

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.08.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.08.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9919778**
(33) Země priority: **GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.06.2002**
(Věstník č. 6/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/GB00/03139**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/14375**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 617

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/04

A 61 K 31/437

A 61 P 35/00

//(C 07 D 471/04, C 07 D 235:00, C 07 D 221:00, C 07 D 231:00)

(71) Přihlašovatel:
ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;

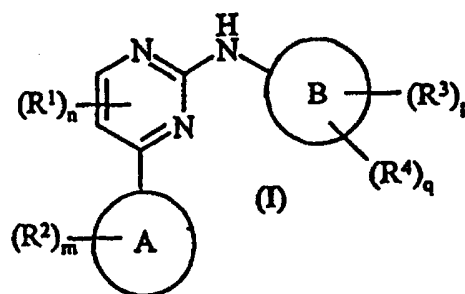
(72) Původce:
Thomas Andrew Peter, Macclesfield, GB;
Breault Gloria Anne, Macclesfield, GB;
Beattie John Franklin, Macclesfield, GB;
Jewsbury Phillip John, Macclesfield, GB;

(74) Zástupce:
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Deriváty imidazo[1,2-a]pyridinu a pyrazolo[2,3-a]pyridinu, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

(57) Anotace:

Deriváty obecného vzorce I, kde kruh A je imidazol 1,2-pyrid-3-yl nebo pyrazolo 2,3-pyrid-3-yl; R² má specifický význam; m je 0 až 5; kde významy R² mohou být stejné nebo různé; R¹ má specifický význam; n je 0 až 2, kde významy R¹ mohou být stejné nebo různé; kruh B je fenyl nebo fenyl kondenzovaný k C₅₋₇cykloalkylovému kruhu; R³ má specifický význam; p je 0 až 4; kde významy R³ mohou být stejné nebo různé; R⁴ má specifický význam; q je 0 až 2; kde významy R⁴ mohou být stejné nebo různé; a kde p+q ≤ 5; nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo in vivo hydrolyzovatelné estery. Použití derivátů obecného vzorce I při inhibici kináz buněčného cyklu CDK2, CDK4 a CDK5.



19.02.02

2002-612

Deriváty imidazo[1,2-a]pyridinu a pyrazolo[2,3-a]pyridinu, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká derivátů pyrimidinu nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo jejich *in vivo* hydrolyzovatelných esterů, které inhibují buněčný cyklus a proto jsou vhodné z důvodu své aktivity proti proliferaci buněk (a proti rakovině) a jsou tedy využitelné při léčení lidí nebo zvířat. Vynález se také týká způsobu přípravy uvedených derivátů pyrimidinu, farmaceutických kompozic, které je obsahují a jejich použití při přípravě léčiv proti proliferaci buněk u teplokrevných živých organismů, jako je člověk.

Dosavadní stav techniky

Skupina intracelulárních proteinů zvaných cykliny hraje klíčovou roli v buněčném cyklu. Syntéza a rozklad cyklinů jsou přesně řízeny tak, že úroveň jejich exprese během buněčného cyklu kolísá. Cykliny se váží na cyklinově závislé serin/threoninové kinasy (CDK) a toto spojení je klíčové pro aktivitu CDK (jako je CDK1, CDK2, CDK4 a/nebo CDK6) v buňce. Přestože není přesně známo, jak každý z těchto faktorů reguluje aktivitu CDK, definuje rovnováha mezi těmito dvěma látkami to, zda buněčný cyklus bude či nebude pokračovat.

Současný výzkum onkogenů a genů potlačujících nádory ukazuje regulaci vstupu do buněčného cyklu jako klíčový řídicí moment mitogeneze nádorů. Navíc se zdá, že CDK směřuje řadu onkogenních signálních kaskád. Deregulace CDK aktivity pomocí cyklinů a/nebo odstranění endogenních inhibitorů se jeví jako důležitá

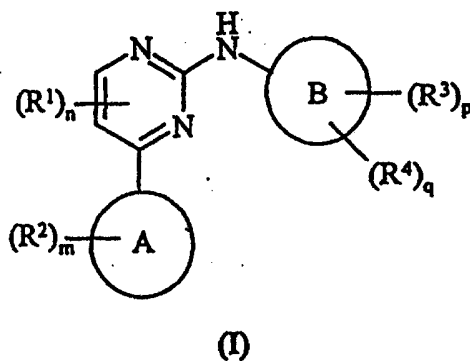
osa mezi mitogenními signálními kaskádami a proliferací nádorových buněk.

Proto se ukazuje, že inhibitor kinas buněčného cyklu, zejména inhibitory CDK2, CDK4 a/nebo CDK6 (které pracují v S-fázi, respektive v G1-S fázi) by mohl působit jako selektivní inhibitor proliferace buněk, jako je růst nádorových buněk savců.

Předkládaný vynález je založen na objevu, že některé pyrimidinové sloučeniny překvapivě inhibují účinky kinas buněčného cyklu a vykazují selektivitu pro CDK2, CDK4 a CDK6, a tak působí proti proliferaci buněk. Tyto vlastnosti jsou příslibem využitelnosti při léčení stavů chorob spojených s poruchami buněčných cyklů a proliferace buněk, jako je rakovina (nádory a leukemie), fibroproliferativní a diferenciační poruchy, psoriasis, revmatoidní artritida, Kaposiho sarkom, hemangiom, akutní a chronické nefropatie, aterom, aterosklerosa, arteriální restenosa, autoimunní poruchy, akutní a chronické záněty, choroby kostí a oční choroby s proliferací cév sítnice.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález tedy poskytuje sloučeniny obecného vzorce I:



kde:

kruh A je imidazo[1,2a]pyrid-3-ylová skupina nebo pyrazolo-[2,3a]pyrid-3-ylová skupina;

R^2 je vázána ke kruhovému atomu uhlíku a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, sulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupina alkylS(O)_a , kde a je 0 až 2, obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, fenylothioskupina nebo heterocyklylthioskupina; kde jakákoli alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo heterocyklická skupina mohou být popřípadě substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami G; a kde pokud heterocyklická skupina obsahuje skupinu -NH-, může být její atom dusíku popřípadě substituovaný skupinou vybranou ze skupin Q;

m je 0 až 5; kde významy R^2 mohou být stejné nebo různé;

R^1 je atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, sulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, skupina alkylS(O)_a, kde je 0 až 2, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku; kde jakákoli alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami J;

n je 0 až 2, kde významy R^1 mohou být stejné nebo různé;

kruh B je fenylová skupina nebo fenylová skupina kondenzovaná k cykloalkylovému kruhu obsahujícímu 5 až 7 atomů uhlíku;

R^3 je atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, sulfamoylová skupina, alkenylová skupina,

na obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku;

p je 0 až 4; kde významy R^3 mohou být stejné nebo různé;

R^4 je skupina A-E-; kde

A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, heterocyklylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylcykloalkylová skupina obsahující v první cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a ve druhé cykloalkylové části 1 až 6 atomů uhlíku; kdy alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, heterocyklylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylcykloalkylová skupina obsahující v první cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a ve druhé cykloalkylové části 1 až 6 atomů uhlíku může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami D; a kde pokud jmenovaná heterocyklická skupina obsahuje skupinu -NH-, její atom dusíku může být popřípadě substituovaný skupinou vybranou z R;

E je přímá vazba nebo skupina -O-, skupina -C(O)-, skupina -OC(O)-, skupina -C(O)O-, skupina -N(R^a)C(O)-, skupina -C(O)-N(R^a)-, skupina -N(R^a)-, skupina -S(O)₂-, skupina -SO₂N(R^a)- nebo skupina -N(R^a)SO₂-; kde R^a je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami D a r je 0 až 2;

D je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, sulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylS(O)_a obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, benzyl-oxykarbonylaminoskupina, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku; kde jakákoliv alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo fenylová skupina může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami K;

q je 0 až 2; kde významy R⁴ mohou být stejné nebo různé; a kde $p + q \leq 5$;

G, J a K jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, trifluormethoxyskupina, trifluormethylová skupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, sulfamoylová skupina, methylová skupina, ethylová skupina, methoxyskupina, ethoxyskupina, acetylová skupina, acetoxyskupina, methylaminoskupina, ethylaminoskupina, dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina, N-methyl-N-ethylaminoskupina, acetylaminoskupina, N-methylkarbamoylová skupina, N-ethylkarbamoylová skupina, N,N-dimethylkarbamoylová skupina, N,N-diethylkarbamoylová skupina, N-methyl-N-ethylkarbamoylová skupina, methylthioskupina, ethylthioskupina, methylsulfinylová skupina, ethylsulfinylová skupina, mesylová skupina, ethylsulfonylová skupina, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, N-methylsulfamoylová skupina, N-ethylsulfamoylová skupina, N,N-dimethylsulfamoylová skupina, N,N-diethylsulfamoylová skupina nebo N-methyl-N-ethylsulfamoylová skupina; a

Q a R jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, karbamoylová skupina, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, benzyllová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, benzoylová skupina a fenylsulfonylová skupina; nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelné estery.

Aby nedošlo k pochybnostem, výraz „kde jakákoli alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku je popřípadě substituovaná“ a další podobné výrazy také zahrnují možnost případné substituce na jiných skupinách, které obsahují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, například na alkoxy skupině obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; alkanoylové skupině obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoyloxyskupině obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)aminoskupině obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupině obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupině obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)karbamoylové skupině obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylové skupině obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupině alkyl-S(O)_a obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylové skupině obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupině obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)sulfamoylové skupině obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo a N,N-(alkyl)₂sulfamoylové skupině obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku.

V tomto popise znamená termín „alkylová skupina“ jak přímé, tak rozvětvené alkylové skupiny, ale odkaz na konkrétní alkylové skupiny, jako je „propylová skupina“, je specifický pouze pro verzi s přímým řetězcem. Například „alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku“ zahrnuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu a t-butylovou skupinu. Avšak odkazy na jednotlivé skupiny, jako je „propylová skupina“, jsou specifické pouze pro verzi s přímým řetězcem a odkazy na jednotlivé rozvětvené alkylové skupiny, jako je například „isopropylová skupina“, jsou specifické pouze pro

verze s rozvětveným řetězcem. Podobná pravidla platí i pro ostatní skupiny, například „fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku“ zahrnuje fenylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, 1-fenylethylovou skupinu a 2-fenylethylovou skupinu.

Termín „atom halogenu“ zahrnuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu.

Pokud jsou případné substituenty vybrány z „jedné nebo více“ skupin, rozumí se, že tato definice zahrnuje všechny substituenty vybrané z jedné ze specifikovaných skupin nebo substituenty vybrané z dvou nebo více specifikovaných skupin.

„Heterocyklická skupina“ je nasycená, částečně nasycená nebo nenasyčená, mono nebo bicyklická kruhová skupina obsahující 4 až 12 atomů, ze kterých je nejméně jeden atom vybrán z atomu dusíku, atomu síry nebo atomu kyslíku, který může být (pokud není uvedeno jinak) vázaný k atomu uhlíku nebo dusíku, kde skupina $-CH_2-$ může být popřípadě nahrazena skupinou $-C(O)-$, kruhový atom dusíku může popřípadě nést alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a tvořit kvarterní sloučeninu nebo kruhový atom dusíku a/nebo síry může být popřípadě oxidován za vzniku N-oxidu nebo S-oxidu. Příklady a vhodné významy termínu „heterocyklická skupina“ jsou morfolinoskupina, piperidylová skupina, pyridylová skupina, pyranylová skupina, pyrrolylová skupina, isothiazolylová skupina, indolylová skupina, chinolylová skupina, thienylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, thiadiazolylová skupina, piperazinylová skupina, thiazolidinylová skupina, pyrrolidinylová skupina, thiomorfolinoskupina, pyrrolinylová skupina, homopiperazinylová skupina, 3,5-dioxapiperidinylová skupina, tetrahydropyranylová skupina,

imidazolylová skupina, pyrimidylová skupina, pyrazinylová skupina, pyridazinylová skupina, isoxazolylová skupina, N-methylpyrrolylová skupina, 4-pyridonová skupina, 1-isochinolonová skupina, 2-pyrrolidonová skupina, 4-thiazolidonová skupina, pyridin-N-oxidová skupina a chinolin-N-oxidová skupina. S výhodou je „heterocyklylová skupina“ nasycená, částečně nasycená nebo nenasyčená, mono nebo bicyklická kruhová skupina obsahující 5 nebo 6 atomů, ze kterých je nejméně jeden vybrán z atomu dusíku, atomu síry nebo atomu kyslíku, která může být, pokud není uvedeno jinak, vázána přes atom uhlíku nebo atom dusíku, kde skupina $-CH_2-$ může být popřípadě nahrazena skupinou $-C(O)-$, kruhový atom dusíku může popřípadě nést alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a tvořit kvarterní sloučeninu nebo může být kruhový atom dusíku a/nebo síry popřípadě oxidován za vzniku N-oxidu nebo S-oxidů.

Vhodnými významy pro fenylovou skupinu kondenzovanou k cykloalkylovému kruhu obsahujícímu 5 až 7 atomů uhlíku je indanylová skupina nebo tetralinylová skupina.

Příkladem „alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku“ je acetoxyskupina. Příkladem „alkoxykarbonylové skupiny obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku“ je alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, n- a t-butoxykarbonylová skupina. Příklady „alkoxyskupin obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou alkoxyskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, methoxyskupina, ethoxyskupina a propoxyskupina. Příklady „alkanoylaminoskupin obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, formamidoskupina, acetamidoskupina a propionylaminoskupina. Příklady skupin „alkylS(O)_a obsahujících 1 až 6 atomů uh-

líku, kde a je 0 až 2" jsou alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina alkylS(O)_a obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, methylthioskupina, ethylthioskupina, methylsulfinylová skupina, ethylsulfinylová skupina, mesylová skupina a ethylsulfonylová skupina. Příklady „alkanoylových skupin obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou alkanoylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, propionylová skupina a acetylová skupina. Příklady „N-alkylaminoskupin obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, methylaminoskupina a ethylaminoskupina. Příklady „N,N-(alkyl)₂-aminoskupin obsahujících v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, di-N-methylaminoskupina, di-(N-ethyl)aminoskupina a N-ethyl-N-methylaminoskupina. Příklady „alkenylových skupin obsahujících 2 až 6 atomů uhlíku“ jsou alkenylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, vinylová skupina, allylová skupina a 1-propenylová skupina. Příklady „alkynylových skupin obsahujících 2 až 6 atomů uhlíku“ jsou alkynylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, ethynylová skupina, 1-propynylová skupina a 2-propynylová skupina. Příklady „N-(alkyl)sulfamoylových skupin obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(methyl)sulfamoylová skupina a N-(ethyl)sulfamoylová skupina. Příklady „N,N-(alkyl)₂sulfamoylových skupin obsahujících v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(dimethyl)sulfamoylová skupina a N-(methyl)-N-(ethyl)sulfamoylová skupina. Příklady „N-(alkyl)karbamoylových skupin obsahujících v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující

v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, methylaminokarbonylová skupina a ethylaminokarbonylová skupina. Příklady „N,N-(alkyl)₂karbamoylových skupin obsahujících v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, dimethylaminokarbonylová skupina a methylethylaminokarbonylová skupina. Příklady „cykloalkylových skupin obsahujících 5 až 7 atomů uhlíku“ jsou cyklopropylová skupina a cyklohexylová skupina. Příklady „heterocyklylalkylových skupin obsahujících v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou pyridylmethylová skupina, 3-morfolinopropylová skupina a 2-pyrimid-2-ylethylová skupina. Příklady „heterocyklylthioskupin“ jsou thienylthioskupina a pyridylthioskupina. Příklady „cykloalkylových skupin obsahujících 3 až 8 atomů uhlíku“ jsou cyklopropylová skupina a cyklohexylová skupina. Příklady „cykloalkylcykloalkylových skupin obsahujících v první cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a ve druhé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou cyklopropylmethylová skupina a 2-cyklohexylpropylová skupina. Příklady „alkoxykarbonylaminoskupin obsahujících v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou methoxykarbonylaminoskupina a t-butoxykarbonylaminoskupina.

Vhodnou farmaceuticky přijatelnou solí je například kyselá adiční sůl sloučeniny podle předkládaného vynálezu, která je dostatečně bazická, například kyselá adiční sůl s například anorganickou nebo organickou kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou trifluoroctovou, kyselinou citronovou nebo kyselinou maleinovou. Dále vhodnou farmaceu-

tický přijatelnou solí sloučeniny podle předkládaného vynálezu, která je dostatečně kyselá, je sůl alkalického kovu, například sodná nebo draselná sůl, sůl kovu alkalických zemin, například vápenatá nebo hořečnatá sůl, amoniová sůl nebo soli s organickými bázemi, které poskytují fyziologicky přijatelný kation, například sůl s methylaminem, dimethylaminem, trimethylaminem, piperidinem, morfolinem nebo tris-(2-hydroxyethyl)aminem.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou podávat ve formě předléčiva, které se rozpadá v těle člověka nebo živočicha za vzniku sloučeniny vzorce I. Příklady předléčiv jsou *in vivo* hydrolyzovatelné estery sloučeniny obecného vzorce I.

In vivo hydrolyzovatelný ester sloučeniny obecného vzorce I obsahující karboxylovou nebo hydroxylovou skupinu, je například farmaceuticky přijatelný ester, který se hydrolyzuje v těle člověka nebo živočicha za vzniku mateřské kyseliny nebo alkoholu. Vhodnými farmaceuticky přijatelnými estery pro karboxylovou skupinu jsou alkoxymethylestery obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, například methoxymethylester, alkanoyloxymethylestery obsahující v alkanoylové části 1 až 6 atomů uhlíku, například pivaloyloxymethylester, ftalidylester, cykloalkoxykarbonyloxyalkylestery obsahující v cykloalkoxylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, například 1-cyklohexylkarbonyloxyethylester, 1,3-dioxolen-2-onylmethylestery, například 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethylester; a alkoxykarbonyloxyethylestery obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, například 1-methoxykarbonyloxyethylester a mohou vznikat na kterékoli karboxylové skupině sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

In vivo hydrolyzovatelný ester sloučeniny obecného vzorce I obsahující hydroxylovou skupinu zahrnuje anorganické estery, jako je ester fosfátu a α -acyloxyalkylethery a podobné sloučeniny, které se prostřednictvím *in vivo* hydrolýzy esteru rozpadají za získání mateřské hydroxylové sloučeniny. Mezi příklady α -acyloxyalkyletherů patří acetoxymethoxyether a 2,2-dimethylpropionyloxy-methoxyether. Výběr skupin *in vivo* hydrolyzovatelných esterů pro hydroxylovou skupinu zahrnuje alkanoylovou skupinu, benzoylovou skupinu, fenylacetylovou skupinu a substituovanou benzoylovou skupinu a fenylacetylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu (za získání alkylkarbonátesterů), dialkylkarbamoylovou skupinu a N-(dialkylaminoethyl)-N-alkylkarbamoylovou skupinu (za získání karbamátů), dialkylaminoacetylovou skupinu a karboxyacetylovou skupinu. Mezi příklady substituentů benzoylové skupiny patří morfolinoskupina a piperazinoskupina vázaná z kruhového atomu dusíku prostřednictvím methylenové skupiny k poloze 3- nebo 4- benzoylového kruhu.

Některé sloučeniny vzorce I mohou obsahovat chirální centra a/nebo geometrická izomerní centra (E- a Z- izomery) a rozumí se, že vynález zahrnuje všechny takové optické izomery, diastereoizomery a geometrické izomery, které mají CDK inhibiční aktivitu.

Předkládaný vynález se týká jakýchkoli a všech tautomerních forem sloučenin obecného vzorce I, které mají CDK inhibiční aktivitu.

Rozumí se také, že určité sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat v solvatovaných a také nesolvatovaných formách, jako jsou například hydratované formy. Rozumí se, že předkládaný vynález zahrnuje všechny takové solvatované formy, které mají CDK inhibiční aktivitu.

V dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I (které jsou zobrazeny výše), kde:

kruh A je imidazo[1,2a]pyrid-3-ylová skupina nebo pyrazolo-[2,3a]pyrid-3-ylová skupina;

R^2 je vázána k atomu uhlíku a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, sulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupina alkylS(O)_a, kde a je 0 až 2 obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku;

m je 0 až 5; kde významy R^2 mohou být stejné nebo různé;

R^1 je atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, mer-

kaptoskupina, sulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)-karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, skupina alkylS(O)_a, kde a je 0 až 2 obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo N,N-(alkyl)₂-sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku;

n je 0 až 2, kde významy R¹ mohou být stejné nebo různé;

kruh B je fenylová skupina nebo fenylová skupina kondenzovaná k cykloalkylovému kruhu obsahujícímu 5 až 7 atomů uhlíku;

R³ je atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, sulfamoylová skupina, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku;

p je 0 až 4; kde významy R³ mohou být stejné nebo různé;

R⁴ je skupina A-E-; kde

A je popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami D a je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, he-

terocyklylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo heterocyklylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku;

E je přímá vazba nebo skupina $-O-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-O-C(O)-$, skupina $-C(O)O-$, skupina $-N(R^a)C(O)-$, skupina $-C(O)N(R^a)-$, skupina $-N(R^a)-$, skupina $-S(O)_r-$, skupina $-SO_2N(R^a)-$ nebo skupina $-N(R^a)SO_2-$; kde R^a je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami D a r je 0 až 2;

D je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, sulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupina $alkylS(O)_a$, kde a je 0 až 2 obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku; a

q je 0 až 2; kde významy R^4 mohou být stejné nebo různé; a kde $p + q \leq 5$; nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelné estery.

Výhodné významy skupin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n , m , p , q , kruhu A a kruhu B jsou uvedeny dále. Tyto významy se mohou, pokud je to vhodné, použít v jakýchkoli definicích, nárocích nebo provedeníh definovaných výše nebo níže.

V jednom aspektu podle předkládaného vynálezu je kruh A s výhodou imidazo[1,2a]pyrid-3-ylová skupina.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu je s výhodou kruh A pyrazolo[2,3a]pyrid-3-ylová skupina.

R^2 ke s výhodou vázána ke kruhovému atomu uhlíku a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, sulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)-karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, skupina alkylS(O)_a, kde a je 0 až 2 obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové 1 až 3 atomy uhlíku.

Výhodněji je R^2 vázána ke kruhovému atomu uhlíku a je to alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku.

Zvláště výhodně je R^2 vázána ke kruhovému atomu uhlíku a je to methylová skupina.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu je s výhodou R^2 vázána ke kruhovému atomu uhlíku a je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, sulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, skupina alkylS(O)_a, kde a je 0 až 2 obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂sulfamoyl v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, fenylthioskupina nebo heterocyklylthioskupina; kde jakákoli alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo heterocyklická skupina může být popřípadě

substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami G; a kde pokud jmenovaná heterocyklická skupina obsahuje skupinu -NH-, její atom dusíku může být popřípadě substituovaný skupinou vybranou z Q.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu je výhodněji R^2 vázána ke kruhovému atomu uhlíku a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, kyanoskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina $alkylS(O)_a$, kde a je 0 obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, fenylthioskupina nebo heterocyklylthioskupina; kde jakákoli alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo heterocyklická skupina může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami G; kde G je vybrána z hydroxylové skupiny a dimethylaminoskupiny.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu je zejména R^2 vázána ke kruhovému atomu uhlíku je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom bromu, kyanoskupina, methylová skupina, methoxyskupina, ethylthioskupina, 2-hydroxyethylthioskupina, 2-dimethylaminoethylthioskupina, fenylová skupina, fenylthioskupina nebo thien-2-ylthioskupina.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu je zvláště R^2 vázána ke kruhovému atomu uhlíku je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom bromu, kyanoskupina, methylová skupina, methoxyskupina, ethylthioskupina, 2-hydroxyethylthioskupina nebo 2-dimethylaminoethylthioskupina.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu je R^2 zvláště výhodně vázána ke kruhovému atomu uhlíku a je to 2-hydroxyethylthioskupina.

V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu je s výhodou R^2 vázána ke kruhovému atomu uhlíku a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupina, methylová skupina, methoxyskupina, ethylthioskupina, 2-hydroxyethylthioskupina nebo 2-dimethylaminoethylthioskupina.

S výhodou je m 0 až 2; kde hodnoty R^2 mohou být stejné nebo různé.

V jednom aspektu podle předkládaného vynálezu je m s výhodou 0.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu je m s výhodou 1.

V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu je m s výhodou 2; kde hodnoty R^2 mohou být stejné nebo různé.

V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu je s výhodou R^2 vázána ke kruhovému atomu uhlíku a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom fluoru, chloru, bromu, kyanoskupina, methylová skupina, methoxyskupina, ethylthioskupina, 2-hydroxyethylthioskupina nebo 2-dimethylaminoethylthioskupina a m je 0 až 2; kde významy R^2 mohou být stejné nebo různé.

S výhodou je R^2 vázána ke kruhovému atomu uhlíku a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom bromu, kyanoskupina, methylová skupina, methoxyskupina, ethylthioskupina, 2-hydroxyethylthioskupina nebo 2-dimethylaminoethylthioskupina a m je 0 až 2; kde významy R^2 mohou být stejné nebo různé.

S výhodou kruh A a skupina $(R^2)_m$ společně tvoří imidazo[1,2a]-pyrid-3-ylovou skupinu, pyrazolo[2,3a]pyrid-3-ylovou skupinu, 2-methylimidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu, 2-methylpyrazolo[2,3a]pyrid-3-ylovou skupinu nebo 2,5-dimethylimidazo[1,2a]-pyrid-3-ylovou skupinu.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu s výhodou kruh A a skupina $(R^2)_m$ společně tvoří imidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu, pyrazolo[2,3a]pyrid-3-ylovou skupinu, 2-methylimidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu, 2-methylpyrazolo[2,3a]pyrid-3-ylovou skupinu, 2,5-dimethylimidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu, 6-fenylimidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu, 2-methyl-6-methoxyimidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu, 5-bromimidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu, 5-fenylthioimidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu, 5-ethylthioimidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu, 5-(2-hydroxyethylthio)imidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu, 5-thien-2-ylthioimidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu, 5-kyanoimidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu nebo 5-(2-dimethylaminoethylthio)imidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu výhodněji kruh A a skupina $(R^2)_m$ společně tvoří imidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu nebo 5-(2-hydroxyethylthio)imidazo[1,2a]pyrid-3-ylovou skupinu.

S výhodou n je 0 nebo 1 a pokud n je 1, je s výhodou R^1 vázána v poloze 5 pyrimidinového kruhu.

Výhodněji je n 0.

S výhodou je R^1 atom halogenu nebo skupina alkylS(O)_a , kde a je 0 obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, kde alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami J ; kde J je hydroxylová skupina.

R^1 je s výhodou atom bromu nebo 2-hydroxyethylthioskupina.

R^1 je výhodněji atom bromu nebo 2-hydroxyethylthioskupina a n je 0 až 1.

Kruh B je s výhodou fenylová skupina nebo indanylová skupina.

Kruh B je výhodněji fenylová skupina nebo indan-5-yllová skupina.

Kruh B je zvláště výhodně fenylová skupina.

R^3 je s výhodou atom halogenu nebo sulfamoylová skupina.

Výhodněji je R^3 atom fluoru, chloru, bromu nebo sulfamoylová skupina.

R^3 je zejména atom chloru nebo sulfamoylová skupina.

Výhodněji je R^3 sulfamoylová skupina.

S výhodou je p 0 až 2; kde významy R^3 mohou být stejné nebo různé.

V jednom aspektu podle předkládaného vynálezu je s výhodou p 0.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu je s výhodou p 1.

V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu je s výhodou p 2; kde významy R^3 mohou být stejné nebo různé.

R^3 je s výhodou atom fluoru, chloru, bromu nebo sulfamoylová skupina; a p je 1.

V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu, kde kruh B je fenylová skupina a p je 1, s výhodou R^3 je vázána v poloze meta je skupině $-NH-$ ve vzorci I.

R^a je s výhodou atom vodíku.

E je s výhodou skupina $-NHSO_2-$.

R^4 je s výhodou skupina A-E-; kde

A je popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami D a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina nebo fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

E je přímá vazba nebo skupina -O-, skupina -C(O)-, skupina -N(R^a)C(O)-, skupina -S(O)_r- nebo skupina -N(R^a)SO₂-; kde R^a je atom vodíku, methylová skupina nebo ethylová skupina a r je 0 až 2; D je oxoskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, sulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 2 až 3 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 2 až 3 atomy uhlíku, skupina alkylS(O)_a, kde a je 0 až 2 obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku.

Výhodněji je R^4 skupina A-E-; kde A je popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami D a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina nebo fenyl-

alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

E je přímá vazba nebo skupina $-O-$, skupina $-C(O)-$ nebo skupina $-S(O)_2-$; kde r je 0 až 2;

D je hydroxylová skupina nebo N,N -(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové skupině 1 až 2 atomy uhlíku.

Zvláště výhodně je R^4 methylová skupina, ethylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, mesylová skupina, acetylová skupina, 3- N,N -dimethylamino-2-hydroxypropoxyskupina, 2- N,N -diethylaminoethoxyskupina, benzyloxyskupina, anilinosulfonylová skupina, pyrimidin-2-ylaminosulfonylová skupina, fenoxyskupina, 3,5-dioxapiperidin-1-ylsulfonylová skupina.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu je s výhodou R^4 skupina A-E-; kde

A je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, a heterocyklická skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, heterocyklylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylcykloalkylová skupina obsahující v první cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a ve druhé cykloalkylové části 1 až 6 atomů uhlíku; kde alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, heterocyklylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylcykloalkylová skupina obsahující v první cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a ve druhé cykloalkylové části 1 až 6 atomů

uhlíku může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami D; a kde pokud jmenovaná heterocyklická skupina obsahuje skupinu -NH-, její atom dusíku může být popřípadě substituovaný skupinou vybranou ze skupin R;

E je přímá vazba nebo skupina -O-, skupina -C(O)-, skupina -N(R^a)C(O)-, skupina -S(O)_r- nebo skupina -N(R^a)SO₂-; kde R^a je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a r je 0 až 2;

D je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, aminoskupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzyloxykarbonylaminoskupina; kde jakákoli alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami K;

K je vybrána z hydroxylové skupiny nebo diethylaminoskupiny; a

R je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu je výhodněji R⁴ skupina A-E-; kde

A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, pentylová skupina, fenylová skupina, pyrimidylová skupina, 3,5-dioxapiperidin-1-yllová skupina, cyklopropylová skupina, benzylová skupina, pyrrolidin-1-ylethylová skupina, piperidin-1-ylethylová skupina, pyrrolidin-2-ylethylová skupina, 3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)propylová skupina, 3-imidazol-1-ylpropylová skupina, 2-morfolinoethylová

skupina, 3-morfolinopropylová skupina, 2-imidazol-4-ylethylová skupina, 2-piperazin-1-ylethylová skupina, 3-piperazin-1-ylpropylová skupina nebo cyklopropylmethylová skupina; kde A může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami D; a kde pyrrolidin-2-ylová skupina, imidazol-4-ylová skupina nebo piperazin-1-ylová skupina může být popřípadě substituovaná na atomu dusíku skupinou vybranou z R;

E je přímá vazba nebo skupina -O-, skupina -C(O)-, skupina -N(R^a)C(O)-, skupina -S(O)_r- nebo skupina -N(R^a)SO₂-; kde R^a je atom vodíku nebo methylová skupina a r je 0 až 2;

D je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, aminoskupina, methoxyskupina, methylaminoskupina, ethylaminoskupina, isopropylaminoskupina, N,N-dimethylaminoskupina, N,N-diethylaminoskupina, t-butoxykarbonylaminoskupina nebo benzyloxykarbonylaminoskupina; kde jakákoli methylová skupina, ethylová skupina, isopropylová skupina nebo t-butylová skupina může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami K;

K je vybraná z hydroxylové skupiny nebo diethylaminoskupiny; a

R je methylová skupina.

V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu je R⁴ zejména methylová skupina, ethylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, acetylová skupina, benzyloxyskupina, mesylová skupina, N,N-diethylaminoethoxyskupina, 3-N,N-dimethylamino-2-hydroxypropoxyskupina, fenoxyskupina, N-methylkarbamoylová skupina, N,N-dimethylkarbamoylová skupina, N-(3-imidazol-1-ylpropyl)karbamoylová skupina, N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl]karbamoylová skupina, 3,5-dioxapiperidin-1-ylsulfonylová skupina, N-cyklopropylsulfamoylová skupina, N-cyklopropylme-

thylsulfamoylová skupina, anilinosulfonylová skupina, N-pyrimidin-2-ylsulfamoylová skupina, N-methylsulfarnoylová skupina, N-propylsulfamoylová skupina, N-(2-methoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-methylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-isopropylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-dimethylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-diethylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-[2-(hydroxyethylamino)ethyl]sulfamoylová skupina, N-[2-(diethylaminoethyl)ethyl]sulfamoylová skupina, N-(pyrrolidin-1-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]sulfamoylová skupina, N-(2-piperidin-1-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-piperazin-1-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-morfolinoethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-imidazol-4-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-(3-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(2,3-dihydroxypropyl)sulfamoyl, N-(3-methoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-aminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-methylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-dimethylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-diethylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-isopropylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-t-butoxykarbonylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]sulfamoylová skupina, N-(3-morfolinopropyl)sulfamoylová skupina, N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]sulfamoylová skupina, N-(3-imidazol-1-ylpropyl)sulfamoylová skupina nebo N-(5-hydroxypentyl)sulfamoylová skupina.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu je R^4 zejména N-methylsulfamoylová skupina, N-(2-methoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-methylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-dimethylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-(3-methoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-dimethylaminopropyl)sulfamoylová skupina nebo N-(3-isopropylaminopropyl)sulfamoylová skupina.

S výhodou je R^4 methylová skupina, ethylová skupina, methoxy-skupina, methylthioskupina, acetylová skupina, benzyloxyskupina, mesylová skupina, N,N-diethylaminoethoxyskupina, 3-N,N-dimethylamino-2-hydroxypropoxyskupina, fenoxyskupina, N-methylkarbamoylová skupina, N,N-dimethylkarbamoylová skupina, N-(3-imidazol-1-ylpropyl)karbamoylová skupina, N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl]karbamoylová skupina, 3,5-dioxapiperidin-1-ylsulfonylová skupina, N-cyklopropylsulfamoylová skupina, N-cyklopropylmethylsulfamoylová skupina, anilinosulfonylová skupina, N-pyrimidin-2-ylsulfamoylová skupina, N-methylsulfamoylová skupina, N-propylsulfamoylová skupina, N-(2-methoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-methylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-isopropylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-dimethylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-diethylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-[2-(hydroxyethylamino)ethyl]sulfamoylová skupina, N-[2-(diethylaminoethyl)ethyl]sulfamoylová skupina, N-(pyrrolidin-1-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]sulfamoylová skupina, N-(2-piperidin-1-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-piperazin-1-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-morfolinoethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-imidazol-4-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-(3-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(2,3-dihydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-methoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-aminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-methylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-dimethylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-diethylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-isopropylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-t-butoxykarbonylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]sulfamoylová skupina, N-(3-morfolinopropyl)sulfamoylová skupina, N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]sulfamoylová skupina,

lová skupina, N-(3-imidazol-1-ylpropyl)sulfamoylová skupina nebo N-(5-hydroxypentyl)sulfamoylová skupina; a q je 1.

S výhodou je q 0 až 1.

V jednom aspektu podle předkládaného vynálezu je q 0.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu je q 1.

V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu, kde kruh B je fenylová skupina q je 1, je s výhodou R^4 vázána v poloze para ke skupině -NH- ve vzorci I.

S výhodou je kruh B, skupina $(R^3)_p(R^4)_q$ dohromady tvoří skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina, 2-fluorfenylová skupina, 3-fluorfenylová skupina, 4-fluorfenylová skupina, 2-chlorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina, 4-chlorfenylová skupina, 3-bromfenylová skupina, 3-methylfenylová skupina, 4-methylfenylová skupina, 3-ethylfenylová skupina, 3-methoxyfenylová skupina, 4-methoxyfenylová skupina, 3-methylthiofenylová skupina, 4-methylthiofenylová skupina, 4-mesylyfenylová skupina, 3-sulfamoylfenylová skupina, 4-sulfamoylfenylová skupina, 3-acetylfenylová skupina, 3,4-dichlorfenylová skupina, 3-chlor-4-fluorfenylová skupina, 2-chlor-4-methylfenylová skupina, 4-(3-N,N-dimethylamino-2-hydroxypropoxy)fenylová skupina, 4-benzyloxyfenylová skupina, 4-anilinosulfonylfenylová skupina, 4-(pyrimidin-2-ylsulfonyl)fenylová skupina, 4-fenoxyfenylová skupina, 4-(2-N,N-diethylaminoethoxy)fenylová skupina, 4-(3,5-dioxapiperidin-1-ylsulfonyl)fenylová skupina nebo indanylová skupina.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu výhodněji kruh B, $(R^3)_p(R^4)_q$ dohromady tvoří skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina, 2-chlorfenylová skupina, 2-fluorfenyl-

ová skupina, 3-fluorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina, 3-bromfenylová skupina, 3-methylfenylová skupina, 3-methoxyfenylová skupina, 3-methylthiofenylová skupina, 3-acetylfenylová skupina, 3-ethylfenylová skupina, 3-sulfamoylfenylová skupina, 4-fluorfenylová skupina, 4-chlorfenylová skupina, 4-methylfenylová skupina, 4-methoxyfenylová skupina, 4-sulfamoylfenylová skupina, 3-methyl-4-sulfamoylfenylová skupina, 4-(N-methylkarbamoyl)fenylová skupina, 4-(N,N-dimethylkarbamoyl)fenylová skupina, 4-methylthiofenylová skupina, 4-mesylylfenylová skupina, 4-(N-methylsulfamoyl)fenylová skupina, 4-(N-propylsulfamoyl)fenylová skupina, 3-chlor-4-(N-propylsulfamoyl)fenylová skupina, 4-(N,N-diethylaminoethoxy)fenylová skupina, 4-benzyloxyfenylová skupina, 4-fenoxyfenylová skupina, 4-(N-cyklopropylsulfamoyl)fenylová skupina, 4-(N-cyklopropylmethylsulfamoyl)fenylová skupina, 4-(3,5-dioxapiperidin-1-ylsulfonyl)fenylová skupina, 4-anilinosulfonylfenylová skupina, 4-(N-pyrimidin-2-ylsulfamoyl)fenylová skupina, 4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]fenylová skupina, 3-chlor-4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]fenylová skupina, 3-methyl-4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]fenylová skupina, 4-[N-(3-diethylaminopropyl)sulfamoyl]fenylová skupina, 4-[N-[2-(1-methylpiperolidin-2-yl)ethyl]sulfamoyl]]fenylová skupina, 3-chlor-4-fluorfenylová skupina, 3,4-dichlorfenylová skupina, 2-chlor-4-methylfenylová skupina, 4-(3-N,N-dimethylamino-2-hydroxypropoxy)fenylová skupina, 4-[N-(3-hydroxypropyl)sulfamoyl]fenylová skupina, 4-[N-(3-(2-oxopiperolidin-1-yl)propyl)sulfamoyl]fenylová skupina, 4-[N-(5-hydroxypentyl)sulfamoyl]fenylová skupina, 4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]fenylová skupina, indan-5-ylaminoskupina, 4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulfamoyl]fenylová skupina, 4-[N-(2-isopropylaminoethyl)sulfamoyl]fenylová skupina, 4-[N-(3-imidazol-1-ylpropyl)sulfamoyl]fenylová skupina,

4-[N-(3-dimethylaminopropyl)sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(3-morfolinopropyl)sulfamoyl] fenylová skupina, 3-methyl-4-[N-(3-morfolinopropyl)sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(3-amino-propyl)sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-[2-(hydroxyethylami-no)ethyl] sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(2-imidazol-4-yl-ethyl)sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(3-methylaminopropyl)-sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(2-piperazin-1-ylethyl)sulfa-moyl] fenylová skupina, 4-[N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)pro-pyl] sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(2,3-dihydroxypropyl)-sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(3-imidazol-1-ylpropyl)karba-moyl] fenylová skupina, 4-[N-[2-(diethylaminoethyl)ethyl] sulfa-moyl] fenylová skupina, 4-[N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl] -karbamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(2-dimethylaminoethyl)sul-famoyl] fenylová skupina, 4-[N-(2-morfolinoethyl)sulfamoyl] fe-nylová skupina, 3-methyl-4-[N-(2-morfolinoethyl)sulfamoyl] fe-nylová skupina, 4-[N-(pyrrolidin-1-ylethyl)sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(2-methylaminoethyl)sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(2-piperidin-1-ylethyl)sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(2-diethylaminoethyl)sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(3-t-butoxykarbonylaminopropyl)sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)sulfamoyl] fenylová skupina ne-bo 4-[N-(3-diethylaminopropyl)sulfamoyl] fenylová skupina.

V jiném aspektu podle předkládaného vynálezu zejména kruh B, $(R^3)_p(R^4)_q$ dphromady tvoří skupinu vybrnou ze skupiny, kterou tvoří 4-sulfamoylfenylová skupina, 4-(N-methylsulfamoyl)fenyl-ová skupina, 4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(3-iso-propylaminopropyl)sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(3-dime-thylaminopropyl)sulfamoyl] fenylová skupina, 4-[N-(2-dimethyl-aminoethyl)sulfamoyl] fenylová skupina nebo 4-[N-(2-methylami-noethyl)sulfamoyl] fenylová skupina.

Proto v dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučení-
nu vzorce I, který je uveden výše, kde:

kruh A je imidazo[1,2a]pyrid-3-ylová skupina nebo pyrazolo-
[2,3a]pyrid-3-ylová skupina;

R^2 je vázána ke kruhovému atomu uhlíku a je vybrána ze skupiny,
kterou tvoří atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydro-
xylová skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxysku-
pina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina,
sulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy
uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, al-
koxyskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoylová skupi-
na obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina obsahu-
jící 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1
až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé
alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina obsa-
hující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)karbamoylová skupina ob-
sahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂-
karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 2
atomy uhlíku, skupina alkylS(O)_a , kde a je 0 až 2 obsahující 1
až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1
až 3 atomy uhlíku a N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující
v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku;

m je 0 až 2; kde významy R^2 mohou být stejné nebo různé;

n je 0;

kruh B je fenylová skupina nebo indanylová skupina;

R^3 je atom halogenu nebo sulfamoylová skupina;

R^4 je skupina A-E-; kde

A je popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami D a vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina nebo fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku;

E je přímá vazba nebo skupina $-O-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-N(R^a)C(O)-$, skupina $-S(O)_r-$ nebo skupina $-N(R^a)SO_2-$; kde R^a je atom vodíku, methylová skupina nebo ethylová skupina a r je 0 až 2;

p je 0 až 2; kde významy R^3 mohou být stejné nebo různé;

D je oxoskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, sulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, skupina $alkylS(O)_a$, kde a je 0 až 2 obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku;

q je 0 až 1; kde významy R^4 mohou být stejné nebo různé; nebo

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelné estery.

Proto v dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeniny vzorce I, který je uvedený výše, kde

kruh A je imidazo[1,2a]pyrid-3-ylová skupina nebo pyrazolo[2,3a]pyrid-3-ylová skupina;

R^2 je vázána ke kruhovému atomu uhlíku a je to alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku;

m je 0 až 2; kde významy R^2 mohou být stejné nebo různé;

n je 0;

kruh B je fenylová skupina nebo indan-5-ylová skupina;

R^3 je atom fluoru, chloru, bromu nebo sulfamoylová skupina;

p je 0 až 2; kde významy R^3 mohou být stejné nebo různé;

R^4 je methylová skupina, ethylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, mesylová skupina, acetylová skupina, 3-N,N-dimethylamino-2-hydroxypropoxyskupina, 2-N,N-diethylaminoethoxyskupina, benzyloxyskupina, anilinosulfonylová skupina, pyrimidin-2-ylaminosulfonylová skupina, fenoxyskupina, 3,5-dioxapiperidin-1-ylsulfonylová skupina,

q je 0 až 1; kde významy R^4 mohou být stejné nebo různé;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelné estery.

Proto v dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I, definovaného výše, kde:

kruh A a $(R^2)_m$ společně tvoří skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří imidazo[1,2a]pyrid-3-ylová skupina, pyrazolo[2,3a]pyrid-3-ylová skupina, 2-methylimidazo[1,2a]pyrid-3-ylová sku-

pina, 2-methylpyrazolo[2,3a]pyrid-3-ylová skupina nebo 2,5-dimethylimidazo[1,2a]pyrid-3-ylová skupina;

n je 0;

kruh B, $(R^3)_p$ a $(R^4)_q$ společně tvoří skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina, 2-fluorfenylová skupina, 3-fluorfenylová skupina, 4-fluorfenylová skupina, 2-chlorfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina, 4-chlorfenylová skupina, 3-bromfenylová skupina, 3-methylfenylová skupina, 4-methylfenylová skupina, 3-ethylfenylová skupina, 3-methoxyfenylová skupina, 4-methoxyfenylová skupina, 3-methylthiofenylová skupina, 4-methylthiofenylová skupina, 4-mesylyfenylová skupina, 3-sulfamoylfenylová skupina, 4-sulfamoylfenylová skupina, 3-acetylfenylová skupina, 3,4-dichlorfenylová skupina, 3-chlor-4-fluorfenylová skupina, 2-chlor-4-methylfenylová skupina, 4-(3-N,N-dimethylamino-2-hydroxypropoxy)fenylová skupina, 4-benzyloxyfenylová skupina, 4-anilinosulfonylfenylová skupina, 4-(pyrimidin-2-ylsulfonyl)fenylová skupina, 4-fenoxyfenylová skupina, 4-(2-N,N-diethylaminoethoxy)fenylová skupina, 4-(3,5-dioxapiperidin-1-ylsulfonyl)fenylová skupina nebo indanylová skupina;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelné estery.

Proto v dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeniny vzorce I, který je uvedeno výše, kde:

kruh A je imidazo[1,2a]pyrid-3-ylová skupina nebo pyrazolo[2,3a]pyrid-3-ylová skupina;

R^1 je atom halogenu nebo skupina alkylS(O)_a , kde a je 0 obsahující 1 až 3 atomy uhlíku; kde alkylová skupina obsahující 1

až 3 atomy uhlíku může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami J; kde J je hydroxylová skupina,

n je 0 až 1;

R^2 je vázána ke kruhovému atomu uhlíku a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, kyanoskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina alkylS(O)_a , kde a je 0 obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, fenylthioskupina nebo heterocyklylthioskupina; kde jakákoli alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo heterocyklická skupina může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami G, kde G je hydroxylová skupina nebo dimethylaminoskupina,

m je 0 až 2; kde významy R^2 mohou být stejné nebo různé;

kruh B je fenylová skupina nebo indan-5-ylová skupina;

R^3 je atom fluoru, chloru, bromu nebo sulfamoylová skupina;

p je 0 až 1;

R^4 je skupina A-E-; kde

A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, heterocyklylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, nebo cykloalkylcykloalkylová skupina obsahující v první cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a ve druhé cykloalkylové části 1 až 6 atomů uhlíku; kde alkyl-

ová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, heterocyklylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, nebo cykloalkylcykloalkylová skupina obsahující v první cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a ve druhé cykloalkylové části 1 až 6 atomů uhlíku může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami D; a kde pokud jmenovaná heterocyklická skupina obsahuje skupinu -NH- , může být její atom dusíku popřípadě substituovaný skupinou vybranou z R;

E je přímá vazba nebo skupina -O- , skupina -C(O)- , skupina $\text{-N(R}^a\text{)C(O)-}$, skupina $\text{-S(O)}_2\text{-}$ nebo skupina $\text{-N(R}^a\text{)SO}_2\text{-}$; kde R^a je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a r je 0 až 2;

D je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, aminoskupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzyloxykarbonylaminoskupina; kde jakákoli alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku je popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami K;

K je vybrána z hydroxylové skupiny nebo diethylaminoskupiny; a

R je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; a

q je 0 až 1;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelné estery.

V dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I, který je uvedený výše, kde:

kruh A je imidazo[1,2a]pyrid-3-ylová skupina;

n je 0;

kruh B je fenylová skupina;

R³ je sulfamoylová skupina;

p je 0 až 1;

R⁴ je N-methylsulfamoylová skupina, N-(2-methoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-methylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-dimethylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-(3-methoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-dimethylaminopropyl)sulfamoylová skupina nebo N-(3-isopropylaminopropyl)sulfamoylová skupina; a

q je 0 až 1;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelné estery.

V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu jsou výhodnými sloučeninami kterékoli sloučeniny z příkladů 1 až 38 nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelné estery.

V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu jsou výhodnými sloučeninami kterékoli sloučeniny z příkladů 1 až 98 nebo je-

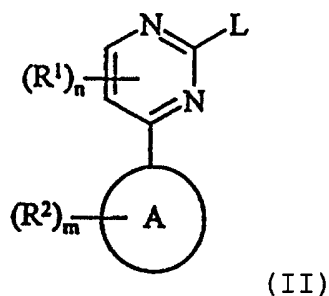
jich farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelné estery.

V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu jsou výhodnými sloučeninami kterékoli sloučeniny z příkladů 7, 39, 40, 52, 53, 55, 65, 68 a 86 nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelné estery.

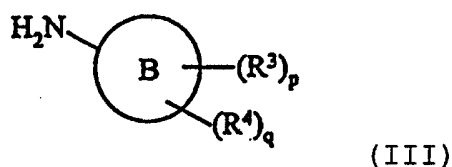
Výhodnými aspekty podle předkládaného vynálezu jsou aspekty, které se týkají sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je způsob přípravy sloučenin vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo jejich *in vivo* hydrolyzovatelných esterů (kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , kruh A, kruh B, m, p, q a n jsou, pokud není uvedeno jinak, definovány u vzorce I), který zahrnuje

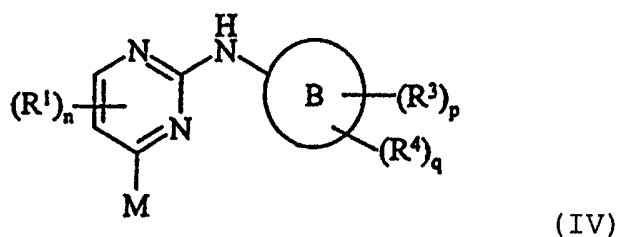
a) reakci pyrimidinu vzorce II:



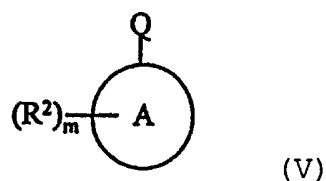
kde L je odstupující skupina, s aminem vzorce III:



b) reakci pyrimidinu IV:

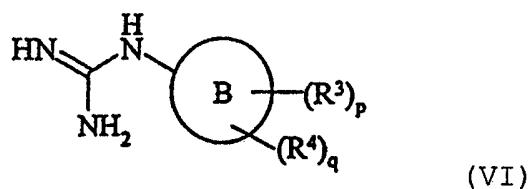


se sloučeninou vzorce V:

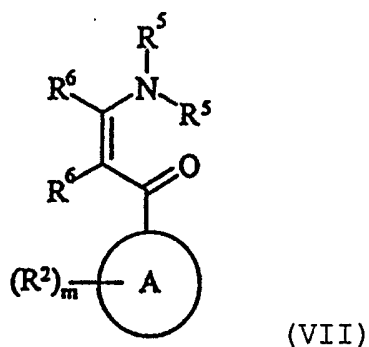


kde je jedna ze skupin M a Q odstupující skupina X a druhá skupina je kovové činidlo Y; nebo

c) reakci sloučeniny vzorce VI:



se sloučeninou vzorce VII:



kde R⁵ je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a R⁶ je atom vodíku nebo skupina R¹;

a následně v případě potřeby:

- i) převedení sloučeniny vzorce I na jinou sloučeninu vzorce I;
- ii) odstranění všech chránících skupin;
- iii) přípravu farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelného esteru.

L je odstupující skupina, jejím vhodným příkladem je atom halogenu nebo sulfonyloxyskupina, například atom chloru, atom bromu, methansulfonyloxyskupina nebo toluen-4-sulfonyloxyskupina.

Vhodnou odstupující skupinou X je například atom halogenu nebo sulfonylová skupina, například atom bromu, atom jodu nebo trifluormethylsulfonylová skupina.

Vhodnou kovovou skupinou Y je například atom mědi, atom lithia, organoboronové činidlo jako $-B(OH)_2$, $-B(OPr^i)_2$ nebo $-B(Et)_2$, nebo organocínové sloučeniny jako $SnBu_3$, organokřemičité sloučeniny jako $Si(Me)F_2$, organozirkonové sloučeniny jako $ZrCl_3$, organohlinité sloučeniny jako $AlEt_2$, organohořečnaté sloučeniny jako $MgBr$, organozinkové sloučeniny jako $ZnCl$ nebo organortuťnaté sloučeniny jako $HgBr$.

Specifické reakční podmínky pro výše uvedené reakce jsou následující.

a) Pyrimidiny vzorce II a aminy vzorce III spolu mohou reagovat:

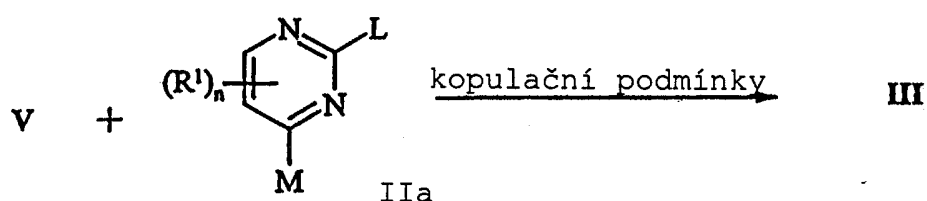
- i) v přítomnosti vhodného rozpouštědla například ketonu jako je aceton nebo alkoholu jako je ethanol nebo butanol nebo aromatického uhlovodíku jako je toluen nebo N-methylpyrrolidin,

popřípadě v přítomnosti vhodné kyseliny například anorganické kyseliny jako je chlorovodíková kyselina nebo sírová kyselina, nebo organické kyseliny jako je octová kyselina nebo mravenčí kyselina (nebo vhodné Lewisovy kyseliny) a při teplotě od 0 °C do teploty varu, vhodně při teplotě varu; nebo

ii) za standardních podmínek Buchwaldovy reakce (například viz. J. Am. Chem. Soc. 118, 7215; J. Am. Chem. Soc. 119, 8451; J. Org. Chem. 62, 1568 a 6066) například v přítomnosti octanu palladnatého ve vhodném rozpouštědle, například aromatickém rozpouštědle jako je toluen, benzen nebo xylen, s vhodnou bází, například anorganickou bází jako je uhličitan cesný nebo organickou bází jako je t-butoxid draselný, v přítomnosti vhodného ligandu jako je 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binafyl a při teplotě v rozmezí od 25 do 80 °C.

Pyrimidiny vzorce II lze připravit podle schématu I

Schéma I



kde je jedna ze skupin M a Q odstupující skupina X definovaná výše a druhá je kovové činidlo Y definované výše.

Kopulační podmínky jsou v této oblasti techniky dobře známe. Vhodné podmínky jsou například popsány u bodu b) níže.

Pokud je kruh A imidazo[1,2a]pyrid-3-ylová skupina, lze sloučeniny vzorce vzorce II také připravit podle schématu II.

K je vhodná odstupující skupina (například alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku), R^6 je definován výše, y je číslo 0 až 4, R^7 je atom vodíku nebo R^2 ; Q je vhodná odstupující skupina (například alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku) a R^5 je definován výše.

Pokud je kruh A pyrazolo[2,3a]pyrid-3-ylová skupina, lze sloučeniny vzorce II také připravit podle schématu III.

Schéma II

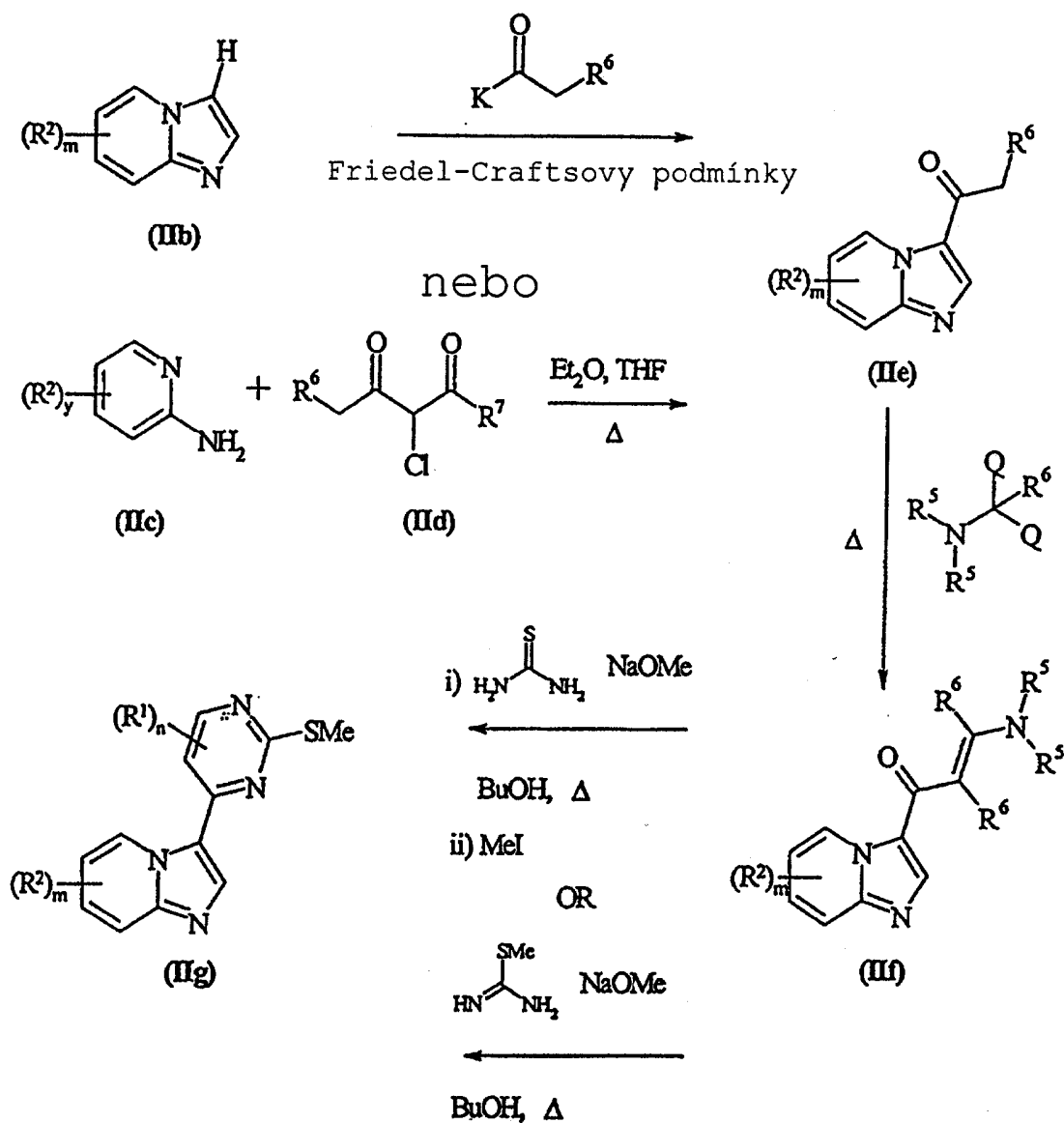
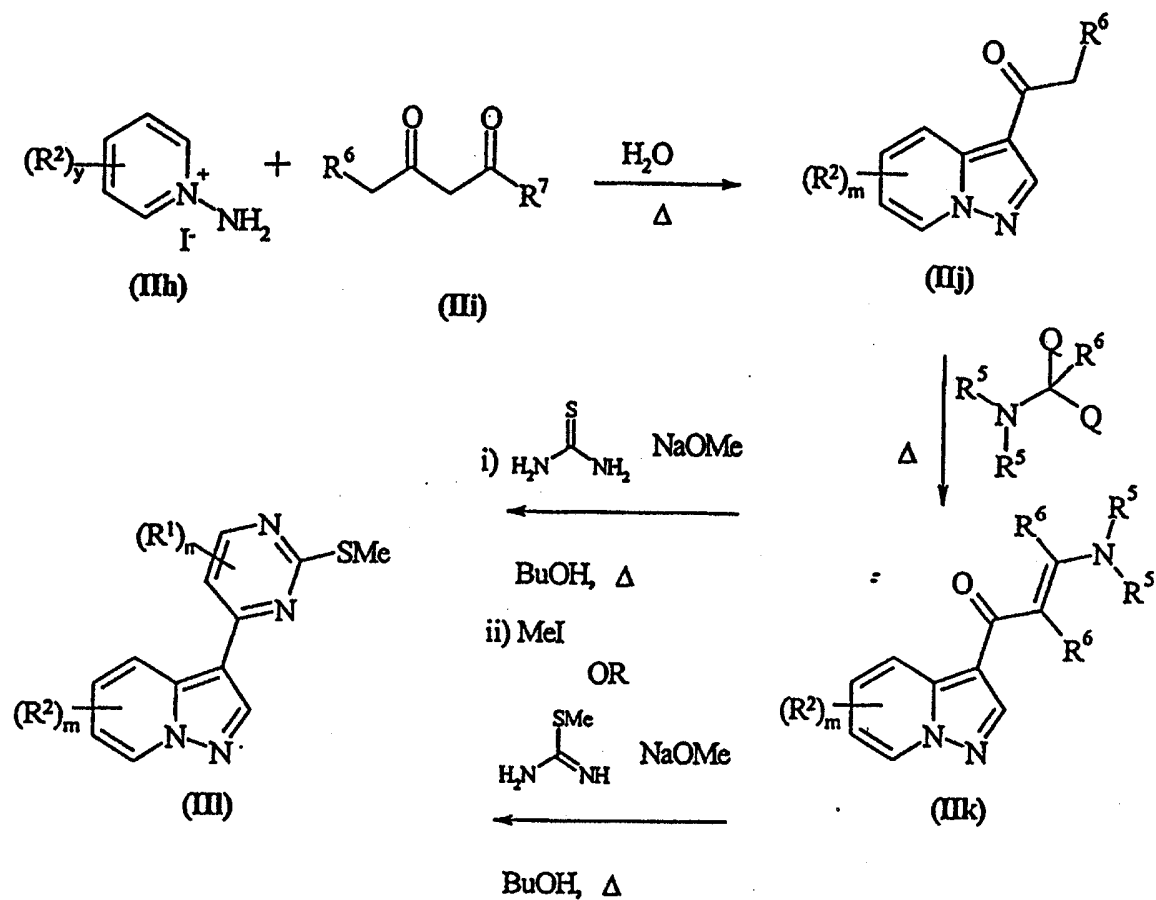


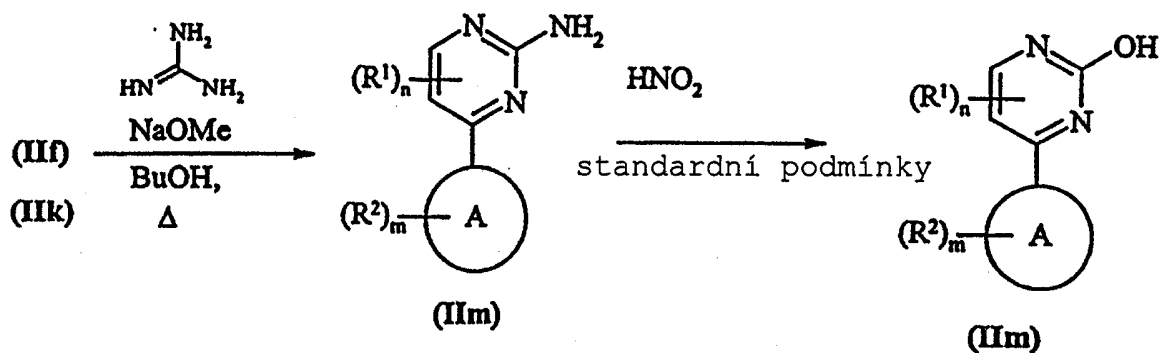
Schéma III



kde R^5 , R^6 a R^7 jsou definovány výše.

Sloučeniny vzorce IIj nebo IIk lze dále modifikovat za přípravy sloučenin vzorce IIIn:

Schéma IV



Odborníkovi v této oblasti je zřejmé, že sloučeniny vzorce IIIn

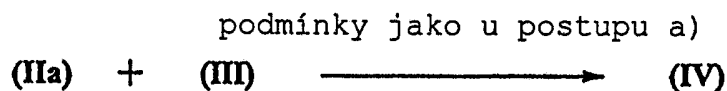
lze dále modifikovat reakcemi pro modifikaci standardních funkčních skupin, které jsou v této oblasti techniky známy, za získání sloučenin vzorce II, kde L je jiná odstupující skupina, například atom chloru, atom bromu, tosylová skupina a mesylová skupina.

Sloučeniny vzorců IIa, IIb, IIc, IId, IIh, Iii a III jsou komerčně dostupné sloučeniny, nebo jsou známy z literatury, nebo je lze připravit standardními postupy, které jsou v této oblasti techniky známy.

b) Sloučenina vzorce IV a sloučenina vzorce V spolu mohou reagovat za standardních kopulačních podmínek. Příkladem takových podmínek je přítomnost katalyzátoru, například kovového katalyzátoru jako je tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0), chlorid palladnatý, bromid palladnatý, chlorid nikelnatý, bromid nikelnatý nebo chlorid bis(trifenylfosfin)nikelnatý, v přítomnosti vhodného inertního rozpouštědla nebo ředidla, například tetrahydrofuranu, 1,4-dioxanu, 1,2-dimethoxyethanu, benzenu, toluenu, xylenu, methanolu nebo ethanolu. Reakce se vhodně provádí v přítomnosti vhodné báze jako je například uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, pyridin, 4-dimethylaminopyridin, triethylamin nebo morfolin, a vhodně při teplotě v rozsahu například od 10 do 250 °C, vhodněji v rozsahu 60 až 120 °C.

Sloučeniny vzorce IV lze připravit podle schématu V:

Schéma V



Sloučeniny vzorce V jsou komerčně dostupné nebo známé z literatury, nebo se připraví standardními postupy, které jsou v této oblasti techniky známé.

c) Sloučenina vzorce VI a sloučenina vzorce VII spolu reagují ve vhodném rozpouštědle jako je N-methylpyrrolidinon nebo butanol při teplotě v rozmezí 100 až 200 °C, vhodně od 150 do 170 °C. Reakce se vhodně provádí v přítomnosti vhodné báze jako je například methoxid sodný nebo uhličitán draselný.

Sloučeniny vzorce VI a VII jsou komerčně dostupné nebo známé z literatury nebo se připraví standardními postupy, které jsou v této oblasti známé, nebo se sloučeniny vzorce VII připraví podobným postupem jako sloučeniny IIF a IIk uvedené výše.

Je zřejmé, že některé z různých substituentů kruhu sloučenin podle předkládaného vynálezu lze zavést před nebo hned po provedení výše uvedeného postupu standardními aromatickými substitučními reakcemi nebo generovat pomocí běžných modifikací funkčních skupin a jako takové patří do způsobu podle předkládaného vynálezu. Tyto reakce a modifikace zahrnují například zavedení substituentů pomocí aromatické substituce, redukce substituentů, alkylace substituentů a oxidace substituentů. Činidla a reakční podmínky pro tyto postupy jsou v této oblasti chemické techniky dobře známé. Konkrétními příklady aromatické substituční reakce je zavedení nitroskupiny pomocí koncentrované dusičné kyseliny, zavedení acylové skupiny pomocí například acylhalogenidu a Lewisovy kyseliny (jako je chlorid hlinitý) za podmínek Friedel-Craftsovy reakce; zavedení alkyl-ové skupiny pomocí alkylhalogenidu a Lewisovy kyseliny (jako je chlorid hlinitý) za Friedel Craftsových podmínek; a zavede-

ní atomů halogenů. Konkrétními příklady modifikací jsou redukce nitroskupiny na aminoskupinu například katalytickou hydrogenací pomocí niklového katalyzátoru nebo reakce s železem v přítomnosti chlorovodíkové kyseliny při zahřívání; oxidace alkylthioskupiny na alkylsulfinylovou skupinu nebo alkylsulfonylovou skupinu.

Dále je zřejmé, že v některých z uvedených reakcí může být nezbytné/žádoucí chránit citlivé funkční skupiny sloučenin. případy, kdy je chránění nezbytné nebo žádoucí a vhodné postupy chránění jsou odborníkům známy. Běžné chránicí skupin lze použít v souladu se standardními postupy (například viz. T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). V případě, že reaktanty obsahují skupiny jako je aminoskupina, karboxyskupina nebo hydroxyskupina, tak může být žádoucí tyto skupiny při některých zde uvedených reakcích chránit.

Vhodnou chránicí skupinou aminoskupiny nebo alcyloaminoskupiny je například acylová skupina, například alkanoylová skupina jako je acetylová skupina; alkoxykarbonylová skupina, například methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová nebo t-butoxykarbonylová skupina; arylmethoxykarbonylová skupina, například benzyloxykarbonylová skupina; nebo aroylová skupina, například benzoylová skupina. Podmínky odstranění výše uvedených chránících skupin se liší podle použitých chránících skupin. Tak například acylová skupina jako je alkanoylová nebo alkoxykarbonylová skupina nebo aroylová skupina se odstraní například hydrolýzou vhodnou bází jako je hydroxid alkylického kovu, například hydroxid sodný nebo lithný. Alternativně lze acylovou skupinu jako je t-butoxykarbonylová skupina odstranit například reakcí s vhodnou kyselinou jako je chlorovodíková, sírová

nebo fosforečná kyselina nebo trifluoroctová kyselina, a arylmethoxykarbonylová skupina jako je benzyloxykarbonylová skupina se odstraní například hydrogenací na katalyzátoru jako je palladium na uhlí nebo reakcí s Lewisovou kyselinou například trifluoroctanem boritým. Vhodnou alternativní chránicí skupinou primární aminoskupiny je například fthaloylová skupina, která se odstraní reakcí s alkylaminem například dimethylaminopropylaminem nebo hydrazinem.

Vhodnou chránicí skupinou hydroxyskupiny je například acylová skupina například alkanoylová skupina jako je acetylová skupina, aroylová skupina například benzoylová skupina nebo arylmethylová skupina například benzylová skupina. Podmínky odstranění výše uvedených chránicích skupin se liší podle dané chránicí skupiny. Tak například acylová skupina jako je alkanoylová nebo aroylová skupina se odstraní například hydrolýzou vhodnou bází jako je hydroxid alkalického kovu, například hydroxid lithný nebo sodný. Alternativně se arylmethylová skupina jako je benzylová skupina odstraní například hydrogenací na katalyzátoru jako je palladium na uhlí.

Vhodnou chránicí skupinou karboxylové skupiny je například esterifikující skupina, například methylová nebo ethylová skupina, které se odstraní například hydrolýzou bází jako je hydroxid sodný, nebo například t-butylová skupina, která se odstraní například reakcí s kyselinou, například organickou kyselinou jako je trifluoroctová kyselina, nebo například benzylová skupina, která se odstraní například hydrogenací na katalyzátoru jako je palladium na uhlí.

Chránicí skupiny lze odstranit v libovolném vhodném stadiu syntézy za použití běžných technik, které jsou v chemické praxi dobře známé.

Jak je uvedeno výše, mají sloučeniny podle předkládaného vynálezu aktivitu proti buněčné proliferaci jako je protirakovinná aktivita, která se přisuzuje inhibici CDK způsobené aktivitou sloučenin podle předkládaného vynálezu. Tyto vlastnosti lze měřit například za použití postupů uvedených níže.

BIOLOGICKÉ TESTOVÁNÍ

Dále jsou použity následující zkratky: HEPES je N-[2-hydroxyethyl]piperazin-N-[2-ethansulfonová kyselina]; DTT je dithiothreitol; PMSF je fenylmethylsulfonylfluorid.

Sloučeniny se testují *in vitro* kinasovým testem v 96jamkových destičkách za použití scintilačního proximitního testu (SPA - od firmy Amersham) pro měření zavedení [γ -33-P]-adenosin-trifosfátu do testovaného substrátu (GST-retinoblastomový protein; GST-Rb). Do každé jamky se umístí testovaná sloučenina (zředěná dimethylsulfoxidem a vodou na správnou koncentraci) a do kontrolní jamky se umístí buď roskovitin jako srovnávací inhibitor nebo dimethylsulfoxid jako pozitivní kontrola.

Do každé jamky se pak přidá přibližně 0,2 μ l CDK₂/cyklin E částečně čištěného enzymu (množství závisí na aktivitě enzymu) zředěného v 25 μ l inkubačního pufru a pak se přidá 20 μ l směsi GST-Rb/ATP/ATP33 (obsahující 0,5 μ g GST-Rb a 0,2 μ M ATP a 0,14 μ Ci [γ -33-P]-adenosin-trifosfátu v inkubačním pufru). Výsledná směs se opatrně protřepe a pak se inkubuje 60 minut při teplotě místnosti.

Do každé jamky se pak přidá 150 μ l stop roztoku obsahujícího 0,8 mg/jamka perliček proteinové A-PVT SPA (Amersham), 20 pM/jamka anti-glutathionové transferasy, králičí IgG (od firmy

Molecular Probes), 61 mM EDTA a 50 mM HEPES pH 7,5 obsahující 0,05 % azidu sodného.

Destičky se uzavřou uzávěrem Topseal-S, nechají se 2 hodiny stát a pak se odstřeďují při 2500 ot/min (1124 g) po dobu 5 minut. Desky se pak odečtou na zařízení Topcount, 30 sekund každá jamka.

Inkubační pufr použitý pro zředění enzymu a substrátové směsi obsahuje 50 mM HEPES pH 7,5; 10 mM MnCl_2 , 1 mM DTT, 100 μM vanadát sodný, 100 μM NaF, 10 mM glycerofosfát sodný, BSA (konečná koncentrace 1 mg/ml).

Testovací substrát

V tomto testu se použije pouze část retinoblastomového proteinu (Science 1987, 13. března; 235 (4794): 1394-1399; Lee W.H., Bookstein R., Hong F., Young L.J., Shew J.Y., Lee E.Y.) připojeného ke GST konci. Pak se provede PCR retinoblastomového genu kódujícího aminokyseliny 379-928 (získané z retinoblastomového plasmidu ATCC pLRbRNL) a sekvence se klonuje do pGEX 2T fúzního vektoru (Smith D.B. a Johnson K.S., Gen 67, 31, 1988; který obsahuje promotor tac pro indukovanou expresi, interní lac I^q gen pro použití v libovolném hostiteli E. Coli a kódující region pro štěpení thrombinu - získá se od firmy Farmacia Biotech), který se použije pro rozmnožení aminokyselin 792-928. Tato sekvence se opět klonuje do pGEX 2T.

Takto získaná retinoblastomová sekvence 792-928 se exprimuje v E. Coli (BL21 (DE3) pLysS buňky) za použití standardní indukované techniky exprese a pak se čistí následujícím způsobem.

Pasta E. coli se suspenduje v 10 ml/g NETN pufru (50 mM Tris pH 7,5, 120 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,5 % objemově NP-40, 1mM

PMSF, 1 $\mu\text{g/ml}$ leupeptinu, 1 $\mu\text{g/ml}$ aprotininu a 1 $\mu\text{g/ml}$ pepstatinu) a exponuje se ultrazvukem 2x45 sekund na 100 ml homogenizátu. Po odstředění se supernatant nanese na 10ml glutathionovou sefarosovou kolonu (od firmy Farmacia Biotech, Herts, UK) a promyje NETN pufrem. Po promytí kinasovým pufrem (50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 1mM PMSF 1 $\mu\text{g/ml}$ leupeptinu, 1 $\mu\text{g/ml}$ aprotininu a 1 $\mu\text{g/ml}$ pepstatinu) se protein vymyje 50 mM redukovaným glutathionem v kinasovém pufru. Frakce obsahující GST-Rb(792-927) se spojí a dialyzují přes noc proti kinasovému pufru. Finální produkt se analyzuje dodekasulfátem sodným (SDS) PAGE (polyakrylamidový gel) za použití 8 až 16 % Tris-glycinového gelu (od firmy Novex, San Diego, USA).

CDK2 a cyklin E

Otevřené čtecí rámce CDK2 a cyklinu E se izolují reverzní transkriptasovou PCR (polymerasová řetězová reakce) za použití buněk HeLa a mRNA aktivovaných T buněk jako šablony a klonují se do hmyzího expresního vektoru pVL1393 (od firmy Invitrogen 1995, katalogové číslo: V 1392-20). CDK2 a cyklin E se pak dvojité exprimují [za použití standardní virové Baculogold ko-infekční techniky] ve hmyzím SF21 buněčném systému (buňky *Spartan Frugiperda* z vaječnickové tkáně), který je komerčně dostupný).

Příklad přípravy cyklinu E/CDK2

Následující příklad poskytuje podrobnosti přípravy cyklin E/CDK2 v buňkách SF21 (v TC100 + 10 % FBS(TCS) + 0,2 % Pluronic) d dvojitou infekcí MOI 3 pro každý virus jak cyklin E, tak CDK2.

Buňky SF21 kultivované ve válečkové láhvi na $2,33 \times 10^6$ buněk/ml se použijí pro očkování 10x500 ml válečkových láhví při $0,2 \times 10^6$

buněk/ml. Válečkové láhve se inkubují na válečkovém zařízení při 28 °C.

Po 3 dnech (72 hodinách) se buňky sečtou, průměr 2 lahví je $1,86 \times 10^6$ buněk/ml. (99 % živých). Kultury se pak infikují oběma viry MOI 3 pro každý virus.

Viry se spolu smíchají před přidáním ke kulturám, kultury se pak vrátí na válečkové zařízení s teplotou 28 °C.

Po 2 dnech (48 hodinách) po infekci se zpracuje 5 litrů kultury. Celkový počet buněk ve zpracovaném roztoku byl $1,58 \times 10^6$ buněk/ml (99 % živých). Buňky se odstředí při 2500 ot/min, 30 min, 4 °C v zařízení Heraeus Omnisuge 2.0 RS ve 250ml podílech. Horní roztok se odloží.

Částečné společné čištění Cdk2 a cyklinu E

Buňky Sf21 se suspendují lysátovém pufru (50 mM Tris pH 8,2, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 10 mM glycerofosfát, 0,1 mM orthovanadát sodný, 0,1 mM NaF, 1 mM PMSF, 1 µg/ml leupeptin a 1 µg/ml apro-tinin) a homogenizuje se 2 minuty v 10 ml homogenizéru Dounce. Po odstředění se horní roztok nanese na aniontově výměnnou kolonu Poros HQ/M 1,4/100 (od firmy PE Biosystems, Hertford, LTK). Cdk2 a cyklin E se na začátku společně vymyjí gradientem 0 až 1 M roztoku NaCl (pracuje se v lysátovém pufru bez inhibitorů proteasy), 20x objem kolony. Společná eluce se kontroluje tečkováním pomocí anti-Cdk2 a anti-cyklin E protilátek (od firmy Santa Cruz Biotechnology, California, US).

Analogicky lze provést test pro měření inhibice CDK4 a CDK6. CDK2 (EMBL přístupové číslo X62071) lze použít spolu s cyklinem A nebo cyklinem E (viz. EMBL přístupové číslo M73812). Další detaily viz. patentová přihláška PCT číslo WO 99/21845,

oddíl biochemické a biologické testy, kterou zde uvádíme jako referenci.

Přestože se farmakologické vlastnosti sloučenin vzorce I liší podle jejich struktury, vykazují obecně aktivitu IC_{50} při koncentraci nebo dávce v rozmezí 250 μM až 1 nM.

Při testování *in vitro* výše uvedeným způsobem je inhibiční aktivita vůči CDK2 sloučeniny z příkladu 11 $IC_{50} = 0,19 \mu M$ a z příkladu 12 $IC_{50} = 0,17 \mu M$.

In vivo aktivitu sloučenin podle předkládaného vynálezu lze měřit standardními technikami například měřením inhibice buněčného růstu a stanovením cytotoxicity.

Inhibici buněčného růstu lze měřit barvením buněk sulforhodaminem B (SRB), což je fluorescenční barvivo, které barví proteiny a tak poskytuje odhad množství proteinu (tj. buněk) v jamce. Viz. Boyd M.R. (1989) Status of the NCI preclinical antitumour drug discovery screen. *Prin. Prac. Oncol.* 10: 1-12). Následující text uvádí detaily o měření inhibice buněčného růstu.

Buňky se nanesou ve vhodném médiu v objemu 100 μl do 96jamkových desek. Médium bylo od firmy Duibecco's Modified Eagle media pro MCF-7, SK-UT-1B a SK-UT-1. Buňky se nachází přes noc přichytit a pak se přidá inhibitor (testovaná sloučenina) v různých koncentracích. Maximální koncentrace byla 1 % DMSO (objemově). Zároveň se testuje kontrolní deska za získání hodnoty pro buňky před dávkováním inhibitoru. Buňky se inkubují při 37 °C, (5 % CO_2) po dobu 3 dnů.

Na konci inkubační doby 3 dnů se přidá na desky TCA s finální koncentrací 16 % (objemově). Desky se pak inkubují 1 hodinu

při 4 °C, horní roztok se odstraní a desky se promyjí vodou. Po vysušení se na 30 min při teplotě 37 °C přidá 100 ml SRB barviva (0,4 % SRB v 1% octové kyselině). Přebytek se odstraní a desky se promyjí 1% octovou kyselinou. SRB navázaný na protein se solubilizuje v 10 mM Tris pH 7,5 a třepe 30 minut při teplotě místnosti. Pak se při 540 nm měří hodnoty OD a ze semi-logaritmické křivky koncentrací inhibitoru versus absorbance se stanoví koncentrace inhibitoru, která způsobí 50% inhibici růstu. Koncentrace sloučeniny, která sníží optickou hustotu níže, než byla u buněk nanesených na počátku experimentu, je hodnota toxicity.

Typické hodnoty IC_{50} sloučenin podle předkládaného vynálezu při testování SRB testem jsou v rozmezí 1mM až 1nM.

Dalším aspektem vynálezu je farmaceutická kompozice, která obsahuje derivát pyrimidinu vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo jeho *in vivo* hydrolyzovatelný ester, jak je uvedeno výše společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je farmaceutická kompozice obsahující sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její *in vivo* hydrolyzovatelný ester, jak je uvedeno výše společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Kompozice může být ve formě vhodné pro orální podávání, například ve formě tablet nebo kapsulí, pro parenterální injekce (včetně intravenózních, podkožních, svalových, nebo infusních) jako sterilní roztok, suspenze nebo emulze, pro topické podávání jako mast nebo krém nebo pro rektální podávání jako čípky.

Obecně se výše uvedený prostředek připraví běžným způsobem za použití běžných přísad.

Sloučenina vzorce I se normálně podává teplokrevným zvířatům v jednotkové dávce v rozmezí 5 až 5000 mg na čtverečný metr tělesné plochy zvířete tj. asi 0,1 až 100 mg/kg, což normálně stačí jako terapeuticky účinná dávka. Jednotková dávka jako je tableta nebo kapsule obvykle obsahuje například 1 až 250 mg aktivní složky. Vhodná denní dávka je v rozmezí 1 až 50 mg/kg. Ale denní dávka se může lišit podle léčeného hostitele, způsobu podávání a závažnosti léčené choroby. Proto optimální dávku stanoví lékař, který léčí daného pacienta.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její *in vivo* hydrolyzovatelný ester definovaný výše pro použití při způsobu léčení lidí nebo zvířat.

Objevíli jsme, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich *in vivo* hydrolyzovatelné estery jsou účinné inhibitory buněčného cyklu (činitelů proti proliferaci buněk). Tato vlastnost se přisuzuje jejich inhibičním schopnostem vůči CDK. Proto se u sloučenin podle předkládaného vynálezu očekává, že budou využitelné při léčení chorob nebo klinických stavů ovlivněných jen nebo i CDK enzymy, tzn. že sloučeniny lze použít pro vyvolání inhibice CDK u teplokrevných zvířat, které takové léčení potřebují. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu tak poskytují způsob léčení proliferace maligních buněk, který se vyznačuje inhibicí CDK enzymů, tzn. že sloučeniny lze použít proti proliferativním účinkům ovlivněným pouze nebo i inhibicí CDK. Uvedené sloučeniny podle předkládaného vynálezu tak pravděpodobně budou mít širokou škálu protirakovinných vlastností, protože CDK

jsou součástí řady běžných lidských nádorů jako je leukemie a rakovina prsu, plic, tlustého střeva, konečníku, žaludku, prostaty, močového měchýře, slinivky a vaječníků. Proto se očekává, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu budou mít aktivitu proti těmto typům rakoviny. Dále se očekává, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu budou mít aktivitu proti řadě leukemií, lymfoidních malignit a nádorů jako je karcinom a sarkom v tkáních jako jsou játra, ledviny, prostata a slinivka. Zejména se očekává, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu výhodně zpomalí růst primárních a opakovaných nádorů například tlustého střeva, prsu, prostaty, plic a kůže. Konkrétněji se očekává, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich *in vivo* hydrolyzovatelné estery budou inhibovat růst primárních a opakovaných nádorů, které jsou spojeny s CDK zejména nádorů, které jsou silně závislé na CDK z pohledu svého růstu a rozšíření včetně například některých nádorů tlustého střeva, prsu, prostaty, plic, vulvy a kůže.

Dále se očekává, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu budou aktivní proti dalším chorobám s proliferací buněk včetně leukaemií, fibroproliferativních a diferenciativních chorob, psoriasis, revmatoidní artritidy, Kaposiho sarkomu, hemangiomu, akutní a chronické nefropatie, ateromu, aterosklerosy, arterial restenosy, autoimunních chorob, akutních a chronických zánětů, kostních chorob a očních chorob s proliferací retinálních cév.

Proto v tomto aspektu poskytuje vynález sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její *in vivo* hydrolyzovatelný ester definované výše pro použití jako léčiva; a použití sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné

solí nebo jejího *in vivo* hydrolyzovatelného esteru definovaných výše pro přípravu léčiva pro použití pro vyvolání inhibice buněčného cyklu (proti buněčné proliferaci) u teplokrevných živočichů jako je člověk. Inhibiční účinek je produktem prevence vstupu do nebo progresu přes S fázi prostřednictvím inhibice CDK2, CDK4 a/nebo CDK6, zejména CDK2.

Dalším aspektem vynálezu je použití sloučenin vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo jejich *in vivo* hydrolyzovatelných esterů definovaných výše pro přípravu léčiv pro použití při léčení rakoviny (nádorů a leukemií), fibroproliferativních a diferenciativních chorob, psoriasis, revmatoidní artritidy, Kaposiho sarkomu, hemangiomu, akutní a chronické nefropatie, ateromu, aterosklerosy, arteriální restenozy, autoimunních chorob, akutních a chronických zánětů, chorob kostí a očních chorob s proliferací retinálních cév.

Dalším aspektem vynálezu je způsob vyvolání inhibice buněčného cyklu (proti buněčné proliferaci) u teplokrevných živočichů jako je člověk, kteří takové léčení potřebují, který zahrnuje podávání uvedeným živočichům účinného množství sloučeniny definované zde výše. Zejména je inhibiční účinek vyvolán prevencí vstupu do nebo progresu přes fázi S inhibicí CDK2, CDK4 a/nebo CDK6, zejména CDK2.

Jak je uvedeno výše, velikost dávky potřebné pro terapeutické nebo profylaktické léčení dané proliferativní choroby závisí na léčeném hostiteli, způsobu podávání a závažnosti léčené choroby. Vhodná je dávka v rozmezí například 1 až 100 mg/kg, výhodněji 1 až 50 mg/kg.

Výše uvedenou inhibiční aktivitu proti CDK lze aplikovat jako samostatnou terapii nebo lze aplikovat kromě sloučenin podle

předkládaného vynálezu jednu nebo několik dalších látek a/nebo léčení. Takové vícenásobné léčení lze dosáhnout současným, následným nebo odděleným podáváním jednotlivých složek kúry. V onkologii je běžné používat kombinaci různých forem léčení za účelem léčby jednotlivých pacientů trpících rakovinou. Kromě inhibitorů buněčného cyklu podle předkládaného vynálezu lze v onkologii použít jako další složku kombinovaného léčení: chirurgický zákrok, radioterapii nebo chemoterapii. Uvedená chemoterapie může zahrnovat 3 hlavní kategorie terapeutických činidel:

(i) další inhibitor buněčného cyklu, který funguje stejným nebo jiným mechanismem než je definován výše;

(ii) cytostatická činidla jako jsou antiestrogeny (například tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen, jodoxyfen), progestogeny (například megestrol acetát), inhibitory aromatas (například anastrozol, letrazol, vorazol, exemestan), antiprogestogeny, antiarogeny (například flutamid, nilutamid, bicalutamid, cyproteron acetát), LHRH agonisté a antagonisté (například goserelin acetát, luprolid), inhibitory testosteronové 5 α -dihydroreduktasy (například finasterid), antiinvazivní činidla (například inhibitory metaloproteinasy jako marimastat a inhibitory aktivátoru receptoru funkce urokinasového plasminogenu) a inhibitory funkce růstového faktoru, (tyto růstové faktory zahrnují například růstový faktor z krevních destiček a hepatocytový růstový faktor. Tyto inhibitory zahrnují protilátky růstového faktoru, protilátky receptoru růstového faktoru, inhibitory tyrosinové kinasy a inhibitory serin/threonin kinasy); a

(iii) antiproliferativní/antineoplastické léky a jejich kombinace používané v onkologii jako jsou antimetabolity (například

antifolaty jako je methotrexat, fluorpyrimidiny jako 5-fluoruracil, purinová a adenosinová analoga, cytosinový arabinosid); protinádorová antibiotika (například antracykliny jako doxorubicin, daunomycin, epirubicin a idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin, mithramycin); deriváty platiny (například cisplatina, karboplatina); alkylační činidla (například dusíkatý yperit, melfalan, chlorambucil, busulfan, cyklofosfamid, ifosfamid, nitrosoureas, thiotepa); antimitotická činidla (například alkaloidy jako vincrisirin a taxoidy jako taxol, taxoter); inhibitory topoisomerasy (například epipodofylotoxiny jako etoposid a teniposid, amsacrin, topotecan). V tomto aspektu vynález poskytuje farmaceutický produkt obsahující sloučeninu vzorce I definovanou výše a další protirakovinnou látkou definovanou výše pro kombinované léčení rakoviny.

Kromě využitelnosti v terapeutické medicíně jsou sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli také využitelné jako farmakologické nástroje pro vývoj a standardizaci *in vitro* a *in vivo* testovacích systémů pro hodnocení účinků inhibitorů buněčného cyklu u laboratorních zvířat, jako jsou kočky, psi, králíci, opice, krysy a myši, která tvoří součást hledání nových terapeutických činidel.

Pro výše uvedené další farmaceutické prostředky, procesy, metody, použití a znaky léčiv rovněž platí alternativní a výhodná provedení zde uvedených sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je dále ilustrován následujícími příklady, které neomezují jeho rozsah a kde, pokud není uvedeno jinak, platí, že:

- (i) teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia ($^{\circ}\text{C}$); operace se provádí při teplotě místnosti, což je teplota v rozmezí 18 až 25 $^{\circ}\text{C}$;
- (ii) organické roztoky se suší nad bezvodým síranem hořečnatým; odpaření rozpouštědel se provádí na rotační vakuové odparce za sníženého tlaku (600-4000 Pa; 4,5-30 mm Hg) s lázní s teplotou do 60 $^{\circ}\text{C}$;
- (iii) chromatografie znamená rychlou chromatografii na silikagelu; tenkovrstvá chromatografie (TLC) se provádí destičkách silikagelu; Bond Elut kolon znamená kolonu obsahující 10 g nebo 20 g silikagelu s velikostí částic 40 μm v 60ml stříkačce na jedno použití nad pórzním kotoučem od firmy Varian, Harbor City, California, USA, obchodní značka "Mega Bond Elut SI";
- (iv) obecně se průběh reakcí sleduje pomocí TLC a reakční doby jsou pouze ilustrační;
- (v) finální produkty mají odpovídající spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) a/nebo hmotnostní spektra;
- (vi) výtěžky jsou uvedeny pouze pro ilustraci a nemusí se nezbytně jednat o množství, která lze získat pečlivým vývojem procesu; v případě, že bylo potřebné větší množství materiálu, byly přípravy opakovány;
- (vii) NMR data jsou uvedena ve formě chemických posunů δ hlavních atomů vodíku, jednotkou je ppm (parts per milion) vzhledem k tetramethylsilanu (TMS) jako vnitřnímu standar-

du, pokud není uvedeno jinak, měří se při 300 MHz za použití perdeuterovaného dimethylsulfoxidu (DMSO- d_6) jako rozpouštědla;

(viii) chemické symboly mají obvyklý význam; dále jsou použity jednotky a zkratky SI soustavy;

(ix) poměry rozpouštědel jsou objemové (objem:objem); a

(x) hmotnostní spektra se měří s elektronovou energií 70 elektronvoltů za chemické ionizace (CI) za použití sondy pro přímou expozici; jinak je uvedena ionizace elektronovým nárazem (EI), bombardování rychlými atomy (FAB) nebo elektro-sprej (ESP); jsou uvedeny hodnoty m/z ; obecně se uvádí pouze ionty, které indikují původní hmotnost;

(xi) pokud není uvedeno jinak, sloučeniny obsahující asymetricky substituované atomy uhlíku a/nebo síry nebyly štěpeny;

(xii) pokud je syntéza označená jako analogická k postupu v předchozím příkladu, jsou použita množství dána molárními poměry použitými v předchozím příkladu;

(xvi) seznam zkratek:

NMP	1-methyl-2-pyrrolidinon
DMF	N,N-dimethylformamid
DMFDMA	dimethylacetyl-N,N-dimethylformamidu
DMSO	dimethylsulfoxid
THF	tetrahydrofuran
EA	elementární analýza.

Příklad 1

2-(3-Chloranilino)-4-(2-methylimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

K roztoku 496 ml (4,7 mmol) 3-chloranilinu v 10 ml NMP se v atmosféře dusíku přidá 236 mg 60% suspenze hydridu sodného

v minerálním oleji (5,9 mmol). Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a pak se přidá roztok 600 mg 4-(2-methylimidazo[1,2-a]pyrid-3-yl)-2-methylthiopyrimidinu (metoda 1; 2,3 mmol) ve 2 ml NMP. Směs se 3 hodiny zahřívá na 150 °C. Reakční směs se nechá ochladnout, zředí se vodou a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a těkavé podíly se odstraní odpařením. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/hexan (1:1) s polaritou rostoucí směrem ke směsi ethylacetát/methanol (97:3). Vyčištěný produkt se rozmíchá s etherem a hexanem, oddělí filtrací a vysuší za získání 159 mg (21 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,62 (s, 3H), 6,98-7,04 (m; 2H); 7,12 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,72 (d, 1H), 9,84 (s, 1H).

Příklady 2 až 12

Postupem podle příkladu 1 a za použití odpovídajících výchozích látek se připraví následující sloučeniny.

Př.	Sloučenina	NMR	m/z [MH] ⁺
2	2-(4-Sulfamoylani- lino)-4-(2-methyl- imidazo[1,2-a]pyrid- 3-yl)pyrimidin	2,64 (s, 3H), 7,05 (dd, 1H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,68 (d, 1H), 9,75 (d, 1H)	381
3 ¹	2-Anilino-4-(2-me- thylimidazo[1,2-a]- pyrid-3-yl)pyrimi- din	2,64 (s, 3H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,75 (d, 1H)	302
4	2-(4-Chloranilino)- 4-(2-methylimida- zo[1,2-a]pyrid-3- yl)pyrimidin	2,75 (s, 3H), 6,82 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,22 (šs, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,53 (d, 1H)	336

Př.	Sloučenina	NMR	m/z [MH] ⁺
5 ¹	2-(3-Chloranilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	7,02 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,82 (s, 1H)	322
6 ¹	2-(3,4-Dichloranilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	7,15 (dd, 1H), 7,50 (dd, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,65 (dd, 1M, 7,78 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,95 (s, 1H)	
7	2-(4-Sulfamoylanilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	7,20 (d, 3H), 7,55 (d, 2H), 8,80 (d, 3H), 8,95 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,10 (d, 1H)	367
8 ¹	2-(3-Chlor-4-fluoranilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	7,14 (dd, 1H), 7,32-7,55 (m, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,82 (s, 1H)	340
9	2-(2-Chloranilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	7,08 (dd, 1H), 7,17 (d, 1M, 7,37 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,51 (šs, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,40 (m 1H), 9,81 (d, 1H), 9,94 (dd, 1H)	322
10	2-(2-Chlor-4-methylanilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	2,38 (s, 3H), 6,91 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (šs, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,78 (d, 1H)	336
11 ¹	2-[4-(3,5-Dioxapiperidin-1-yl)sulfonylanilino]-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	4,87 (s, 2H), 5,20 (s, 4H), 7,16 (dd, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,64 (s, 1H)	439
12 ^{1,2}	2-[4-(2-Diethylaminoethoxy)anilino]-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	0,98 (t, 6H), 2,50-2,62 (m, 4H), 2,78-2,82 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 6,84 (dd, 2H), 7,08 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,42 (s, 1H)	403

¹ místo hydridu sodného se použije roztok bis(trimethylsilyl)-amidu sodného (1M roztok v tetrahydrofuranu).

² produkt se čistí chromatograficky za eluce směsí dichlormethan/methanol (100:0 až 80:20), rozmíchá se s etherem a hexanem a oddělí filtrací.

Příklad 13

2-[4-(3-Dimethylamino-2-hydroxypropoxy)anilino]-4-(imidazo-[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

Směs 497 g (1,76 mmol) 4-(3-dimethylamino-2-hydroxypropoxy)-anilinu (metoda 11) a 185 mg (4,4 mmol) kyanamidu v 1 ml se zahřívá 30 minut na 160 °C. Pak se přidá směs 400 mg (1,76 mmol) 3-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)imidazo[1,2a]pyridinu (metoda 5) a 183 mg (3,5 mmol) methoxidu sodného v 10 ml 1-butanolu a směs se zahřívá 3 hodiny k varu. Směs se nechá ochladnout a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/methanol (97:3 až 90:10) za získání 30 mg (4 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,35 (s, 6H), 2,40-2,63 (m, 2H), 3,82-4,02 (m, 3H), 6,90 (d, 2H), 7,06 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,42 (s, 1H); m/z: 405 [MH]⁺.

Příklady 14 až 15

Postupem podle příkladu 13 a za použití odpovídajících výchozích látek se připraví následující sloučeniny.

Př.	Sloučenina	NMR	m/z [MH] ⁺
14 ¹	2-[4-(3-Dimethylamino-2-hydroxypropoxy)anilino]-4-(2-methylpyrazolo[2,3a]pyrid-3-yl)pyrimidin	2,20 (s, 6H), 2,26-2,45 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,80-3,95 (m, 3H), 4,80 (s, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,60 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,21 (s, 1H)	419
15 ²	2-[4-(3-Dimethylamino-2-hydroxypropoxy)anilino]-4-(2-methylimidazo[1,2,a]pyrid-3-yl)pyrimidin	2,63 (s, 3H), 2,80 (s, 6H), 3,12-3,26 (m, 2H), 4,27 (šs, 1H), 5,93 (šs, 1H), 6,90-7,04 (m, 4H), 7,40 (t, 1H), 7,60 (dd, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,73 (d, 1H)	419

¹ produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí dichlormethan/hexan (1:1) až dichlormethan-methanol-triethylamin (96:4:0,5).

² produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí dichlormethan/methanol/triethylamin (96:4:0,5) a rekrytalizuje ze směsi acetonitril/methanol.

Příklady 16-36

Následující sloučeniny se připraví, čistí a charakterizují následujícím obecným postupem:

K roztoku 1,65 mmol anilinu v 1,5 ml NMP se v atmosféře dusíku přidá 2,05 ml 1M roztoku (trimethylsilyl)amidu sodného v tetrahydrofuranu. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a pak se přidá roztok 200 mg (0,83 mmol) 4-(imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl)-2-methylthiopyrimidinu (metoda 4) v 1 ml NMP. Reakční směs se zahřívá 2,5 hodiny na teplotu 150 °C. Rozpouštědlo a těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce ethylacetátem, pak směsí ethylacetát-methanol (97:3) a nakonec směsí ethylacetát-methanol (97:3). Reakční produkty se charakterizují pomocí HPLC na koloně 4,6 mm x 10 cm Hichrom RPB 100A za eluce směsí voda-acetonitril-kyselina mravenčí (95:5:0,1 po dobu 1,5 minuty a pak 10 minut gradientem do 5:95:0,1) s průtokem 1,0 ml /min, detekce při 254 nm (šířka pásma 10 nm).

Př	Sloučenina	/HPLC ret. čas (min)	M/z [MH] ⁺
1	2-Anilino-4-(imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl)pyrimidin	7,26	288
2	2-(2-Fluoranolino)-4-(imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl)pyrimidin	7,26	306
3	2-(3-Bromanolino)-4-(imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl)pyrimidin	8,30	368
4	2-(3-Fluoranolino)-4-(imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl)pyrimidin	7,70	306
5	2-(3-Methoxyanolino)-4-(imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl)pyrimidin	7,39	318

6	2-(3-Methylthioanilino)-4-(imidazo[1,2a]-pyrid-3-yl)pyrimidin	7,98	334
7	2-(3-Acetylanilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	7,13	330
8	2-(3-Ethylanilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	8,11	316
9	2-(4-Fluoranilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	7,47	306
10	2-(4-Chloranilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	8,15	322
11	2-(4-Methoxyanilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	7,02	318
12	2-(4-Benzyloxyanilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	8,65	394
13	2-[4-(Anilinosulfonyl)anilino]-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)-pyrimidin	7,79	443
14	2-(4-Mesylnilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	6,84	366
15	2-(4-Methylthioanilino)-4-(imidazo[1,2a]-pyrid-3-yl)pyrimidin	7,89	334
16	2-(4-Methylanilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	7,65	302
17	2-(3-Sulfamoylanilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	6,30	367
18	2-[4-(Pyrimid-2-ylaminosulfonyl)anilino]-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	6,72	445
19	2-(4-Fenoxylanilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	8,86	380
20	2-(3-Methylanilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	7,63	302
21	2-(Indan-5-ylamino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	8,20	328

Příklad 37

2-(3-Chloranilino)-4-(2,5-dimethylimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)-pyrimidin

K roztoku 0,16 ml (1,48 mmol) 3-chloranilinu a 60 mg (1,48 mmol) hydridu sodného v 1 ml NMP se v atmosféře dusíku přidá 200 mg (0,74 mmol) 2-methylthio-4-(2,5-dimethylimidazo[1,2a]-pyrid-3-yl)pyrimidinu (metoda 14). Směs se zahřívá 4 hodiny na 150 °C a pak nechá ochladnout. Surová reakční směs se nanese

na kolonku Bond Elut a vymyje dichlormethanem za odstranění NMP a pak směsí dichlormethan/methanol/methylamin (75:20:5) za eluce produktu. Produkt se dále chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/hexan (8:2) a pak ethylacetátem za získání 22 mg (9 %) sloučeniny uvedené v názvu.

NMR: 2,27 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,01 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,41 (s 1H), 9,83 (s, 1H); m/z: 350 [MH]⁺.

Příklad 38

Postupem popsaným v příkladu 37 a za použití odpovídajících výchozích látek se připraví následující sloučeniny.

Př.	Sloučenina	NMR	m/z [MH] ⁺
38	2-(3-Chloranilino)-4-(2-methylpyrazolo[2,3a]pyrid-3-yl)pyrimidin	2,64 (s, 3H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,72 (d, 1H), 9,84 (s, 1H)	336

Příklad 39

2-[4-N-Methylsulfamoyl)anilino]-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl-pyrimidin

Ke směsi 24 mg (0,026 mmol) tris(dibenzidenaceton)dipalladia (0), 21 mg (0,034 mmol) 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu, 150 mg (0,652 mmol) 2-chlor-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidinu (metoda 20) a 135 mg (0,725 mmol) 4-(N-methylsulfamoyl)-anilinu (metoda 23) se v atmosféře dusíku přidají 4 ml toluenu. Baňka se evakuuje a opět naplní dusíkem a pak se přidá 140 mg (1,46 mmol) t-butoxidu sodného a baňka se evakuuje a opět naplní dusíkem. Směs se zahřívá 3 hodiny na teplotu 100 °C a pak nechá ochladnout. Směs se zředí ethylacetátem a promyje

vodou. Organická fáze se oddělí, vysuší a těkavé podíly těkavé podíly se odstraní odpařením. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/methanol (100:0 až 97:3) za získání 15 mg (60 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,42 (d, 3H), 7,25-7,10 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,98 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H); m/z: 381 [MH]⁺.

Příklady 40-44

Postupem popsaným v příkladu 39 a za použití odpovídajících výchozích látek se připraví následující sloučeniny.

Př.	Sloučenina	NMR	m/z [MH] ⁺	SM
40 ¹	2-[4-[N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl]-anilino]-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	2,90 (kv, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,28-3,30 (m, 2H), 7,16, (dd, 1H), 7,48-7,54 (m, 3H), 7,71-7,80 3H), 7,95 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	425	meto- da 24
41 ²	2-[4-(N-Propylsulfamoyl)anilino]-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	0,80 (t, 3H), 1,34-1,42 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H) 7,17 (dd, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,63 (s, 1H)	409	meto- da 25
42	2-[4-(N-Cyklopropylsulfamoyl)anilino]-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	0,00-0,05 (m, 2H), 0,09-0,12 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 4H), 7,60 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,75 (s, 1H)	405 [M-H] ⁻	meto- da 26
43	2-[4-(N,N-Dimethylkarbamoyl)anilino]-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	2,98 (s, 6H), 7,10 (dd, 1H), 7,3,8-7,50 (m, 3H), 7,72-7,82 (m, 3H), 8,45 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,82 (s, 1H)	359	
44 ³	2-[4-(N-Methylkarbamoyl)anilino]-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	2,78 (d, 3H), 7,15 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,75-7,82 (m, 5H), 8,24 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,90 (s, 1H)	345	

¹produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/ethylacetát 70:30 s polaritou rostoucí do 0:100.

²produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/ethylacetát 50:50 s polaritou rostoucí do ethylacetát/methanol 95:5.

³produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/ethylacetát 80:20 s polaritou rostoucí do ethylacetát-methanol 90:10.

Příklad 45

2-{4-[N-(3-Hydroxypropyl)sulfamoyl]anilino}-4-(imidazo-[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

Roztok 100 mg (0,347 mmol) 2-anilino-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidinu (příklad 16) ve 4 ml thionylchloridu se ochladí na teplotu 5 °C. Pak se přidá 0,06 ml (0,90 mmol) chlor-sulfonové kyseliny a směs se míchá 30 minut při teplotě 5 °C, pak se vytemperuje teplotu místnosti a míchá se 60 minut. Směs se pak zahřívá 90 minut k varu. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky odpaří s toluenem. Ke zbytku se přidají 3 ml 3-aminopropanolu a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Směs se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/ethylacetát (50:50) s polaritou rostoucí do ethylacetát/methanol (85:15). Získá se 60 mg (41 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 1,45-1,56 (m, 2H), 2,79 (kv, 2H), 3,35 (kv, 2H), 4,39 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H); m/z: 423 [M-H]⁻.

Příklady 46-50

Postupem popsaným v příkladu 45 a za použití odpovídajících výchozích látek se připraví následující sloučeniny.

Př	Sloučenina	NMR	m/z [MH] ⁺
46	2-{ 4-[N-(Cyklopropylmethyl) sulfa- moyl] anilino)- 4-(imidazo[1,2a] pyr- id-3-yl)pyrimidin	0,00-0,04 (m, 2H), 0,25-0,32 (m, 2H), 0,70-0,78 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,28-7,42 (m, 3H), 7,68-7,75 (m, 3H), 7,87 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,60 (s, 1H)	421
47	2-{ 4-[N-(5-Hydro- xypentyl)sulfamo- yl] anilino)-4-(imi- dazo [1,2a] pyrid- 3-yl)pyrimidin	1,18-1,40 (m, 8H), 2,70 (t, 2H) 4,25 (šs, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,70-7,78 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	453
48	2-(4-{ N-[2-(1-Me- thylpyrrolidin-2- yl)ethyl] sulfamoyl) anilino)-4-(imida- zo[1,2a] pyrid-3-yl) pyrimidin	1,118-1,25 (m, 2H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,70-2,85 (m, 4H), 7,15 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,63 (s, 1H)	476 [M-H] ⁻
49	2-{ 4-[N-(3-Diethyl- aminopropyl) sulfa- moyl] anilino)-4-(i- midazo[1,2a] pyrid- 3-yl)pyrimidin	0,86 (t, 6H), 1,42 (kv, 2H), 2,30 (kv, 4H), 2,38-2,42 (m, 2H), 2,75 (kv, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,42-7,55 (m, 2H), 7,70-7,80 (3H), 7,95 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,65 (1H)	480
50	2-{ 4-[N-(2-Isopro- pylaminoethyl) sul- famoyl] anilino)- 4-(imidazo[1,2a] py- rid-3-yl)pyrimidin	0,87 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 2,46-2,50 (m, 2H), 2,58 (kv, 2H), 2,80 (t, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	452

¹produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/ethylacetát 70:30 s polaritou rostoucí do 0:100.

²produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/ethylacetát 50:50 s polaritou rostoucí do ethylacetát/methanol 95:5.

³produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/ethylacetát 80:20 s polaritou rostoucí do ethylacetát-methanol 90:10.

Příklad 51

2-(4-{N-[3-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)propyl)sulfamoyl]anilino)-
4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

Roztok 100 mg (0,347 mmol) 2-anilino-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidinu (příklad 16) ve 3 ml thionylchloridu se ochladí na 5 °C. Pak se přidá 0,06 ml (0,90 mmol) chlorsulfonové kyseliny a směs se míchá 30 minut při teplotě 5 °C, pak se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá se 60 minut. Směs se pak 90 minut zahřívá k varu. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky odpaří s toluenem. Ke zbytku se přidají 3 ml pyridinu a 3 ml 3-(2-oxopyrolidin-1-yl)propylaminu a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Směs se pak chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/ethylacetát (50:50) s polaritou rostoucí do ethylacetát/methanol (80:20). Získá se 60 mg (36 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 1,51-1,60 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,13 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H); m/z: 492 [MH]⁺.

Příklady 52-70

Postupem popsaným v příkladu 45 a za použití odpovídajících výchozích látek se připraví následující sloučeniny.

Př	Sloučenina	NMR	m/z [MH] ⁺
52	2-{ 4-[N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl] anilino} imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	1,55-1,62 (m, 2H), 2,75-2,81 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,23-3,28 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,96 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	439
53	2-{ 4-[N-(3-Iso-propylaminopropyl)sulfamoyl] anilino} -4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	1,48 (t 2H), 1,88 (d, 6H), 2,42 (t, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,79 (t, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	466

Př	Sloučenina	NMR	m/z [MH] ⁺
54	2-{ 4-[N-(3-Imidazol-1-ylpropyl)-sulfamoyl] anilino} - 4-(imidazo[1,2a]-pyrid-3-yl)pyrimidin	6,82 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,48-7,52 (m, 4H), 7,70 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	473 [M-H] ⁻
55 ¹	2-{ 4-[N-(3-Dimethylaminopropyl)sulfamoyl] anilino} - 4-(imidazo[1,2a]-pyrid-3-yl)-pyrimidin	1,48 (m, 2H), 2,02 (s, 6H), 2,12 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	452
56	2-{ 4-[N-(3-Morpholinopropyl)sulfamoyl] anilino} - 4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	1,52 (t, 2H), 2,18-2,22 (m, 6H), 2,78 (t, 2H), 3,43-3,48 (m, 4H), 7,15 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	494
57 ¹	2-{ 4-[N-(3-Aminopropyl)sulfamoyl] - anilino} - 4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	1,38-1,45 (m, 4H), 2,79 (t, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	424
58 ¹	2-(4-{ N-[2-(2-Hydroxyethylamino)-ethyl] sulfamoyl} - anilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	2,75 (t, 2H), 2,86-2,90 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,42-7,55 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 3H), 8,00 (d, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	454
59 ²	2-{ 4-(N-(2-Imidazol-4-ylethyl)sulfamoyl] anilino} - 4-imidazo[1,2a]-pyrid-3-yl)pyrimidin	3,10 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,1 (s, 1H)	
60 ¹	2-{ 4-[N-(3-Methylaminopropyl) sulfamoyl] anilino} - 4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	1,70-1,78 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 8,02 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,63 (s, 1H)	436 [M-H] ⁻

Př	Sloučenina	NMR	m/z [MH] ⁺
61 ¹	2-(4-[N-(2-Piperazin-1-ylethyl)sulfamoyl]anilino)-4-(imidazo[1,2a]-pyrid-3-yl)pyrimidin	2,30 (t, 2H), 2,40-2,43 (m, 4H), 2,59 (t, 2H), 2,83-2,90 (m, 4H), 7,18 (dd, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	
62 ¹	2-(4-[N-[3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyl]sulfamoyl]anilino)-4-(imidazo[1,2a]-pyrid-3-yl)pyrimidin	1,49 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 8H), 2,78 (kv, 2H), 3,25-3,29 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,80 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,65 (s, 1H)	507
63 ¹	2-(4-[N-[2-(2-Diethylaminoethyl)sulfamoyl]anilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	0,93 (t, 6H), 2,40-2,58 (m, 4H), 2,62 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 3,20-3,40 (m, 4H), 7,10 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,72-7,80 (m, 3H), 7,98 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	509
64 ¹	2-(4-[N-(2,3-Dihydroxypropyl)sulfamoyl]anilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	2,66 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 4,49 (t, 1H), 4,70 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,48-7,52 (ni, 2H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,98 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	441
65	2-(4-[N-(2-Dimethylaminoethyl)sulfamoyl]anilino)-4-(imidazo[1,2a]-pyrid-3-yl)pyrimidin	2,08 (s, 6H), 2,24 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 1,7 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,44-7,54 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,63 (s, 1H)	438
66	2-(4-[N-(2-Morpholinoethyl)sulfamoyl]anilino)-4-(imidazo[1,2a]-pyrid-3-yl)pyrimidin	2,34-2,45 (m, 6H), 2,87-2,95 (t, 2H), 3,46-3,60 (m, 4H), 7,09 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,74-7,80 (m, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	478 [M-H] ⁻
67	2-(4-[N-(2-Pyrrolidin-1-ylethyl)sulfamoyl]anilino)-4-(imidazo[1,2a]-pyrid-3-yl)pyrimidin	1,64-1,74 (m, 4H), 2,52-2,64 (m, 6H), 2,87-2,92 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,72-7,80 (m, 3H), 7,98 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	464

Př	Sloučenina	NMR	m/z [MH] ⁺
68	2-{ 4-(N-(2-Methylaminoethyl)sulfamoyl)anilino}-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	2,61-2,64 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 7,18 (dd, 1H, 7,48-7,58 (m, 2H), 7,68-7,78 (m, 4H), 7,95 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,5 I (d, 2M, 8,64 (s, 1H)	424
69	2-{ 4-[N-(2-Piperidin-1-ylethyl)sulfamoyl]anilino}-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	1,28-1,40 (m, 2H), 1,40-1,58 (m, 4H), 2,20-2,50 (m, 6H), 2,84-2,92 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,48-7,53 (d, 2H), 7,72-7,80 (m, 3H), 7,98 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	478
70	2-{ 4-[N-(2-Diethylaminoethyl)sulfamoyl]anilino}-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	0,86 (t, 6H), 2,32-2,42 (m, 6H), 2,79 (t, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,98 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	466

¹produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/methanol (100:0) s polaritou rostoucí do (70:30)

²produkt se izoluje bez chromatografie rozmícháním v dichlor-methanu a methanolu.

Příklad 71

2-{4-[N-(3-Imidazol-1-ylpropyl)karbamoyl]anilino}-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

Ke směsi 200 mg (0,95 mmol) 2-amino-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidinu (metoda 22), 350 mg (1,14 mmol) 1-[3-(4-brombenzoylamino)propyl]imidazolu (metoda 27), 43 mg (0,047 mmol) tris(dibenzidenaceton)dipalladia (0) a 28 mg (0,046 mmol) 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu se v atmosféře dusíku přidá 10 ml toluenu. Pak se přidá 218 mg (0,0023 mmol) t-butoxidu sodného a reakční směs se propláchne důkladně dusíkem a pak se 24 hodin zahřívá 100 °C. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan-ethylacetát (50:50) s polaritou rostoucí do

ethylacetát-methanol (95:5) za získání 99 mg (24 %) sloučeniny uvedené v názvu.

NMR: 1,90-2,00 (m, 2H), 3,22 (kv, 2H), 4,02 (t, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,42-7,55 (m, 2H), 6,80 (s, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,83 (s, 4H), 8,38 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,92 (s, 1H); m/z: 439 [MH]⁺.

Příklady 72-74

Postupem popsaným v příkladu 71 a za použití odpovídajících výchozích látek se připraví následující sloučeniny.

Př.	Sloučenina	NMR	m/z [MH] ⁺	SM
72 ¹	2-(4-{ N-[3-(2-Oxo-pyrolidin-1-yl)-propylkarbamoyl]-anilino}-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)-pyrimidin	1,70 (kvín, 2H), 1,90 (kvín, 2H), 2,21 (t, 2H), 3,18-3,24 (m, 4H), 3,30-3,38 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,82 (s, 4H), 8,27 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,90 (s, 1H)	456	Met. 28
73 ²	2-{ 3-Chlor-4-N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl] anilino} - 4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	3,00 (kv, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,25-3,30 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,64 (s, 1H)	459	
74 ³	2-[3-Chlor-4-(N-propylsulfamoyl)-anilino] -4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	0,80 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 2,79 (kv, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,78 (dd 2H), 7,92 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,10 (d, 1H), 10,26 (s, 1H)	443	

¹směs se zahřívá 48 hodin na 100 °C a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí dichlormethan/methanol (90:10)

²vychází se z 2,4-dichlor-1-(2-methoxyethylsulfamoyl)benzenu (metoda 29)

³vychází se z 2,4-dichlor-1-(1-propylsulfamoyl)benzenu (metoda 30)

Příklad 75

2-(3-Methyl-4-sulfamoylanilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)-pyrimidin

80 mg (0,266 mmol) 2-(3-methylanilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidinu (příklad 35) se nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 45, ale za použití 2M ethanolického amoniaku za získání 6 mg (17 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,60 (s, 3H), 6,95-7,20 (m, 4H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 4H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,87 (s, 1H); m/z: 381 [MH]⁺.

Příklady 76-78

Postupem popsaným v příkladu 75 a za použití odpovídajících výchozích látek se připraví následující sloučeniny.

Př	Sloučenina	NMR	m/z [MH] ⁺
76	2-{ 3-Methyl-4-[N-(2-methoxyethyl)-sulfamoyl] anilino} - 4-(imidazo[1,2a] - pyrid-3-yl) - pyrimidin	2,55 (s, 3H), 9,91 (kv, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,74-7,80 (m, 4H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,98 (s, 1H)	439
77	2-{ 3-Methyl-4-[N-(3-morfolinopropyl)sulfamoyl] anilino} - 4-(imidazo[1,2a]pyrimid-3-yl)pyrimidin	1,49 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 4H), 3,24-3,32 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 3,42-3,48 (m, 4H), 7,12 (dd, 1H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 4H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)	508
78	2-{ 3-Methyl-4-[N-(2-morfolinoethyl)-sulfamoyl] anilino} - 4-(imidazo[1,2a] - pyrid-3-yl)pyrimidin	2,18-2,21 (m, 4H), 2,30-3,38 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,87 (t 2H), 3,42-3,48 (m, 4H), 7,12 (dd, 1H), 7,42-7,55 (m, 3H), 7,75-7,80 (m, 4H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,98 (s, 1H)	494

Příklad 79

5-Brom-2-(4-sulfamoylanilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)-pyrimidin

73 mg (0,2 mmol) 2-anilino-5-brom-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)-pyrimidinu (příklad 97) se nechá reagovat postupem popsáným v příkladu 45, ale za použití 2M ethanolického amoniaku za získání 18 mg (21 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 7,12 (dd, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,53 (dd, 2H); 7,72 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,62 (s, 1H); m/z: 445 [MH]⁺.

Příklady 80-82

Postupem popsáným v příkladu 79 a za použití odpovídajících výchozích látek se připraví následující sloučeniny.

Př	Sloučenina	NMR	m/z [MH] ⁺
80	5-Brom-2-(4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	2,90 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,28 (kv, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,60 (d, 1H)	503
81	5-Brom-2-(4-[N-(7-dimethylaminoethyl)sulfamoyl]anilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	2,06 (s, 6H), 2,25 (t, 2H), 2,82 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,75 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,65 (d, 1H), 10,28 (s, 1H)	516
82 ¹	5-Brom-2-(4-[N-(3-dimethylamino-propyl)sulfamoyl]anilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin	1,70-1,80 (2H), 1,87-1,98 (m, 2M), 2,62 (d, 6H), 2,79 (kv, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,64 (d, 1H), 10,32 (s, 1H)	530

¹produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan-ethylacetát (50:50) s polaritou rostoucí do ethylacetát-methanol (70:30).

Příklad 83

2-(4-[N-(2-Methoxyethylsulfamoyl)anilino]-4-(5-bromimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

70 mg (0,2 mmol) 2-anilino-4-(5-bromimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)-pyrimidin (příklad 98) se nechá reagovat s 2-methoxyethylami-
nem za podmínek popsaných v příkladu 51 za získání 23 mg (25
%) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,90 (kv, 2H), 3,18 (s,
3H), 3,26-3,29 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H),
7,74-7,78 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,62 (s, 1H);
m/z: 503 [MH]⁺.

Příklad 84

*2-(4-[N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl]anilino)-4-(5-fenylthio-
imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin*

K roztoku 0,102 ml (1,0 mmol) thiofenolu ve 4 ml NMP se přidá
80 mg (2,0 mmol) 60% suspenze hydridu sodného v minerálním
oleji a směs se míchá 30 minut. pak se přidá roztok 100 mg
(0,19 mmol) 2-[4-(N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl)anilino]-4-(5-
bromimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidinu (příklad 83) v 1 ml NMP
a směs se zahřívá 18 hodin na 150 °C. Směs se nechá ochlad-
nout, zředí se vodou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakty se
promyjí vodou, vysuší a těkavé podíly se odstraní odpařením.
Zbytek se rozmíchá s etherem a oddělí filtrací za získání 20
mg (20 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,85 (kv, 2H), 3,15
(s, 3H), 3,24 (kv, 2H), 7,10-7,30 (m, 5H), 7,38 (d, 1H), 7,46
(dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,92 (d,
2H), 8,54 (d, 1H), 8,66 (s, 1H); m/z: 533 [MH]⁺.

Příklady 85-88

Postupem popsaným v příkladu 84 a za použití odpovídajících výchozích látek se připraví následující sloučeniny.

Př	Sloučenina	NMR	m/z [MH] ⁺
85 ¹	2-{ 4-[N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl] - anilino} -4-(5-ethylthioimidazo[1,2a]pyrid-3-yl) - pyrimidin	1,18 (t, 3H), 2,84-2,95 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 3,26-3,30 (2H), 7,49-7,58 (m, 3H), 7,71-7,79 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,50-8,55 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,89 (s, 1H)	485
86 ¹	2-{ 4-[N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl] - anilino} -4-[5-(2-hydroxyethylthio) - imidazo[1,2a]pyrid-3-yl] pyrimidin	2,90 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,32 (t, 2H), 3,60 (kv, 2H), 5,00 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,70-7,79 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,95 (s, 1H)	501
87 ²	2-(4-[N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl] - anilino) -4-[5-(thien-2 ylthio) - imidazo[1,2a]pyrid-3-yl] pyrimidin	2,90 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,24 (kv, 2H), 7,08-7,10 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 4H), 7,94 (d, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,63 (s, 1H)	539
88 ³	2-{ 4-[N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl] - anilino} -4-[5-(2-dimethylaminoethylthio)imidazo[1,2a] - pyrid-3-yl] pyrimidin	2,15 (s, 6H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,90 (kv, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,28-3,32 (2H), 7,48-7,58 (m, 3H), 7,72-7,80 (3H), 7,95 (d, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,1 (s, 1H)	528

¹produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/methanol (100:0) s polaritou rostoucí do (95:5)

²produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce ethylacetátem

³produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/methanol (100:0) s polaritou rostoucí do (70:30)

Příklad 89

2-{4-[N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}-4-(5-kyanoimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

Směs 87 mg (0,17 mmol) 2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}-4-(5-bromimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidinu (příklad 83), 27 mg (0,17 mmol) kyanidu tetraethylamonného, 23 mg (0,03 mmol) difenylfosfinoferrocenu, 62 mg (0,7 mmol) kyanidu mědi 7 mg (0,008 mmol) tris(dibenzidenacetonu)dipalladia (0) v 6 ml suchého dioxanu se důkladně propláchne dusíkem a 48 hodin se zahřívá k varu. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan-ethylacetát (50:50) s polaritou rostoucí do (0:100) za získání 16 mg (21 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,90 (kv, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,25-3,30 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,90-7,98 (m, 3H), 8,59 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); m/z: 447 [M-H]⁻.

Příklad 90

2-{4-[N-(3-Dimethylaminopropyl)sulfamoyl]anilino}-4-5-bromimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

200 mg (052 mmol) 2-anilino-4-(5-bromimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)-pyrimidinu (příklad 98) se nechá reagovat podle postupu popsáno v příkladu 45 ale tentokrát s 3-dimethylaminopropylaminem za získání 92 mg (34 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 1,48-1,58 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,72-2,80 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,71-7,78 (m, 3H), 7,90 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,64 (s, 1H); m/z: 530 [MH]⁺.

Příklad 91

5-(2-Hydroxyethylthio)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

K roztoku 0,139 ml (2,0 mmol) 2-merkaptoethanolu ve 4 ml NMP se přidá 158 mg 60% suspenze hydridu sodného v minerálním oleji (4,0 mmol) a směs se míchá 30 minut. Pak se přidá roztok 100 mg (0,19 mmol) 5-brom-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidinu (příklad 80) v 1 ml NMP a směs se 3 hodiny zahřívá na 120 °C. Směs se nechá ochladnout, zředí se vodou, neutralizuje 2M chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje ethylacetátem. Extrakty se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a těkavé podíly se odstraní odpařením. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/ethylacetát (50:50) s polaritou rostoucí do ethylacetát/methanol (95:5) za získání 39 mg (20 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,85-2,98 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 3,24-3,30 (m, 2H), 3,51 (kv, 2H), 4,82 (t, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,70 (s, 1H); 8,85 (s, 1H), 9,72 (d, 1H), 10,18 (s, 1H); m/z: 501 [MH]⁺.

Příklad 92

2-(4-{N-[3-(t-Butoxykarbonylamino)pronyl]sulfamoyl}anilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

Roztok 290 mg (1,0 mmol) 2-anilino-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidinu (příklad 16) v 6 ml thionylchloridu se ochladí na teplotu 0 °C. Pak se pomalu přidá 0,266 ml (4,0 mmol) chlorsulfonové kyseliny a směs se míchá 30 minut při 0 °C, pak se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá se další 2 hodiny. Pak se 1 hodinu zahřívá k varu. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se rozpustí v 5 ml suchého pyridinu a výsledný roztok se pomalu přidá do roztoku 0,209 ml 3-(t-butoxykarbonylamino)propylaminu a 1,21 ml (10 mmol) diethylmethylaminu v 10 ml pyridinu. Směs se v atmosféře dusíku ochladí na

0 °C. Směs se při 0 °C míchá 1 hodinu a pak 2 hodiny při teplotě místnosti. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky odpaří s vodou. Zbytek se rozmíchá ve vodě, oddělí filtrací a pak se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí dichlormethan/methanol (95:5) s polaritou rostoucí do (90:10) za získání 207 mg (40 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 1,30 (s, 9H), 1,50 (kvin, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 8,80 (s, 1H); m/z: 524 [MH]⁺.

Příklad 93

2-(4-(N-[3-(Benzyloxykarbonylamino)propyl]sulfamoyl)anilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

209 mg (1,0 mmol) 2-anilino-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidinu (příklad 16) a 0,294 ml (1,2 mmol) 3-(benzyloxykarbonylamino)propylaminu se nechá reagovat podle postupu popsaného v příkladu 92 za získání 212 mg (38 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 1,50 (kvin, 2H), 2,70 (kv, 2H), 2,98 (dd, 2 H), 4,98 (s, 2H), 7,12-7,15 (m, 4H), 7,18 (t, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,60 (s, 1H); m/z: 558 [MH]⁺.

Příklad 94

2-[4-(2-Diethylaminoethoxy)anilino]-4-(6-fenylimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

K roztoku 60 mg (0,19 mmol) 4-(2-diethylaminoethoxy)fenylguanidinu (metoda 42) a 11 mg (0,21 mmol) methoxidu sodného v 1,5 ml n-butanolu se přidá 50 mg (0,17 mmol) 3-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-6-fenylimidazo[1,2a]pyridinu (metoda 38)

a směs se 15 hodiny zahřívá zahřívá na 115 °C. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/ethylacetát (50:50) s polaritou rostoucí do ethylacetát/methanol (80:20) za získání 5 mg (6 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 1,07 (t, 6H), 2,64 (kv, 4H); 2,92 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,37-7,60 (m, 4H), 7,70 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,80 (d, 1H); m/z: 479 [MH]⁺.

Příklad 95

4-(6-Methoxy-2-methylimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)-2-(4-sulfamoyl-anilino)pyrimidin

Do roztoku 1,5 g (7,0 mmol) 4-sulfamoylfenylguanidinu (metoda 41) a 758 mg (14 mmol) methoxidu sodného ve 4 ml n-butanolu se přidá 862 mg (3,51 mmol) 3-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2-methyl-6-methoxyimidazo[1,2a]pyridinu (metoda 39) a směs se 24 hodin zahřívá k varu. Směs se nechá ochladnout a výsledná sraženina se oddělí filtrací a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/ethylacetát (50:50) s polaritou rostoucí do ethylacetát/methanol (90:10) za získání sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,60 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,70 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,52 (d, 1H), 9,68 (d, 1H), 9,97 (s, 1H); m/z: 411 [MH]⁺.

Příklad 96

2-(3-Chloranilino)-4-(pyrazolo[2,3a]pyrid-3-yl)pyrimidin

Do směsi 180 mg (0,84 mmol) 3-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2-methylpyrazolo[2,3a]pyridinu (metoda 18), 142 mg (0,84 mmol) 3-chlorfenylguanidinu a 67 mg 60% disperze hydridu sodného

v minerálním oleji (1,67 mmol) se přidá 6,0 ml suchého n-butanolu a směs se zahřívá v atmosféře dusíku 7 hodin na teplotu 125 °C. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se rozmíchá ve směsi etheru a destilované vody. Sraženina se oddělí filtrací, promyje etherem a destilovanou vodou a vysuší za získání 78 mg (29 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 7,00 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,82 (d, 2H), 9,68 (s, 1H); m/z: 322 [MH]⁺.

Příklad 97

2-Anilino-5-brom-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

200 mg (0,67 mmol) 2-Amino-5-brom-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)-pyrimidinu (metoda 31) a 0,08 ml (0,76 mmol) brombenzenu se nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 71. Produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan-ethylacetát (50:50) s polaritou rostoucí do (0:100) za získání sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 6,98-7,10 (m, 2H), 7,30 (dd, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 9,82 (s, 1H).

Příklad 98

2-Anilino-4-(5-bromimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

1,0 g (3,4 mmol) 2-Amino-4-(5-bromimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidinu (metoda 35) a 4,36 ml (4,1 mmol) brombenzenu se nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 71 a produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát-methanol (98:2) s polaritou rostoucí do (90:10) za získání 70 mg (6 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 7,00 (dd, 1H), 7,30-

7,40 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,65-7,75 (m, 3H), 8,42 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,70 (s, 1H); m/z: 364 [MH]⁺.

Příprava výchozích látek

Výchozí látky výše uvedených příkladů jsou buď komerčně dostupné, nebo se snadno připraví standardními postupy ze známých látek. Následující reakce jsou jejich příklady, ale slouží pouze pro ilustraci a neomezují přípravu některých výchozích látek použitých ve výše uvedených reakcích.

Metoda 1

4-(2-Methylimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)-2-methylthiopyrimidin

Směs 20 g (87 mmol) 3-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2-methylimidazo[1,2a]pyridinu (metoda 2), 6,52 g (86 mmol) thiomochoviny a 1,19 g (22 mmol) methoxidu sodného ve 220 ml butanolu se 2 hodiny v atmosféře dusíku zahřívá na 85 °C. Pak se přidají 2 ml (32 mmol) methyljodidu a směs se zahřívá další 1 hodinu na 85 °C. Pak se přidá methanol a těkavé podíly se odstraní odpařením. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/methanol 100:0 s polaritou rostoucí do 97:3 za získání 16 g (71 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,59 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 7,10 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,54 (d, 1H), m/z: 257 [MH]⁺.

Metoda 2

3-3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl-2-methylimidazo[1,2a]pyridin

Směs 40 g (0,23 mol) 3-acetyl-2-methylimidazo[1,2a]pyridinu (metoda 3) a 200 ml DMFDMA se 4 dny zahřívá k varu v atmosféře dusíku. Těkavé podíly se odstraní odpařením, zbytek se rozmí-

chá v horkém etheru a sraženina se oddělí filtrací za získání 21 g (40 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,64 (s, 3H), 3,29 (s, 6H), 5,50 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 9,55 (d, 1H), m/z: 230 [MH]⁺.

Metoda 3

3-Acetyl-2-methylimidazo[1,2a]pyridin

Směs 60 g (0,64 mol) 2-aminopyridinu a 101,4 g (0,75 mol) 3-chlor-2,4-pentandionu se ve 450 ml etheru a 754 ml tetrahydrofuranu zahřívá 12 hodin k varu a pak se nechá stát 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí dichlormethan/hexan (1:1) s polaritou rostoucí do dichlormethan/methanol (98:2). Produkt se rozmíchá v hexanu za získání 46,2 g (40 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,55 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 7,15 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 9,58 (d, 1H), m/z: 175 [MH]⁺.

Metoda 4

4-Imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)-2-methylthiopyrimidin

Směs 0,90 g (4,2 mmol) 3-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)imidazo[1,2a]pyridinu (metoda 5), 0,32 g (4,2 mmol) thiomocoviny a 0,34 g (6,3 mmol) methoxidu sodného se 2 hodiny zahřívá v 10 ml n-butanolu na 85 °C. Směs se nechá ochladnout na 30 °C, po kapkách se přidá 0,6 ml (9,6 mmol) methyljodidu a míchání pokračuje další 3 hodiny. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/methanol (100:0) s polaritou rostoucí do (97:3) za získání 0,94 g (93 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,61(s,

3H), 7,22 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,83 (d, 1H); m/z: 243 [MH]⁺.

Metoda 5

3-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)imidazo[1,2a]pyridin

Směs 3,3 g (19,1 mmol) surového 3-acetylimidazo[1,2,a]pyridinu (metoda 6) a 40 ml DMF/DMA se zahřívá 60 hodin k varu. Směs se nechá ochladnout, těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se rozmíchá s horkým etherem. Sraženina se oddělí filtrací za získání 2,29 g (52 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,90 (šs, 3H), 3,10 (šs, 3H), 5,81 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,72 (d, 1H); m/z: 216 [MH]⁺.

Metoda 6

3-Acetylimidazo[1,2a]pyridin

Do roztoku 8,9 g (75,7 mmol) imidazo[1,2a]pyridinu ve 150 ml dichlormethanu chlazeného na 0 °C se po malých podílech přidá 20,4 g (153,2 mmol) chloridu hlinitého. Směs se vytemperuje na teplotu místnosti a pak se 1 hodinu míchá a zahřívá k varu. Pak se pomalu během 30 minut přidat 5,1 ml (53,9 mmol) acetylanhydridu a směs se zahřívá k varu dalších 90 minut. Směs se nechá ochladnout, rozpouštědlo se odstraní odpařením a ke zbytku se přidá směs vody a ledu. pH vodné vrstvy se upraví na báze pomocí 2M vodného roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší a těkavé podíly se odstraní odpařením za získání hnědého oleje. Tento olej obsahuje 35 % sloučeniny uvedené v názvu, zbytek je imidazo[1,2,a]pyridin. Tato směs se použije bez dalšího čištění. NMR:

2,57 (s, 3H), 7,22 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,52 (d, 1H).

Metoda 7

4-(3,5-Dioxapiperidin-1-yl)sulfonylanilin

Směs 500 mg (1,82 mg) 1-(3,5-dioxapiperidin-1-yl)sulfonyl-4-nitrobenzenu (metoda 8) a 150 mg 10% palladia nauhlí se míchá v 25 ml ethanolu a 25 ml ethylacetátu 3 hodiny v atmosféře vodíku. Katalyzátor se odstraní filtrací přes křemelinu filtr se promyje ethanolem a ethylacetátem. Těkavé podíly se z filtrátu odstraní odpařením a zbytek se rozmíchá s etherem a hexanem za získání 395 mg (88 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 4,90 (s, 2H), 5,10 (s, 4H), 6,02 (s, 2H), 6,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H).

Metoda 8

1-(3,5-Dioxapiperidin-1-yl)sulfonyl-4-nitrobenzen

Do roztoku 1,96 g (20 mmol) 1,3,5-trioxanu v 5 ml octové kyseliny se přidá 2,02 g (10 mmol) 4-nitrobenzensulfonamidu. Směs se míchá 5 minut a pak se pomalu přidá 10 ml methansulfonové kyseliny. Směs se pak míchá 20 minut při 35 °C, pak se ochladí na 0 °C, zředí vodou a extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí dvakrát vodou a dvakrát 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, pak se vysuší a těkavé podíly se odstraní odpařením. Zbytek se rekrystalizuje z ethanolu za získání 955 mg (35 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 4,87 (s, 2H), 5,30 (s, 4H), 8,20 (d, 2H), 8,42 (d, 2H).

Metoda 9

4-(2-Diethylaminoethoxy)anilin

Směs 1,0 g (4,2 mmol) 4-(2-diethylaminoethoxy)-1-nitrobenzenu (metoda 10) a 200 mg 10% palladia na uhlí se v 30 ml v ethanolu míchá 3 hodiny v atmosféře vodíku. Katalyzátor se odstraní filtrací přes křemelinu a filtr se promyje methanolem. Těkavé podíly se z filtrátu odstraní odpařením za získání 400 mg (46 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje. M/z: 209 [MH]⁺.

Metoda 10

4-(2-Diethylaminoethoxy)-1-nitrobenzen

Do směsi 10,5 g (65 mmol) 4-nitrofenoxidu sodného, 8,6 g (50 mmol) hydrochloridu 2-(diethylamino)ethylchloridu a 10,4 g (75 mmol) uhličitanu draselného se přidá 8 ml vody a 35 ml xylenu a výsledná směs se zahřívá 2 hodiny k varu. Voda se pak odstraní nástavcem Dean-Stark. Organický roztok se nechá ochladnout na teplotu místnosti a nechá stát 18 hodin. Roztok se dekantuje od sraženiny a těkavé podíly se z dekantovaného roztoku odstraní odpařením za získání 8,0 g (52 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje. NMR: 0,90 (t, 6H), 2,50 (kv, 2H), 2,89 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 7,15 (d, 2H), 8,18 (d, 2H); m/z: 239 [MH]⁺

Metoda 11

4-[3-(N,N-Dimethyl)amino-2-hydroxypropoxy]anilin

Ve 40 ml ethanolu se rozpustí 3,75 g 3-N,N-dimethylamino-2-hydroxy-3-(4-nitrofenoxy)propanu (metoda 12) a v atmosféře dusíku se přidá 0,4 g 10% palladia na uhlí. Atmosféra dusíku se nahradí vodíkem a reakční směs se míchá přes noc. Katalyzátor se odstraní filtrací přes křemelinu a filtrát se odpaří do sucha. Zbytek se rozpustí v diethyletheru obsahujícím malé

množství isopropanolu a přidá se 16 ml 1M roztoku chlorovodíku v etheru. Ether se odpaří a pevný solid zbytek se suspenduje v isopropanolu. Tato směs se několik minut zahřívá na parní lázni a pak se nechá ochladnout na teplotu místnosti. Výsledný prášek se oddělí filtrací, promyje isopropanolem, etherem a vysuší za získání 3,04 g (72,4 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,80 (s, 6H), 3,15 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,93 (šs, 1H), 6,88 (m, 4H); m/z 211 [MH]⁺; elementární analýza vypočtena pro C₁₁H₁₈N₂O₂·1,6 HCl: C 49,2, H 7,4, N 10,4, Cl 21,7; nalezeno: C 49,2, H 7,2, N 10,1; Cl 19,1.

Metoda 12

3-N,N-Dimethylamino-2-hydroxy-1-(4-nitrofenoxy)propan

K roztoku 4,3 g 1-(4-nitrofenoxy)-2,3-epoxypropanu (metoda 13) ve 30 ml methanolu a 10 ml dimethylformamidu se přidá 17 ml 2M roztoku dimethylaminu v methanolu a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se pak odpaří do sucha a zbytek se rozpustí v nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetátu. Ethylacetátová vrstva se oddělí a promyje dvakrát nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří za získání 4,79 g (89,9 %) produktu ve formě oleje, který v evysokém vakuu pomalu krystalizuje. NMR (CDCl₃): 2,33 (s, 6H), 2,98 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 4,04 (m, 3H), 7,00 (d, 2H), 8,20 (d, 2H); m/z 241 [MH]⁺.

Metoda 13

1-(4-Nitrofenoxy)-2,3-epoxypropan

1-(4-Nitrofenoxy)-2,3-epoxypropan se připraví analogicky podle postupu Zhen-Zhong Lui a kol., Synthetic Communications (1994), 24, 833-838.

Směs 4,0 g 4-nitrofenolu, 8,0 g bezvodého uhličitanu draselného a 0,4 g tetrabutylamoniumbromidu a 10 ml epibromhydrinu se 1 hodinu zahřívá na 100 °C. Po ochlazení teplotu místnosti se směs zředí ethylacetátem a filtruje. Filtrát se odpaří do sucha a zbytek se destiluje dvakrát s toluenem. Výsledný olej se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 1 % ethanolu v dichlormethanu. Získá se 4,36 g (77,7 %) oleje, který krystalizuje. NMR (CDCl₃): 2,78 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 7,00 (d, 2H), 8,20 (d, 2H); m/z 196 [MH]⁺.

Metoda 14

2-Methylthio-4-(2,5-dimethylimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

Směs 3,50 g (14,4 mmol) 3-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2,5-dimethylimidazo[1,2a]pyridinu (metoda 15), 1,09 g (14,4 mmol) thiomochoviny a 1,01 g methoxidu sodného se 2 hodiny zahřívá v 50 ml 1-butanolu na teplotu 85 °C. Směs se nechá ochladnout na 30 °C a po kapkách se přidá 1,8 ml (28,8 ml) methyljodidu a směs se míchá další 3 hodiny. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/methanol 100:0 s polaritou rostoucí do 97:3 za získání 2,37 g (61 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,41 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,39 (s, 1H); m/z: 271 [MH]⁺.

Metoda 15

3-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2,5-dimethylimidazo[1,2a]pyridin

Roztok 3,60 g (19,1 mmol) 3-acetyl-2,5-dimethylimidazo[1,2,a]-pyridinu (metoda 16) se zahřívá ve 20 ml DMFDMA 60 hodin k varu. Směs se pak ochladí a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se rozmíchá v horkém etheru, sraženina se oddělí filtrací a vysuší za získání 3,61 g (84 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,30 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,90 (šs, 3H), 3,10 (šs, 3H), 5,48 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 9,39 (dd, 1H).

Metoda 16

3-Acetyl-2,5-dimethylimidazo[1,2a]pyridin

K suspenzi 5,00 g (46,3 mmol) 2-amino-4-methylpyridinu a 10 mg jodidu sodného v 60 ml tetrahydrofuranu se přidá 6,5 ml (54,4 mmol) 3-chlor-2,4-pentandionu a směs se zahřívá 16 hodin k varu. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Výsledný pevný zbytek se rozmíchá v horkém hexanu, oddělí filtrací a vysuší za získání 3,69 g (43 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,35 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 9,40 (d, 1H); m/z: 189 [MH]⁺.

Metoda 17

4-(2-Methylpyrazolo[2,3a]pyrid-3-yl)-2-methylthiopyrimidin

Směs 3,89 g (17 mmol) 3-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2-methylpyrazolo[2,3a]pyridinu (metoda 18), 1,27 g (17 mmol) thio-močoviny a 0,929 g (17 mmol) methoxidu sodného ve 45 ml butanolu se zahřívá v atmosféře dusíku 2 hodiny na teplotu 85 °C. Pak se přidá 1,05 ml (17 mmol) methyljodidu a směs se zahřívá další 2 hodiny na 85 °C. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát/methanol 100:0 s polaritou rostoucí do 97:3 za

získání 3,1 g (68 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,58 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 7,04 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,72 (d, 1H); m/z: 257 [MH]⁺.

Metoda 18

3-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2-methylpyrazolo[2,3a]-pyridin

Směs 2 g (11,5 mmol) 3-acetyl-2-methylpyrazolo[2,3a]pyridinu (metoda 19) a 10 ml DMFDMA se 48 hodin zahřívá v atmosféře dusíku na 110 °C. Těkavé podíly se odstraní odpařením, zbytek se rozmíchá v horkém etheru pevný produkt se oddělí filtrací za získání 1,98 g (75 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,60 (s, 3H), 3,30 (s, 6H); 5,49 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,62 (d, 1H); m/z: 230 [MH]⁺.

Metoda 19

3-Acetyl-2-methylpyrazolo[2,3a]pyridin

K roztoku 26,9 g (0,12 mol) 1-aminopyridiniumjodidu v 336 ml vody se přidá 53,8 g, (0,39 mol) uhličitanu draselného a pak 24,8 g (0,25 mol) 2,4-pentandionu a směs se zahřívá 2 hodiny na 80 °C. Pak se nechá ochladnout na teplotu místnosti a nechá se stát 18 hodin. Pak se přidá voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší a těkavé podíly se odstraní odpařením. Zbytek se rekrystalizuje z horkého hexanu a produkt se oddělí filtrací. Rozpouštědlo se z filtrátu odstraní odpařením a zbytek se přidá k pevnému produktu rekrystalizace. tato surová směs se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí dichlormethan/hexan (1:1) s polaritou rostoucí do dichlormethan/methanol (97:3). Tento produkt se rozmíchá v hexanu a přidá se k produktu získanému z počáteční rekrysta-

lizace za získání 9,6 g (33 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,50 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,09 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,72 (d, 1H); m/z: 175 [MH]⁺.

Metoda 20

2-Chlor-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

Suspenze 9,92 g (46 %) 2-hydroxy-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)-pyrimidinu (metoda 21) ve 200 ml fosforylchloridu a 11 g (53 %) chloridu fosforečného se 24 hodin zahřívá k varu v atmosféře dusíku. Přebytek fosforylchloridu se odstraní odpařením, přidá se ledová voda a směs se neutralizuje 2M vodným roztokem hydroxidu sodného. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem, vysuší a odpaří za získání 7,42 g (69 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 7,15 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,72 (d, 1H); m/z: 231 [MH]⁺.

Metoda 21

2-Hydroxy-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

Do roztoku 11,27 g (0,053 mol) 2-amino-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidinu (metoda 22) v 330 ml 70% octové kyseliny se při 60 °C přidá roztok 11,04 g (0,16 mol) dusičnanu sodného ve 100 ml vody. Směs se zahřívá 3 hodiny na 60 °C, pak se nechá ochladnout a neutralizuje se 5M vodným roztokem hydroxidu sodného. Výsledná sraženina se oddělí filtrací, rychle promyje chladnou vodou a vysuší ve vakuové sušárně při 50 °C. Získá se 9,95 g (89 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 6,98 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,70 (s, 1H); m/z: 213 [MH]⁺.

Metoda 22*2-Amino-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin*

Směs 20 g (0,093 mol) 3-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)imidazo[1,2a]pyridinu (metoda 5), 20,1 g (0,372 mol) methoxidu sodného a 22,09 g (0,233 mol) hydrochloridu guanidinu se v 1500 ml n-butanolu a 1000 ml methanolu se zahřívá 60 hodin k varu. Výsledný roztok nad sraženinou se dekantuje, jeho těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí dichlormethan/methanol (97:3) za získání 13 g (67 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 6,78 (s, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 7,45 (dd, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,15 (d, 1H); m/z: 212 [MH]⁺.

Metoda 23*4-(N-Methylsulfamoyl)anilin*

K 200 mg (1,1 mmol) sulfanilylfluoridu se přidají 3 ml 33% roztoku methylaminu v ethanolu a pak 0,159 ml (1,1 mmol) triethylaminu a směs se zahřívá 6 hodin na 80 °C a pak se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky odpaří s toluenem za získání 160 mg (76 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,30 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,60 (d, 2H), 7,39 (d, 2H); m/z: 187 [MH]⁺.

Metoda 24*4-[N-(2-Methoxyethyl)sulfamoyl]anilin*

Směs 859 mg (11,4 mmol) 2-methoxyethylaminu, 1,0 g (5,71 mmol) sulfanilylfluoridu a 1,72 g (22,9 mmol) triethylaminu se v 15 ml n-butanolu zahřívá 18 hodin k varu. Směs se nechá ochladnout a těkavé podíly se odstraní odpařením. Zbytek se

chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát-hexan (50:50) s polaritou rostoucí do (70:30) za získání 860 mg (65 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,78 (kv, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 5,87 (s, 2H), 6,58 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,40 (d, 2H); m/z: 231 [MH]⁺.

Metody 25-26

Postupem popsaným v metodě 24 se připraví následující sloučeniny.

Metoda	Sloučenina	NMR	m/z
25	4-(N-Propylsulfa-moyl)anilin	0,78 (t, 3H), 1,40-1,25 (m, 2H), 2,60 (kv, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,59 (d, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,39 (d, 2H)	
26	4-(N-Cyklopropyl-sulfamoyl)anilin	0,01-0,15 (m, 4H), 1,70-1,75 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,30 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,10 (d, 2H)	211 [M-H] ⁻

Metoda 27

1-[3-(4-Brombenzoylamino)propyl]imidazol

K roztoku 4,0 g (0,018 mol) 4-brombenzoylchloridu ve 250 ml ethanolu se přidá 2,39 ml (0,02 mol) 1-(3-aminopropyl)imidazolu. Směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti, těkavé podíly se pak odstraní odpařením a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/dichlormethan (50:50) s polaritou rostoucí do dichlormethan/methanol (80:20) za získání sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 1,95 (m, 2H), 3,20 (kv, 2H), 4,0 (t, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 8,58 (t, 1H); m/z: 308 [MH]⁺.

Metoda 28

1-[3-(4-Brombenzoylamino)propyl]-2-oxopyrolidin

3,07 ml (14 mmol) 1-(3-Aminopropyl)-2-oxopyrolidinu se nechá reagovat postupem popsaným v metodě 27 za získání sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 1,68 (kvin, 2H), 1,90 (kvin, 2H), 2,0 (t, 2H), 3,15-3,22 (m, 4H), 3,29-3,33 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,48 (t, 1H).

Metoda 29

2,4-Dichlor-1-(2-methoxyethylsulfamoyl)benzen

Směs 500 mg (2,1 mmol) 2,4-dichlorbenzensulfonylchloridu a 230 mg (3,1 mmol) 2-methoxyethylaminu se v 10 ml n-butanolu zahřívá 1 hodinu k varu. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan-ethylacetát (50:50) za získání sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 3,04 (t, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,0 (s, 1H); m/z: 282 [M-H]⁻.

Metoda 30

2,4-Dichlor-1-(1-propyl)sulfamoyl)benzen

Směs 500 mg (2,1 mmol) 2,4-dichlorbenzensulfonylchloridu a 0,2 ml (2,4 mmol) 1-propylaminu se v 10 ml n-butanolu zahřívá 48 hodin k varu. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se rozmíchá s etherem a produkt se oddělí filtrací za získání sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 0,78 (t, 3H), 1,35 (kv, 2H), 2,79 (t, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,92 (d, 2H).

Metoda 31

2-Amino-5-brom-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

K roztoku 200 mg (0,95 mmol) 2-amino-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidinu (metoda 22) ve 4 ml octové kyseliny se při

teplotě místnosti přidá po kapkách 54 ml (1,1 mmol) bromu. Směs se 90 min zahřívá na 65 °C a pak ponechá ochladnout. Výsledná sraženina se oddělí filtrací, promyje hexanem a vysuší za získání sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 7,44 (dd, 1H), 7,90-8,00 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,78 (d, 1H); m/z: 290 [MH]⁺.

Metoda 32

5-Bromimidazo[1,2a]pyridin

Roztok 50 ml (0,332 mol) diethylacetylbromacetaldehydu ve 143 ml dioxanu, 85 ml vody a 5 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny se zahřívá 30 minut k varu a pak se nechá ochladnout. Pak se přidá 53 g hydrogenuhličitanu sodného a pak roztok 30 g (0,174 mol) 5-brom-2-aminopyridinu ve 230 ml dioxanu a 85 ml vody. Směs se 24 hodin zahřívá k varu, pak se ponechá ochladnout, malije se do vody a okyselí 2M chlorovodíkovou kyselinou. Směs se promyje ethylacetátem a pH vodná vrstvy se upraví na báze pomocí 2M roztoku hydroxidu sodného ve vodě. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem, extrakty se spojí, vysuší a těkavé podíly odstraní odpařením. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan-ethylacetát (50:50) s polaritou rostoucí do (25:50) za získání 20 g (59 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 7,30 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,89 (s, 1H); m/z: 197 [MH]⁺.

Metoda 33

3-Acetyl-5-bromimidazo[1,2a]pyridin

K roztoku 5,0 g (26 mmol) 5-bromimidazo[1,2a]pyridinu (metoda 32) ve 100 ml dichlormethanu ochlazenému na 0 °C se přidá po částech během 10 minut 10,2 g (77 mmol) chloridu hlinitého.

Směs se zahřívá k varu a během 15 minut se přidá 2,54 ml (36 mmol) acetylchloridu. Směs se zahřívá 24 hodin k varu, pak se ochladí na 0 °C, přidá se dalších 10,2 g (77 mmol) chloridu hlinitého a pak 3,26 ml acetylchloridu. Směs se zahřívá k varu 24 hodin, těkavé podíly se pak odstraní odpařením. Pak se přidá ledová voda, pH směsi se upraví na bážické pomocí 2M vodného roztoku hydroxidu sodného a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se odpaří za získání 4,0 g sloučeniny uvedené v názvu, která se použije bez dalšího čištění. NMR: 2,58 (s, 3H), 7,74-7,82 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 9,62 (s, 1H); m/z: 241 [MH]⁺.

Metoda 34

5-Brom-3-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)imidazo[1,2a]pyridin

Roztok 4,0 g 3-acetyl-5-bromimidazo[1,2a]pyridinu (metoda 33) se v 200 ml DMFDMA zahřívá 72 hodin k varu v atmosféře dusíku. Přebytek DMFDMA se odstraní odpařením a zbytek se rozmíchá s s horkým etherem, sraženina se oddělí filtrací a promyje etherem za získání 2,6 g (53 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,90 (s, 3H), 3,12 (s, 1H), 5,82 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,90 (s, 1H); m/z: 294 [MH]⁺.

Metoda 35

2-Amino-4-(5-bromimidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin

Směs 2,5 g (8,5 mmol) 5-brom-3-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)imidazo[1,2a]pyridinu (metoda 34), 2,01 g (21 mmol) hydrochloridu guanidinu a 1,83 g (34 mmol) methoxidu sodného se zahřívá 18 hodin ve 140 ml n-butanolu a 45 ml methanolu k varu. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se chromato-

graficky čistí na silikagelu za eluce směsí dichlormethan-methanol (95:5) za získání 1,1 g (45 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 6,86 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,51 (s, 1H); m/z: 290 [MH]⁺.

Metoda 36

6-Fenylimidazo[1,2a]pyridin

090 g (5,29 mmol) 2-Amino-4-fenylpyridinu se nechá reagovat postupem popsaným v metodě 32 za získání sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 7,07 (d; 1H), 7,35–7,53 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,18 (d, 1H); m/z: 195 [MH]⁺.

Metoda 37

3-Brom-6-fenylimidazo[1,2a]pyridin

A roztok of bromin (0,24ml, 4,6 mmol) v voda (10 ml) se přidá

K roztoku 0,85 g (4,88 mmol) 6-fenylimidazo[1,2a]pyridinu (metoda 36) v 15 ml ethanolu se přidá roztok 0,24 ml (4,6 mmol) bromu v 10 ml vody a směs se ve tmě míchá 14 hodin. pH směsi se pak upraví na bážické pomocí nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem. Extrakty se vysuší, rozpouštědlo odstraní odpařením a zbytek se rozmíchá s etherem a oddělí filtrací za získání sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 7,38–7,56 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,39 (d, 1H); m/z: 273 [MH]⁺.

Metoda 38

3-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-6-fenylimidazo[1,2a]pyridin

K roztoku 0,48 g (1,76 mmol) 3-brom-6-fenylimidazo[1,2a]pyridinu (metoda 37) v tetrahydrofuranu se v atmosféře dusíku při-

dá 2,7 ml 1M roztoku fenylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu. Směs se zahřívá 2 hodiny k varu, pak se ochladí na 0 °C po kapkách se přidá 0,3 ml (2,64 mmol) N-methoxy-N-methylacetamidu. Směs se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá 18 hodin. Pak se zředí etherem, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a těkavé podíly se odstraní odpařením. Zbytek se rozpustí v 10 ml DMFDMA a směs se zahřívá 60 hodin k varu v atmosféře dusíku. Přebytek DMFDMA se odstraní odpařením a zbytek se rozmíchá s horkým etherem, oddělí filtrací a promyje etherem za získání 170 mg (33 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,8-3,2 (šd, 6H), 5,85 (d, 1H), 7,38-7,58 (m, 4H), 7,67 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,76 (d, 1H); m/z: 292 [MH]⁺.

Metoda 39

3-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2-methyl-6-methoxyimidazo[1,2a]pyridin

Směs 1,49 g (7,3 mmol) 3-acetyl-6-methoxy-2-methylimidazo[1,2a]pyridin (metoda 40), 5 mg toluensulfonové kyseliny a 25 ml DMFDMA se zahřívá 20 hodin k varu. Přebytek DMFDMA se odstraní odpařením, zbytek se rozmíchá s etherem a produkt se oddělí filtrací za získání sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,69 (s, 3H), 3,28 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 5,44 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 9,21 (d, 1H); m/z: 264 [MH]⁺.

Metoda 40

3-Acetyl-6-methoxy-2-methylimidazo[1,2a]pyridin

K roztoku 2,71 g (21,8 mmol) 2-amino-4-methoxypyridinu ve 14 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok (2,86 ml) 3-chlor-acetoacetonu v 6 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a pak se zahřívá 3 hodiny k varu. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí dichlormethan/methanol (100:0) s polaritou rostoucí do (97:3). Produkt se rekrystalizuje t-butylmethyletheru za získání 2,1 g (47 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR: 2,05 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,83 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 9,20 (d, 1H); m/z: 205 [MH]⁺.

Metoda 41

4-Sulfamoylfenylguanidin

Směs 20 g (0,166 mol) sulfanilamidu, 34 g (0,33 mol) benzoyl-kyanamidu a 60 ml ethanolu a 11 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny se zahřívá na parní lázni, dokud se neodpaří rozpouštědlo. Pak se přidá voda a směs se 5 minut zahřívá k varu. Pak se přidá 14,4 g hydroxidu sodného a směs se zahřívá k varu. Směs se nechá ochladnout a pH se upraví na hodnotu 2 pomocí chlorovodíkové kyseliny. Sraženina se odstraní filtrací, filtrát se neutralizuje a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se rekrystalizuje z vody za získání surové sloučeniny uvedené v názvu. m/z: 215 [MH]⁺.

Metoda 42

4-(2-Diethylaminoethoxy)fenylguanidin

Směs 0,20 g (1 mmol) 3,5-dimethylpyrazolylformidiniumnitrátu 1,0 g (4,8 mmol) 4-(2-diethylaminoethoxy)anilinu (metoda 9) a 1 ml vody se 3 hodiny zahřívá k varu. Rozpouštědlo se odstraní odpařením, zbytek se rozmíchá s horkým etherem a produkt se

oddělí filtrací za získání surové sloučeniny uvedené v názvu.
NMR: 0,98 (t, 6H), 2,57 (kv, 4H), 2,79 (t, 2H), 4,00 (t, 2H),
6,99 (d, 2H), 7,15 (d, 2H); m/z: 251 [MH]⁺.

Příklad 99

Následují příklady farmaceutických dávkovacích forem obsahujících sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester (označené jako sloučenina X) pro terapeutické nebo profylaktické použití u lidí:

(a): *Tabtety I* mg/tableta

sloučenina X	100
laktosa Ph.Eur	182,75
kroskarmelosa sodná	12,0
kukuřičný škrob - pasta	
(5 % hmotnost/objem)	2,25
stearan hořečnatý	3,0

(b): *Tabtety II* mg/tableta

sloučenina X	50
laktosa Ph.Eur	223,75
kroskarmelosa sodná	6,0
kukuřičný škrob	15,0
polyvinylpyrrolidon	
(5 % hmotnost/objem pasta)	2,25
stearan hořečnatý	3,0

(c): *Tabtety III* mg/tableta

sloučenina X	1,0
laktosa Ph.Eur	93,25
kroskarmelosa sodná	4,0
kukuřičný škrob - pasta	
(5 % hmotnost/objem)	0,75

stearan hořečnatý 1,0

(d): *Tobolky* mg/tobolka

sloučenina X 10

laktosa Ph.Eur 488,5

stearan hořečnatý 1,5

e): *Injekce I* (50 mg/ ml)

sloučenina X 5,0 % hmotnost/objem

1M roztok hydroxidu sodného 15,0 % objem/objem

0,1M chlorovodíková kyselina (do pH 7,6)

polyethylenglykol 400 4,5 % hmotnost/objem

voda pro injekce do 100%

(f): *Injekce II* 10 mg/ml

sloučenina X 1,0 % hmotnost/objem

fosforečnan sodný BP 3,6 % hmotnost/objem

0,1M roztok hydroxidu sodného 15,0 % objem/objem

voda pro injekce do 100 %

(g): *Injekce III* (1 mg/ ml, pufrováno na pH 6)

sloučenina X 0,1 % hmotnost/objem

fosforečnan sodný BP 2,26 % hmotnost/objem

kyselina citrónová 0,38 % hmotnost/objem

polyethylenglykol 400 3,5 % hmotnost/objem

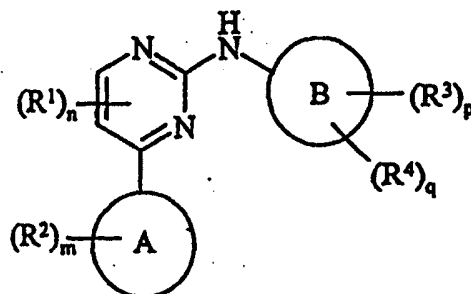
voda pro injekce do 100 %

Poznámka:

Výše uvedené prostředky se připraví běžnými postupy, které jsou ve farmaceutické oblasti dobře známé. Tablety (a) až (c) mohou být entericky potaženy běžnými prostředky, například za vzniku povlaku acetát-ftalát-celulosity.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I:



(I)

kde:

kruh A je imidazo[1,2a]pyrid-3-ylová skupina nebo pyrazolo[2,3a]pyrid-3-ylová skupina;

R^2 je vázána ke kruhovému atomu uhlíku a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, sulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupina alkylS(O)_a, kde a je 0 až 2, obsa-

hující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, fenylthioskupina nebo heterocyklylthioskupina; kde jakákoli alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo heterocyklická skupina mohou být popřípadě substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami G; a kde pokud heterocyklická skupina obsahuje skupinu -NH-, může být její atom dusíku popřípadě substituovaný skupinou vybranou ze skupin Q;

m je 0 až 5; kde významy R² mohou být stejné nebo různé;

R¹ je atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, sulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, skupina alkylS(O)_a, kde je 0 až 2 obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku

nebo N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku; kde jakákoli alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami J;

n je 0 až 2, kde významy R¹ mohou být stejné nebo různé;

kruh B je fenylová skupina nebo fenylová skupina kondenzovaná k cykloalkylovému kruhu obsahujícímu 5 až 7 atomů uhlíku;

R³ je atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, sulfamoylová skupina, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku;

p je 0 až 4; kde významy R³ mohou být stejné nebo různé;

R⁴ je skupina A-E-; kde

A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, heterocyklylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylcykloalkylová skupina obsahující v první cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a ve druhé cykloalkylové části 1 až 6 atomů uhlíku; kdy alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové čás-

ti 1 až 6 atomů uhlíku, heterocyklylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylcykloalkylová skupina obsahující v první cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a ve druhé cykloalkylové části 1 až 6 atomů uhlíku může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami D; a kde pokud jmenovaná heterocyklická skupina obsahuje skupinu $-NH-$, její atom dusíku může být popřípadě substituovaný skupinou vybranou z R;

E je přímá vazba nebo skupina $-O-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-O-C(O)-$, skupina $-C(O)O-$, skupina $-N(R^a)C(O)-$, skupina $-C(O)N(R^a)-$, skupina $-N(R^a)-$, skupina $-S(O)_2-$, skupina $-SO_2N(R^a)-$ nebo skupina $-N(R^a)SO_2-$; kde R^a je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami D a r je 0 až 2;

D je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, sulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylS(O)_a obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, benzyloxykarbonylaminoskupina, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku; kde jakákoli alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo fenylová skupina může být popřípadě substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami K;

q je 0 až 2; kde významy R^4 mohou být stejné nebo různé; a kde $p + q \leq 5$;

G, J a K jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, trifluormethoxyskupina, trifluormethylová skupina, aminoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, sulfamoylová skupina, methylová skupina, ethylová skupina, methoxyskupina, ethoxyskupina, acetylová skupina, acetoxyskupina, methylaminoskupina, ethylaminoskupina, dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina, N-methyl-N-ethylaminoskupina, acetylaminoskupina, N-methylkarbamoylová skupina, N-ethylkarbamoylová skupina, N,N-dimethylkarbamoylová skupina, N,N-diethylkarbamoylová skupina, N-methyl-N-ethylkarbamoylová skupina, methylthioskupina, ethylthioskupina, methylsulfinylová skupina, ethylsulfinylová skupina, mesylová skupina, ethylsulfonylová skupina, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, N-methylsulfamoylová skupina, N-ethylsulfamoylová skupina, N,N-dimethylsulfamoylová skupina, N,N-

diethylsulfamoylová skupina nebo N-methyl-N-ethylsulfamoylová skupina;

Q a R jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, karbamoylová skupina, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, benzyllová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, benzoylová skupina a fenylsulfonylová skupina;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

2. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde R¹ je atom bromu nebo 2-hydroxyethylthioskupina a n je číslo 0 až 1;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

3. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 nebo 2, kde kruh A imidazo[1,2a]pyrid-3-ylová skupina;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, kde R² je připojena ke kruhovému atomu uhlíku a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupina, methylová skupina, methoxyskupina, ethylthioskupina, 2-hydroxyethylthioskupina nebo 2-dimethylamino-

ethylthioskupina a m je číslo 0 až 2; kde jsou skupiny R^2 stejné nebo různé;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

5. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, kde skupina R^3 je atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo sulfamoylová skupina; a p je číslo 1;

nebo její a farmaceuticky přijatelná sůl nebo její *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

6. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, kde skupina R^4 je methylová skupina, ethylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, acetylová skupina, benzyl-oxyskupina, mesylová skupina, N,N-diethylaminoethoxyskupina, 3-N,N-dimethylamino-2-hydroxypropoxyskupina, fenoxyskupina, N-methylkarbamoylová skupina, N,N-dimethylkarbamoylová skupina, N-(3-imidazol-1-ylpropyl)karbamoylová skupina, N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]karbamoylová skupina, 3,5-dioxapiperidin-1-ylsulfonylová skupina, N-cyklopropylsulfamoylová skupina, N-cyklopropylmethylsulfamoylová skupina, anilinosulfonylová skupina, N-pyrimidin-2-ylsulfamoylová skupina, N-methylsulfamoylová skupina, N-propylsulfamoylová skupina, N-(2-methoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-methylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-isopropylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-dimethylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-diethylaminoethyl)sulfamoylová skupina, N-[2-(hydroxyethylamino)ethyl]sulfamoylová skupina, N-[2-(diethylaminoethyl)ethyl]-sulfamoylová skupina, N-(pyrrolidin-1-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]sulfamoylová skupina, N-(2-piperidin-1-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-pi-

perazin-1-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-morfolinoethyl)-sulfamoylová skupina, N-(2-imidazol-4-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-(3-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(2,3-dihydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-methoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-aminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-methylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-dimethylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-diethylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-isopropylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-t-butoxykarbonylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)sulfamoylová skupina, N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]sulfamoylová skupina, N-(3-morfolinopropyl)sulfamoylová skupina, N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]sulfamoylová skupina, N-(3-imidazol-1-ylpropyl)sulfamoylová skupina nebo N-(5-hydroxypentyl)sulfamoylová skupina; a q je číslo 1;

nebo její a farmaceuticky přijatelná sůl nebo její *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

7. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, kde kruh B je fenylová skupina; nebo její a farmaceuticky přijatelná sůl nebo její *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

8. Sloučenina obecného vzorce I vybraná ze skupiny, kterou tvoří:

2-(4-sulfamoylanilino)-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin;

2-[4-(N-methylsulfamoyl)anilino]-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)-pyrimidin;

2-[4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino]-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin;

2-[4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino]-4-(imidazo[1,2a]pyrid-3-yl)pyrimidin;

2-{ 4-[N-(3-isopropylaminopropyl) sulfamoyl] anilino} -4-(imidazo-
[1,2a] pyrid-3-yl)pyrimidin;

2-{ 4-[N-(3-dimethylaminopropyl) sulfamoyl] anilino} -4-(imidazo-
[1,2a] pyrid-3-yl)pyrimidin;

2-{ 4-[N-(2-dimethylaminoethyl) sulfamoyl] anilino} -4-(imidazo-
[1,2a] pyrid-3-yl)pyrimidin;

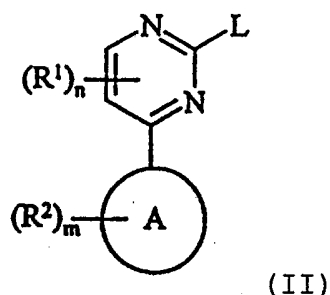
2-{ 4-[N-(2-methylaminoethyl) sulfamoyl] anilino} -4-(imidazo-
[1,2a] pyrid-3-yl)pyrimidin; nebo

2-{ 4-[N-(2-methoxyethyl) sulfamoyl] anilino} -4-[5-(2-hydroxy-
ethylthio)imidazo[1,2a] pyrid-3-yl] pyrimidin;

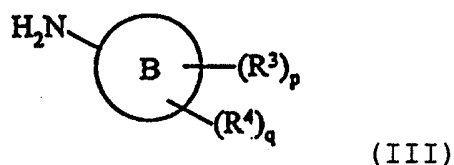
nebo její a farmaceuticky přijatelná sůl nebo její *in vivo*
hydrolyzovatelný ester.

9. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku
1, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , kruh A, kruh B, m, p, q a n jsou, pokud
není uvedeno jinak, definovány stejně, jako pro vzorec I, nebo
její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího *in vivo* hydro-
lyzovatelného esteru, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

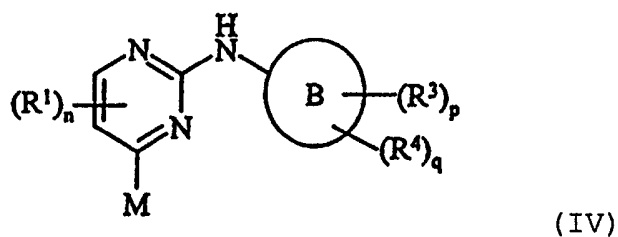
a) reaguje pyrimidin obecného vzorce II:



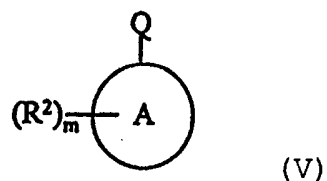
kde L je odstupující skupina, s aminem obecného vzorce III:



b) reaguje pyrimidin obecného IV:

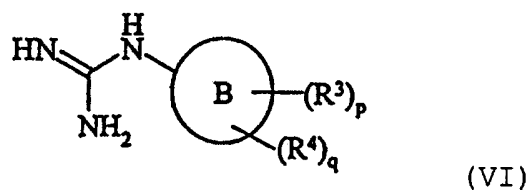


se sloučeninou obecného vzorce V:

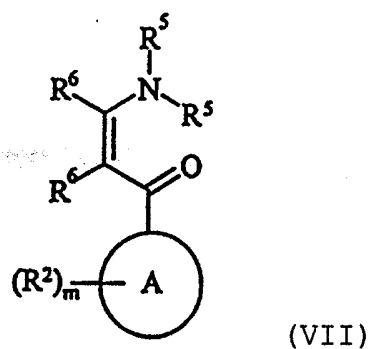


kde je jedna ze skupin M a Q odstupující skupina X a druhá skupina je kovové činidlo Y; nebo

c) se reaguje sloučenina obecného vzorce VI:



se sloučeninou obecného vzorce VII:



kde R⁵ je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a R⁶ je atom vodíku nebo skupina R¹;

a následně v případě potřeby:

- i) se sloučenina obecného vzorce I převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I;
- ii) odstraní se chránících skupin;
- iii) připraví se farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

10. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 8 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její *in vivo* hydrolyzovatelný ester společně s s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

11. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 8, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její *in vivo* hydrolyzovatelný ester pro použití při způsobu léčení lidí nebo zvířat.

12. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 8 nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího *in vivo* hydrolyzovatelného esteru pro přípravu léčiva pro použití při léčení rakoviny - nádorů a leukemií -, fibroproliferativních a diferenciacních chorob, psoriasis, revmatoidní artritidy, Kaposiho sarkomu, hemangiomu, akutních a chronických nefropatií, ateromu, aterosklerosy, arteriální restenozy, autoimunních chorob, akutních a chronických zánětů, chorob kostí a očních chorob s proliferací cév sítnice.