 % H, 11,98 % Cl, 13,80 % N. GC/MS-EI (*R*_T 24,04 min), *m/z* (%): 301 a 303 [M⁺] (38), 258 a 260 [M⁺-Pr] (100), min. 99,5% čistota.

Další obdobné 5-substituované 2-amino-4-aryl-6-chlorpyrimidiny jsou pro přehlednost uvedeny v tabulce 1 a tabulce 2.

Příklad 6: Příprava symetrických 5-substituovaných 2-amino-4,6-diarylpyrimidinů



Pro přípravu 5-substituovaných 2-amino-4,6-diarylpyrimidinů bylo využito postupu popsaného v literatuře [Journal of Heterocyclic Chemistry **46**, 960, 2009 a Journal of Combinatorial Chemistry **11** (4), 519-522, 2009], jenž byl mírně modifikován tak, aby docházelo pouze ke vzniku příslušných diaryl derivátů. Reakce byla prováděna se třemi ekvivalenty činidla pro zavádění arylového zbytku ve směsi toluen/ethanol.

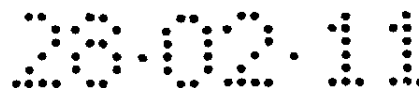
Do baňky bylo předloženo vždy 2 mmol 5-substituovaného 2-amino-4,6-dichlorpyrimidinu, 6 mmol příslušné arylboronové kyseliny, 184 mg (0,16 mmol) Pd[P(C₆H₅)₃]₄ (tetrakis(trifenylfosfin)palladium) a 636 mg (6 mmol) Na₂CO₃. Reakční nádoba byla uzavřena septem a následně velmi pečlivě vysycena argonem. Po přidání 10 ml ethanolu a 30 ml toluenu pomocí jehly skrze septum byla reakční směs zahřívána na 80 °C po dobu 4 hodin. Po ochlazení byla odpařena organická rozpouštědla na vakuové rotační odparce a produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (gradientově z 100/0 až do 60/40). Po rekrystalizaci ze směsi hexan/ethyl-acetát a vychlazení krystalizačního roztoku na 0 °C byly izolovány bílé krystaly, které by promyty 10 ml hexanu a sušeny ve vakuové sušárně 1 den při teplotě místnosti a tlaku 0,1 mbar.

2-amino-5-butyl-4,6-difenylpyrimidin (45)

Bylo získáno 574 mg (95 % teor. výtěžku); b.t. 154-155 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7,41-7,49 m, 10H, (H-2'', 3'' a 4''); 6,51 bs, 2H, (NH₂); 2,45 m, 2H, 0,95 m, 2H a 0,81 m, 2H (3x CH₂); 0,43 t, 3H, *J*(4',3') = 7,3 (H-4'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 167,84 (C-4 a 6); 161,24 (C-2); 139,84 (C-1''); 128,46 (C-4''); 128,37 a 128,21 (C-2'' a C-3''); 118,37 (C-5); 31,98, 26,66, 21,75 (C-1', 2' a 3'); 13,29 (C-4'). Pro C₂₀H₂₁N₃ vypočteno: 79,17 % C, 6,98 % H, 13,85 % N; nalezeno: 79,32 % C, 7,08 % H, 13,56 % N. GC/MS-EI (*R*_T 23,91 min), *m/z* (%): 303 [M⁺] (34), 260 [M⁺-Pr] (100), min. 99,5% čistota.

2-amino-5-butyl-4,6-di(pyridin-3-yl)pyrimidin (46)

Bylo získáno 530 mg (87 % teor. výtěžku); b.t. 173-174 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8,72 dd, 2H, *J*(2'',4'') = 2,3, *J*(2'',5'') = 0,7 (H-2''); 8,66 dd, 2H, *J*(6'',5'') = 4,9, *J*(6'',4'') = 1,7 (H-6''); 7,95 ddd, 2H, *J*(4'',5'') = 7,9, *J*(4'',2'') = 2,3, *J*(4'',6'') = 1,7 (H-4''); 7,52 ddd, 2H, *J*(5'',4'') = 7,9, *J*(5'',6'') = 4,9, *J*(5'',2'') = 0,7 (H-5''); 6,75 bs, 2H, (NH₂); 2,44 m, 2H, 0,97 m, 2H a 0,85 m, 2H (3x CH₂); 0,45 t, 3H, *J*(4',3') = 7,3 (H-4'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 165,20 (C-4 a 6); 161,43 (C-2); 149,66 (C-6''); 148,86 (C-2''); 135,98 (C-4''); 135,20 (C-3''); 123,38 (C-5''); 119,12 (C-5); 32,00, 26,48, 21,64 (C-1', 2' a 3'); 13,23 (C-4'). Pro C₁₈H₁₉N₅ vypočteno: 70,80 % C, 6,27 % H, 22,93 % N; nalezeno: 70,55 % C, 6,42 % H, 22,70 % N. GC/MS-EI (*R*_T 25,31 min), *m/z* (%): 304 a 305 [M⁺] (100), 262 [M⁺-Pr] (98), min. 99,5% čistota.



2-amino-4,6-di(benzofuran-2-yl)-5-butylpyrimidin (47)

Bylo získáno 613 mg (80 % teor. výtěžku); b.t. 142-144 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 7,80 ddd, 2H, $J(4',5') = 7,8$, $J(4',6') = 1,4$, $J(4',7') = 0,9$ (H-4'); 7,67 dq, 2H, $J(7',6') = 8,3$, $J(7',5') = J(7',4') = 0,9$ (H-7'); 7,53 d, 2H, $J(3',7') = 1,0$ (H-3'); 7,44 ddd, 2H, $J(6',7') = 8,3$, $J(6',5') = 7,2$, $J(6',4') = 1,4$ (H-6'); 7,34 ddd, 2H, $J(5',4') = 7,8$, $J(5',6') = 7,2$, $J(5',7') = 0,9$ (H-5'); 6,80 bs, 2H, (NH₂); 3,14 m, 2H, 1,58 m, 2H a 1,42 m, 2H (3x CH₂); 0,90 t, 3H, $J(4'',3'') = 7,4$ (H-4''). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161,52 (C-2); 156,77 (C-4 a 6); 154,74 (C-7a'); 154,23 (C-2'); 127,68 (C-3a'); 126,15 (C-6'); 123,71 (C-5'); 122,36 (C-4'); 118,60 (C-5); 111,59 (C-7'); 109,35 (C-3'); 33,16, 26,92, 22,41 (C-1'', 2'' a 3''); 13,79 (C-4''). Pro C₂₄H₂₁N₃O₂ vypočteno: 75,18 % C, 5,52 % H, 10,96 % N; nalezeno: 75,03 % C, 5,68 % H, 10,75 % N. GC/MS-EI (R_T 30,67 min), m/z (%): 383 [M⁺] (34), 340 [M⁺-Pr] (100), min. 99,5% čistota.

Další 5-substituované 2-amino-4,6-diarylpyrimidiny jsou pro přehlednost uvedeny v tabulce 1 a tabulce 2.

Tabulka 1: Látky připravené z 2-amino-5-butyl-4,6-dichlorpyrimidinu;

hodnoty naměřených MS (EI), m/z .

		$X_1 =$												
$X_2 =$		303	321	333	304	304	304	309	293	293	309	343	359	353
		i	339	351	322	322	322	327	311	311	327	361	377	371
		i	i	363	334	334	334	339	323	323	339	373	389	383
		i	i	i	305	305	305	310	294	294	310	344	360	354
		i	i	i	i	305	305	310	294	294	310	344	360	354
		i	i	i	i	i	305	310	294	294	310	344	360	354
		i	i	i	i	i	i	315	299	299	315	349	365	359
		i	i	i	i	i	i	i	283	283	299	333	349	343
		i	i	i	i	i	i	i	i	283	299	333	349	343
		i	i	i	i	i	i	i	i	i	315	349	365	359
		i	i	i	i	i	i	i	i	i	i	383	399	393

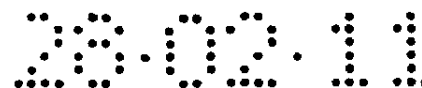
	i	i	i	i	i	i	i	i	i	i	i	415	409
	i	i	i	i	i	i	i	i	i	i	i	i	403
Cl	261	279	291	262	262	262	267	251	251	267	301	317	311





i – identická kombinace jako ve vrchní půlce tabulky

Tabulka naměřených MS (EI), m/z : hodnota udává nalezený signál odpovídající M^+ . Ve spektru byl vždy přítomen signál menší o 43 jednotek (většinou se 100% intenzitou) odpovídající $[M^+ - Pr]$ stejně jako u všech dalších připravených 5-butylpyrimidinů (viz výše). U pyridinem substituovaných derivátů byl ještě pozorován signál s hmotou o jednotku nižší $[M^+ - H]$ což pravděpodobně odpovídá disociaci přítomného obojetného iontu. U derivátů obsahujících chlor byl pozorován vždy ještě signál s hmotou o 2 vyšší (přibližně třetinovou intenzitou) odpovídající druhému isotopu chloru (a jemu přirozenému zastoupení). Symetrické diarylpyrimidiny byly připraveny dle postupu v příkladu 8. Monoarylpyrimidiny byly připraveny dle postupu v příkladu 7. Nesymetrické diarylpyrimidiny byly připraveny z monoarylpyrimidinů pomocí stejných navážek reaktantů jako v příkladu 8.

Tabulka 2: Látky připravené z 2-amino-5-benzyl-4,6-dichlorpyrimidinu;
hodnoty naměřených MS (EI), m/z .

		$X_1 =$												
$X_2 =$		337	355	367	337	337	337	343	227	227	343	377	393	387
		i	373	385	356	356	356	361	345	345	361	395	411	405
		i	i	397	368	368	368	373	357	357	373	407	423	417
		i	i	i	339	339	339	344	328	328	344	378	394	388
		i	i	i	i	339	339	344	328	328	344	378	394	388
		i	i	i	i	i	339	344	328	328	344	378	394	388
		i	i	i	i	i	i	349	333	333	349	383	399	393
		i	i	i	i	i	i	i	317	317	333	367	383	377
		i	i	i	i	i	i	i	i	317	333	367	383	377



	i	i	i	i	i	i	i	i	i	349	383	399	393
	i	i	i	i	i	i	i	i	i	i	417	433	427
	i	i	i	i	i	i	i	i	i	i	i	449	443
	i	i	i	i	i	i	i	i	i	i	i	i	437
Cl	295	313	325	296	296	296	301	285	285	301	335	351	345

i – identická kombinace jako ve vrchní půlce tabulky

Tabulka naměřených MS (EI), m/z : hodnota udává nalezený signál odpovídající $[M^+]$. Tento signál byl i ve většině případů signálem s největší intenzitou. U pyridinem substituovaných derivátů byl ještě pozorován signál s hmotou o jednotku nižší $[M^+-H]$ což pravděpodobně odpovídá disociaci přítomného obojetného iontu. U derivátů obsahujících chlor byl pozorován vždy ještě signál s hmotou o 2 vyšší (přibližně třetinovou intenzitou) odpovídající druhému isotopu chloru (a jemu přirozenému zastoupení). Symetrické diarylpyrimidiny byly připraveny dle postupu v příkladu 8. Monoarylpyrimidiny byly připraveny dle postupu v příkladu 7. Nesymetrické diarylpyrimidiny byly připraveny z monoarylpyrimidinů pomocí stejných navážek reaktantů jako v příkladu 8.

Příklad 7: Příprava 5-substituovaných 2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidinů

Selektivní přípravy 5-substituovaných 2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidinů bylo dosaženo pomocí inovativního postupu částečné hydrolyzy 5-substituovaných 4,6-dichlor-2-[[dimethylamino)methylen]amino}pyrimidinů. Pro tento postup byla testována řada různých systémů kyselá či bazická hydrolyzy. Po důkladné optimalizaci byl v předkládané přihlášce vynálezu pro látky podle tohoto vynálezu popsán způsob selektivní hydrolyzy 5-substituovaných 4,6-dichlor-2-[[dimethylamino)methylen]amino}pyrimidinů na 5-substituované 2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidiny, který je dostatečně selektivní a umožňuje přípravu látek podle tohoto vynálezu i v průmyslovém měřítku. Zmíněný způsob využívá překvapivého zjištění, že silikagel (Merck 9385, 230-400 mesh) je schopen selektivně katalyzovat popisovanou reakci. Předpokládanou podstatou tohoto jevu je kyselost a vhodná prostorová struktura použitého silikagelu. Účinkem uvolňujícího se dimethylaminu je ovšem silikagel postupně neutralizován a reakce se začíná dramaticky zpomalovat. Pro úplnou konverzi by z toho důvodu bylo potřeba použít velká množství silikagelu, což omezuje průmyslovou aplikovatelnost tohoto postupu. Inovativním řešením je přidání necelého jednoho ekvivalentu kyseliny octové, která poutá

vznikající dimethylamin do dimethylamoniové soli. Silikagel tak zůstává katalyticky aktivní a celá reakce proběhne do téměř plné konverze. Použití samotné kyseliny octové zdaleka nemá takový katalytický účinek jako směs silikagel a kyselina octová. Použití silnějších kyselin (jako např. zředěné kyseliny chlorovodíkové) vede ke vzniku 5-substituovaných 2-amino-4,6-dichlorpyrimidinů.

Selektivní přípravy 5-substituovaných 2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidinů:

Do baňky bylo předloženo 2 mmol 5-substituovaného 4,6-dichlor-2-[[dimethylamino)methylen]amino}pyrimidinu, 0,5g silikagelu, 40 mg (2,2 mmol) vody, 15 ml ethyl-acetátu a 114 mg (1,9 mmol) ledové kyseliny octové. Tato směs byla míchána za teploty místnosti po dobu dvou dnů za téměř 100% konverze výchozí látky selektivně na žádaný 5-substituovaný 2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin. Následně byla reakční směs odpařena (při tlaku 2 mbar a teplotě lázně 45 °C) na rotační vakuové odparce a pevný odparek byl nasypán na fritu, která již obsahovala 1 g silikagelu. Obsah frity byl následně promyt 10 ml hexanu. Žádaný produkt byl poté eluován směsí ethyl-acetát/hexan (20/80). Po odpaření organických rozpouštědel byl produkt rekrystalován ze směsi ethyl-acetát hexan za vzniku bílých (až průhledných) krystalů. Po důkladném vychlazení celé směsi na 0 °C byly vyloučené krystaly odsáty na fritě a promyty 3x 5 ml studeného hexanu. Produkt byl následně sušen jeden den ve vakuové sušárně při laboratorní teplotě a tlaku 0,1 mbar.

2-formylamino-4,6-dichlor-5-methylpyrimidin (48)

Bylo získáno 329 mg (80% teor. výtěžku); b.t. 123-124 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 11,36 bs, 1H, (NH); 9,20 bs, 1H, (CHO); 2,31 s, 3H, (H-1'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,12 (CHO); 161,41 (C-4 a 6); 155,00 (C-2); 122,68 (C-5); 15,54 (C-1'). Pro $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ vypočteno: 34,98 % C, 2,45 % H, 34,42 % Cl, 20,40 % N; nalezeno: 34,74 % C, 2,43 % H, 34,71 % Cl, 20,09 % N. GC/MS-EI (R_T 17,13 min), m/z (%): 205 a 207 [M^+] (21), 177 a 179 [M^+ -CHO] (100), min. 99,5% čistota. Vyřešena též X-Ray struktura krystalu látky **55** viz obr. 4.

5-ethyl-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin (49)

Bylo získáno 345 mg (78% teor. výtěžku); b.t. 116-118 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 11,36 bs, 1H, (NH); 9,20 s, 1H, (CHO); 2,74 q, 2H, $J(1',2') = 7,5$ (H-1'); 1,12 t, 3H, $J(2',1') = 7,5$ (H-2'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,05 (CHO); 161,18 (C-4 a 6); 155,18 (C-2); 127,41 (C-5); 22,91 (C-1'); 12,09 (C-2'). Pro $\text{C}_7\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ vypočteno: 38,21 % C, 3,21 % H, 32,22 % Cl, 19,10 % N; nalezeno: 38,13 % C, 3,22 % H, 32,66 % Cl, 19,04 % N. GC/MS-EI (R_T 17,13 min), m/z (%):



219 a 221 [M^+] (10), 191 a 193 [M^+ -CHO] (49), 176 a 178 [M^+ -CHO a Me] (100), min. 99,5% čistota.

2-formylamino-4,6-dichlor-5-propylpyrimidin (50)

Bylo získáno 412 mg (88% teor. výtěžku); b.t. 92-94 °C. 1H NMR (DMSO- d_6): 11,37 bs, 1H, (NH); 9,21 bs, 1H, (CHO), 2,72 m, 2H, (H-1'); 1,56 m, 2H, (H-2'); 0,96 t, 3H, $J(3',2') = 7,4$ (H-3'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,09 (CHO); 161,46 (C-4 a 6); 155,18 (C-2); 126,09 (C-5); 31,03 (C-1'); 21,00 (C-2'); 13,84 (C-3'). Pro $C_8H_9Cl_2N_3O$ vypočteno: 41,05 % C, 3,88 % H, 30,29 % Cl, 17,95 % N; nalezeno: 41,02 % C, 3,92 % H, 30,57 % Cl, 17,67 % N. GC/MS-EI (R_T 18,02 min), m/z (%): 233 a 235 [M^+] (9), 205 a 207 [M^+ -CHO] (37), 176 a 178 [M^+ -CHO a Et] (100), min. 99,5% čistota.

5-butyl-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin (51)

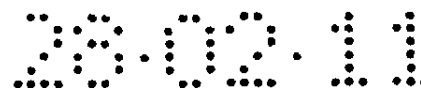
Bylo získáno 423 mg (85% teor. výtěžku); b.t. 82-83 °C. 1H NMR (DMSO- d_6): 11,36 bs, 1H, (NH); 9,20 bs, 1H, (CHO); 2,73 m, 2H, (H-1'); 1,50 m, 2H, (H-2'); 1,38 m, 2H (H-3'); 0,92 t, 3H, $J(4',3') = 7,2$ (H-4'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,03 (CHO); 161,34 (C-4 a 6); 155,14 (C-2); 126,29 (C-5); 29,62 (C-2'); 28,90 (C-1'); 22,10 (C-3'); 13,79 (C-4'). Pro $C_9H_{11}Cl_2N_3O$ vypočteno: 43,57 % C, 4,47 % H, 28,58 % Cl, 16,94 % N; nalezeno: 43,69 % C, 4,35 % H, 28,39 % Cl, 16,65 % N. GC/MS-EI (R_T 17,56 min), m/z (%): 247 a 249 [M^+] (8), 219 a 221 [M^+ -CHO] (43), 176 a 178 [M^+ -CHO a Pr] (100), min. 99,5% čistota.

5-(perdeutero-butyl)-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin (52)

Bylo získáno 476 g (93% teor. výtěžku); b.t. 83-84 °C. 1H NMR (DMSO- d_6): 11,37 bs, 1H, (NH); 9,20 s, 1H, (CHO). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,06 (CHO); 161,34 (C-4 a 6); 155,17 (C-2); 126,27 (C-5); 28,29 m, 28,29 m a 20,88 m (C-1', 2' a 3'); 12,72 m (C-4'). Pro $C_9H_2D_9Cl_2N_3O$ vypočteno: 42,03 % C, 7,83 % H (+D), 27,57 % Cl, 16,34 % N; nalezeno: 42,15 % C, 4,18 % H, 27,39 % Cl, 16,14 % N (dopočet % H na H+D 7,60 %). GC/MS-EI (R_T 17,61 min), m/z (%): 256 a 258 [M^+] (7), 228 a 230 [M^+ -CHO] (41), 178 a 180 [M^+ -CHO a derD-Pr] (100), min. 99,5% čistota.

2-formylamino-4,6-dichlor-5-isopropylpyrimidin (53)

Bylo získáno 417 mg (89% teor. výtěžku); b.t. 95-96 °C. 1H NMR (DMSO- d_6): 11,36 bs, 1H, (NH); 9,20 s, 1H, (CHO); 3,58 sept, 1H, $J(CH,CH_3) = 7,2$ (CH); 1,33 d, 6H, $J(CH_3,CH) = 7,2$ (2x CH_3). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,06 (CHO); 161,10 (C-4 a 6); 154,83 (C-2); 129,97 (C-5); 29,10 (CH); 19,16 (CH_3). Pro $C_8H_9Cl_2N_3O$ vypočteno: 41,05 % C, 3,88 % H, 30,29 % Cl, 17,95 % N; nalezeno: 40,84 % C, 3,90 % H, 30,58 % Cl, 17,70 % N. GC/MS-EI (R_T 17,84 min), m/z (%): 233 a 235 [M^+] (7), 208 a 207 [M^+ -CHO] (56), 190 a 192 [M^+ -CHO a Me] (100), min. 99,5% čistota.



5-(*sec*-butyl)-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin (54)

Bylo získáno 435 mg (88% teor. výtěžku); b.t. 92-93 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 11,37 bs, 1H, (NH); 9,21 s, 1H, (CHO); 3,37 m, 1H, (H-1'); 1,89 m, 1H a 1,71 m, 1H (H-2'); 1,31 d, 3H, $J(1'',1') = 7,2$ (H-1''); 0,80 t, 3H, $J(3',2') = 7,4$ (H-3'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,04 (CHO); 154,96 (C-2); C-4 a C-6 nenalezeny; 128,63 (C-5); 36,23 (C-1'); 26,28 (C-2'); 17,42 (C-1''); 12,47 (C-3'). Pro $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ vypočteno: 43,57 % C, 4,47 % H, 28,58 % Cl, 16,94 % N; nalezeno: 43,51 % C, 4,46 % H, 28,50 % Cl, 16,86 % N. GC/MS-EI (R_T 18,67 min), m/z (%): 247 a 249 [M^+] (12), 219 a 221 [M^+ -CHO] (63), 190 a 192 [M^+ -CHO a Et] (100), min. 99,5% čistota.

2-formylamino-5-hexyl-4,6-dichlorpyrimidin (55)

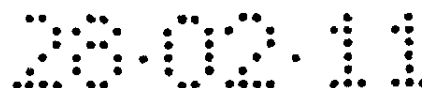
Bylo získáno 483 mg (87% teor. výtěžku); b.t. 80-81 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 11,37 bs, 1H, (NH); 9,20 bs, 1H, (CHO); 2,72 m, 2H, (H-1'); 1,51 m, 2H, (H-2'); 1,36 m, 2H (H-3'); 1,26-1,32 m, 4H, (H-4' a 5'); 0,86 m, 3H, (H-6'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,03 (CHO); 161,33 (C-4 a 6); 155,15 (C-2); 126,28 (C-5); 31,04 (C-4'); 29,19 (C-1'); 28,56 (C-3'); 27,42 (C-2'); 22,16 (C5'); 14,08 (C-6'). Pro $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ vypočteno: 47,84 % C, 5,47 % H, 25,68 % Cl, 15,22 % N; nalezeno: 47,94 % C, 5,41 % H, 25,68 % Cl, 15,05 % N. GC/MS-EI (R_T 19,73 min), m/z (%): 275 a 277 [M^+] (5), 247 a 249 [M^+ -CHO] (32), 176 a 178 [M^+ -CHO a Pn] (100), min. 99,5% čistota.

5-fenyl-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin (56)

Bylo získáno 467 mg (87% teor. výtěžku); b.t. 95-96 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 11,55 bs, 1H, (NH); 9,30 bs, 1H, (CHO); 7,53-7,45 m, 3H a 7,38 m, 2H, (fenyl). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,13 (CHO); 160,90 (C-4 a 6); 156,06 (C-2); 133,18, 129,83, 129,21 a 128,86 (fenyl); 127,49 (C-5). Pro $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ vypočteno: 49,28 % C, 2,63 % H, 26,45 % Cl, 15,67 % N; nalezeno: 49,53 % C, 2,70 % H, 26,29 % Cl, 15,44 % N. GC/MS-EI (R_T 20,31 min), m/z (%): 239 a 241 [M^+ -CHO] (100), min. 99,5% čistota.

5-allyl-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin (57)

Bylo získáno 385 mg (83% teor. výtěžku); b.t. 85-86 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 11,42 bs, 1H, (NH); 9,22 s, 1H, (CHO); 5,86 ddt, 1H, $J(2',1') = 5,7$, $J(2',3'_{\text{cis}}) = 10,2$, $J(2',3'_{\text{trans}}) = 17,2$ (H-2'); 5,11 dq, 1H, $J(3'_{\text{trans}},1') = J(\text{gem}) = 1,6$, $J(3'_{\text{trans}},2') = 17,2$ (H-3'_{\text{trans}}); 5,02 dq, 1H, $J(3'_{\text{cis}},1') = J(\text{gem}) = 1,6$, $J(3'_{\text{cis}},2') = 10,2$ (H-3'_{\text{cis}}); 3,50 dt, 2H, $J(1',3') = 1,7$, $J(1',2') = 5,7$ (H-1'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163,14 (CHO); 161,80 (C-4 a 6); 155,59 (C-2); 132,29 (C-2'); 123,64 (C-5); 117,20 (C-3'); 33,13 (C-1'). Pro $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ vypočteno: 41,40 % C, 3,04 % H, 30,55 % Cl, 18,11 % N; nalezeno: 41,32 % C, 3,30 % H, 30,37 % Cl, 18,08 % N. GC/MS-EI (R_T 18,10 min), m/z (%): 231 a 233 [M^+] (14), 203 a 205 [M^+ -CHO] (100), min. 99,5% čistota.



2-formylamino-4,6-dichlor-5-(prop-2-ynyl)pyrimidin (58)

Bylo získáno 386 mg (84% teor. výtěžku); b.t. 127-128 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11,46 bs, 1H, (NH); 9,22 s, 1H, (CHO); 3,69 d, 2H, $J(1',3') = 2,7$ (H-1'); 3,05 t, 1H, $J(3',1') = 2,7$ (H-3'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 163,18 (CHO); 161,32 (C-4 a 6); 155,87 (C-2); 121,78 (C-5); 78,56 (C-2'); 72,79 (C-3'); 19,51 (C-1'). Pro C₈H₅Cl₂N₃O vypočteno: 41,77 % C, 2,19 % H, 30,82 % Cl, 18,27 % N; nalezeno: 41,65 % C, 2,13 % H, 30,89% Cl, 18,12 % N. GC/MS-EI (*R*_T 18,18 min), *m/z* (%): 229 a 231 [M⁺] (6), 201 a 203 [M⁺-CHO] (100), min. 99,5% čistota.

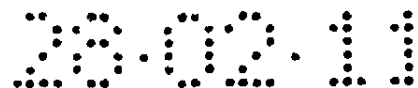
5-benzyl-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin (59)

Bylo získáno 460 mg (82% teor. výtěžku); b.t. 93-95 °C ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11,45 bs, 1H, (NH); 9,24 s, 1H, (CHO); 7,30 m, 2H, 7,22 m, 1H a 7,19 m, 2H (fenyl); 4,16 s, 2H, (CH₂). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 163,17 (CHO); 162,17 (C-4 a 6); 155,68 (C-2); 136,87, 128,82, 128,10 a 126,86 (C-fenyl); 124,76 (C-5); 34,54 (CH₂). Pro C₁₂H₉Cl₂N₃O vypočteno: 51,09 % C, 3,22 % H, 25,13 % Cl, 14,89 % N; nalezeno: 50,88 % C, 3,26 % H, 25,41 % Cl, 14,68 % N. GC/MS-EI (*R*_T 23,00 min), *m/z* (%): 281 a 283 [M⁺] (37), 253 a 255 [M⁺-CHO] (100), min. 99,5% čistota.

Do baňky bylo předloženo 2,02 g (10 mmol) 2-amino-4,6-dichlor-5-(prop-2-ynyl)pyrimidinu a 10 ml 2 mol.l⁻¹ roztoku (20 mmol) Vilsmeier-Haack-Arnoldova činidla v chloroformu. Reakční směs byla refluxována 8 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla reakční směs nalita na led a rychle neutralizována NaHCO₃. Získaná směs byla rychle přenesena do děličky a okamžitě extrahována 3 x 20 ml chloroformu. Organické frakce byly spojeny a sušeny pomocí MgSO₄. Reakční směs obsahovala dle TLC krom 4,6-dichlor-2-[[dimethylamino)methylen]amino}-5-(prop-2-ynyl)pyrimidinu ještě další látku. Získaná směs proto byla dělena pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (80/20 až 50/50). Po odpaření organických rozpouštědel bylo izolováno 686 mg 4,6-dichlor-2-[[dimethylamino)methylen]amino}-5-(prop-2-ynyl)pyrimidinu, 317 mg 2-formylamino-4,6-dichlor-5-(prop-2-ynyl)pyrimidinu a 458 mg 2-formylamino-4,6-dichlor-5-(2-chlorallyl)pyrimidinu, který vzniká adicí kyseliny chlorovodíkové (vyvíjené během reakce) na přítomnou trojnou vazbu. K hydrolyze na 2-formylamino deriváty docházelo až během chromatografie.

2-formylamino-4,6-dichlor-5-(2-chlorallyl)pyrimidin (60)

B.t. 113-115 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11,48 bs, 1H, (NH); 9,24 s, 1H, (CHO); 5,38 dt, 1H, $J(3'a,1') = 1,2$, $J(\text{gem}) = 2,3$ (H-3'a); 5,31 dt, 1H, $J(3'b,1') = 1,5$, $J(\text{gem}) = 2,3$ (H-3'b); 3,84 t, 2H, $J(1',3') = 1,4$ (H-1'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 163,19 (CHO); 162,32 (C-4 a 6); 156,07 (C-2); 136,04 (C-2'); 121,46 (C-5); 115,29 (C-3'); 38,40 (C-1'). Pro C₈H₆Cl₃N₃O vypočteno: 36,05 %



C, 2,27 % H, 39,91 % Cl, 15,77 % N; nalezeno: 36,19 % C, 2,08 % H, 39,63 % Cl, 15,49 % N. GC/MS-EI (R_T 19,77 min), m/z (%): 265, 267 a 269 [M^+] (7), 237, 239 a 241 [M^+ -CHO] (100), min. 99,5% čistota.

Příklad 8: Další modifikace polohy 2 na pyrimidinovém kruhu

8A. Příprava derivátů nesoucích v poloze 2 pyrimidinového kruhu atom vodíku či alkylovou nebo arylovou skupinu:

10 mmol 5-substituovaného 4,6-dihydroxypyrimidinu [připraveného dle: patentu US 6248571] bylo suspendováno pod inertní atmosférou v 40 ml 2 mol.l⁻¹ roztoku Vilsmeier-Haack-Arnoldova činidla (0,08 mol = 8 ekvivalentů) v chloroformu. Reakční směs byla následně refluxována 4 hodiny. Během této doby došlo k úplnému rozpuštění výchozí látky a zbarvení reakční směsi na žlutou až červenou barvu. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla reakční směs nalita na led a rychle neutralizována NaHCO₃. Získaná směs byla rychle přenesena do dělicí nálevky a okamžitě extrahována 3x 50 ml chloroformu. Organické frakce byly spojeny a sušeny pomocí MgSO₄. Takto získaný chloroformový roztok byl přefiltrován přes malou vrstvu (cca. 0,5 cm) neutrálního silikagelu a následně důkladně odpařen na vakuové odparce za vzniku olejovitého produktu žluté barvy. Takto získaný produkt byl po přidání 10 ml směsi hexan a ether vystaven působení ultrazvuku po dobu 10 min. Po ochlazení ledovou lázní byly vyloučené krystaly odsáty a 2x promyty směsí hexan a ether. Izolovaný produkt byl sušen ve vakuové sušárně při teplotě místnosti a tlaku 0,1 mbar jeden den.

5-butyl-4,6-dichlorpyrimidin (61)

Bylo získáno 1,56 g (76 % teor. výtěžku); b.t. 62-63 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8,83 s, 1H, (H-1); 2,36 m, 2H, 1,32 m, 2H a 1,24 m, 2H (3x CH₂); 0,82 t, 3H, $J(4',3')$ = 7,2 (H-4'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 163,24 (C-2); 158,12 (C-4 a 6); 120,71 (C-5); 30,47, 28,53 a 22,13 (C-1', 2' a 3'); 13,60 (C-4'). Pro C₈H₁₀Cl₂N₂ vypočteno: 46,85 % C, 4,92 % H, 34,57 % Cl, 13,66 % N; nalezeno: 46,78 % C, 4,83 % H, 34,37 % Cl, 13,42 % N. MS (EI), m/z (%): 204 a 206 [M^+] (34), 161 a 163 [M^+ -Pr] (100).

5-butyl-4,6-dichlor-2-methylpyrimidin (62)

Bylo získáno 1,78 g (81 % teor. výtěžku); b.t. 50-51 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 2,86 s, 3H, (CH₃); 2,32 m, 2H, 1,37 m, 2H a 1,28 m, 2H (3x CH₂); 0,76 t, 3H, $J(4',3')$ = 7,3 (H-4'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 168,43 (C-2); 161,43 (C-4 a 6); 119,58 (C-5); 30,64, 28,47 a 22,11 (C-1', 2' a 3');

25,76 (CH₃); 13,56 (C-4'). Pro C₉H₁₂Cl₂N₂ vypočteno: 49,33 % C, 5,52 % H, 32,36 % Cl, 12,79 % N; nalezeno: 49,20 % C, 5,67 % H, 32,40 % Cl, 12,63 % N. MS (EI), *m/z* (%): 218 a 220 [M⁺] (44), 175 a 177 [M⁺-Pr] (100).

8B. Příprava derivátů nesoucích v poloze 2 pyrimidinového kruhu substituovanou či nesubstituovanou NH₂, OH či SH skupinu pomocí nukleofilní aromatické substituce:

Výchozí 5-substituované 2,4,6-trichlorpyrimidiny byly připraveny dle [Chemical & Pharmaceutical Bulletin 54(9), 1248-1253, 2006].

Do baňky bylo pod inertní atmosférou předloženo 10 mmol 5-substituovaného 2,4,6-trichlorpyrimidinu 50 ml suchého acetonitrilu a tato směs byla ochlazena na -30 °C. Poté byl pomalu přikapáván roztok nukleofilu, tak aby teplota reakční směsi nepřesáhla -25 °C.

Pro zavádění substituované NH₂ skupiny bylo použito vždy 21 mmol příslušného aminu (2,1 ekvivalentů, kdy se jeden ekvivalent spotřebovává na poutání vznikajícího HCl) v 20 ml ethanolu.

Pro zavádění substituované OH skupiny bylo použito 10 mmol příslušného alkoholátu sodného v 20 ml odpovídajícího alkoholu.

Pro zavádění OH skupiny bylo použito 400 mg (10 mmol) NaOH v 20 ml ethanolu.

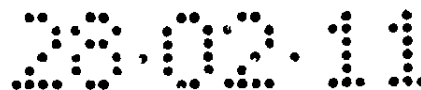
Pro zavádění substituované SH skupiny bylo použito roztoku obsahujícího 10 mmol příslušného alkyl či arylthiolu a 680 mg (10 mmol) ethanolátu sodného v 20 ml ethanolu.

Reakce byla míchána do konstantní konverze (dle TLC); vždy okolo 3 hodin. Směs produktů byla následně dělena pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází hexan/chloroform/methanol (gradient 100/0/0 do 50/45/5). Takto byla rozdělena směs 2 a 4 substituovaných derivátů.

5-butyl-4,6-dichlor-2-(dimethylamino)pyrimidin (63)

Bylo získáno 513 mg (21 % teor. výtěžku); b.t. 42-45 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 3,09 s, 6H, (CH₃); 2,39 m, 2H, 1,34 m, 2H a 1,21 m, 2H (3x CH₂); 0,83 t, 3H, *J*(4',3') = 7,4 (H-4'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 160,95 (C-4 a 6); 160,87 (C-2); 112,31 (C-5); 37,02 (CH₃); 30,75, 28,34 a 22,12 (C-1', 2' a 3'); 13,63 (C-4'). Pro C₁₀H₁₅Cl₂N₃ vypočteno: 48,40 % C, 6,09 % H, 28,57 % Cl, 16,93 % N; nalezeno: 48,23 % C, 6,31 % H, 28,42 % Cl, 16,68 % N. MS (EI), *m/z* (%): 247 a 249 [M⁺] (32), 204 a 206 [M⁺-Pr] (100) + mono a di demetylované fragmenty (tzn. -15 a -29). Dále bylo izolováno 750 mg (30 % teor. výtěžku) druhého isomeru.

5-butyl-4,6-dichlor-2-methoxypyrimidin (64)



Bylo získáno 477 mg (20 % teor. výtěžku) olejovitého produktu. ^1H NMR (DMSO- d_6): 3,78 s, 3H, (CH₃); 2,42 m, 2H, 1,37 m, 2H a 1,20 m, 2H (3x CH₂); 0,86 t, 3H, $J(4',3') = 7,3$ (H-4'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 165,16 (C-2); 161,45 (C-4 a 6); 116,31 (C-5); 53,61 (CH₃); 30,77, 28,32 a 22,13 (C-1', 2' a 3'); 13,67 (C-4'). Pro C₉H₁₂Cl₂N₂O vypočteno: 45,98 % C, 5,14 % H, 30,16 % Cl, 11,91 % N; nalezeno: 45,74 % C, 5,18 % H, 30,31 % Cl, 11,67 % N. MS (EI), m/z (%): 234 a 236 [M⁺] (28), 191 a 193 [M⁺-Pr] (100) + mono demethylované fragmenty (tzn. -15). Dále bylo izolováno 692 mg (29 % teor. výtěžku) druhého isomeru.

5-butyl-2-hydroxy-4,6-dichlorpyrimidin (65)

Bylo získáno 414 mg (19 % teor. výtěžku); b.t. 73-75 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 8,63 s, 1H, (OH či NH); 2,37 m, 2H, 1,36 m, 2H a 1,24 m, 2H (3x CH₂); 0,83 t, 3H, $J(4',3') = 7,3$ (H-4'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 164,52 (C-2); 160,37 (C-4 a 6); 108,47 (C-5); 31,03, 28,36 a 22,05 (C-1', 2' a 3'); 13,53 (C-4'). Pro C₈H₁₀Cl₂N₂O vypočteno: 43,46 % C, 4,56 % H, 32,07 % Cl, 12,67 % N; nalezeno: 43,27 % C, 4,47 % H, 32,16 % Cl, 12,42 % N. MS (EI), m/z (%): 220 a 222 [M⁺] (36), 177 a 179 [M⁺-Pr] (100). Dále bylo izolováno 540 mg (24 % teor. výtěžku) druhého isomeru.

5-butyl-4,6-dichlor-2-(methylthio)pyrimidin (66)

Bylo získáno 817 mg (32 % teor. výtěžku) olejovitého produktu. ^1H NMR (DMSO- d_6): 2,44 s, 3H, (CH₃); 2,37 m, 2H, 1,36 m, 2H a 1,32 m, 2H (3x CH₂); 0,82 t, 3H, $J(4',3') = 7,4$ (H-4'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 169,6 (C-2); 161,23 (C-4 a 6); 121,26 (C-5); 30,36, 28,84 a 22,37 (C-1', 2' a 3'); 15,4 (CH₃); 13,84 (C-4'). Pro C₉H₁₂Cl₂N₂ vypočteno: 49,33 % C, 5,52 % H, 32,36 % Cl, 12,79 % N; nalezeno: 49,20 % C, 5,67 % H, 32,40 % Cl, 12,63 % N. MS (EI), m/z (%): 218 a 220 [M⁺] (44), 175 a 177 [M⁺-Pr] (100). Dále bylo izolováno 540 mg (24 % teor. výtěžku) druhého isomeru.

II. Biologické aktivity

In vitro

V podmínkách *in vitro* byl účinek pyrimidinových sloučenin podle tohoto vynálezu testován vzhledem k produkci oxidu dusnatého (NO) a vzhledem k produkci prostaglandinu E2 (PGE2) v kulturách peritoneálních buněk myši.

Příklad 9

NO je produkt metabolismu L-argininu, rychle se mění na dusitany, které jsou pak měřeny pomocí Griseova reagens. Produkce NO je za normálních podmínek prakticky nulová. Dochází k ní až po určité stimulaci. V těchto pokusech bylo jako stimulantu použito interferonu-gamma (IFN- γ) a bakteriálního lipopolysacharidu (LPS). Hodnoty takto indukovaného NO se v

jednotlivých pokusech pohybovaly v rozmezí od 52 až do 89 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$; pro účely srovnání mezi pokusy byly považovány za 100%. Produkce NO po aplikaci látek byla vyjádřena v procentech vzhledem ke kontrolním hodnotám. (Čím menší je hodnota, tím větší je inhibiční účinek látek na produkci NO.) IC_{50} jsou koncentrace látek, snižující produkci NO o 50 % vzhledem ke kontrolám. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 3.

Příklad 10

Ovlivnění produkce prostaglandinu E2 (PGE2) *in vitro* působením pyrimidinových sloučenin podle předkládaného vynálezu bylo stanoveno v kulturách peritoneálních buněk myši pomocí komerčního kitu (R&DSYSTEMS). Koncentrace PGE2 po stimulaci lipopolysacharidem (LPS) dosahovaly v jednotlivých pokusech hodnot v rozmezí 22 až 91 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ a pro účely srovnání mezi pokusy byly považovány za 100%. Vliv látek na produkci PGE2 byl vyhodnocen v procentech vzhledem ke kontrolním hodnotám.

Životnost buněk byla stanovena standardně pomocí kitu WST-1 (Roche). Hodnoty životnosti kontrolních buněk byly pro účely srovnání mezi pokusy považovány za 100%. Vliv látek na životnost buněk byl vyhodnocen v procentech vzhledem ke kontrolním hodnotám. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 3.

Tabulka 3

Látka číslo	Produkce oxidu dusnatého		Produkce prostaglandinů	Životnost buněk
	v % kontrol	IC_{50} ($\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$) průměrná hodnota a rozmezí hodnot	v % kontrol	v % kontrol
13	21,39 ±4,78 (n=4)	nestanoveno	59,98 ±1,82 (n=2)	77,29 ±3,69 (n=8)
14	23,24 ±6,78 (n=12)	13,6 /11,8-15,7/	30,40 ±0,80 (n=2)	162,93 ±14,68 (n=24)
15	8,42 ±4,75 (n=6)	14,9 /9,7-23,0/	14,76 ±0,52 (n=4)	109,35 ±8,88 (n=12)
16	7,32 ±2,68 (n=8)	8,6 /6,6-11,9/	32,10 ±2,31 (n=6)	134,83 ±16,51 (n=12)
17	6,2 ±0,91 (n=4)	3,3 /2,7-4,1/	15,72 ±0,46 (n=4)	136,13 ±11,32 (n=12)
18	0,90 ±0,22 (n=2)	4,2 /3,5-5,2/	78,55 ±0,38 (n=2)	67,89 ±7,41 (n=8)
19	2,99 ±0,53 (n=6)	5,1 /4,2-6,3/	14,93 ±3,11 (n=4)	123,21 ±21,43 (n=16)
20	7,49 ±13,51 (n=4)	nestanoveno	nestanoveno	nestanoveno

21	0,69±0,12 (n=4)	2,6 /2,1-3,1/	8,14±0,07 (n=2)	122,65±14,39 (n=12)
22	61,34±3,91 (n=4)	nestanoveno	nestanoveno	nestanoveno
23	4,41±0,59 (n=4)	3,4 /2,9-4,0/	3,05±1,26 (n=6)	96,24±11,9 (n=12)
24	4,97±2,00 (n=6)	7,1 /4,7-10,7/	18,45±13,68 (n=4)	80,00±11,61 (n=16)
25	47,30±13,48 (n=6)	nestanoveno	nestanoveno	98,55±17,60 (n=8)
26	48,59±9,49 (n=10)	146 /99-213/	nestanoveno	91,53±10,78 (n=8)
27	46,98±10,25 (n=6)	nestanoveno	31,73±4,35 (n=2)	87,86±9,18 (n=8)
28	53,23±5,79 (n=20)	nestanoveno	13,14±0,13 (n=2)	100,42±5,77 (n=12)
29	36,97±8,22 (n=10)	nestanoveno	nestanoveno	91,18±9,90 (n=8)
30	47,48±6,22 (n=10)	160 /62-413/	nestanoveno	111,90±9,63 (n=12)
31	36,11±8,38 (n=10)	nestanoveno	nestanoveno	82,53±8,73 (n=12)
32	41,72±9,27 (n=8)	145 /173-289/	90,81±5,95 (n=2)	93,55±19,55 (n=8)
33	35,98±14,08 (n=6)	nestanoveno	nestanoveno	90,58±17,05 (n=8)
34	50,57±9,31 (n=12)	403 /171-948/	3,71±2,00 (n=6)	105,92±20,65 (n=12)
36	2,80±1,28 (n=4)	11,0 /5,7-21,5/	nestanoveno	nestanoveno
37	6,67±5,15 (n=4)	14,0 /8,0-24,6/	nestanoveno	49,11±3,29 (n=4)
38	34,80±0,31 (n=2)	nestanoveno	nestanoveno	78,60±5,33 (n=4)
39	18,30±7,66 (n=4)	24,6 /16,7-36,1/	nestanoveno	67,81±3,08 (n=4)
40	32,45±10,99 (n=4)	26,1 /16,9-40,3/	nestanoveno	90,18±3,75 (n=4)
41	47,82±6,08 (n=10)	44,3 /20,9-94,1/	nestanoveno	108,24±7,40 (n=4)
42	63,18±0,89 (n=4)	85,6 /48,5-150,9/	nestanoveno	157,36±5,16 (n=4)
43	58,68±0,92 (n=4)	67,8 /44,4-103,7/	nestanoveno	166,77±22,51 (n=4)
44	62,62±0,19 (n=4)	68,6 /39,0-120,7/	nestanoveno	147,78±5,90 (n=4)
45	73,29±1,40 (n=4)	111,8 /62,3-200,7/	nestanoveno	297,33±23,17 (n=4)
46	70,00±4,82 (n=4)	92,5 /42,8-199,5/	nestanoveno	107,08±2,94 (n=4)
47	41,23±18,49 (n=4)	20,5 /12,1-34,8/	nestanoveno	75,01±13,63 (n=4)
48	1,35±0,01 (n=4)	nestanoveno	36,31±1,99 (n=2)	66,37±8,13 (n=8)

49	5,76±2,48 (n=6)	11,5 /8,0-16,4/	20,58±2,13 (n=2)	111,37±10,44 (n=8)
50	3,95±2,27 (n=4)	11,6 /8,5-15,8/	14,20±7,00 (n=4)	98,59±6,59 (n=8)
51	8,37±2,77 (n=8)	3,9 /2,8-5,4/	5,22±2,66 (n=4)	92,15±9,90 (n=12)
52	10,40±2,79 (n=10)	7,7 /4,1-14,6/	nestanoveno	123,88±12,50 (n=4)
53	0,70±0,22 (n=6)	2,8 /1,8-4,2/	8,57±0,99 (n=2)	60,02±0,29 (n=12)
54	0,17±0,17 (n=4)	3,3 /2,3-5,0/	30,48±1,79 (n=2)	77,51±14,73 (n=8)
55	14,77±9,19 (n=8)	12,6 /6,9-23,2/	nestanoveno	144,97±18,27 (n=4)
56	0,80±0,37 (n=8)	2,8 /1,9-3,9/	46,40±0,28 (n=2)	48,49±4,44 (n=16)
57	1,21±0,28 (n=6)	1,1 /1,0-1,3/	16,42±0,64 (n=2)	95,37±15,40 (n=20)
58	0,69±0,26 (n=6)	1,9 /1,3-2,9/	12,30±0,54 (n=2)	nestanoveno
59	0,15±0,01 (n=6)	2,9 /2,3-3,7/	3,84±0,11 (n=2)	58,75±5,34 (n=20)
60	0,13±0,13 (n=2)	nestanoveno	nestanoveno	37,13±1,27 (n=4)
61	27,38±1,88 (n=2)	nestanoveno	nestanoveno	73,73±0,99 (n=4)
62	41,21±5,50 (n=2)	nestanoveno	nestanoveno	80,93±0,84 (n=4)
63	64,97±2,92 (n=2)	nestanoveno	nestanoveno	nestanoveno

Hodnoty uváděné v tabulce představují účinky látek, testovaných v koncentraci 50 $\mu\text{mol.l}^{-1}$.

Látky se vyznačují unikátním selektivním účinkem. Inhibují produkci oxidu dusnatého a prostaglandinu PGE₂, ale neinhibují produkci cytokinů. Sekrece těchto základních mediátorů imunity byla stanovena v podmínkách *in vitro* u peritoneálních buněk myši, které byly kultivovány stejně, jak bylo popsáno v případě produkce oxidu dusnatého. Produkce cytokinů byla navozena pomocí bakteriálního lipopolysacharidu (LPS, *E. coli*). Koncentrace cytokinů v supernatantech buněk byla stanovena metodou ELISA, která využívá komerčně dostupných imunochemikálií a je popsána v literatuře [Eur. J. Pharmacol. 574, 2007, 77-81; Nitric Oxide 17, 2007, 160-169]. Látky uváděné v tabulce 3 nezměnily produkci následujících cytokinů a chemokinů: faktor nekrózy nádorů-alfa (TNF- α), interleukin-1beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), RANTES a MIP-1 α a vykazují tak vysoce selektivní účinek pouze na snížení produkce NO a prostaglandinu E₂.

Příklad 11

U sloučeniny č. 28 byla hodnocena její případná mutagenita (genotoxicita) za použití standardního testu bakteriální reversní mutace. Podle Nařízení Rady (ES) č. 440/2008, kterým se stanoví zkušební metody podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES), byla použita metoda B.13/14, Mutagenita – test reversní mutace za použití bakterií, která je shodně popsána i směrnici testu OECD č. 471.

Použity byly dva indikátory rodu *Salmonella typhimurium* (druhy TA 98 a TA 100) a jeden indikátor rodu *Escherichia coli* WP2 uvrA v množství 20 až 2000 µg, nanášeném na plotny v objemu 0,1 ml. Experimenty byly prováděny jak bez použití metabolické aktivace, tak po aktivaci supernatantem S9 z jater potkanů a směsí kofaktorů (NADP and glucoso-6-fosfát) pro zjištění mutagenity metabolických produktů testované sloučeniny. Supernatant S9 byl připraven dle literatury [Mutat. Res. 113, 173 – 215, 1983].

Principem testu je detekce případných revertantů vzniklých zpětnou mutací, kterou by v bakteriální kultuře indukovala testovaná sloučenina. Používají se speciálně konstruované bakteriální rody, nesoucí mutaci v místě pro *his* (*trp*), které nejsou schopné vytvářet kolonie na minimálních plotnách bez histidinu nebo tryptofanu. Vzniklí revertanti se od těchto originálních mutantů liší schopností syntetizovat histidin (tryptofan) a následně růst na plotnách se selektivním minimem glukózy. Mutagenní potenciál je dán rostoucím počtem revertantů v ovlivňovaných skupinách ve srovnání s negativní kontrolou, a/nebo závislostí rostoucího počtu revertantů na dávce testované sloučeniny.

Bakteriální testery, druhy *Salmonella typhimurium* TA 98 (CCM 3811) a *Escherichia coli* WP2 uvrA (CCM 4751) byly získány z České sbírky mikroorganismů Masarykovy University, Brno a rod *Salmonella typhimurium* TA100 (CIP 103796, lot č. 1008) z „Biological Resource Center“ Pasteurova Institutu v Paříži (CRBIP. Druh TA 98 prokazuje mutace typu frame shift (posun čtecího rámce), rod TA 100 slouží k detekci mutací způsobených substitucí páru bází a rod *E.coli* WP2 uvrA deteguje síťující (cross-linking) mutageny.

Ve výše popsaném uspořádání byly testované sloučeniny č. 28, 34 a 51 nemutagenní pro všechny zmíněné bakteriální rody a pro všechny testované koncentrace jak za použití metabolické aktivace, tak bez této aktivace. Pro dokreslení viz obr. 5; ve stejném uspořádání

vykazovaly negativní kontrola (volně rostoucí bakterie) hodnoty 112-133 a pozitivní kontroly pro -MA I hodnoty >500 (po aplikaci 1,5 µg azidu sodného) a pro +MA I hodnoty >1300 (po aplikaci 10 µg 2-aminofluorenu).

In vivo

V podmínkách *in vivo* byl testován účinek pyrimidinových sloučenin obecného vzorce (I) na adjuvantní artritidu u potkanů albínů (což je zvířecí model onemocnění lidské revmatoidní artritidy) a na experimentální kolitidu u myší.

Příklad 12 Adjuvantní artritida

Adjuvantní artritida byla indukována u samic potkanů inbredního kmene Lewis, zakoupených u firmy AnLab spol. s.r.o., Praha. Zvířata pochází z chovu laboratorních zvířat firmy Charles River Deutschland (Sulzfeld, Německo). V akreditovaném zvířetníku Ústavu experimentální medicíny AV ČR, v.v.i. byla držena v průhledných chovných akváriích na hoblinové podestýlce ve skupinách po 5 zvířatech. Rytmus osvětlení byl 12 hodin tma (18 h - 06 h)/ 12 hodin světlo. Teplota se pohybovala v rozmezí 21-23 °C. Zvířata měla po celou dobu pokusu volný přístup ke standardní peletované dietě a k pitné vodě.

Pro pokus byly použity samice potkanů inbredního kmene Lewis. Byly vytvořeny tři skupiny po 5 zvířatech. Zvířatům v kontrolní skupině bylo aplikováno pouze Freudovo kompletní adjuvans (FCA); zvířatům v druhé kontrolní skupině bylo aplikováno FCA a podávána 0,5% methylcelulóza (tj. vehikulum), zatímco zvířatům v pokusné skupině bylo aplikováno FCA a podávána látka **51**.

FCA se skládalo z *Mycobacterium tuberculosis* kmene H37 Ra (Difco Labs, Detroit, MI, USA) a parafinového oleje (Acros Organics, New Jersey, USA) (0,5 mg/1ml). Suspenze byla injikována podkožně do levé zadní (ipsilaterální) tlapy v objemu 0,1 ml. Den podání byl označen jako „den 0“. Objem neinjikovaných (tzn. kontralaterálních) tlapek, který indikuje tíži artritického onemocnění, tj. sekundárních lezí, byl měřen pomocí plethysmometru UgoBasil 7150 (Varese, Itálie).

Aktivní látka byla připravena jako jemná suspenze v 0,5% methylcelulóze (Methocel 90HG, šarže 050510BT, Sigma-Aldrich, Praha). Roztoky byly podávány orálně pomocí žaludeční sondy, v dávce 50 mg/kg a v objemu 1 ml/200 g hmotnosti zvířete. Aplikací byla zahájena v den 9, ukončena byla v den 16 po indukcii artritidy. Pokus byl ukončen v den 19 po indukcii onemocnění.

Efekt látky byl statisticky vyhodnocen pomocí analýzy variance a následně Bonferroniho testem. Ve srovnání se skupinou kontrolních zvířat, kterým byla podávána jen methycelulóza, bylo pozorováno výrazné (statisticky významné) snížení tíže onemocnění u zvířat, kterým byla podávána aktivní látka **51**. Výsledky jsou znázorněny na obr. 1.

Příklad 13. Experimentální kolitida

Testované sloučeniny byly rozpuštěny v 0,5% metylcelulose (MC, Bio-test s.r.o., Konárovice, Česká republika; šarže: 050510BT) k zisku konečné koncentrace 2 mg/ml (cca 10 mg/kg). K dosažení homogennosti suspence byly látky v MC dezintegrovány ultrazvukem (sonikovány: 20 s, $\lambda=0.1\mu\text{m}$). Čerstvé suspenze byly připravovány každý den.

Zvířata a uspořádání

Samice myši kmene BALB/c ve stáří 13 týdnů byly získány z chovu Fyziologického ústavu AV ČR, v.v.i.. Kolitida u nich byla indukována podáváním 3% roztoku (hm./objem) dextransulfátu sodného (DSS, mol. hmotnost 36- 50 kDa; MP Biomedicals, Inc.) v pitné vodě po dobu 7 dní [Gastroenterology 98, 694-7, 1990]. Počínaje dnem 1 podávání DSS byla po dobu 7 dní podávána žaludeční sondou také dávka testované sloučeniny, rozpuštěné ve 100 μl MC (kontrolním zvířatům pouze dávka methycelulózy).

Hodnocení závažnosti kolitidy

Závažnost kolitidy byla hodnocena poslední den experimentu bodováním klinické aktivity, histologických parametrů a měřením délky střeva.

Délka střeva

Celé střevo bylo odebráno post mortem, bez napnutí umístěno na pravítko a změřeno. Zkrácení střeva je nepřímým markerem zánětu (čím kratší střevo, tím závažnější zánět).

Index aktivity choroby

Bodování klinické aktivity představuje sumu jednotlivých ohodnocení od 0 do 4 a bylo vypočteno za použití následujících parametrů: Snížení tělesné hmotnosti (žádné = 0 bodů, snížení o 1 až 5 % = 1 bod, o 5-10 % = 2 body, od 10 do 20 % = 3 body, o 20 % = 4 body), konzistence stolice (pevná = 0 bodů; nepevná, ale nelepící se na řitní otvor = 2 body; tekutá, lepící se na řitní otvor = 4 body) a krvácení (žádné = 0 bodů, kladná guajaková reakce = 2 body, silné krvácení = 4 body). Tato bodová hodnocení byla sečtena a dělena třemi k zisku celkového

indexu aktivity onemocnění, který byl v rozmezí od 0,0 (zdraví jedinci) do 4,0 (maximální aktivita kolitidy), jak popsal Cooper se spoluautory [Lab. Invest. 69, 238-49, 1993].

Histologické zhodnocení

Sestupný tračník byl fixován v pufovaném roztoku 4% formaldehydu a zalit do parafínu pro histologické stanovení. Řezy byly barveny v soustavě hematoxylin/eosin. Pro každý vzorek byly testovány čtyři příčné řezy, které byly od sebe odděleny úseky o délce 100 mm. Histologické hodnocení bylo vypracováno pro každý řez dvěma patology ve slepém uspořádání, čímž bylo získáno hodnocení, kombinující stupeň infiltrace leukocytů do vrstvy lamia propria (slizniční vazivo) a do podslizničního vaziva spolu s rozsahem poškození sliznice (viz Tabulka 1). Celkové hodnocení představuje průměr hodnocení čtyř řezů, který byl v rozmezí od 0 (žádné známky kolitidy) do 3 (těžká kolitida).

Tabulka 4: Popis jednotlivých histologických úrovní

Úroveň	Poškození	Popis
0	norm. sliznice	Stěna tenkého střeva bez otoku či infiltrace, krypta bez poruch, dobře uchovaná produkce hlenu.
0,5	hraniční	Oddělená ložisková infiltrace do základů krypt bez poruch sliznice. Výskyt i u některých kontrol. zvířat.
1,0	mírné	Rozšíření buněčného infiltrátu do svrchní vrstvy vaziva a podslizniční vrstvy. Slabý otok slizničního vaziva a zploštění krypt bez defektů výstelky.
1,5	střední	Souběh zánětlivých buněk a otoku ve slizničním vazivu a nepravidelný infiltrát v podslizničním vazivu. Vazivo je znatelně ploché s oddělenými erozemi či vředy, zaujímajícími méně než 10 % průměru střeva.
2,0	střední až těžké	Totéž co výše, ale vředy zaujímají 10 až 50 % průměru, většinou s hnisavým exudátem. Krypty jsou na ústupu, produkce hlenu je potlačena.
2,5	velmi těžké	Totéž co výše, vředy pokrývají 50 % průměru střeva. Silná zánětlivá infiltrace a otok ve slizniční i podslizniční vrstvě s pseudohnisavými vředy a intravaskulární leukostázi.
3,0	extremní	Totéž co výše, ale s pseudocelkovým/celkovým obnažením sliznice.

Statistická analýza

Rozdíly v délce střeva, DAI (disease activity index; index aktivity onemocnění) a histologického hodnocení vícečetných skupin byly srovnány s kontrolní skupinou (MC/DSS) za použití jednocestné analýzy rozdílů s Dunnettovým testem násobného srovnání. Rozdíly byly považovány za statisticky významné při $P < 0,05$.

Sloučeniny č. **28** a **51** byly suspendovány v 0,5 % methylcelulóze (MC, Bio-test s.r.o., Konárovice, Česká republika, šarže: 050510BT) do koncentrace 2 mg/ml (přibližně 10 mg/kg). Sterilní 0,5% MC byla použita jako placebo a dávka 40 mg/jedno podání 6-thioguaninu (6TG) v 0,5% MC jako pozitivní kontrola. Podávané suspenze byly připravovány čerstvé každé 2 dny.

Podáním sloučeniny č. **28** či **51** došlo k statisticky významnému zmírnění průběhu naindukované (závažné formy) experimentální kolitidy u myši (viz obr. 2). Léčebný účinek byl minimálně rovnocenný s účinkem 6-TG (velmi toxické kancerostatikum a imunosupresivum, které vykazuje jednu z největších aktivit v tomto testu léčby experimentální kolitidy). Účinek nižší dávky 2,5 mg /kg není uveden, měl však obdobný průběh. Lze říci, že sloučeniny č. **28** a **51** v denní, orální podávané dávce 2,5 mg/kg či 10 mg/kg chrání myši před těžkými formami akutní experimentální kolitidy.

III. Fyzikální a jiné vlastnosti

Příklad 14

Látky nesoucí dimethylaminomethylenamino skupinu v poloze 2 pyrimidinového kruhu se za fyziologických podmínek hydrolyzují na odpovídající 2-formylaminopyrimidiny. Tato vlastnost byla prokázána pomocí sledování rychlosti této přeměny za použití HPLC s UV detektorem. Popsané vlastnosti může být použito pro řízené uvolňování aktivních 2-formylaminopyrimidinů. Rychlost hydrolýzy látky č. **19** (v živném médiu použitém pro *in vitro* pokusy) na látku č. **51**. Rychlost reakce byla sledována za podmínek pseudo prvního řádu (tyto podmínky odpovídají koncentracím v *in vitro* testech), viz obr. 3.

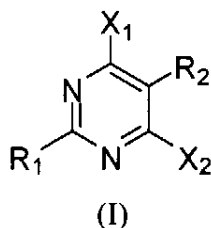
Po linearizaci (log (množství látky)) byla získána přímková závislost s regresním koeficientem 0,9996. Ze směrnice přímky byl určen poločas přeměny látky č. **19** na látku č. **51** jako $T_{1/2} = 58,7$ hodin.

Průmyslová využitelnost

Deriváty pyrimidinu podle předkládaného vynálezu snižují produkci oxidu dusnatého (NO) a zároveň prostaglandinu E2, a jejich další předností je skutečnost, že v koncentracích, které snižují produkci těchto faktorů o 50%, nemají negativní vliv na životnost zdravých buněk; nejsou cytotoxické. Jsou tedy vhodné pro použití pro léčbu onemocnění, která jsou vyvolána či je jejich závažnost umocňována nadprodukcí NO a/nebo prostaglandinu E2, zejména pak zánětlivých a nádorových onemocnění.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Pyrimidinové sloučeniny obecného vzorce I,



kde

X_1 je vybrán ze skupiny zahrnující -Cl, -Br, -I, aryl, heteroaryl, přičemž u substituentů aryl a heteroaryl je aromatický kruh přímo spojen s kruhem pyrimidinovým;

X_2 je vybrán ze skupiny zahrnující -Cl, -Br, -I, aryl, heteroaryl, přičemž u substituentů aryl a heteroaryl je aromatický kruh přímo spojen s kruhem pyrimidinovým;

R_1 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, NH_2 , OH, SH, $NHNH_2$, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl;

R_2 je vybrán ze skupiny zahrnující halogen, $-NH_2$, -OH, $-NHNH_2$, -NO, $-NO_2$, $-N_3$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, -SCN, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl a fosfono;

kde

- alkyl je lineární nebo rozvětvený C_1 až C_{10} , s výhodou C_2 až C_6 , nejvýhodněji C_3 až C_5 alkylový řetězec, v němž může být kterákoliv $-CH_2-$ skupina případně nahrazena -O-, -S- nebo $-NR_c-$ skupinou, kde R_c je vodík nebo skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl jak jsou zde definovány, přičemž alkyl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující -OH, -SH, =O, =NH, =S, $\equiv N$, halogen, aryl, heteroaryl, $-NH_2$, -CN, $-COOR_d$, kde R_d je vodík nebo C_1 až C_6 alkyl;
- alkenyl je lineární nebo rozvětvený C_2 až C_{10} , s výhodou C_2 až C_6 , nejvýhodněji C_3 až C_5 uhlovodíkový řetězec obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu, v němž může případně být kterákoliv $-CH_2-$ skupina nahrazena -O-, -S- nebo $-NR_c-$ skupinou, kde R_c je vodík nebo skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl jak jsou zde definovány, a kterákoliv =CH- skupina může být nahrazena =N- skupinou, přičemž alkenyl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující -OH, -SH, =O, =NH,

- =S, \equiv N, halogen, -NH₂, aryl, heteroaryl, -CN a -COOR_f, kde R_f je vodík nebo C₁ až C₆ alkyl;
- alkynyl je lineární nebo rozvětvený C₂ až C₁₀, s výhodou C₂ až C₆, nejvýhodněji C₃ až C₅ uhlovodíkový řetězec obsahující alespoň jednu trojnou vazbu, který může případně obsahovat i dvojnou vazbu, v tomto uhlovodíkovém řetězci může případně být kterákoliv -CH₂- skupina nahrazena -O-, -S- nebo -NR_g- skupinou, kde R_g je vodík nebo skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl jak jsou zde definovány, a kterákoliv =CH- skupina může být nahrazena =N- skupinou, přičemž alkynyl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující -OH, -SH, =O, =NH, =S, \equiv N, halogen, -NH₂, -CN, aryl, heteroaryl a -COOR_h, kde R_h je vodík nebo C₁ až C₆ alkyl;
 - cykloalkyl je lineární nebo rozvětvený C₃ až C₁₀, s výhodou C₃ až C₈, nejvýhodněji C₅ až C₈ uhlovodíkový řetězec obsahující alespoň jeden cyklus, v němž může případně být kterákoliv -CH₂- skupina nahrazena -O-, -S- nebo -NR_i- skupinou, kde R_i je vodík nebo skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl jak jsou zde definovány, přičemž cykloalkyl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující -OH, -SH, =O, =NH, =S, \equiv N, halogen, -NH₂, -CN, aryl, heteroaryl, a -COOR_j, kde R_j je vodík nebo C₁ až C₆ alkyl;
 - cykloalkenyl je lineární nebo rozvětvený C₄ až C₁₀, s výhodou C₄ až C₈, nejvýhodněji C₅ až C₈ uhlovodíkový řetězec obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu a alespoň jeden cyklus, v němž může případně být kterákoliv -CH₂- skupina nahrazena -O-, -S- nebo -NR_k- skupinou, kde R_k je vodík nebo skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl jak jsou zde definovány, a kterákoliv =CH- skupina nahrazena =N- skupinou, přičemž cykloalkenyl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující -OH, -SH, =O, =NH, =S, \equiv N, halogen, -NH₂, -CN, aryl, heteroaryl a -COOR_m, kde R_m je vodík nebo C₁ až C₆ alkyl;
 - alkoxy je skupina -OR_a, kde R_a je skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, jak jsou definovány výše;
 - alkylthio je skupina -SR_b, kde R_b je skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, jak jsou definovány výše;
 - aryl je uhlovodíková skupina obsahující 6 až 14 uhlíkových atomů, s výhodou 6 až 12 uhlíkových atomů, a obsahující alespoň jedno aromatické jádro, a aryl může být

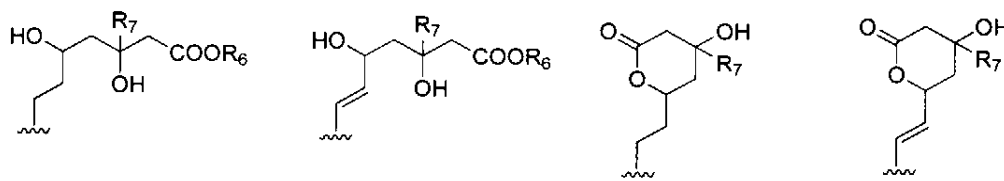
- nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující -OH, -SH, =O, =NH, =S, ≡N, halogen, C₁ až C₆ alkyl, C₁ až C₆ alkoxy, C₁ až C₆ alkylthio, -NH₂, -CN a -COOR_n, kde R_n je vodík nebo C₁ až C₆ alkyl. S výhodou je aryl vybrán ze skupiny zahrnující fenyl, benzyl, naftyl. Aryl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující -OH, -SH, halogen, C₁ až C₆ alkyl, C₁ až C₆ alkoxy, -NH₂, -CN a -COOR_o, kde R_o je vodík nebo C₁ až C₆ alkyl;
- heteroaryl je uhlovodíková skupina obsahující 2 až 14 uhlíkových atomů, s výhodou 4 až 10 uhlíkových atomů, a alespoň jeden heteroatom, s výhodou jeden až dva heteroatomy, vybrané ze skupiny zahrnující O, S, N, a obsahující alespoň jedno aromatické jádro. S výhodou je aryl vybrán ze skupiny pyrrol, furan, thiofen, imidazol, thiazol, oxazol, indol a pyridin. Heteroaryl může být nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující -OH, -SH, =O, =NH, =S, ≡N, halogen, C₁ až C₆ alkyl, C₁ až C₆ alkoxy, C₁ až C₆ alkylthio, -NH₂, -CN a -COOR_p, kde R_p je vodík nebo C₁ až C₆ alkyl;
 - halogen je vybrán ze skupiny zahrnující -F, -Cl, -Br, -I.
 - fosfono je skupina obsahující 0 až 8 uhlíkových atomů, -P(O)OR_wOR_x, kde R_w a R_x jsou stejné nebo různé skupiny vybrané ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl jak jsou definovány výše;

kde jednotlivé substituenty mají významy uvedené výše,

příčemž

X₁ či X₂ je aryl či heteroaryl, jak je popsáno výše, kromě nesubstituovaného či libovolně substituovaného indolu, který je polohou 3 indolového kruhu přímo připojen k pyrimidinovému kruhu;

R₂ je substituent, jak je popsáno výše, s výjimkou skupin -C(O)NR_aR_b, -C(S)NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b a -NR_aC(S)R_b, kde R_a a R_b jsou libovolné substituenty a s výjimkou skupiny -CN i následujících skupin:



kde R₆ a R₇ je libovolný substituent;

R₁ je substituent, jak je popsán výše, s výjimkou substituentu -Q-T-C-R₅, kde R₅ je halogen či -OSO₂R; Q je libovolný linker; T je pouze -CO-, -CS-, -SO₂- a C je

libovolně substituovaný uhlík a dále s výjimkou libovolně substituované fenylaminokarbonylamino skupiny;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli,
pro použití jako léčiva.

2. Pyrimidinové sloučeniny podle nároku 1 pro použití jako duální inhibitory produkce NO a prostaglandinu E2.

3. Pyrimidinové sloučeniny podle nároku 1 pro použití při léčbě onemocnění, která jsou vyvolána či je jejich závažnost umocňována nadprodukcí NO a/nebo prostaglandinu E2, zejména zánětlivá a nádorová onemocnění.

4. Pyrimidinové sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, vybrané ze skupiny zahrnující

- 2-amino-4,6-dichlor-5-methylpyrimidin,
- 2-amino-5-ethyl-4,6-dichlorpyrimidin,
- 2-amino-4,6-dichlor-5-propylpyrimidin,
- 2-amino-5-butyl-4,6-dichlorpyrimidin,
- 2-amino-4,6-dichlor-5-pentylpyrimidin,
- 2-amino-5-hexyl-4,6-dichlorpyrimidin,
- 2-amino-4,6-dichlor-5-isopropylpyrimidin,
- 2-amino-5-(*sec*-butyl)-4,6-dichlorpyrimidin,
- 2-amino-5-(*tert*-butyl)-4,6-dichlorpyrimidin,
- 2-amino-5-fenyl-4,6-dichlorpyrimidin,
- 2-amino-4,6-dichlor-5-(4-chlorfenyl)pyrimidin,
- 2-amino-4,6-dichlor-5-(4-nitrofenyl)pyrimidin,
- 2-amino-5-(4-fluorfenyl)-4,6-dichlorpyrimidin,
- 5-allyl-2-amino-4,6-dichlorpyrimidin,
- 2-amino-4,6-dichlor-5-(prop-2-ynyl)pyrimidin,
- 2-amino-4,6-dichlor-5-(2-chlorallyl)pyrimidin,
- 2-amino-5-benzyl-4,6-dichlorpyrimidin,
- 2-amino-4,6-dichlor-5-(4-chlorbenzyl)pyrimidin,
- 2-amino-5-(4-fluorbenzyl)-4,6-dichlorpyrimidin,
- 2-amino-4,6-dichlor-5-(4-methylbenzyl)pyrimidin,

2-amino-4,6-dichlor-5-(4-methoxybenzyl)pyrimidin,
2-amino-4,6-dichlor-5-(4-nitrobenzyl)pyrimidin,
2-amino-5-(4-brombenzyl)-4,6-dichlorpyrimidin,
2-amino-4,6-dichlor-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin,
2,5-diamino-4,6-dichlorpyrimidin,
2-amino-5-*sec*-butyl-4,6-dijodpyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4,6-dijodpyrimidin,
2-amino-5-*sec*-butyl-4,6-dibrompyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4,6-dibrompyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-fenyl-6-chlorpyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(pyridin-3-yl)pyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-chloro-6-(pyridin-4-yl)pyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(4-chlorfenyl)pyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(4-nitrofenyl)pyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-(4-fluorfenyl)-6-chlorpyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-(perfluorfenyl)-6-chlorpyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-(furan-2-yl)-6-chlorpyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-(furan-3-yl)-6-chlorpyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(thiofen-3-yl)pyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(thiofen-2-yl)pyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(1*H*-pyrrol-2-yl)pyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)pyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(1*H*-imidazol-4-yl)pyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-chlor-6-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrimidin,
2-amino-4-(benzofuran-2-yl)-5-butyl-6-chlorpyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-fenyl-6-chlorpyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-chlor-6-(pyridin-3-yl)pyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-chloro-6-(pyridin-4-yl)pyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-chlor-6-(4-chlorfenyl)pyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-chlor-6-(4-nitrofenyl)pyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-6-chlorpyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-(perfluorfenyl)-6-chlorpyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-(furan-2-yl)-6-chlorpyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-(furan-3-yl)-6-chlorpyrimidin,

2-amino-5-benzyl-4-chlor-6-(thiofen-3-yl)pyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-chlor-6-(thiofen-2-yl)pyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-chlor-6-(1*H*-pyrrol-2-yl)pyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-chlor-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)pyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-chlor-6-(1*H*-imidazol-4-yl)pyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-chlor-6-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrimidin,
2-amino-4-(benzofuran-2-yl)-5-benzyl-6-chlorpyrimidin,
2-amino-5-butyl-4-chlor-6-jodpyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4-chlor-6-jodpyrimidin,
2-amino-5-butyl-4,6-difenylpyrimidin,
2-amino-5-butyl-4,6-di(pyridin-3-yl)pyrimidin,
2-amino-4,6-di(benzofuran-2-yl)-5-butylpyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4,6-difenylpyrimidin,
2-amino-5-benzyl-4,6-di(pyridin-3-yl)pyrimidin,
2-amino-4,6-di(benzofuran-2-yl)-5-benzylpyrimidin,
2-formylamino-4,6-dichlor-5-methylpyrimidin,
5-ethyl-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin,
2-formylamino-4,6-dichlor-5-propylpyrimidin,
5-butyl-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin,
2-formylamino-4,6-dichlor-5-pentylpyrimidin,
2-formylamino-5-hexyl-4,6-dichlorpyrimidin,
2-formylamino-4,6-dichlor-5-isopropylpyrimidin,
5-(*sec*-butyl)-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin,
5-(*tert*-butyl)-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin,
5-fenyl-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin,
2-formylamino-4,6-dichlor-5-(4-nitrofenyl)pyrimidin,
2-formylamino-4,6-dichlor-5-(4-chlorfenyl)pyrimidin,
5-(4-fluorfenyl)-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin,
5-allyl-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin,
2-formylamino-4,6-dichlor-5-(prop-2-ynyl)pyrimidin,
2-formylamino-4,6-dichlor-5-(2-chlorallyl)pyrimidin,
5-benzyl-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin,
2-formylamino-4,6-dichlor-5-(4-chlorbenzyl)pyrimidin,
5-(4-fluorbenzyl)-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin,



2-formylamino-4,6-dichlor-5-(4-methylbenzyl)pyrimidin,
 2-formylamino-4,6-dichlor-5-(4-methoxybenzyl)pyrimidin,
 2-formylamino-4,6-dichlor-5-(4-nitrobenzyl)pyrimidin,
 2-formylamino-4,6-dichlor-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin,
 5-(4-brombenzyl)-2-formylamino-4,6-dichlorpyrimidin,
 4,6-dichlor-5-methyl-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 5-ethyl-4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]-5-propylpyrimidin,
 5-butyl-4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]-5-pentylpyrimidin,
 5-hexyl-4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 4,6-dichlor-5-isopropyl-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 5-(*sec*-butyl)-4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 5-(*tert*-butyl)-4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 5-fenyl-4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]-5-(4-nitrofenyl)pyrimidin,
 4,6-dichlor-5-(4-chlorfenyl)-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 5-(4-fluorfenyl)-4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 5-allyl-4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]-5-(prop-2-ynyl)pyrimidin,
 4,6-dichlor-5-(2-chlorallyl)-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 5-benzyl-4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 4,6-dichlor-5-(4-chlorbenzyl)-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 5-(4-fluorbenzyl)-4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]-5-(4-methylbenzyl)pyrimidin,
 4,6-dichlor-5-(4-methoxybenzyl)-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]-5-(4-nitrobenzyl)pyrimidin,
 4,6-dichlor-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 5-(4-brombenzyl)-4,6-dichlor-2-[[[(dimethylamino)methylen]amino]pyrimidin,
 5-butyl-4,6-dichlorpyrimidin,
 5-butyl-4,6-dichlor-2-methylpyrimidin,
 5-butyl-4,6-dichlor-2-(dimethylamino)pyrimidin,
 5-butyl-4,6-dichlor-2-methoxy-pyrimidin,
 5-butyl-2-hydroxy-4,6-dichlorpyrimidin,

- 5-butyl-4,6-dichlor-2-(methylthio)pyrimidin,
- 5-benzyl-4,6-dichlorpyrimidin,
- 5-benzyl-4,6-dichlor-2-methylpyrimidin,
- 5-benzyl-4,6-dichlor-2-(dimethylamino)pyrimidin,
- 5-benzyl-4,6-dichlor-2-methoxypyrimidin,
- 5-benzyl-2-hydroxy-4,6-dichlorpyrimidin,
- 5-benzyl-4,6-dichlor-2-(methylthio)pyrimidin.

5. Způsob výroby pyrimidinových sloučenin obecného vzorce (I) podle nároku 1, které nesou 2-formylaminovou skupinu, vyznačující se tím, že se jejich příslušné 2-[(dimethyl-amino)-metylen]ové deriváty selektivně hydrolyzují v organickém rozpouštědle za přítomnosti vody, silikagelu a kyseliny octové při teplotě místnosti.

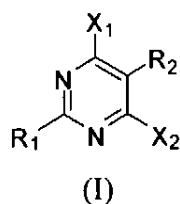
6. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje pyrimidinové sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 1, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, vyznačující se tím, že dále obsahuje farmaceutické nosiče, excipienty a diluenty.

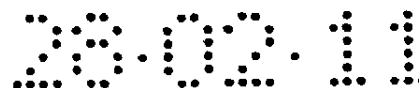
8. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 6 nebo 7 pro použití k léčbě onemocnění, která jsou vyvolána či je jejich závažnost umocňována nadprodukcí NO a/nebo prostaglandinu E2, zejména zánětlivá a nádorová onemocnění.

9. Použití pyrimidinových sloučenin obecného vzorce (I) podle nároku 1, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, pro přípravu léčiva pro použití k léčbě onemocnění, která jsou vyvolána či je jejich závažnost umocňována nadprodukcí NO a/nebo prostaglandinu E2, zejména zánětlivá a nádorová onemocnění.

10. Pyrimidinové sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 1



kde



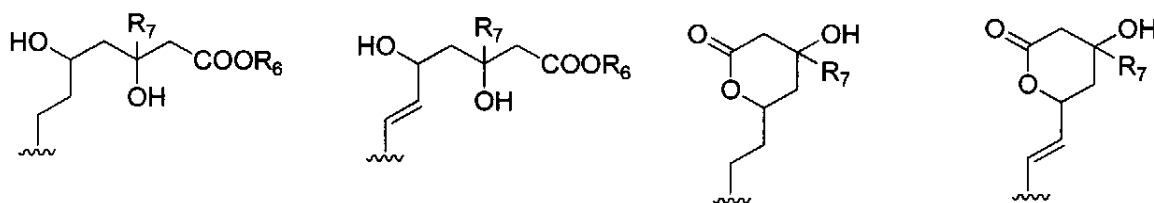
- a) pro $X_1 = X_2 = \text{Cl}$ a $R_1 = \text{NH}_2$ je R_2 zvolen ze skupiny, zahrnující:
propyl, pentyl, hexyl, isopropyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, 2-chlorallyl, 4-fluorbenzyl, 4-chlorbenzyl, 4-methylbenzyl;
- b) pro $X_1 = X_2 = \text{I}$ a $R_1 = \text{NH}_2$ je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- c) pro $X_1 = X_2 = \text{Br}$ a $R_1 = \text{NH}_2$ je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- d) pro $X_1 = \text{Cl}$, $X_2 = \text{I}$ a $R_1 = \text{NH}_2$ je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- e) pro $X_1 = \text{Cl}$, $X_2 = \text{Br}$ a $R_1 = \text{NH}_2$ je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- f) pro $X_1 = \text{Br}$, $X_2 = \text{I}$ a $R_1 = \text{NH}_2$ je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- g) pro $X_1 = \text{Br}$, $X_2 = \text{aryl}$ či heteroaryl a $R_1 = \text{NH}_2$ je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- h) pro $X_1 = \text{I}$, $X_2 = \text{aryl}$ či heteroaryl a $R_1 = \text{NH}_2$ je $R_2 = \text{alkyl}$, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- i) pro $R_1 = \text{formylamino}$, $X_1 = \text{Cl}$, Br , I , aryl či heteroaryl a $X_2 = \text{Cl}$, Br , I , aryl či heteroaryl je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- j) pro $R_1 = \text{alkylkarbonylamino}$, arylkarbonylamino, heteroarylkarbonylamino, $X_1 = \text{Br}$, I , aryl či heteroaryl, $X_2 = \text{Br}$, I , aryl či heteroaryl je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;
- k) Pro $R_1 = N,N$ -dialkylaminomethylenamino, $X_1 = \text{Cl}$, Br , I , aryl či heteroaryl, $X_2 = \text{Cl}$, Br , I , aryl či heteroaryl je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;

- l) pro $R_1 = N,N$ -dialkylamino-1-alkylmethylenamino, N,N -dialkylamino-1-arylmethylenamino, N,N -dialkylamino-1-heteroarylmethylenamino, $X_1 = \text{Cl, Br, I}$, aryl či heteroaryl, $X_2 = \text{Cl, Br, I}$, aryl či heteroaryl je R_2 alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heteroaryl;

kde jednotlivé substituenty mají významy uvedené v nároku 1,

X_1 či X_2 je aryl či heteroaryl, jak je popsáno výše, kromě libovolně nesubstituovaného či substituovaného indolu, který je polohou 3 indolového kruhu přímo připojen k pyrimidinovému kruhu;

R_2 je substituent, jak je popsáno výše, s výjimkou libovolně substituovaného fenylu připojeného přímo k pyrimidinovému kruhu, dále s výjimkou skupin $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ a $-\text{NR}_a\text{C}(\text{S})\text{R}_b$, kde R_a a R_b jsou libovolné substituenty a s výjimkou skupiny $-\text{CN}$ i následujících skupin:



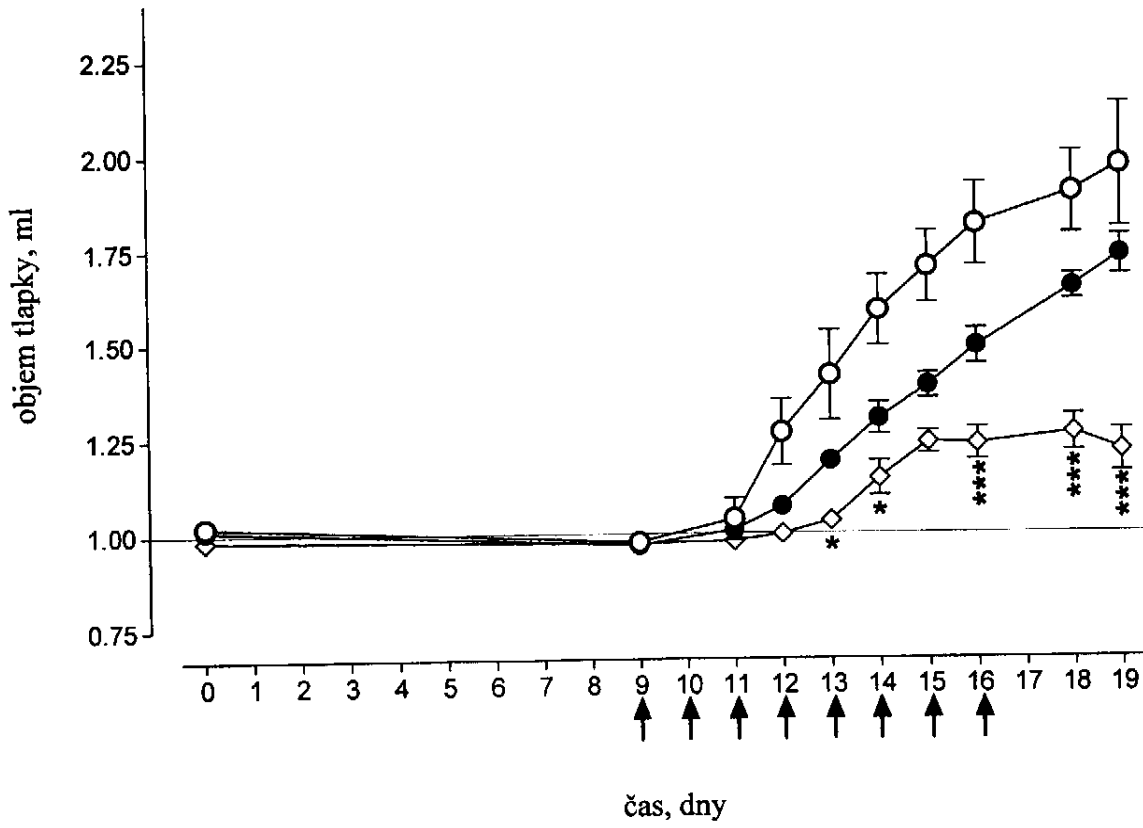
kde

R_6 a R_7 je libovolný substituent;

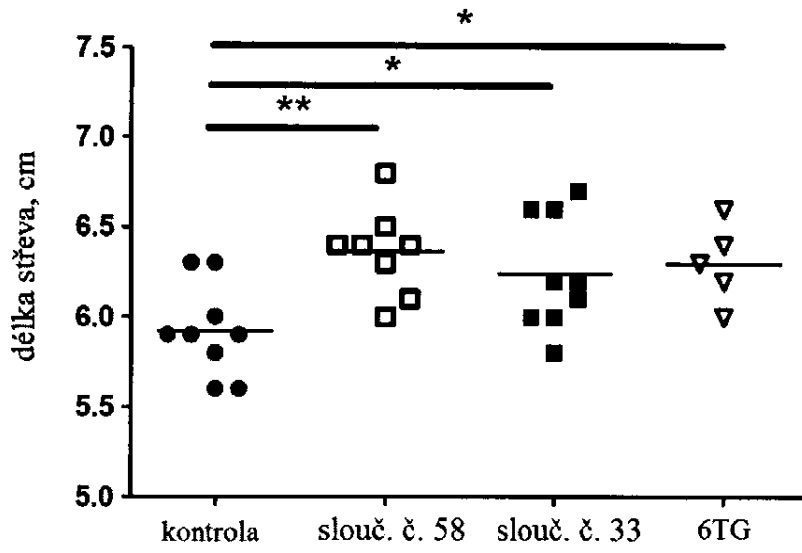
R_1 je substituent, jak je popsán výše, s výjimkou struktury $-\text{Q-T-C-R}_5$, kde R_5 je pouze halogen či $-\text{OSO}_2\text{R}$; Q je libovolný linker; T je pouze $-\text{CO-}$, $-\text{CS-}$, $-\text{SO}_2-$ a C je libovolně substituovaný uhlík a dále s výjimkou libovolně substituované fenyaminokarbonylamino skupiny;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

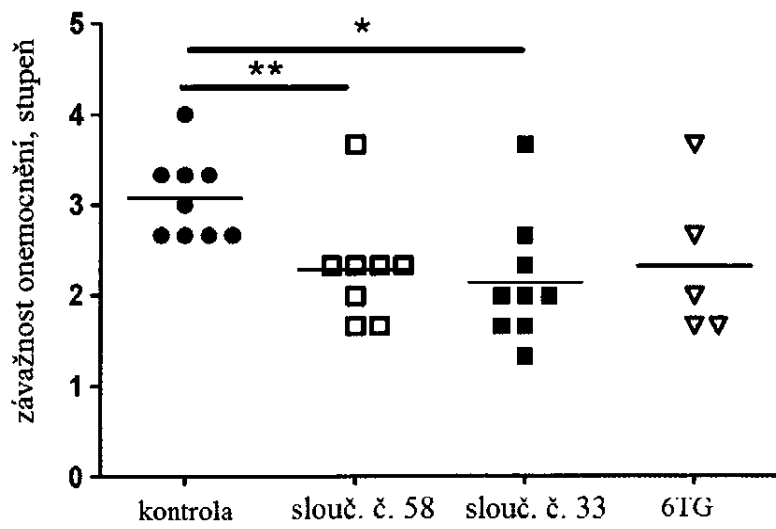
Obr. 1



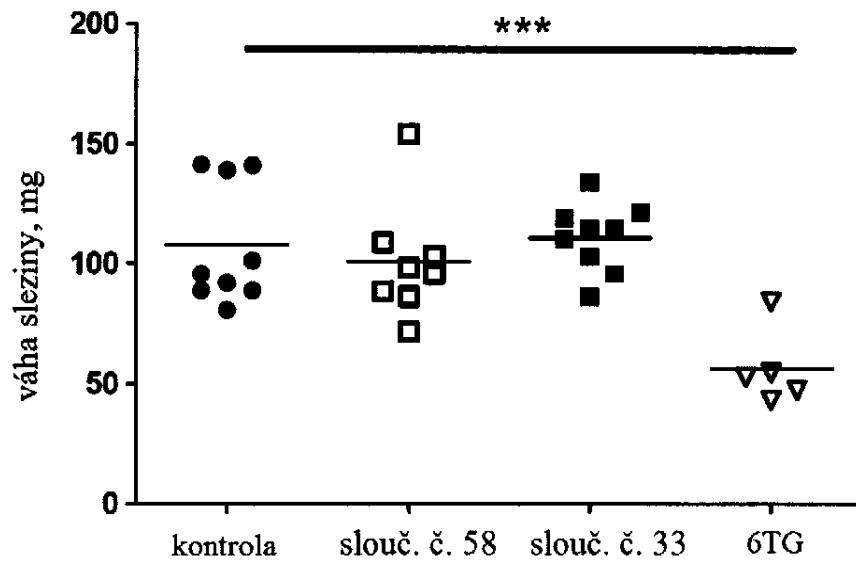
Obr. 2A



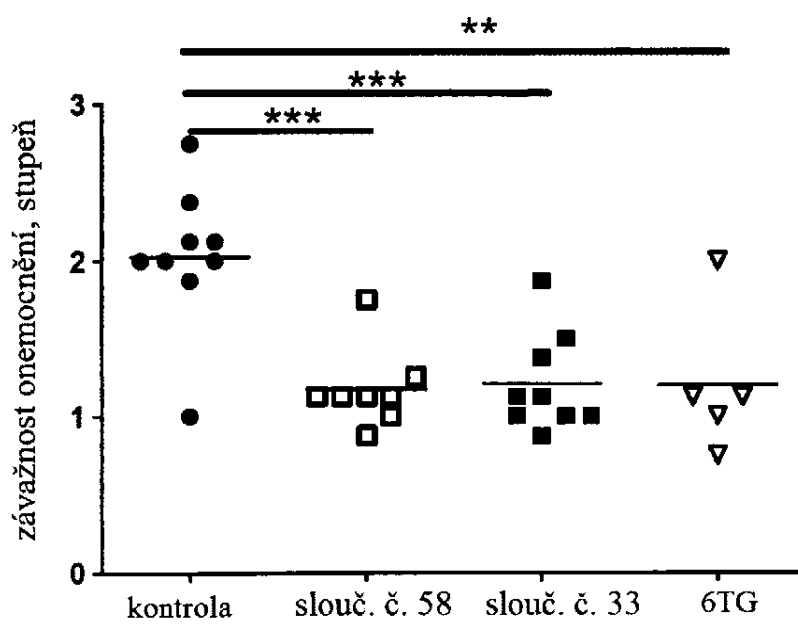
Obr. 2B



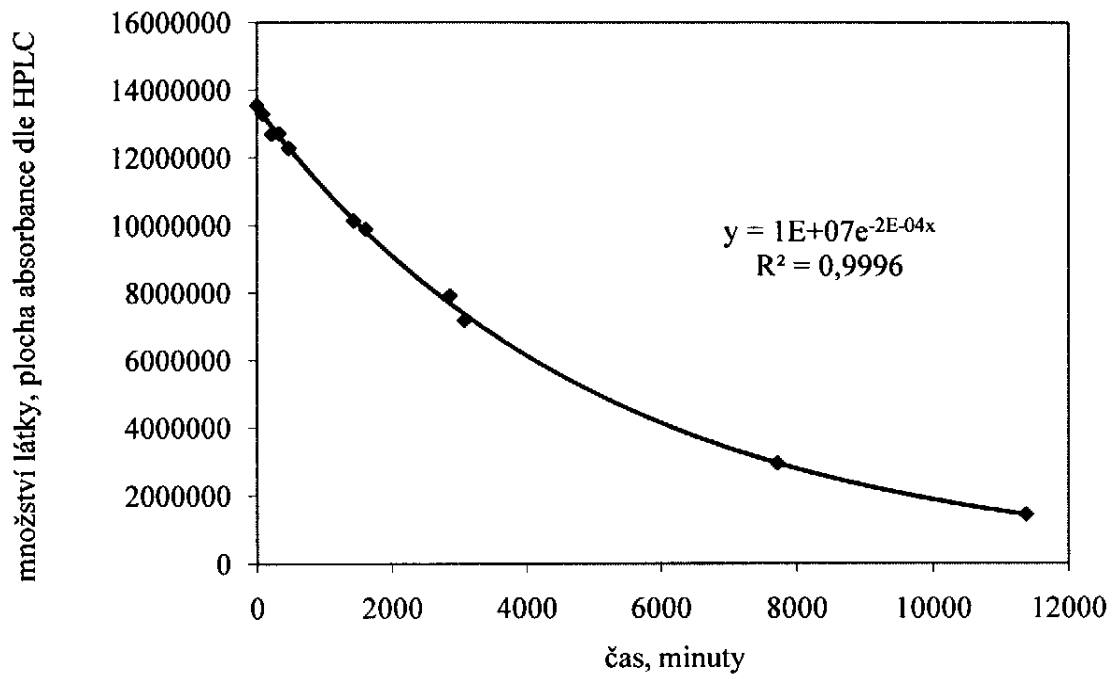
Obr. 2C



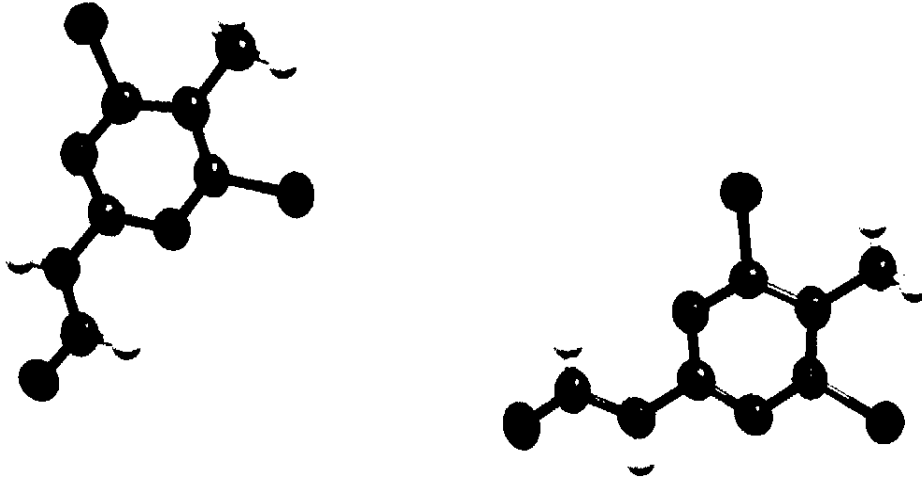
Obr. 2D



Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5

