

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 617

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.08.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **05.09.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0021726**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.06.2003**

(Věstník č. 6/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/GB01/03864**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/020512**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 403/04

A 61 P 35/02

(71) Přihlašovatel:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Breault Gloria Anne, Macclesfield, GB;

Newcombe Nicholas John, Macclesfield, GB;

Thomas Andrew Peter, Macclesfield, GB;

(74) Zástupce:

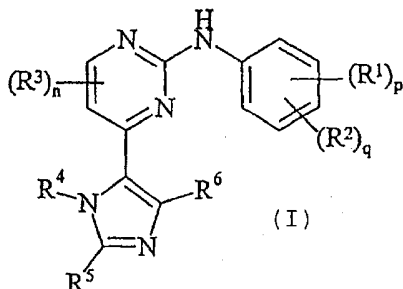
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty imidazol-5-yl-2-anilinopyrimidinů,
způsob jejich přípravy a farmaceutický
prostředek, který je obsahuje**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich in vivo hydrolyzovatelné estery. Rovněž je popsán způsob jejich přípravy a jejich použití jako léčiva, zejména jako léčiva pro inhibici buněčného cyklu (proti proliferaci buněk) u teplokrevných živočichů, jako je člověk.



Deriváty imidazol-5-yl-2-anilinopyrimidinů, 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 (jako je rakovina) 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 živočichů, 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 cyklinu závislé serin/ threoninové kinázy (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.

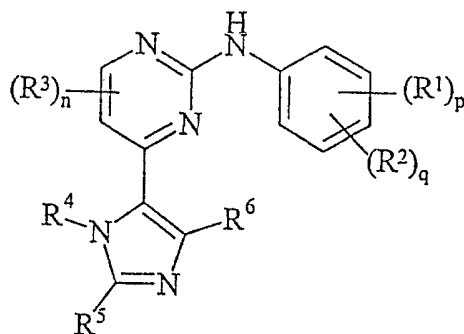
Současný výzkum onkogenů a genů potlačujících nádory ukazuje regulaci vstupu do buněčného cyklu jako klíčový řídicí moment mitogeneze nádorů. Navíc se zdá, že CDK směřuje řadu onkogenních signálních kaskád. Deregulace CDK aktivity pomocí cyklinů a/nebo odstranění endogenních inhibitorů se jeví jako důležitá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

Proto se ukazuje, že inhibitor kináz 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 kináz 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, psoriáza, revmatoidní artritida, Kaposiho sarkom, hemangiom, akutní a chronické nefropatie, aterom, ateroskleróza, arteriální restenóza, autoimunní poruchy, akutní a chronické záněty, choroby kostí a oční choroby s proliferací cév sítnice.

Podstata vynálezu

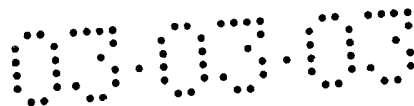
Předkládaný vynález tedy poskytuje sloučeninu obecného vzorce I:



(I)

kde:

R¹ je atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxyskupina, aminoskupina, karboxyskupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,



alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku;

p je 0 až 4; kde hodnoty R^1 mohou být stejné nebo různé;

R^2 je sulfamoylová skupina nebo skupina R^a-R^b ;

q je 0 až 2; kde hodnoty R^2 mohou být stejné nebo různé; a kde $p + q$ je 0 až 5;

R^3 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 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 v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku; kde R^3 může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^c ;

n je 0 až 2, kde hodnoty R^3 mohou být stejné nebo různé;

R^4 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo přes uhlík vázaná heterocyklická skupina; kde R^4 může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^d ; a kde, jestliže heterocyklická skupina obsahuje část

-NH-, atom dusíku může být případně substituován skupinou vybranou z R^n ;

R^5 a R^6 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová 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 alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylaminová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo 4-7 členná nasycená heterocyklická skupina; kde R^5 a R^6 nezávisle navzájem mohou být případně substituovány na atomu uhlíku jednou nebo více R^e ; a kde pokud uvedená 4-7 členná heterocyklická skupina obsahuje část -NH-, pak může být atom dusíku případně substituován skupinou vybranou z R^f ;

R^a se vybere ze souboru, který tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů

uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, fenylová skupina, heterocyklická skupina, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části nebo heterocyklylalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části; a kde, jestliže heterocyklická skupina obsahuje část $-NH-$, atom dusíku může být případně substituován skupinou vybranou z R^h ;

R^b je skupina $-C(O)-$, $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_r-$, $-OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ nebo $-N(R^m)SO_2-$; kde R^m je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, případně substituovaná jednou nebo více R^i a r je 1 až 2;

R^d , R^g a R^i jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, 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, alkoxyalkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkoxylové části, alkoxyalkoxyalkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkoxylové části, 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 alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a kde a je 0 až 2, alkoxykarbonoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové části, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé

alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonfylaminová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, fenylalkyl- R^o - skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, fenyl- R^o nebo heterocyklylalkyl- R^o - skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části nebo heterocyklyl- R^o - skupina; kde každá R^d , R^g a R^i může být navzájem nezávisle substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^j ; a kde, jestliže heterocyklická skupina obsahuje část -NH-, atom dusíku může být případně substituován skupinou vybranou z R^k ;

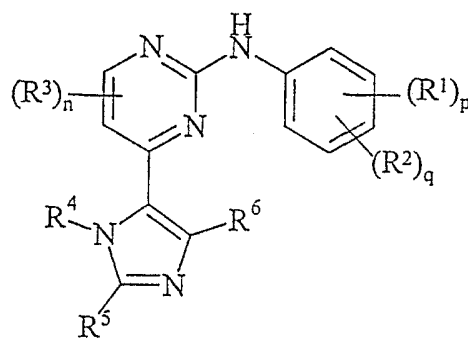
R^o je -O-, -N(R^p)-, -C(O)-, -N(R^p)C(O)-, -C(O)N(R^p)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^p)- nebo -N(R^p)SO₂-; kde R^p je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a s je 0 až 2;

R^f , R^h , R^k a R^n jsou nezávisle 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 1 až 4 atomy uhlíku, karbamoylová skupina, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, benzylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, benzoylová skupina a fenylsulfonylová skupina; kde R^f , R^h , R^k a R^n mohou být navzájem nezávisle případně substituovány na atomu uhlíku jednou nebo více R^i ; a

R^c , R^e , R^l a R^j 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-methylkarb-

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

V dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I:



(I)

kde:

R^1 je atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxyskupina, aminoskupina, karboxyskupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku;

p je 0 až 4; kde hodnoty R^1 mohou být stejné nebo různé;

R^2 je sulfamoylová skupina nebo skupina R^a-R^b ;

q je 0 až 2; kde hodnoty R^2 mohou být stejné nebo různé; a kde $p + q$ je 0 až 5;

R^3 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 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 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 R^3 může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^c ;

n je 0 až 2, kde hodnoty R^3 mohou být stejné nebo různé;

R^4 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo přes uhlík vázaná heterocyklická skupina; kde R^4 může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^d ; a kde, jestliže heterocyklická skupina obsahuje část -NH-, atom dusíku může být případně substituován skupinou vybranou z R^n ;

R^5 a R^6 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová 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 alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové části, 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, alkylsulfonylaminová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo 4-7 členná nasycená heterocyklická skupina; kde R⁵ a R⁶ nezávisle navzájem mohou být případně substituovány na atomu uhlíku jednou nebo více R^e; a kde pokud uvedená 4-7 členná heterocyklická skupina obsahuje část -NH-, pak může být atom dusíku případně substituován skupinou vybranou z R^f;

R^a se vybere ze souboru, který tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, fenylová skupina, heterocyklická skupina, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části nebo heterocyklylalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části; kde R^d může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^g; a kde, jestliže

heterocyklická skupina obsahuje část -NH- , atom dusíku může být případně substituován skupinou vybranou z R^h ;

R^b je skupina -C(O)- , $\text{-N(R}^m\text{)C(O)-}$, $\text{-C(O)N(R}^m\text{)-}$, $\text{-S(O)}_r\text{-}$, $\text{-SO}_2\text{N(R}^m\text{)-}$ nebo $\text{-N(R}^m\text{)SO}_2\text{-}$; kde R^m je vodík nebo alkylová skupina, případně substituovaná jednou nebo více R^i a r je 1 až 2;

R^d , R^g a R^i jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, 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)_2 aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, $\text{N-(alkyl)karbamoylová}$ skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)_2 karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupina alkylS(O)_a , kde alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, $\text{N-(alkyl)sulfamoylová}$ skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)_2 sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylaminová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, $\text{fenyl-R}^o\text{-}$ skupina nebo $\text{heterocyklyl-R}^o\text{-}$ skupina; kde každá R^d , R^g a R^i může být navzájem nezávisle substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^j ; a kde, jestliže heterocyklická skupina obsahuje část -NH- , atom dusíku může být případně substituován skupinou vybranou z R^k ;

R^o je $-O-$, $-N(R^p)-$, $-C(O)-$, $-N(R^p)C(O)-$, $-C(O)N(R^p)-$, $-S(O)_s-$, $-SO_2N(R^p)-$ nebo $-N(R^p)SO_2-$; kde R^p je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a s je 0 až 2;

R^f , R^h , R^k a R^n jsou nezávisle 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 1 až 4 atomy uhlíku, karbamoylová skupina, N -(alkyl)karbamoylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, N,N -(alkyl)karbamoylová skupina obsahující 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části, benzylová skupina, benzyl-oxykarbonylová skupina, benzoylová skupina a fenylsulfonylová skupina; kde R^f , R^h a R^k mohou být navzájem nezávisle případně substituovány na atomu uhlíku jednou nebo více R^l ; a

R^c , R^e , R^l a R^j 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; nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelné estery.

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, propylovou skupinu, izopropylovou skupinu a terc-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 „izopropylová 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, pyranýlová skupina, pyrrolylová skupina, izothiazolylová 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, izoxazolylová skupina, N-methylpyrrolylová skupina, 4-pyridonová skupina, 1-izochinolonová skupina, 2-pyrrolidonová skupina, 4-thiazolidonová skupina, pyridin-N-oxidová skupina a chinolin-N-oxidová skupina. S výhodou je „heterocyklická skupina“ nasycená, částečně nasycená nebo nenasycená, 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 $-C(O)-$ a kruhový atom síry může být popřípadě oxidován za vzniku S-oxidů. Výhodněji je „heterocyklická skupina“ tetrahydrofuranylová skupina, pyridylová skupina, pyrrolidinylová skupina, morfolinová skupina, imidazolylová skupina, piperidinylová skupina nebo pyrrolidinylová skupina. Zejména je heterocyklická skupina tetrahydrofuranylová skupina nebo morfolinová skupina. V dalším aspektu předkládaného vynálezu je „heterocyklická skupina“ zejména tetrahydrofuran-2-ylová skupina, 2-oxopyrrolidin-1-ylová skupina, furan-2-ylová skupina, oxazolylová skupina, morfolinová skupina, piperidinylová skupina, thiazolylová skupina, pyrazinylová skupina, izoxazolylová skupina, tetrahydropyranová skupina, pyridylová skupina, izoxazolylová skupina, izothiazolylová skupina, 1,2,5-thiadiazolylová skupina a ftalimidová skupina.

„4-7 členná nasycená heterocyklická skupina“ je nasycený monocyklický kruh obsahující 4-7 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 $-\text{CH}_2-$ může být popřípadě nahrazena skupinou $-\text{C}(\text{O})-$ a kruhový atom síry může být popřípadě oxidován za vzniku S-oxidů. Příklady vhodné „heterocyklické skupiny“ jsou morfolinová skupina, piperidylová skupina, 1,4-dioxanylová skupina, 1,3-dioxolanylová skupina, 1,2-oxathiolanylová skupina, imidazolidinylová skupina, pyrazolidinylová skupina, piperazinylová skupina, thiazolidinylová skupina, pyrrolidinylová skupina, thiomorfolinová skupina, homopiperazinylová skupina a tetrahydropyranylová 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 terc-butoxykarbonylová skupina. Příklady „alkoxyskupin obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, methoxyskupina, ethoxyskupina a propoxyskupina. Příklady „alkanoylaminoskupin obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou formamidoskupina, acetamidoskupina a propionylaminoskupina. Příklady skupin „alkylS(O)_a obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku, 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 skupin „alkylS(O)_r obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku, kde r je 1 až 2“ jsou 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, propionyl-ová skupina a acetylová skupina. Příklady „N-alkylaminoskupin obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou methylaminoskupina a ethylaminoskupina. Příklady „N,N-(alkyl)₂aminoskupin obsahujících v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou di-N-methylaminoskupina, di-(N-ethyl)aminoskupina a N-ethyl-N-methylaminoskupina. Příklady „alkenylových skupin obsahujících 2 až 6 atomů uhlíku“ jsou vinylová skupina, allylová skupina a 1-propenylová skupina. Příklady „alkynylových skupin obsahujících 2 až 6 atomů uhlíku“ jsou ethynylová skupina, 1-propynylová skupina a 2-propynylová skupina. Příklady „N-(alkyl)sulfamoylových skupin obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku“ jsou 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-(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, 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, dimethylaminokarbonylová skupina a methylethylaminokarbonylová skupina. Příklady „cykloalkylových skupin obsahujících 3 až 8 atomů uhlíku“ jsou cyklopropylová skupina, cyklobutylová 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 „cykloalkylalkylových skupin obsahujících 3 až 8 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části“ jsou cyklopropylethylová skupina, cyklobutylmethylová skupina, 2-cyklopropylpropylová skupina a cyklohexylethylová skupina.

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 farmaceuticky 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.

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 alkoxycarbonyloxyethylestery 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 fosfátové estery 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 alkylkarbonát-esterů), dialkylkarbamoylovou skupinu a N-(dialkylaminoethyl)-N-alkylkarbamoylovou skupinu (za získání karbamátů), dialkyl-aminoacetylovou 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 obecného 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. Zejména odborník pozná, že když R^4 je atom vodíku, imidazolový kruh, jak je nakreslen v obecném vzorci I může vykazovat tautomerii.

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.

Výhodné hodnoty pro R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , n, p a q jsou jak je uvedeno dále. Tyto hodnoty se mohou použít, kde to je

vhodné, s kterýmikoli definicemi, nároky nebo provedeními jak je uvedeno shora nebo dále.

R^1 je výhodně atom halogenu, aminoskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Výhodněji R^1 je atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Zejména R^1 je atom chloru, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku.

Obzvláště je R^1 atom chloru.

V dalším aspektu vynálezu je R^1 výhodně atom halogenu, aminoskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

V dalším aspektu vynálezu je R^1 výhodněji atom chloru, aminoskupina, methylová skupina nebo methoxy skupina.

Výhodně p je 0 až 2; kde hodnoty R^1 mohou být stejné nebo různé.

Výhodněji p je 0 nebo 1.

V dalším aspektu vynálezu je p výhodně 0.

V dalším aspektu vynálezu je p 1

Výhodně, když p je 1, R^1 je v poloze meta nebo para ke skupině -NH- anilinu obecného vzorce I.

Výhodněji, když p je 1, R^1 je v poloze meta ke skupině -NH- anilinu obecného vzorce I.

Výhodně, R^2 je sulfamoylová skupina nebo skupina R^a-R^b ; kde

R^a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, fenylová skupina, heterocyklická skupina, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů

uhlíku v alkylové části nebo heterocyklylalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části; kde R^a může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^g ;

R^b je $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-SO_2N(R^m)-$ nebo $N(R^m)SO_2-$; kde R^m je atom vodíku;

R^g je vybrána z atomu halogenu, hydroxyskupiny, amino-skupiny, karbamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkalkoxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; a

R^j je vybrána z atomu halogenu nebo hydroxylové skupiny.

Výhodněji R^2 je sulfamoylová skupina nebo skupina R^a-R^b ; kde

R^a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části nebo heterocyklylalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části; kde R^a může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^g ;

R^b je skupina $-N(R^m)SO_2-$; kde R^m je atom vodíku;

R^g je vybrána z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, karbamoylové skupiny nebo alkoxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; a

R^j je vybrána z hydroxylové skupiny.

Zejména R^2 je sulfamoylová skupina, N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]sulfamoylová skupina, N-(3-methoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(4-fluorbenzyl)sulfamoylová skupina, N-(cyklopropylmethyl)sulfamoylová skupina, N-propylsulfamoylová skupina, N-(2,3-dihydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]sulfamoylová skupina, N-(furan-2-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-hydroxyethyl)sulfamoylová skupina nebo N-(karbamoylmethyl)sulfamoylová skupina.

V dalším aspektu vynálezu je R^2 výhodně sulfamoylová skupina nebo skupina R^a-R^b ; kde

R^a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo heterocyklická skupina; kde R^a může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^g ;

R^b je $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_r-$, $OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ nebo $-N(R^m)SO_2-$; kde R^m je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a r je 2;

R^g je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxylová skupina, aminoskupina, kyanoskupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkoxylové části, alkoxyalkoxyalkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkoxylové části, N,N -(alkyl) $_2$ aminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části, skupina $alkylS(O)_a$ obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, kde a je 2, cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, fenylalkyl- R^o- skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo heterocyklyl- R^o- skupina; kde R^g mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více R^j ;

R^o je $-O-$; a

R^j je vybrána z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, methylové skupina nebo methoxyskupiny.

V dalším aspektu vynálezu je R^2 výhodněji sulfamoylová skupina nebo skupina R^a-R^b ; kde

R^a je vybrána z methylové skupiny, ethylové skupiny, propylové skupiny, terc-butylové skupiny, pentylové skupiny, 1,1-dimethylpropylové skupiny, 2,2-dimethylpropylové skupiny,

allylové skupiny, 2-propynylové skupiny, cyklopropylové skupiny, cyklobutylové skupiny, fenylové skupiny nebo oxazolylové skupiny; kde R^a může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^g ;

R^b je $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_2-$, $OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ nebo $N(R^m)SO_2-$; kde R^m je atom vodíku nebo methylová skupina;

R^g je vybrána ze souboru, který tvoří atom fluoru, hydroxyskupina, aminoskupina, kyanoskupina, karbamoylová skupina, methylová skupina, methoxyskupina, ethoxyskupina, izopropoxyskupina, ethoxyethoxyskupina, ethoxyethoxyethoxyskupina, N,N-dimethylaminoskupina, mesylová skupina, cyklopropylová skupina, fenylová skupina, tetrahydrofuranová skupina, 2-oxopyrrolidinylová skupina, 1,3-dioxolanylová skupina, morfolinová skupina, piperidinylová skupina, furanová skupina, thiazolylová skupina, pyrazinylová skupina, izoxazolylová skupina, tetrahydropyranová skupina, pyridylová skupina, benzyloxyskupina, izoxazolyloxyskupina, izothiazolyloxyskupina, 1,2,5-thiadiazolyloxyskupina; kde R^g může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^j ; a

R^j je vybrána z atomu fluoru, hydroxylové skupiny, methylové skupiny nebo methoxyskupiny.

V dalším aspektu vynálezu je R^2 výhodně sulfamoylová skupina, N-(terc-butoxykarbonyl)sulfamoylová skupina, N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(cyklopropylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(fur-2-ylmethyl)sulfamoylová skupina, (N-kyanmethyl)sulfamoylová skupina, N-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(karbamoylmethyl)sulfamoylová skupina, N-methylsulfamoylová skupina, N-(4-fluorbenzyl)sulfamoylová skupina, N-(pyridin-2-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(pyridin-3-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(4-methylthiazol-2-yl)sulfamoylová skupina, N-(3-methylizoxazol-5-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(tetrahydropyran-2-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-methylpyrazin-5-

-yl)sulfamoylová skupina, N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]sulfamoylová skupina, N-(2-hydroxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2,2,2-trifluorethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-methoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-mesyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-benzyloxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2,2-dimethoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]sulfamoylová skupina, N-(2-piperidin-1-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-[2-(methoxymethoxy)ethyl]sulfamoylová skupina, N-ethylsulfamoylová skupina, N-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]sulfamoylová skupina, N-{2-[-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}sulfamoylová skupina, N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy}ethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-pyridin-2-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-pyridin-4-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-izoxazol-3-yloxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-izothiazol-3-yloxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-1,2,5-thiadiazol-3-yloxyethyl)sulfamoylová skupina, N-methyl-N-(2-methoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]sulfamoylová skupina, N-(3-methoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-propylsulfamoylová skupina, N-(2,3-dihydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-morfolinopropyl)sulfamoylová skupina, N-[3-(N,N-dimethylamino)propyl]sulfamoylová skupina, N-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfamoylová skupina, N-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-ethoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(2-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-izopropoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-izopropoxy-2-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-izoxazol-3-yloxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-izothiazol-3-yloxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-1,2,5-thiadiazol-3-yloxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(1,1-dimethylpropyl)sulfamoylová skupina, N-methyl-N-(3-morfolinopropyl)sulfamoylová skupina, N-butylsulfamoylová skupina, N-terc-butylsulfamoylová skupina, N-(2-hydroxybutyl)sulfamoylová skupina, N-methyl-N-terc-butylsulfamoylová

skupina, N-pentylsulfamoylová skupina, N-(5-hydroxypentyl)-sulfamoylová skupina, N-(4,5-dimethyloxazol-2-yl)sulfamoylová skupina, N-(cyklopropyl)sulfamoylová skupina, N-(cyklobutyl)-sulfamoylová skupina, N-(3-trifluormethylfenyl)sulfamoylová skupina, N-allylsulfamoylová skupina, N-(2-propynyl)sulfamoylová skupina, N-methylkarbamoylová skupina, acetamidová skupina, mesylaminová skupina nebo mesylová skupina.

V dalším aspektu vynálezu je výhodněji R^2 N-(cyklopropylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(2,2,2-trifluorethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-methoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(3-methoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(cyklopropyl)sulfamoylová skupina nebo N-(cyklobutyl)sulfamoylová skupina.

Výhodně je q 0 nebo 1.

V dalším aspektu vynálezu je q výhodně 0.

V dalším aspektu vynálezu je q výhodně 1.

Výhodně, když q je 1, R^2 je v meta nebo para poloze k -NH-anilinu obecného vzorce I.

Výhodněji, když q je 1, R^2 je v para poloze k -NH-anilinu obecného vzorce I.

Výhodně $p+q = 0-3$.

Výhodněji $p+q = 0-2$.

Zejména $p+q$ je 0 nebo 1.

V jednom aspektu vynálezu je $p+q$ výhodně 0.

V jiném aspektu vynálezu je $p+q$ výhodně 1.

Výhodně R^3 je atom halogenu.

Výhodněji R^3 je atom bromu.

V dalším aspektu vynálezu je výhodně R^3 atom bromu nebo atom chloru.

Výhodně je n 0 nebo 1.

V jednom aspektu vynálezu je n výhodněji 0.

V dalším aspektu vynálezu je n výhodněji 1.

Výhodně, když n je 1, R^3 je 5-poloze pyrimidinového kruhu.

Výhodně je R^4 atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů

uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku; kde R^4 může být substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^d ; kde R^d má význam uvedený shora.

Výhodněji je R^4 atom vodíku nebo alkylová skupina, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; kde R^4 může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^4 ;

R^d je vybrána ze skupiny, kterou tvoří aminoskupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina nebo skupina (heterocyklyl)- R^o -; kde R^d může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^j .

R^o je $-C(O)N(R^p)$; kde R^p je atom vodíku; a

R^j je atom halogenu.

Zejména je R^4 atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; kde R^4 může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^d ;

R^d je vybrána z aminoskupiny, alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylové skupiny nebo heterocyklické skupiny.

Výhodněji je R^4 atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, benzylová skupina, 2-ftalimidoethylová skupina, 2-aminoethylová skupina nebo 2-methoxyethylová skupina.

Zvláště výhodně je R^4 methylová skupina nebo ethylová skupina.

V dalším aspektu vynálezu je R^4 atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku; kde R^4 může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^d ; kde

R^d je vybrána z atomu halogenu, aminoskupiny, alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylaminoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylové skupiny nebo heterocyklické skupiny.

V dalším aspektu vynálezu je R^4 výhodněji atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, izopropylová skupina nebo 3-butenylová skupina; R^4 může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^d ; kde

R^d je vybrána z atomu fluoru, aminoskupiny, methoxyskupiny, acetamid skupiny, mesylaminoskupiny, fenylové skupiny nebo ftalimid skupiny.

V dalším aspektu vynálezu je R^4 zejména atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, izopropylová skupina, 3-butenylová skupina, benzylová skupina, 2-ftalimidoethylová skupina, 2-aminoethylová skupina, 2-methoxyethylová skupina, 2-acetamidoethylová skupina, 2-mesylaminoethylová skupina nebo 2,2,2-trifluorethylová skupina.

V dalším aspektu vynálezu je R^4 výhodněji methylová skupina, ethylová skupina nebo izopropylová skupina.

Výhodně jsou R^5 a R^6 nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Výhodněji se R^5 a R^6 nezávisle vyberou z atomu vodíku nebo methylové skupiny.

Zejména se R^5 vybere z atomu vodíku nebo methylové skupiny a R^6 je atom vodíku.

V dalším aspektu vynálezu jsou R^5 a R^6 nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; kde R^5 a R^6 mohou být nezávisle navzájem případně substituovány na atomu uhlíku jednou nebo více R^e ; kde

R^e se vybere z atomu halogenu nebo methoxyskupiny;

V dalším aspektu vynálezu jsou výhodněji R^5 a R^6 nezávisle vybrány z atomu vodíku, methylové skupiny, ethylové skupiny nebo izopropylové skupiny; kde R^5 a R^6 mohou být nezávisle navzájem případně substituovány na atomu uhlíku jednou nebo více R^e ;

kde R^e je vybrána z atomu fluoru nebo methoxyskupiny.

V dalším aspektu vynálezu jsou R^5 a R^6 výhodněji vybrány z atomu vodíku, methylové skupiny, ethylové skupiny, izopro-

pylové skupiny, trifluormethylové skupiny nebo methoxymethylové skupiny.

V dalším aspektu vynálezu je R^5 výhodněji methylová skupina nebo izopropylová skupina a R^6 je atom vodíku.

Podle dalšího aspektu vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I (jak je znázorněna shora), kde

R^1 je chlor;

p je 0 nebo 1

R^2 je sulfamoylová skupina nebo skupina R^a-R^b ;

R^a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části nebo heterocyklylalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části; kde R^a může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^g ;

R^b je skupina $-N(R^m)SO_2-$; kde R^m je atom vodíku;

R^g je vybrána z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, karbamoylové skupiny nebo alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^j je vybrána z hydroxyskupiny;

q je 0 nebo 1;

$p+q$ je 0 nebo 1;

n je 0;

R^4 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; kde R^4 může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^d ;

R^d je vybrána z aminoskupiny, alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylové skupiny nebo heterocyklické skupiny; a

R^5 a R^6 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;

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

V dalším aspektu vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I (jak je znázorněna shora), kde

R^1 je atom chloru;

p je 0 nebo 1; a když p je 1, R^1 je v meta poloze k $-NH-$ anilinu obecného vzorce I;

R^2 je sulfamoylová skupina, N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-sulfamoylová skupina, N-(3-methoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(4-fluorbenzyl)sulfamoylová skupina, N-(cyklopropylmethyl)-sulfamoylová skupina, N-propylsulfamoylová skupina, N-(2,3-dihydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-[2-(2-hydroxyethoxy)-ethyl]sulfamoylová skupina, N-(furan-2-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-hydroxyethyl)sulfamoylová skupina nebo N-(karbamoylmethyl)sulfamoylová skupina;

q je 0 nebo 1; a když q je 1, R^2 je v meta poloze k $-NH-$ anilinu obecného vzorce I;

$p+q$ je 1;

n je 0;

R^4 je methylová skupina nebo ethylová skupina; a

R^5 je vybrána z atomu vodíku nebo methylové skupiny a R^6 je atom vodíku;

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

V dalším aspektu vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I (jak je znázorněna shora), kde

R^1 je atom halogenu, aminoskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

p je 0-2; kde hodnoty pro R^1 mohou být stejné nebo různé;

R^2 je sulfamoylová skupina nebo skupina R^a-R^b ; kde

R^a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující

2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo heterocyklická skupina; kde R^a může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^g ;

R^b je $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_r-$, $OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ nebo $N(R^m)SO_2-$; kde R^m je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a r je 2;

R^g je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxylová skupina, aminoskupina, kyanoskupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkoxylové části, alkoxyalkoxyalkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části, N,N -(alkyl)₂aminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části, skupina alkyl(SO)_a obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kde a je 2, cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, fenylalkyl- R^o- skupina nebo heterocyklyl- R^o- skupina; kde R^j mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více R^j ;

R^o je $-O-$; a

R^j je vybrána z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, methylové skupina nebo methoxyskupiny;

q je 0 nebo 1;

R^3 je atom halogenu;

n je 0 nebo 1;

R^4 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku; kde R^4 může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^d ; kde

R^d je vybrána z atomu halogenu, aminoskupiny, alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylaminoskupiny

obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylové skupiny nebo heterocyklické skupiny;

R^5 a R^6 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo alkyllové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; kde R^5 a R^6 mohou být nezávisle navzájem případně substituovány na atomu uhlíku jednou nebo více R^e ;

R^e je vybrána z atomu halogenu nebo methoxyskupiny, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

V dalším aspektu vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I (jak je znázorněna shora), kde:

R^1 je atom chloru, aminoskupina, methylová skupina nebo methoxyskupina;

p je 0-2; kde hodnoty R^1 mohou být stejné nebo různé;

R^2 je sulfamoylová skupina, N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)-sulfamoylová skupina, N-(cyklopropylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(fur-2-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl)sulfamoylová skupina, (N-kyanmethyl)-sulfamoylová skupina, N-(karbamoylmethyl)sulfamoylová skupina, N-methylsulfamoylová skupina, N-(4-fluorbenzyl)sulfamoylová skupina, N-(pyridin-2-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(pyridin-3-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(4-methylthiazol-2-yl)-sulfamoylová skupina, N-(3-methylizoxazol-5-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(tetrahydropyran-2-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-methylpyrazin-5-yl)sulfamoylová skupina, N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]sulfamoylová skupina, N-(2-hydroxyethyl)-sulfamoylová skupina, N-(2,2,2-trifluorethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-methoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-mesyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-benzyloxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2,2-dimethoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]sulfamoylová skupina, N-(2-piperidin-1-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-[2-(methoxymethoxy)ethyl]sulfamoylová skupina, N-ethylsulfamoylová skupina, N-[2-(2-methoxy-

ethoxy)ethylsulfamoylová skupina, N-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]ethyl}sulfamoylová skupina, N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]ethoxy}ethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-pyridin-2-yl-ethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-pyridin-4-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-izoxazol-3-yloxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-izothiazol-3-yloxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-1,2,5-thiadiazol-3-yloxyethyl)sulfamoylová skupina, N-methyl-N-(2-methoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-propyl}sulfamoylová skupina, N-(3-methoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-propylsulfamoylová skupina, N-(2,3-dihydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-morfolinopropyl)sulfamoylová skupina, N-[3-(N,N-dimethylamino)propyl}sulfamoylová skupina, N-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfamoylová skupina, N-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-ethoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(2-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-izopropoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-izopropoxy-2-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-izoxazol-3-yloxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-izothiazol-3-yloxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-1,2,5-thiadiazol-3-yloxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(1,1-dimethylpropyl)sulfamoylová skupina, N-methyl-N-(3-morfolinopropyl)sulfamoylová skupina, N-butylsulfamoylová skupina, N-terc-butylsulfamoylová skupina, N-(2-hydroxybutyl)sulfamoylová skupina, N-methyl-N-terc-butylsulfamoylová skupina, N-pentylsulfamoylová skupina, N-(5-hydroxypentyl)sulfamoylová skupina, N-(4,5-dimethyloxazol-2-yl)sulfamoylová skupina, N-(cyklopropyl)sulfamoylová skupina, N-(cyklobutyl)sulfamoylová skupina, N-(3-trifluormethylfenyl)sulfamoylová skupina, N-allylsulfamoylová skupina, N-(2-propynyl)sulfamoylová skupina, N-methylkarbamoylová skupina, acetamidová skupina, mesylaminová skupina nebo mesylová skupina;

q je 0 nebo 1;

R³ je atom bromu nebo atom chloru;

n je 0 nebo 1;

R^4 je atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, izopropylová skupina, 3-butenylová skupina, benzylová skupina, 2-ftalimidoethylová skupina, 2-aminoethylová skupina, 2-methoxyethylová skupina, 2-acetamidoethylová skupina, 2-mesyloaminoethylová skupina nebo 2,2,2-trifluorethylová skupina;

R^5 a R^6 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, methylové skupiny, ethylové skupiny, izopropylové skupiny trifluormethylové skupiny nebo methoxymethylové skupiny;

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

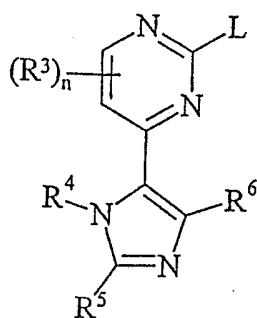
V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu jsou výhodnými sloučeninami kterékoli sloučeniny z příkladů nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelné estery.

V dalším aspektu podle předkládaného vynálezu jsou výhodnými sloučeninami sloučeniny z příkladů 25, 37, 42, 43, 53, 67, 121, 122, 123 a 136.

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

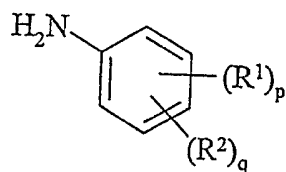
Dalším aspektem předkládaného vynálezu je způsob přípravy sloučenin vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo jejich *in vivo* hydrolyzovatelných esterů (kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , n , p a q jsou, pokud není uvedeno jinak, definovány u vzorce I), který zahrnuje

Postup a) reakci pyrimidinu obecného vzorce II:



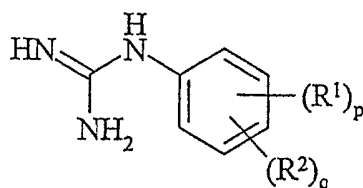
(II)

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



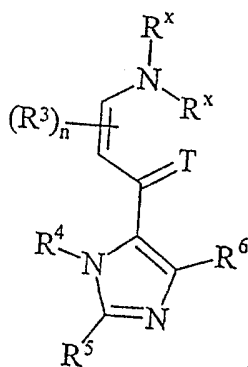
(III)

Postup b) reakci pyrimidinu obecného vzorce IV:



(IV)

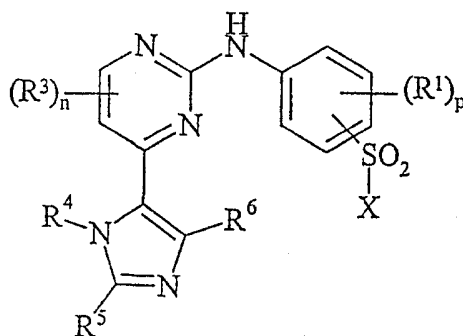
se sloučeninou obecného vzorce V:



(V)

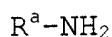
kde T je O nebo S; R^x může být stejná nebo různá a vybere se z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

Postup c) pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R^2 je sulfamoylová skupina nebo skupina R^a-R^b - a R^b je skupina $-NH-SO_2$; reakci pyrimidinu obecného vzorce VI:



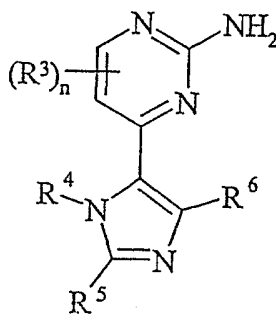
(VI)

kde X je odstupující skupina; s aminem obecného vzorce VII:



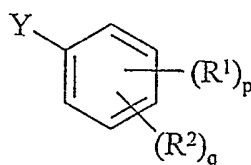
(VII)

Postup d) pro sloučeninu obecného vzorce I; reakci pyrimidinu obecného vzorce VIII



(VIII)

se sloučeninou obecného vzorce IX:



(IX)

kde Y je odstupující skupina

a následně v případě potřeby:

- i) převedení sloučeniny vzorce I na jinou sloučeninu vzorce I;
- ii) odstranění jakýchkoli 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-sulfonyloxy-skupina.

Vhodnou odstupující skupinou X je například atom fluoru, atom chloru, výhodně atom fluoru.

Vhodnou odstupující skupinou Y je například atom halogenu, nebo sulfonyloxylová skupina, například atom bromu, atom jodu nebo trifluormethansulfonyloxyskupina, výhodně atom jodu.

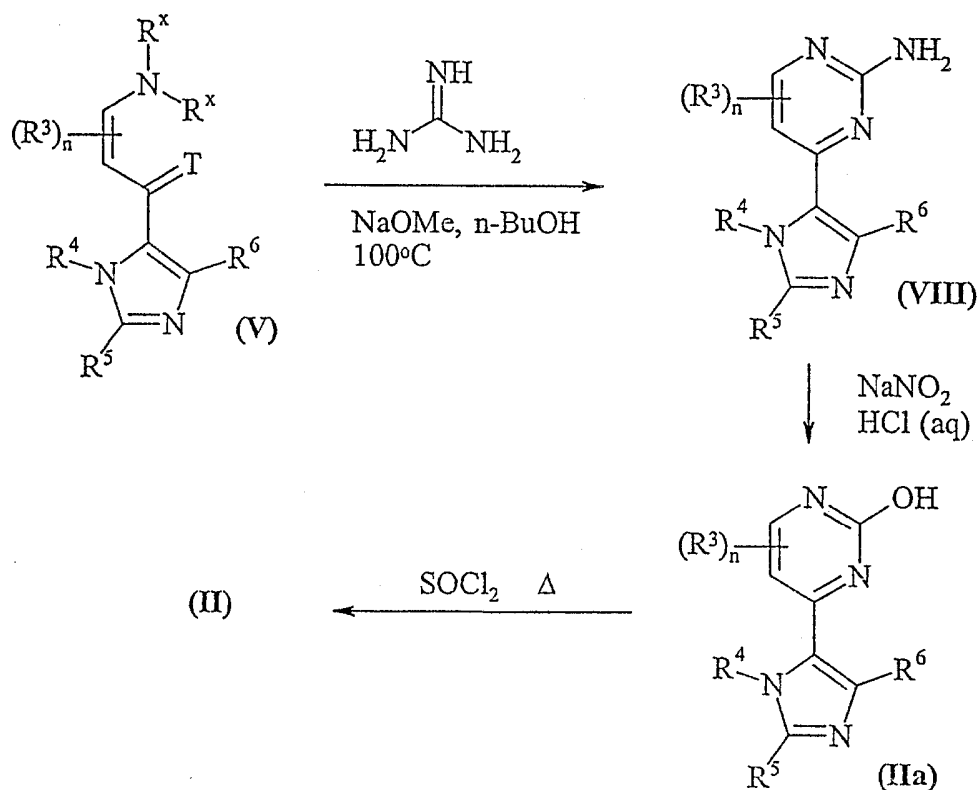
Specifické reakční podmínky pro výše uvedené reakce jsou následující.

Postup 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 terc-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 obecného vzorce II lze připravit podle schématu 1

Schéma 1

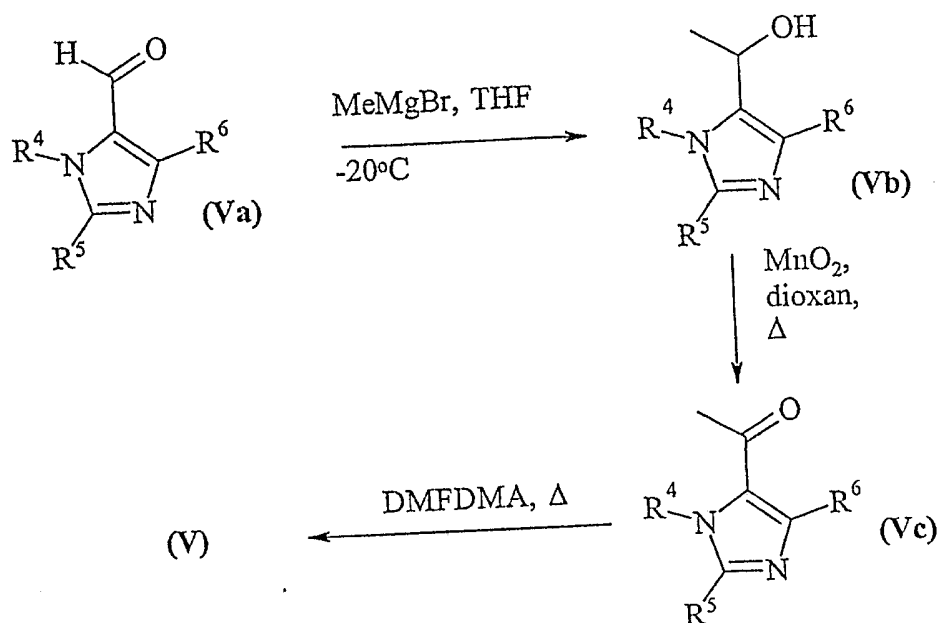


Aniliny obecného vzorce III jsou komerčně dostupné sloučeniny nebo jsou známe v literatuře nebo se mohou připravit standardními postupy známými ve stavu techniky.

Postup b) Sloučeniny obecného vzorce IV a sloučeniny obecného vzorce V spolu reagují ve vhodném rozpouštědle, jako je N-methylpyrrolidinon nebo butanol při teplotě v rozsahu 100 až 200 °C, výhodně při teplotě v rozsahu 150 až 170 °C. Reakce se výhodně provede v přítomnosti vhodné báze, jako je například hydrid sodný, methoxid sodný nebo uhličitán draselný.

Sloučeniny obecného vzorce V se mohou připravit podle následujícího schématu 2:

Schéma 2

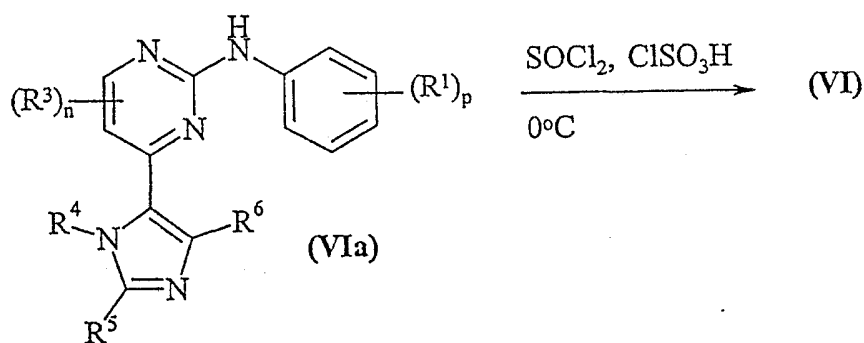


Sloučeniny obecného vzorce IV a Va jsou komerčně dostupné sloučeniny nebo jsou známe v literatuře nebo se mohou připravit standardními způsoby známými ve stavu techniky.

Postup c) Sloučeniny obecného vzorce VI a aminy obecného vzorce VII mohou spolu reagovat v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako je N-methylpyrrolidinon nebo pyridin, v přítomnosti báze, například anorganické báze, jako je uhličitán cesný nebo v přítomnosti organické báze, jako je přebytek sloučeniny VII při teplotě v rozsahu od 25 do 80°C .

Sloučeniny obecného vzorce VI (kde X je atom chloru) se mohou připravit podle schématu 3:

Schéma 3:



Sloučeniny obecného vzorce VIa se mohou připravit podle postupu a, postupu b nebo postupu d, kde q je 0.

Postup d) Sloučeniny obecného vzorce VIII a aminy obecného vzorce IX mohou spolu reagovat za standardních Buchwaldových podmínkách, jak je popsáno v postupu a.

Příprava sloučenin obecného vzorce VIII je popsána ve schématu I.

Sloučeniny obecného vzorce IX jsou komerčně dostupné sloučeniny nebo se jsou známe v literatuře nebo se mohou připravit standardními postupy známými ve stavu techniky.

Aminy obecného vzorce VI jsou komerčně dostupné sloučeniny nebo se jsou známe v literatuře nebo se mohou připravit standardními postupy známými ve stavu techniky.

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 známe. 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 alkylové skupiny pomocí alkylhalogenidu a Lewisovy kyseliny (jako je chlorid hlinitý) za Friedel Craftsových podmínek; a zavedení 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 alkylthio-skupiny 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 známe. 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 alkylamino-skupiny je například acylová skupina, například alkanoylová skupina jako je acetylová skupina; alkoxykarbonylová skupina, například methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová nebo terc-butoxykarbonylová skupina; arylmethoxykarbonylová skupina, například benzyloxykarbonylová skupina; nebo aroylová skupina, například benzoylová skupina. Podmínky odstranění výše uvedených chránicích skupin se liší podle použitých chránicích skupin. Tak například acylová skupina jako je alkanoylová nebo alkoxykarbonylová skupina nebo aroylová skupina se odstraní například hydrolýzou vhodnou bází jako je hydroxid alkalického kovu, například hydroxid sodný nebo lithný. Alternativně lze acylovou skupinu jako je terc-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

ftaloylová 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 terc-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* kinázovým 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 transferázy, králíčí 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 odstředí při 2500 ot/min (1124 g) po dobu 5 minut. Desky se pak odečtou na zařízení Topcount, 30 sekund na každou jamku.

Inkubační pufr použitý pro zředění enzymu a substrátové směsi obsahuje 50 mM HEPES pH 7,5; 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 100 μ M vanadičnan sodný, 100 μ M 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 µg/ml leupeptinu, 1 µg/ml aprotininu a 1 µg/ml pepstatinu) a exponuje se ultrazvukem 2x45 sekund na 100 ml homogenizátu. Po odstředění se supernatant nanese na 10ml glutathionovou sefarovou kolonu (od firmy Farmacia Biotech, Herts, UK) a promyje NETN pufrem. Po promytí kinázovým pufrem (50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1mM PMSF 1 µg/ml leupeptinu, 1 µg/ml aprotininu a 1 µg/ml pepstatinu) se protein vymyje 50 mM redukovaným glutathionem v kinázovém pufru. Frakce obsahující GST-Rb(792-927) se spojí a dialyzují přes noc proti kinázovému 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 dvojitě exprimují [za použití standardní virové Baculogold koinfekční techniky] ve hmyzím SF21 buněčném systému (buňky *Spodoptera Frugiperda* z vaječnickové tkáně), který je komerčně dostupný).

Příklad přípravy cyklinu E/CDK2

Následující příklad poskytuje podrobnosti přípravy cyklinu E/CDK2 v buňkách SF21 (v TC100 + 10 % FBS (TCS) + 0,2 % Pluronic) 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 Omnifuge 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 orthovanadičnan sodný, 0,1 mM NaF, 1 mM PMSF, 1 μ g/ml leupeptin a 1 μ g/ml aprotinin) 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, UK). 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 přírůstkové 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 μ M až 1 nM.

Při testování *in vitro* výše uvedeným způsobem je inhibiční aktivita vůči CDK2 sloučeniny z příkladu 14 $IC_{50} = 0,146 \mu$ 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 ml do 96-jamkových desek. Médium bylo od firmy Dulbecco's Modified Eagle media pro MCF-7, SK-UT-1B a SK-UT-1. Buňky se nechají 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 % CO₂) 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 µl SRB barviva (0,4% SRB v 1% octové kyselině). Přebytek SRB 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 IC₅₀ 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.

Kompozice může být ve formě vhodné pro orální podávání, například ve formě tablet nebo kapslí, 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 obecného vzorce I se normálně podává teplokrevným živočichům v jednotkové dávce v rozmezí 5 až 5000 mg na čtverečný metr tělesné plochy živočicha tj. asi 0,1 až 100 mg/kg, což normálně stačí jako terapeuticky účinná dávka. Jednotková dávka jako je tableta nebo kapsle 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 (činidla 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 živočichů, 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 leukémie 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 leukémií, 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 leukémií, fibroproliferativních a diferenciativních chorob, psoriázy, 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 soli nebo jejího *in vivo* hydrolyzovatelného esteru definovaných výše pro přípravu léčiva pro použití pro produkci 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 leukémií), fibroproliferativních a diferenciativních chorob, psoriázy, revmatoidní artritidy, Kaposiho sarkomu, hemangiomu, akutní a chronické nefropatie, ateromu, aterosklerózy, arteriální restenózy, autoimunních chorob, akutních a chronických zánětů, chorob kostí a očních chorob s proliferací retinálních cév, zejména při léčbě rakoviny.

Dalším aspektem vynálezu je způsob produkce 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.

Dalším aspektem vynálezu je způsob produkce inhibice buněčného cyklu (proti buněčné proliferaci) u teplokrevných živočichů jako je člověk, kteří takové léčení potřebují, který zahrnuje podávání uvedeným živočichům účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelného esteru, jak je definováno shora. Zejména je inhibiční účinek vyvolán prevencí vstupu do nebo progresu přes fázi S inhibicí CDK2, CDK4 a/nebo CDK6, zejména CDK2.

Dalším aspektem vynálezu je poskytnutí metody při léčení rakoviny (nádorů a leukémií), fibroproliferativních a diferenciativních chorob, psoriázy, revmatoidní artritidy, Kaposiho sarkomu, hemangiomu, akutní a chronické nefropatie, ateromu, aterosklerózy, arteriální restenózy, autoimunních chorob, akutních a chronických zánětů, chorob kostí a očních

chorob s proliferací retinálních cév, u teplokrevných živočichů jako je člověk, kteří takové léčení potřebují, která zahrnuje podávání uvedeným živočichům účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelného esteru, jak je definováno shora.

Zejména vynález poskytuje způsob léčení rakoviny u teplokrevných živočichů jako je člověk, kteří takové léčení potřebují, který zahrnuje podávání uvedeným živočichům účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelného esteru, jak je definováno shora.

Dalším aspektem vynálezu je poskytnutí farmaceutického prostředku, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester, jak je definováno shora, ve spojení s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem pro produkci inhibice buněčného cyklu (proti buněčné proliferaci) u teplokrevných živočichů jako je člověk.

Dalším aspektem vynálezu je poskytnutí farmaceutického prostředku který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester, jak je definováno shora, ve spojení s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem při léčení rakoviny (nádorů a leukémií), fibroproliferativních a diferenciativních chorob, psoriázy, revmatoidní artritidy, Kaposiho sarkomu, hemangiomu, akutní a chronické nefropatie, ateromu, aterosklerózy, arteriální restenózy, autoimunních chorob, akutních a chronických zánětů, chorob kostí a očních chorob s proliferací retinálních cév, u teplokrevných živočichů jako je člověk.

Dalším aspektem vynálezu je poskytnutí farmaceutického prostředku který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo *in vivo*

hydrolyzovatelný ester, jak je definováno shora, ve spojení s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem při léčení rakoviny teplokrevných živočichů jako je člověk.

Ochrana buněk proti vstupu do cyklu syntézy DNA inhibicí podstatných aktivit iniciační S-fáze, jako je iniciace CDK2 může být užitečná při ochraně normálních buněk těla před toxicitou farmaceutických činidel specifických na cyklus. Inhibice CDK2 nebo 4 bude bránit postupu do buněčného cyklu normálních buněk, které by mohly omezovat toxicitu farmaceutických činidel specifických na cyklus, které působí v S-fázi, G2 nebo mitóze. Taková ochrana může vést k prevenci ztráty vlasů, která je obvykle spojena s těmito činidly.

Dalším aspektem vynálezu je tak poskytnutí sloučeniny obecného vzorce I jak je definována shora nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelného esteru pro použití jako ochranného činidla buňky.

Dalším aspektem vynálezu je poskytnutí sloučeniny obecného vzorce I jak je definována shora nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelného esteru pro použití při prevenci ztráty vlasů, ke které dochází při léčení maligních stavů s farmaceutickými prostředky.

Příklady farmaceutických činidel pro léčbu maligních stavů, o kterých je známo, že způsobují ztrátu vlasů zahrnuj alkylační činidla, jako je ifosfamid a cyklofosfamid; antimetabolity, jako jsou methotrexat, 5-fluoracil, gemcitabin a cytarabin; vinkanové alkaloidy a jejich analogy, jako vinkristin, vinbalstin, vindesin, vinorelbin; taxany, jako paclitaxel a docetaxel; inhibitory topoizomerázy I, jako je irinotekan a topotekan; cytotoxická antibiotika, jako jsou doxorubicin, daunorubicin, mitoxantron, antinomycin-D a mitomycin; a ostatní, jako jsou etoposid a tretinoín.

V dalším aspektu vynálezu se sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný esteru mohou podávat ve spojení s jedním nebo

více farmaceutických činidel. V tomto případě se sloučenina obecného vzorce I může podávat systémovými nebo nesystémovými způsoby. Zejména se může sloučenina obecného vzorce I podávat nesystémovými způsoby, například místním podáním.

Dalším aspektem vynálezu je poskytnutí metody prevence ztráty vlasů během léčení jednoho nebo více maligních stavů s farmaceutickými činidly u teplokrevných živočichů jako je člověk, která spočívá v podání uvedenému živočichovi účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelného esteru.

Dalším aspektem vynálezu je poskytnutí metody prevence ztráty vlasů během léčení jednoho nebo více maligních stavů s farmaceutickými činidly u teplokrevných živočichů jako je člověk, která spočívá v současném, postupném nebo odděleném podání uvedenému živočichovi účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelného esteru s účinným množstvím uvedeného farmaceutického činidla.

Podle dalšího aspektu vynález poskytuje farmaceutický prostředek pro použití k prevenci ztráty vlasů během léčení maligních stavů s farmaceutickými činidly, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester a uvedené farmaceutické činidlo, ve spojení s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje kit, obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester a farmaceutické činidlo pro léčbu maligních stavů o kterých je známo že způsobují ztrátu vlasů.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje kit, který obsahuje:

a) sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester v první jednotkové dávkové formě;

b) farmaceutické činidlo pro léčbu maligních stavů o kterém je známo, že způsobuje ztrátu vlasů ve druhé jednotkové dávkové formě; a

c) zásobník pro první a druhou dávkovou formu.

Podle dalšího rysu předkládaný vynález poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelného esteru k přípravě léčiva pro prevenci ztráty vlasů během léčby maligních stavů s farmaceutickými činidly.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje kombinační léčbu pro prevenci ztráty vlasů, obsahující podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelného esteru, společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem, se současným, postupným nebo odděleným podáním účinného množství farmaceutického činidla pro léčbu maligních stavů teplokrevnému živočichovi, jako je člověk.

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 kůry. 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 inhibitory buněčného cyklu, která fungují 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 aromatáz (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 urokinázového 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 kinázy a inhibitory serin/threonin kinázy); 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 analogy, 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, nitrosomočoviny, thiotepa); antimitotická činidla (například vinca alkaloidy jako vincrisirin a taxoidy jako taxol, taxoter); inhibitory topoizomerasy (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 na destičkách silikagelu;
- (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 standardu, 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 elektrosprej (ESP); jsou uvedeny hodnoty m/z ; obecně se uvádí pouze ionty, které indikují původní hmotnost; pokud není uvedeno jinak, citovaný hmotnostní ion je $(MH)^+$;
- (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 milimolárními poměry použitými v předchozím příkladu;
- (xvi) seznam zkratek:

THF	tetrahydrofuran
DMF	N,N-dimethylformamid

DMFDMA	dimethylacetyl-N,N-dimethylformamidu
EtOAc	ethylacetát
MeOH	methanol
EtOH	ethanol
DCM	dichlormethan a
DMSO	dimethylsulfoxid

- (xvii) pokud se odkazuje na kolonu Isolute-SCX-2, pak to znamená „iontoměničovou extrakční“ patronu pro adsorpci bázeických sloučenin, například polyethylenovou trubici obsahující silný kationtoměnič založený na benzensulfonové kyselině, která se použije podle instrukcí získaných od International Sorbent Technologies Limited, Dyffryn Busines Park, Hengeod, Mid Clamorgan, UK, CF82 7RJ;
- (xviii) pokud se odkazuje na aminovou kolonu Isolute, pak to znamená „iontoměničovou extrakční“ patronu pro adsorpci kyselých sloučenin, například polyethylenovou trubku obsahující aminosilan kovalentně vázaný na částice oxidu křemičitého, která se použije podle instrukcí získaných od International Sorbent Technologies Limited, Dyffryn Busines Park, Hengeod, Mid Clamorgan, UK, CF82 7RJ;
- (xix) pokud se odkazuje na kolonu Chemelut, pak to znamená extrakční patronu pro odstranění vody, například polypropylenovou trubku obsahující infuzoriovou hlinku použitou podle instrukcí získaných od Varian, Harbor City, Kalifornie, USA.

Příklad 1

2-(3-Chloranilino)-4-(2-methylimidazol-5-yl)pyrimidin

Hydrid sodný (45 mg 60% suspenze v minerálním oleji, 1,12 mmol) se pod dusíkem přidá k míchané suspenzi 5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2-methylimidazolu (100 mg, 0,56 mmol) a

3-chlorfenylguanidinu (95 mg, 0,56 mmol) v suchém 1-butanolu (4,0 ml). Směs se míchá při teplotě okolí 15 minut a poté se zahřívá při teplotě 126 °C 26 hodin. Reakční směs se nechá ochladit a těkavé látky se odstraní odpařením. Zbytek se suspenduje ve vodě (20 ml), přidá se kyselina octová (67 µl) a roztok se extrahuje DCM (3 x 20 ml). Extrakty se spojí, suší (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním s DCM/MeOH (100:1 s polaritou rostoucí do 92:8) a získá se sloučenina uvedená v názvu (33 mg, 21 %) jako pevná látka. NMR: 2,35 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,62 (s, 1H), 12,15 (s, 1H); m/z: 286.

Příklad 2

2-(3-Chloranilino)-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin

5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1,2-dimethylimidazol (metoda 1; 111 mg, 0,58 mmol) a 3-chlorfenylguanidin (97 mg, 0,58 mmol) se zpracují tak, jak je popsáno v příkladě 1, a získá se sloučenina uvedená v názvu (51 mg, 29 %) jako pevná látka. NMR: 2,40 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 6,98 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,68 (s, 1H); m/z: 300.

Příklad 3

2-Anilino-4-(2-methylimidazol-5-yl)pyrimidin

Hydrid sodný (167 mg 60% suspenze v minerálním oleji, 4,18 mmol) se přidá k míchané suspenzi 5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2-methylimidazolu (250 mg, 1,39 mmol) a hydrogen-uhličitanu fenylguanidinu (275 mg, 1,39 mmol) suspendovaném

v suchém 1-butanolu (10 ml) pod dusíkem a směs se míchá a zahřívá pod dusíkem při teplotě 126 °C 18 hodin. Reakční směs se nechá ochladit a přidá se další hydrogenuhličitan fenylguanidinu (275 mg, 1,39 mmol) a hydrid sodný (111 mg 60% suspenze v minerálním oleji, 2,78 mmol) a směs se míchá a zahřívá při teplotě 126 °C dalších 20 hodin. Reakční směs se poté zpracuje tak, jak je popsáno v příkladě 1, a získá se sloučenina uvedená v názvu (159 mg, 46 %) jako pevná látka. NMR: 2,33 (s, 3H), 6,92 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 9,37 (s, 1H), 12,12 (s, 1H); m/z: 252.

Příklad 4

4-(2-Methylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)pyrimidin

Thionylchlorid (2,0 ml) se pod dusíkem přidá k 2-anilino-4-(2-methylimidazol-5-yl)pyrimidinu (příklad 3; 98 mg, 0,39 mmol), ochlazenému na teplotu 0 °C. Přidá se chlorsulfonová kyselina (104 µl, 1,56 mmol) a směs se míchá při teplotě 0 °C 30 minut. Nadbytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se zpracuje směsí THF (4,0 ml) a koncentrovaného vodného roztoku amoniaku (1,0 ml). Směs se míchá 15 minut a těkavé látky se odstraní odpařením. Zbytek se trituruje s vodou a pevná sraženina se sebere filtrací, promyje destilovanou vodou a suší ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu (62 mg, 48 %). NMR: 2,33 (s, 3H), 7,10 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,83 (s, 1H); m/z: 331.

Příklad 5

2-Anilino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin

5-(3-Dimethylaminoprop-2-enoyl)-1,2-dimethylimidazol (metoda 1; 314 mg, 1,62 mmol) a hydrogenuhlíčitan fenylguanidinu (321 mg, 1,62 mmol) se zpracují tak, jak je popsáno v příkladě 1, a získá se sloučenina uvedená v názvu (113 mg, 26 %) jako pevná látka. NMR: 2,37 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,95 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,28 (t, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 9,43 (s, 1H); m/z: 266.

Příklad 6

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)pyrimidin

Thionylchlorid (2,0 ml) se pod dusíkem přidá k 2-anilino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidinu (příklad 5; 94 mg, 0,36 mmol), ochlazenému na teplotu 0 °C. Přidá se kyselina chlor-sulfonová (94 µl, 1,56 mmol) a směs se míchá 30 minut při teplotě 0 °C, poté se nechá ohřát a míchá se 2 hodiny při teplotě okolí a 1 hodinu při teplotě 90 °C. Nadbytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropuje toluenem. Výsledný surový sulfonylchlorid se zpracuje směsí THF (4,0 ml), vody (2,0 ml) a koncentrovaného vodného roztoku amoniaku (1,0 ml). Směs se míchá 15 minut a těkavé látky se odstraní odpařením. Zbytek se trituruje s vodou (5 ml) a sražená pevná látka se sebere filtrací, promyje destilovanou vodou a suší ve vakuu. Surový produkt se poté suspenduje a míchá v DCM (10 ml), obsahujícím několik kapek MeOH. Pevný produkt se sebere filtrací, promyje DCM a suší ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu (67 mg, 54 %). NMR: 2,38 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,13 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,88 (s, 1H); m/z: 345.

Příklad 7

4-(1-Benzyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(3-chloranilino)pyrimidin

Methoxid sodný (36,8 mg, 0,68 mmol) se přidá pod dusíkem k míchané suspenzi 1-benzyl-5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-ol-yl)-2-methylimidazolu (metoda 5; 153 mg, 0,57 mmol) a 3-chlor-fenylguanidinu (106 mg, 0,62 mmol) v suchém 1-butanolu (1,0 ml). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 4 hodiny a poté se nechá ochladit. Těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se rozdělí mezi EtOAc a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, suší a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním s DCM a 7M roztokem methanolického amoniaku (97:3) a získá se sloučenina uvedená v názvu (73 mg, 34 %). NMR: 2,35 (s, 3H), 5,78 (s, 2H), 6,84 - 7,00 (m, 5H), 7,07 (t, 1H), 7,15 - 7,30 (m, 4H), 7,56 - 7,65 (m, 2H), 8,29 (d, 1H); m/z: 374.

Příklad 8

Hydrochlorid 2-(3-chloranilino)-4-[1-(2-methoxyethyl)imidazol-5-yl]pyrimidinu

Anhydrid kyseliny trifluormethylsulfonové (0,16 ml, 0,93 mmol) se při teplotě -20 °C přidá k roztoku 2-methoxyethanolu (73,7 ml, 0,88 mmol) a diizopropylethylaminu (0,20 ml, 1,17 mmol) v DCM (1 ml) a roztok se míchá 30 minut. Tato směs se poté přidá při teplotě -20 °C k roztoku 2-(3-chloranilino)-4-(1-tri-fenylmethylimidazol-4-yl)pyrimidinu (metoda 2; 300 mg, 0,58 mmol) v DCM (5 ml) a reakční směs se nechá ohřát a míchá se 2 hodiny při teplotě okolí. Směs se extrahuje mezi EtOAc a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, suší, a těkavé látky se odstraní odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním s DCM a 7M

roztokem methanolického amoniaku (99,5:0,5 se vzrůstající polaritou na 96:4). Čistý produkt se rozpustí v etheru a zpracuje etherickým chlorovodíkem. Sraženina se sebere filtrací, promyje se etherem a suší a získá se sloučenina uvedená v názvu (132 mg, 69 %). NMR: 3,17 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 4,96 (t, 2H), 5,86 (široký s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,28 - 7,44 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,0 (s, 1H); m/z: 330.

Příklad 9

2-(3-Chloranilino)-4-(imidazol-5-yl)pyrimidin

Směs 2-(3-chloranilino)-4-(1-trifenylylmethylimidazol-4-yl)-pyrimidinu (metoda 2; 256 mg, 0,5 mmol) v MeOH (3 ml) a 2M kyselině chlorovodíkové (1 ml) se míchá 15 minut. Těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se rozdělí mezi EtOAc a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, suší, a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním s DCM a 7M roztokem methanolického amoniaku (99,5:0,5 s polaritou rostoucí do 93:7) a získá se sloučenina uvedená v názvu (102 mg, 75 %) jako pevná látka. NMR: 6,95 (dd, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,68 (s, 1H), 12,48 (široký s, 1H); m/z: 270.

Příklad 10

2-(3-Chloranilino)-4-[1-(2-ftalimidoethyl)imidazol-5-yl]-pyrimidin

2-Ftalimidoethyltriflát (660 mg, 2,04 mmol) se přidá k roztoku 2-(3-chloranilino)-4-(1-trifenylylmethylimidazol-4-yl)pyrimidinu (metoda 2; 1,00 g, 1,95 mmol) v DCM (5 ml) a reakční směs se

míchá 4 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a ke zbytku se přidá MeOH (6 ml) a 2M kyselina chlorovodíková (1,5 ml). Směs se míchá 5 minut, těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se rozdělí mezi EtOAc a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Výsledná sraženina se sebere filtrací, promyje se vodou a EtOAc a suší a získá se sloučenina uvedená v názvu (350 mg, 40 %) jako pevná látka. NMR: 3,81 - 3,96 (m, 2H), 4,77 - 4,92 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,63 - 7,80 (m, 6H), 7,92 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 9,50 (s, 1H); m/z: 443.

Příklad 11 - 12

Následující sloučeniny se připraví analogickým způsobem k tomu, který je popsán v příkladě 10, za použití vhodných výchozích materiálů¹, ale při zpracování se organická vrstva oddělí, suší, rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním s DCM a 7M methanolickým roztokem amoniaku (99,5:0,5 s polaritou rostoucí do 93:7).

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z
11	2-(3-Chloranilino)- -4-(1-ethylimidazol- -5-yl)pyrimidin	1,26 (t, 3H), 4,56 (q, 2H, 7,00 (d, 1H), 7,21(d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,87 - 7,91(m, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,62 (s, 1H)	300
12	2-(3-Chloranilino)-4-(1- -methylimidazol-5-yl)- pyrimidin	4,03 (s, 3H), 6,95 - 7,10 (m, 2H), 7,15 - 7,38 (m, 3H), 7,45 - 7,60 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,38 (d, 1H)	286

¹V případě příkladu 12, jako triflátový výchozí materiál se použije trimethylsilylmethyltriflát

Příklad 13

4-[1-(2-Aminoethyl)imidazol-5-yl]-2-(3-chloranilino)pyrimidin

Hydrát hydrazinu (54 ml, 1,73 mmol) se přidá k suspenzi 2-(3-chloranilino)-4-[1-(2-ftalimidoethyl)imidazol-5-yl]pyrimidinu (příklad 10; 163 mg, 0,37 mmol) v EtOH (5 ml) a směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Směs se nechá ochladit, těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním s DCM a 7M roztokem methanolického amoniaku (90:10) a získá se sloučenina uvedená v názvu (69 mg, 59 %) jako pevný produkt. NMR: 1,41 (široký s, 2H), 2,99 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 7,00 - 7,09 (m, 2H), 7,22 - 7,35 (m, 3H), 7,65 - 7,70 (m, 2H), 7,73 - 7,78 (m, 1H), 8,39 (d, 1H); m/z: 315.

Příklad 14

2-Anilino-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidin

Methoxid sodný (2,63 g, 48,7 mmol) se přidá k roztoku 5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-methylimidazolu (metoda 4; 2,91 g, 16,2 mmol) a hydrogenuhličitanu fenylguanidinu (3,52 g, 17,9 mmol) v 2-propanolu (14 ml) a reakční směs se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny. Reakční směs se nechá ochladit a rozdělí se mezi EtOAc a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, suší, a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním s DCM a 7M roztokem methanolického amoniaku (97:3) a získá se sloučenina uvedená v názvu (2,57 g, 64 %) jako pevná látka. M/z: 252.

Příklad 15

4-(1-Methylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)pyrimidin

Kyselina chlorsulfonová (0,48 ml, 7,16 mmol) se přidá k suspenzi 2-anilino-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidinu (příklad 14; 449 mg, 1,79 mmol) v thionylchloridu (9 ml), ochlazeném na teplotu 0 °C. Směs se nechá ohřát na teplotu okolí a poté se zahřívá při zpětném toku 30 minut. Těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se suší ve vysokém vakuu. Ke zbytku se přidá 7M methanolický amoniak (30 ml) a směs se míchá 10 minut. Těkavé látky se odstraní odpařením a získá se sloučenina uvedená v názvu (360 mg, 61 %) jako pevný produkt. NMR: 4,04 (s, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,84 - 7,91 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,92 (s, 1H); m/z: 331.

Příklad 16

2-{4-[N-(3-Methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidin

Kyselina chlorsulfonová (0,22 ml, 3,18 mmol) se přidá k suspenzi 2-anilino-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidinu (příklad 14; 200 mg, 0,80 mmol) v thionylchloridu (4 ml), ochlazeném na teplotu 0 °C. Směs se nechá ohřát na teplotu okolí, míchá se 15 minut a poté se zahřívá při zpětném toku 20 minut. Těkavé látky se odstraní odpařením a pevný zbytek se suší ve vysokém vakuu. Zbytek se suspenduje v pyridinu (3 ml), ochlazeném na teplotu -20 °C, a přidá se nejprve diizopropylethylamin (0,56 ml, 3,98 mmol) a poté 3-methoxypropylamin (0,16 ml, 1,60 mmol). Reakční směs se nechá ochladit na teplotu okolí a míchá se 30 minut. Přidá se EtOAc (15 ml) a směs se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (15 ml) a poté solankou (15 ml). Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním s DCM a 2M roztokem methanolického amoniaku (100:0 s

polaritou rostoucí do 85:15) a získá se sloučenina uvedená v názvu (89 mg, 28 %) jako pevný produkt. NMR: 1,75 (m, 2H), 2,76 (q, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,22 - 3,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,92 (s, 1H); m/z: 403.

Příklady 17 až 25

Následující sloučeniny se připraví analogickou metodou, jak je popsána v příkladu 15, za použití vhodných meziproductů.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z
17	4-(1-Methylimidazol-5-yl)- -2-[4-(N-propylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	0,77 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 2,67 (q, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,92 (s, 1H)	373
18	2-{4-[N-(2,3-Dihydroxypropyl)sulfamoyl]anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)-pyrimidin	2,53 - 2,64 (m, 1H), 2,79 - 2,90 (m, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,39 - 3,50 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,49 (t, 1H), 4,71 (d, 1H), 7,27 - 7,29 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	405
19	2-(4-{N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]sulfamoyl}anilino)-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidin	2,88 (q, 2H), 3,24 - 3,48 (m, 6H), 4,02 (s, 3H), 4,51 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,92 (s, 1H)	419
20	2-{4-[N-(2-Furanylmethyl)sulfamoyl]anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)-pyrimidin	3,97 (d, 2H), 4,02 (s, 3H), 6,16 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,85 - 7,94 (m, 3H), 8,48 (d, 1H), 9,91 (s, 1H)	411

21	2-{4-[N-(2-Hydroxyethyl)-sulfamoyl]anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)-pyrimidin	2,77 (q, 2H), 3,55 (q, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,61 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,91 (s, 1H)	375
22	2-{4-[N-(Karbamoylmethyl)-sulfamoyl]anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidin	3,29 - 3,37 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 7,06 (široký s, 1H), 7,20 (široký s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	388
23	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,75 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,76 (t, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,33 (široký s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,91 (s, 1H)	417
24	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(4-fluorbenzyl)-sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	2,37 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,04 - 7,12 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,88 - 7,95 (m, 3H), 8,43 (d, 1H), 9,91 (s, 1H)	453
25	2-{4-[N-(Cyklopropylmethyl)-sulfamoyl]anilino}-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin	0,00 - 0,5 (m, 2H), 0,27 - 0,33 (m, 2H), 0,7 - 0,8 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 9,86 (s, 1H)	399

Příklad 26

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[3-(pyrrolidin-2-on-1-yl)propyl]sulfamoyl}anilino)pyrimidin

Etherický chlorovodík (1 ml 1M roztoku, 1,0 mmol) se přidá k roztoku 4-{N-[3-(pyrrolidin-2-on-1-yl)propyl]sulfamoyl}anilinu (metoda 13, 300 mg, 1,0 mmol) v MeOH (minimální množství).

Těkavé látky se odstraní odpařením a ke zbytku se přidá nejprve kyanamid (50 mg, 1,2 mmol) a poté dimethylacetamid (0,5 ml). Směs se zahřívá při teplotě 100 °C 30 minut. Přidá se 5-(3-dimethylaminoprop-2-enoyl)-1,2-dimethylimidazol (metoda 1; 180 mg, 0,93 mmol) a methoxid sodný (110 mg, 2,0 mmol) a směs se zahřívá při zpětném toku 1 hodinu. Směs se nechá ochladit a rozdělí se mezi EtOAc a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje solankou, suší (Na_2SO_4) a těkavé látky se odstraní odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním s DCM a 7M roztokem methanolického amoniaku (96:4) a získá se sloučenina uvedená v názvu (220 mg, 50 %). NMR: 1,48 - 1,58 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 2,14 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,68 (q, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,92 (s, 1H); m/z: 470.

Příklad 27

Následující sloučenina se připraví analogickým postupem k tomu, který je popsán v příkladě 26, za použití vhodných meziproductů.

Příklad	Sloučenina	NMR, DMSO- d_6 , 300MHz @ 303,1K	m/z
27	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-tetrahydrofuranyl-methyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,45 - 1,56 (m, 1H), 1,68 - 1,88 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 3,51 - 3,58 (m, 1H), 3,63 - 3,70 (m, 1H), 3,73 - 3,82 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,90 (s, 1H)	429

Příklad 28

2-Anilino-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)pyrimidin

5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-ethyl-2-methylimidazol (metoda 16; 2,10 g, 10,1 mmol), hydrogenuhličitan fenylguanidinu (2,2 g, 11,1 mmol) a methoxid sodný (1,2 g, 22,2 mmol) se suspendují v bezvodém DMA (15 ml) a směs se zahřívá při teplotě 110 °C 18 hodin. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu okolí a vlije se do vody (50 ml). Roztok se extrahuje EtOAc (2 x 50 ml), suší se a těkavé látky se odstraní odpařením. Zbytek se trituruje s etherem, sebere filtrací a suší na vzduchu a získá se sloučenina uvedená v názvu (1,48 g, 53 %) jako načervenalá hnědá pevná látka. NMR 1,17 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,52 (q, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 9,35 (s, 1H); m/z 280.

Příklady 29 - 33

Následující sloučeniny se syntetizují analogickým postupem k tomu, který je použit v příkladě 28.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
29	2-Anilino-4-(1-methyl-2-ethylimidazol-5-yl)-pyrimidin	1,23 (t, 3H), 2,90 (q, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,92 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,42 (s, 1H)	280	metoda 20
30	2-Anilino-4-[1-(2,2,2-trifluorethyl)-2-methylimidazol-5-yl]pyrimidin	2,41 (s, 3H), 5,76 (q, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,29 (t, 3H), 7,60 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H).	334	metoda 21
31 1	2-Anilino-4-(1,2,4-trimethylimidazol-5-yl)pyrimidin	2,26 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,45 (s, 1H)	279	metoda 24

32 2	2-Anilino-4-(1- -izopropyl- -2-methylimidazol-5-yl)- pyrimidin	1,44 (d, 6H), 2,51 (s, 3H), 5,72 (septuplet, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 9,42 (s, 1H)	294	metoda 19
33 3	2-Anilino-4-(1-methyl-2- -methoxymethyl- imidazol-5-yl)pyrimidin	3,30 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,28 (t, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,48 (s, 1H)	296	metoda 25

¹Reakční směs se zahřívá 18 hodin při teplotě 150 °C. Přidá se voda, sražená pevná látka se sebere filtrací a čistí mžikovou chromatografií na silikagelu DCM/MeOH (100:0 s polaritou rostoucí do 95:5).

²Pevná látka krystalizuje z EtOAc.

³Čistěno mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/MeOH (100:0 s polaritou rostoucí do 97:3).

Příklad 34

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-mesylaminoanilino)pyrimidin

Methansulfonylchlorid (0,055 ml, 0,71 mmol) se přidá k roztoku 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-aminoanilino)pyrimidinu (příklad 165; 0,18 g, 0,64 mmol) a pyridinu (0,052 ml, 0,64 mmol) v DCM (2,0 ml), ochlazeném na teplotu 4 °C. Směs se nechá ohřát na teplotu okolí. Směs se rozdělí mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a EtOAc. Organická vrstva se oddělí, těkavé látky se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/7M methanolicným amoniakem (96:4) a získá se sloučenina uvedená v názvu (0,15 g, 65 %) jako pevná látka. NMR: 2,36 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,06 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 8,33 (d, 1H), 9,37 (široký s, 1H), 9,42 (s, 1H); m/z 359.

Příklad 35

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)-sulfamoyl]anilino}pyrimidin

terc-Butoxid sodný (1,04 g, 10,8 mmol) se přidá k odplyněnému roztoku 2-amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidinu (metoda 26; 567 mg, 3 mmol), N-(2-methoxyethyl)-4-jodobenzen-sulfonamidu (metoda 40; 1,54 g, 4,5 mmol), tris(dibenzyliden-aceton)dipalladia (0) (72 mg, 0,15 mmol) a 2,2'-bis(difenyl-fosfino)-1,1'-binaftylu (102 mg, 0,15 mmol) v dioxanu (36 ml) a směs se zahřívá při teplotě 80 °C přes noc. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se MeOH (5 ml) a směs se vlije na kolonu Isolute SCX-2, eluuje nejprve MeOH (10 x 30 ml) a produkt se poté eluuje 2% methanolickým amoniakem (10 x 30 ml). Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se rozpustí v EtOAc (100 ml), promyje vodou (3 x 100 ml) a poté solankou (100 ml), suší a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se sloučenina uvedená v názvu (1,01 g, 84 %) jako pěna. NMR 2,40 (s, 3H), 3,07 (q, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,38 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 5,00 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,71 (m, 4H), 8,36 (d, 1H); m/z 403.

Příklady 36 - 72

Následující sloučeniny se syntetizují analogickým postupem k tomu, který je popsán v příkladě 35.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
36	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(terc-butoxykarbonylsulfamoyl)-	1,40 (s, 9H), 2,49 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,08 (s,	445	metoda 54, metoda

	anilino]pyrimidin	1H), 8,43 (d, 1H)		26
37	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,25 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 4,43 (q, 2H), 4,92 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,72 (m, 4H), 8,35 (d, 1H)	417	metoda 40, metoda 27
38	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,20 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,83 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,72 (m, 4H), 8,35 (d, 1H)	459	metoda 42, metoda 26
39	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-benzyloxyethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	2,40 (s, 3H), 3,12 (q, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,95 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,73 (m, 4H), 8,33 (d, 1H)	479	metoda 43, metoda 26
40	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,2-dimethoxyethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	2,40 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 3,28 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,28 (t, 1H), 4,75 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,76 (m, 4H), 8,32 (d, 1H)	433	metoda 44, metoda 26
41	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(2-tetrahydrofur-2-yl)methyl]sulfamoyl}-anilino}pyrimidin	1,24 (t, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,80 (t, 1H), 3,62 (q, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,73 (q, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,90 (s, 1H)	441	metoda 45, metoda 27
42 1	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,18 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,78 (q, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 4,58 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,90 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,80 (s,	431	metoda 46, metoda 27

		1H)		
43 1	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyklopropylmethyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	0,01 (q, 2H), 0,40 (q, 2H), 0,81 (m, 1H), 1,24 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 4,42 (q, 2H), 4,56 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,36 (d, 1H)	413	metoda 41, metoda 27
44	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylsulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,40 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,45 (t, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,70 (m, 4H), 8,38 (d, 1H)	417	metoda 62 metoda 26
45 1	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylsulfamoyl]anilino}-pyrimidin	1,24 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,45 (t, 3H), 4,43 (q, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,70 (m, 4H), 8,38 (d, 1H)	431	metoda 62, metoda 27
46 1	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-mesyłanilino)-pyrimidin	2,40 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 8,38 (d, 1H)	344	metoda 65 metoda 26
47	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-morfolinopropyl)-N-methylsulfamoyl]anilino}-pyrimidin	1,76 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,10 (t, 3H), 7,71 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,77 (m, 4H), 8,40 (d, 1H)	486	metoda 63
48 1	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[3-(N,N-dimethylamino)propylsulfonyl]anilino}pyrimidin	1,87 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,33 (t, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,02 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,83 (m, 4H), 8,41 (d, 1H)	415	metoda 70, metoda 26
49	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(3,3,3-	2,48 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,03 (d, 1H),	426	metoda 71,

	-trifluoropropylsulfonyl)- anilino]pyrimidin	7,56 (s, 2H), 7,84 (m, 4H), 8,40 (d, 1H)		metoda 26
50 1	4-(1,2-Dimethylimidazol- -5-yl)-2-(4-butylsulfonyl- anilino)pyrimidin	0,80 (t, 3H), 1,31 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 10,05 (s, 1H)	386	metoda 72, metoda 26
51 1	4-(1,2-Dimethylimidazol- -5-yl)-2-[4-(3-methoxy- propylsulfonyl)anilino]- pyrimidin	2,02 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,83 (s, 4H), 8,40 (d, 1H)	402	metoda 74, metoda 26
52 1	4-(1-Ethyl-2-methyl- imidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2- -(methoxy-methoxy)ethyl]- sulfamoyl}anilino)- pyrimidin	1,34 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,17 (q, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 4,53 (m, 4H), 5,09 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,39 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 8,39 (d, 1H)	447	metoda 39, metoda 27
53 1	4-(1-Ethyl-2-methyl- imidazol-5-yl)-2-[4-(N- -cyklopropylsulfamoyl)- anilino]pyrimidin	0,33 (m, 2H), 0,45 (m, 2H), 1,12 (t, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 4,59 (q, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,86 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	399	metoda 47, metoda 27
54 2	4-(1-Ethyl-2-methyl- imidazol-5-yl)-2-{4-[N-(4- -methylthiazol-2-ylmethyl)- sulfamoyl]anilino}- pyrimidin	1,24 (t, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,10 (d, 2H), 4,70 (q, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,40 (m, 2H), 8,65 (d, 1H), 10,11 (s, 1H)	470	metoda 48, metoda 27
55 2	4-(1-Ethyl-2-methyl- imidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3- -methylizoxazol-5- -ylmethyl)sulfamoyl]- anilino}pyrimidin	1,24 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 4,10 (d, 2H), 4,70 (q, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 8,20 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 10,09 (s, 1H)	454	metoda 49, metoda 27
56	4-(1-Ethyl-2-methyl-	1,23 (t, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,74 (t,	459	metoda

2	imidazol-5-yl)-2-{4-[N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)-sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	2H), 3,10 (m, 1H), 3,70 (m, 6H), 4,70 (q, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 10,09 (široký s, 1H)		50, metoda 27
57	5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-propylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	0,78 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 7,33 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,63 (s, 1H), 10,14 (s, 1H)	419 M-H-	metoda 111, metoda 51
58	5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyklopropylmethyl)-sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	0,0 (m, 2H), 0,27 (m, 2H), 0,72 (m, H), 2,35 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 7,43 (t, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,55 (s, 1H), 10,08 (s, 1H)	431 M-H-	metoda 111, metoda 41
59	5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)-sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	1,57 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,6 (s, 1H), 10,15 (s, 1H)	449 M-H-	metoda 111, metoda 46
60	5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(t-butyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,07 (s, 9H), 2,4 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,6 (s, 1H), 10,12 (s, 1H)	433 M-H-	metoda 111, metoda 52
61 3	4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)-sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	2,40 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 4,77 (t, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,50 (široký s, 1H), 7,71 (d, 3H), 7,88 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,81 (s, 1H)	447	metoda 28, metoda 40
62 4	4-[1-(1-Buten-4-yl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)-	2,29 (q, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,88 (široký q, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 4,63 (t, 2H), 4,84 (d, 1H), 4,88 (s, 1H), 5,62 (m, 1H), 7,22 (d, 1H),	443	metoda 29, metoda

	sulfamoyl]anilino}- pyrimidin	(s, 1H), 5,62 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,48 (široký t, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,82 (s, 1H)		40
63 5	2-Anilino-5-brom-4-(1,2- -dimethylimidazol-5-yl)- pyrimidin	2,39 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 6,99 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 8,60 (s, 1H), 9,70 (s, 1H)	343	metoda 61
64 6	4-(1-Methyl-2- -ethylimidazol-5-yl)-2-{4- -[N-(tetrahydrofur-2- -ylmethyl)sulfamoyl]- anilino}pyrimidin	1,41 (t, 3H), 1,96 (m, 4H), 2,77 (q, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,82 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 8,39 (d, 1H)	443	metoda 30, metoda 45
65 6	4-(1-Methyl-2-ethyl- imidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2- -methoxyethyl)sulfamoyl]- anilino}pyrimidin	1,39 (t, 3H), 2,78 (q, 2H), 3,13 (q, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,92 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 8,39 (d, 1H)	417	metoda 30, metoda 40
66 7	4-(1-Methyl-2-izopropyl- imidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2- -methoxyethyl)sulfamoyl]- anilino}pyrimidin	1,40 (t, 3H), 3,15 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,98 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 8,40 (d, 1H)	431	metoda 31, metoda 40
67 7	4-(1-Methyl-2-izopropyl- imidazol-5-yl)-2-{4-[N- -(cyklopropylmethyl)- sulfamoyl]anilino}- pyrimidin	0,08 (m, 2H), 0,39 (m, 2H), 0,84 (m, 1H), 1,30 (d, 6H), 2,67 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	427	metoda 31, metoda 41
68 7	4-(1-Methyl-2-izopropyl- imidazol-5-yl)-2-{4-[N- -tetrahydrofur-2-ylmethyl)-	1,41 (d, 6H), 1,90 (m, 3H), 2,94 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,72 (q, 1H), 3,80 (q, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,04 (s,	457	metoda 31, metoda

	sulfamoyl]anilino}- pyrimidin	3H), 4,82 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,82 (m, 4H), 8,41 (d, 2H)		45
69 6	4-(1-Methyl-2- -ethylimidazol-5-yl)-2-{4- -[N-(cyklopropylmethyl)- sulfamoyl]anilino}- pyrimidin	0,10 (m, 2H), 0,45 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 1,30 (t, 3H), 2,82 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,76 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,82 (m, 4H), 8,40 (d, 1H)	413	metoda 30, metoda 41
70 7	4-(1-Methyl-2- -trifluormethylimidazol-5- -yl)-2-{4-[N-(tetrahydro- fur-2-ylmethyl)sulfamoyl]- anilino}pyrimidin	1,51 (m, 1H), 1,78 (m, 3H), 2,74 (t, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,65 (q, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,90 (m, 3H), 8,60 (d, 1H), 10,10 (s, 1H)	483	metoda 32, metoda 45
71	5-Chlor-4-(1,2- -dimethylimidazol-5-yl)-2- -[4-(N-terc-butyl-N-me- thylsulfamoyl)anilino]- pyrimidin	1,23 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,62 (s, 1H), 10,17 (s, 1H)	447 M- -H-	metoda 111, metoda 64
72	4-(1-Ethyl-2-methyl- imidazol-5-yl)-2-[4- -(N-allylsulfamoyl)- anilino]pyrimidin	1,20 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 4,57 (q, 2H), 5,00 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,67 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,82 (s, 1H)	399	metoda 27, metoda 53

¹Čištěno mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM /2% methanolickým amoniakem (100:0 s polaritou rostoucí do 95:5).

²Čištěno preparativní HPLC (gradient H₂O:CH₃CN (5:95 s polaritou rostoucí do 95:5), obsahující 0,2% TFA během 8 minut na koloně C18 o rozměrech 21 x 100 mm na deaktivované bázi RPB).

³Reakční směs se odpaří předtím, než se zpracuje extrakcí EtOAc ve vodném prostředí. Surový produkt se čistí mžikovou

chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/2% methanolickým amoniakem (100:0 s polaritou rostoucí do 92:8).

⁴Reakční směs se odpaří předtím, než se zpracuje extrakcí EtOAc ve vodném prostředí. Surový produkt se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/MeOH (98:2 s polaritou rostoucí do 92:8)

⁵Čištěno mžikovou chromatografií eluováním s DCM/MeOH (100:0 s polaritou rostoucí do 95:5).

⁶Čištěno mžikovou chromatografií eluováním s EtOAc/MeOH (100:0 s polaritou rostoucí do 80:20).

⁷Čištěno sloupcovou chromatografií eluováním s EtOAc/MeOH (100:0 s polaritou rostoucí do 90:10).

Příklad 73

Hydrochlorid 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]sulfamoyl}anilino)pyrimidinu

1M etherický chlorovodík (4 ml) se přidá k roztoku 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-(N-terc-butoxykarbonyl)-N-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]sulfamoyl)anilino)pyrimidinu (metoda 55; 77 mg, 0,14 mmol) v bezvodém dioxanu (2 ml) a směs se míchá při teplotě okolí 5 dní. Těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se trituruje s etherem, sebere filtrací, promyje etherem (2 x 10 ml) a suší a získá se sloučenina uvedená v názvu (65 mg, 96 %) jako žlutá pevná látka. NMR 2,70 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,36 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 10,25 (s, 1H); m/z 447.

Příklady 74 - 75

Následující sloučeniny se syntetizují analogickým postupem k tomu, který je popsán v příkladě 73.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
74	Hydrochlorid 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-sulfamoyl}anilino)pyrimidinu	2,63 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,40 (m, 10H), 4,08 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 10,22 (s, 1H)	491	metoda 56
75	Hydrochlorid 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy}ethoxy)sulfamoyl}anilino}pyrimidinu	2,68 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,40 (m, 14H), 4,08 (s, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,22 (s, 1H)	535	metoda 57

Příklad 76

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-mesyloethyl)sulfamoyl}anilino}pyrimidin

4-Dimethylaminopyridin (3 mg, 0,025 mmol) a 3-methoxypropylamin (200 μ l, 2 mmol) se přidají k roztoku 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-(fluorsulfonyl)anilino)pyrimidinu (metoda 59; 87 mg, 0,25 mmol) v NMP (1 ml) a směs se zahřívá 18 hodin při teplotě 100 °C. Směs se nechá ochladit na teplotu okolí a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí preparativní LCMS (konstantní tok 5% objem/objem (35% NH₃ v MeOH) s gradientem H₂O:CH₃CN (5:95 s polaritou rostoucí do 95:5) během 7,5 minut) a získá se sloučenina uvedená v názvu (91 mg, 81 %) jako pevná látka. NMR 2,38 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,95 (s, 1H); m/z 451.

Příklady 77 - 79

Následující sloučeniny se syntetizují analogickým postupem k tomu, který je popsán v příkladě 76.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z
77	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-morfolinopropyl)-sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,58 (m, 2H), 2,33 (m, 9H), 3,02 (t, 2H), 3,64 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,72 (m, 4H), 8,35 (d, 1H)	472
78	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-[2-(N,N-dimethylamino)-ethyl]sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,01 (s, 6H), 2,24 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,72 (m, 4H), 8,34 (d, 1H)	416
79	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-piperidin-1-ylethyl)-sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,40 (m, 6H), 2,13 (m, 3H), 2,30 (m, 6H), 2,89 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,72 (m, 4H), 8,35 (d, 1H)	456

Příklad 80

4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

Směs 4-[1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-N-(4-fluor-sulfonylanilino)pyrimidinu (metoda 60; 200 mg, 0,51 mmol) a polystyrenu nesoucího dimethylaminopyridin (800 mg: 1,6 mmol/g pryskyřice) v 1-methyl-2-pyrrolidinu (4 ml) se míchá 10 minut při teplotě okolí. Přidá se tetrahydrofurfurylamin (258 mg, 2,55 mmol) a reakční směs se zahřívá 40 hodin při teplotě 90 °C a poté 48 hodin při teplotě 100 °C. Těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na

silikagelu eluováním s DCM /MeOH (99:1 s polaritou rostoucí do 96:4) a získá se čistý produkt (120 mg), který se trituruje s etherem, sebere filtrací a suší ve vakuu při teplotě 80 °C a získá se sloučenina uvedená v názvu (55 mg, 23 %). NMR 1,52 (m, 1H), 1,70 - 1,88 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,74 (t, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,70 (d, 3H), 7,85 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,79 (s, 1H); m/z 473.

Příklady 81 - 82

Následující sloučeniny se syntetizují analogickým postupem k tomu, který je popsán v příkladě 80.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z
81 1	4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(cyklopropylmethyl)-sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0,06 (m, 2H), 0,34 (m, 2H), 0,79 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 4,76 (t, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,79 (s, 1H)	443
82 2	4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,60 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,77 (široký t, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 4,74 (t, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36 (široký s, 1H), 7,70 (d, 3H), 7,88 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	461

¹ Čištěno sloupcovou chromatografií eluováním s DCM/MeOH (98:2 s polaritou rostoucí do 90:10).

² Čištěno sloupcovou chromatografií eluováním s DCM/MeOH (98:2 s polaritou rostoucí do 95:5).

Příklad 83

4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-(N-(hydroxyethyl)sulfamoyl)anilino)pyrimidin

Kyselina chlorsulfonová (150 μ l, 2,16 mmol) se po kapkách přidá k roztoku 2-anilino-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)pyrimidinu (příklad 28; 150 mg, 0,54 mmol) v thionylchloridu (3 ml), ochlazeném na teplotu 0 °C a směs se míchá 10 minut při teplotě 0 °C a poté se zahřívá 90 minut při teplotě 90 °C. Těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se suší ve vysokém vakuu (<2mmHg) 1 hodinu. Výsledná pevná látka se umístí pod dusík a přidá se roztok ethanolaminu (494 mg, 8,1 mmol) v MeOH (3 ml). Směs se míchá a sražená pevná látka se sebere filtrací, promyje vodou (2 x 10 ml) a etherem 2 x 10 ml a suší ve vakuu při teplotě 60 °C a získá se sloučenina uvedená v názvu (177 mg, 81 %) jako béžová pevná látka. NMR 1,22 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 3,38 (q, 2H), 4,63 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 9,85 (s, 1H); m/z 403.

Příklady 84 - 125

Následující sloučeniny se syntetizují analogickým postupem k tomu, který je popsán v příkladě 83.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
84	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulfamoyl]-anilinopyrimidin	0,76 (s, 6H), 1,20 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 3,06 (d, 2H), 4,40 (t, 1H), 4,55 (q, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,84 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	445	Příklad 28
85	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-	1,18 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 3,38 (q,	417	Příklad 28

	-{4-[N-(3-hydroxypropyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	2H), 4,38 (t, 1H), 4,58 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,84 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)		
86	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-allylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	2,38 (s, 3H), 3,4 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,0 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,65 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	383 (M-H) ⁻	Příklad 5
87	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(1-propyn-3-yl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	2,50 (s, 3H + DMSO pík), 3,02 (s, 1H), 3,63 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,93 (m, 3H), 8,0 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 10,07 (s, 1H)	381 (M-H) ⁻	Příklad 5
88	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0,73 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,55 (d, 2H), 3,07 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,4 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,97 (s, 1H)	429 (M-H) ⁻	Příklad 5
89	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-hydroxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,5 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,36 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,92 (s, 1H)	401 (M-H) ⁻	Příklad 5
90	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-ethylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	0,97 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	371 (M-H) ⁻	Příklad 5
91	4-(1,2-Dimethylimidazol-	2,37 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 3,33	387	Příklad 5

	-5-yl)-2-{4-[N-(2-hydroxyethyl)-sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	(m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,62 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	(M-H) ⁻	
92	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-sulfamoyl}anilino)-pyrimidin	2,37 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 2,33 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,5 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	431 (M-H) ⁻	Příklad 5
93	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(pyrid-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,4 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,88 (d, 2H), 8,0 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 9,93 (s, 1H)	434 (M-H) ⁻	Příklad 5
94	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(pyrid-3-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,4 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,02 (d, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,03 (t, 1H), 8,4 (m, 3H), 9,93 (s, 1H)	434 (M-H) ⁻	Příklad 5
95	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-pentyl-sulfamoyl)anilino]-pyrimidin	0,8 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,7 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	413 (M-H) ⁻	Příklad 5
96	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-5-hydroxy-pentyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,27 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,7 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,27 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,92 (s, 1H)	429 (M-H) ⁻	Příklad 5

97	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-ethoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,03 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 7,2 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	429 (M-H) ⁻	Příklad 5
98	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-[N-(2-hydroxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,02 (d, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,63 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,92 (s, 1H)	401 (M-H) ⁻	Příklad 5
99	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-[N-(3-izopropoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,0 (d, 6H), 1,55 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	443 (M-H) ⁻	Příklad 5
100	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-hydroxybutyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0,8 (t, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,55 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,92 (s, 1H)	415 (M-H) ⁻	Příklad 5
101	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-pyrid-2-ylethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,38 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,18 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,9 (d, 2H), 8,42 (d, 2H), 9,93 (s, 1H)	448 (M-H) ⁻	Příklad 5
102	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-pyrid-4-ylethyl)sulfamoyl]-	2,37 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,17 (m, 3H), 7,5 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,42	448 (M-H) ⁻	Příklad 5

	anilino}pyrimidin	7,67 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,42 (m, 3H), 9,93 (s, 1H)		
103	4-(1-Methyl-2-ethyl-imidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyklopropylsulfamoyl)-anilino}pyrimidin	0,30 (m, 2H), 0,44 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,73 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	399	Příklad 29
104 ¹	4-[1-(2,2,2-Trifluorethyl)-2-methyl-imidazol-5-yl]-2-{4-[N-(cyklopropylmethyl)-sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	0,02 (m, 2H), 0,30 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 5,76 (q, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	467	Příklad 30
105 ¹	4-[1-(2,2,2-Trifluorethyl)-2-methyl-imidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,50 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 5,05 (široký s, 1H), 5,38 (q, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 8,41 (d, 1H)	471	Příklad 30
106 ¹	4-[1-(2,2,2-Trifluorethyl)-2-methyl-imidazol-5-yl]-2-(4-(N-cyklopropylsulfamoyl)-anilino}pyrimidin	0,30 (m, 2H), 0,47 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 5,77 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,81 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,96 (s, 1H)	453	Příklad 30
107 ⁵	4-(1-Izopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	1,48 (d, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 5,66 (sept, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,88 (s, 1H)	431	Příklad 32
108 ³	4-(1,2,4-Trimethyl-imidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulf-	2,28 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,90 (q, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,98 (d, 1H), 7,44 (t, 1H),	416	Příklad 31

	amoyl]anilino}pyrimidin	7,70 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,52 (d, 1H), 9,95 (s, 1H)		
109	5-Brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)-pyrimidin	2,44 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,70 (s, 1H), 10,15 (s, 1H)	424	Příklad 63
110	5-Brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-propylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	0,78 (t, 3H), 1,39 (q, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,68 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,70 (s, 1H)	466	Příklad 63
111 ⁴	5-Brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,58 (q, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,76 (q, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,70 (s, 1H)	498	Příklad 63
112 ⁴	5-Brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-methylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	2,38 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,70 (s, 1H)	438	Příklad 63
113 ⁴	5-Brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyklopropylmethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	0,05 (q, 2H), 0,31 (q, 2H), 0,78 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,70 (s, 1H)	476	Příklad 63
114 ³	4-(1,2,4-Trimethylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)-pyrimidin	2,26 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,90 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 9,90 (s, 1H)	358	Příklad 31
115 ³	4-(1,2,4-Trimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-methylsulfamoyl)-	2,23 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,38 (d, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,98 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,50 (d, 1H),	372	Příklad 31

	anilino]pyrimidin	9,98 (s, 1H)		
116 ⁵	4-(1,2,4-Trimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-N,N-dimethylamino-propyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,45 (q, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,12 (t, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 3,72 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,95 (s, 1H)	444	Příklad 31
117 ³	4-(1,2,4-Trimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-terc-butyisulfamoyl)-anilino]pyrimidin	1,08 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,90 (s, 1H)	414	Příklad 31
118 ³	4-(1,2,4-Trimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(1,1-dimethylpropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0,71 (t, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,21 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 7,0 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,98 (s, 1H)	428	Příklad 31
119 ³	4-(1,2,4-Trimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyklopropylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	0,04 (m, 2H), 0,15 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 6,64 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 8,20 (d, 1H), 9,63 (s, 1H)	398	Příklad 31
120	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-propylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	0,75 - 0,80 (t, 3H), 1,29 - 1,41 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,64 - 2,70 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,89 (s, 1H)	387	Příklad 5
121	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyklopropylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	0,00 - 0,06 (m, 2H), 0,08 - 0,17 (m, 2H), 1,74 - 1,80 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,33 (široký s, 1H), 7,38 (d, 2H),	385	Příklad 5

		(široký s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 9,60 (s, 1H)		
122	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyklobutylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	1,4 - 1,50 (m, 2H), 1,65 - 1,78 (m, 2H), 1,84 - 1,93 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,52 - 3,66 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,63 - 7,71 (m, 4H), 7,89 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,89 (s, 1H)	399	Příklad 5
123	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,2,2-trifluorethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	2,38 (s, 3H), 3,63 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,35 (široký s, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,94 (s, 1H)	427	Příklad 5
124	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-trifluormethylfenyl)-sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	2,36 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,50 (široký s, 1H)	489	Příklad 5
125	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-methylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	9,81 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,75 - 7,65 (m, 3H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 4,60 (q, 2H), 2,42 - 2,37 (m, 6H), 1,19 (t, 3H)	373	Příklad 28

¹ Čištěno mžikovou chromatografií eluováním s DCM/2% methanolickým amoniakem (100:0 s polaritou rostoucí do 95:5).

² Čištěno průchodem přes Izolutovou aminovou kolonu.

³ Čištěno mžikovou chromatografií eluováním s DCM/MeOH (100:0 s polaritou rostoucí do 95:5).

⁴ Čištěno mžikovou chromatografií eluováním s DCM/MeOH (100:0 s polaritou rostoucí do 98:2).

⁵ Produkt se izoluje extrakcí EtOAc ve vodném prostředí. Extrakty se promyjí 1M vodnou kyselinou octovou a vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného.

Příklad 126

4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(2-hydroxyethyl)-ethyl]sulfamoyl}anilino)pyrimidin

Kyselina chlorsulfonová (150 μ l, 2,16 mmol) se po kapkách přidá k roztoku 2-anilino-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)pyrimidinu (příklad 28; 150 mg, 0,54 mmol) v thionylchloridu (3 ml), ochlazeném na teplotu 0 °C a směs se míchá 10 minut při teplotě 0 °C a poté se zahřívá 90 minut při teplotě 90 °C. Těkavé látky se odstraní odpařením a výsledná pevná látka se umístí pod vysoké vakuum (<2mmHg) na 1 hodinu. Výsledná pevná látka se umístí pod dusík a opatrně se přidá roztok 2-(2-aminoethyl)-ethanolu (114 mg, 1,08 mmol) a diethylmethylaminu v MeOH (3 ml). Roztok se míchá 30 minut a těkavé látky se odpaří. Přidá se voda (20 ml) a sražená pevná látka se sebere filtrací a promyje vodou (2 x 10 ml). Zbytek se rozpustí v MeOH (5 ml) a umístí na Izolutovou aminovou kolonu, eluuje s MeOH (30 ml) a frakční složky obsahující materiál se odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu (190 mg, 79 %) jako béžová pevná látka. NMR 1,18 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,89 (t, 2H), 3,15 (m, 7H), 4,38 (q, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,89 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,82 (s, 1H); m/z 447.

Příklady 124 - 144

Následující sloučeniny se syntetizují analogickým způsobem k tomu, který je popsán v příkladě 126

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
127	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-izopropoxy-2-hydroxypropyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,01 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,23 (d, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,48 (q, 2H), 4,76 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,84 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,81 (s, 1H)	475	příklad 28
128	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-izoxazol-3-yloxyethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,19 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,13 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,54 (q, 2H), 6,12 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,86 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	470	Metoda 85, příklad 28
129 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-izothiazol-3-yloxyethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,19 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,13 (q, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,55 (q, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,84 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	486	Metoda 86, příklad 28
130	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)ethyl]sulfamoyl}-anilino)pyrimidin	1,19 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,18 (q, 2H), 4,34 (t, 2H), 4,56 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,86 (d, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	487	Metoda 87, příklad 28
131 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-izoxazol-3-yloxypropyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,18 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,84 (q, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,56 (q, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,87 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,80 (s, 1H)	484	Metoda 88, příklad 28

132 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2{4-[N-(3-izothiazol-3-yloxypropyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,18 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,84 (q, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,56 (q, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,87 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	500	Metoda 89, příklad 28
133 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[3-(1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)propyl]sulfamoyl}-anilino)pyrimidin	1,18 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,91 (q, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,56 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,87 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,80 (s, 1H)	501	Metoda 90, příklad 28
134	4-(1-Methyl-2-ethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyklobutylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	1,23 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,93 (q, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,86 (s, 1H)	413	Příklad 29
135 ¹	4-[1-(2,2,2-Trifluorethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-[4-(N-cyklobutylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	1,45 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 5,80 (q, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,96 (s, 1H)	467	Příklad 30
136 ²	4-(1-Izopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyklobutylsulfamoyl)anilino]pyrimidin	1,45 (m, 8H), 1,72 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 5,60 (sept, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,90 (s, 1H)	427	Příklad 32

137 ³	4-(1-Izopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyklopropylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	0,40 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 1,50 (d, 6H), 2,12 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 5,70 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,49 (d, 1H), 9,93 (s, 1H)	413	Příklad 32
138 ⁴	4-(1-Izopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyklopropylmethyl)-sulfamoyl]anilino}pyrimidin	0,09 (m, 2H), 0,36 (m, 2H), 0,81 (m, 1H), 1,49 (d, 6H), 2,60 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 5,70 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,90 (s, 1H)	427	Příklad 32
139 ⁵	4-(1-Izopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(kyanmethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,46 (d, 6H), 2,48 (s, 3H), 4,04 (d, 2H), 5,66 (sept, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,32 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,95 (s, 1H)	412	Příklad 32
140 ⁶	4-(1-Izopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(pyrid-2-ylmethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,46 (d, 6H), 3,29 (s, 3H), 4,05 (b d, 2H), 5,67 (sept, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,86 (d, 2H), 8,02 (b t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,88 (s, 1H)	464	Příklad 32
141	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(5-methylpyrazin-2-ylmethyl)-sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	1,20 (t, 3H), 2,40 (s, 6H), 4,11 (s, 2H), 4,60 (q, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,85 (d, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,82 (s, 1H)	465	Příklad 28

		8,45 (d, 1H), 9,82 (s, 1H)		
142	4-(1-Methyl-2-methoxy-methylimidazol-5-yl)- -2-{4-[N-(2-methoxyethyl)- sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,88 (t, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,30 (m, 5H), 4,05 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,74 (d, 3H), 7,92 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,98 (s, 1H)	433	Příklad 33
143	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)- -2-{4-[N-(3-izothiazol-3- -yloxypropyl)sulfamoyl]- anilino}pyrimidin	1,81 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,87 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,89 (s, 1H)	486	Příklad 5, metoda 89
144	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol- -5-yl)-2-{4-[N-(2-propynyl)- sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,20 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,05 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 4,60 (q, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,90 (d, 3H), 8,45 (d, 1H), 9,85 (s, 1H); m/z 397	399	Příklad 28

¹ Čištěno mžikovou chromatografií eluováním s DCM/2% methanolickým amoniakem (100:0 s polaritou rostoucí do 95:5)

² Reaguje se 4 ekvivalenty cyklobutylaminu/12 ekvivalenty dimethylaminu. Čištěno mžikovou chromatografií eluováním s DCM/MeOH (98:2 s polaritou rostoucí do 95:5).

³ Reaguje se 4 ekvivalenty cyklopropylaminu/12 ekvivalenty dimethylaminu. Čištěno mžikovou chromatografií eluováním s DCM/MeOH (98:2 s polaritou rostoucí do 94:6)

⁴ Reaguje se 4 ekvivalenty cyklopropylmethylaminu/12 ekvivalenty dimethylethylaminu. Čištěno mžikovou chromatografií eluováním s DCM/MeOH (98:2 s polaritou rostoucí do 94:6).

⁵ Reaguje s 5,75 ekvivalenty aminoacetonitrilu/9 ekvivalenty dimethylaminu. Produkt se extrahuje z vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného s DCM.

⁶ Reaguje se 4 ekvivalenty 2-aminomethylpyridinu/9 ekvivalenty dimethylaminu. Čištěno mžikovou chromatografií eluováním s DCM/MeOH (98:2 s polaritou rostoucí do 90:10).

Příklad 145

5-Brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)-sulfamoyl]anilino}pyrimidin

Brom (8 μ l, 0,14 mmol) se přidá k roztoku 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidinu (příklad 35; 52 mg, 0,13 mmol) v ledové kyselině octové (2 ml), zahřátému na teplotu 60 °C. Směs se zahřívá 4 hodiny při teplotě 60 °C a poté se rozpouštědlo odstraní odpařením. Zbytek se rozpustí v DCM (20 ml), promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (20 ml), suší (kolona Chemelut 1005) a čistí mžikovou chromatografií eluováním s DCM/2% methanolickým amoniakem (100:0 s polaritou rostoucí do 97:3) a získá se sloučenina uvedená v názvu (37 mg, 60 %) jako bílá pěna. NMR 2,40 (s, 3H), 3,06 (q, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 5,00 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,53 (s, 1H); m/z 483.

Příklady 146 - 148

Následující sloučeniny se syntetizují analogickým postupem k tomu, který je popsán v příkladě 145.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
---------	------------	-----	-----	----

146	5-Brom-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,25 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,15 (q, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 4,33 (q, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,82 (m, 3H), 8,61 (1H)	497	Příklad 37
147 ¹	5-Brom-4-[1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	2,42 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,36 (t, 2H), 4,51 (t, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,74 (s, 1H), 10,15 (s, 1H)	525	Příklad 61
148 ²	5-Brom-4-[1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	1,59 (kvin., 2H), 2,44 (s, 3H), 2,78 (q, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,77 (s, 1H), 10,19 (s, 1H)	539	Příklad 82

¹ Extrahováno do EtOAc. Čištěno mžikovou chromatografií eluováním s DCM/MeOH (96:4 s polaritou rostoucí na 90:10).

² Extrahováno do EtOAc. Čištěno mžikovou chromatografií eluováním s DCM/2% methanolicým amoniakem (98:2 s polaritou rostoucí do 94:6).

Příklad 149

5-Chlor-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin

N-Chlorsukcinimid (80 mg, 0,6 mmol) se přidá k roztoku 4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidinu (příklad 37; 208 mg, 0,5 mmol) v ledové kyselině octové (5 ml) a směs se zahřívá při teplotě 60 °C 3 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v DCM (30 ml), promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (20 ml), vodná vrstva se extrahuje DCM (20 ml). DCM extrakty se spojí, suší se (kolona Chemelut 1005) a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/2% methanolickým amoniakem (100:0 s polaritou rostoucí do 97:3) a získá se sloučenina uvedená v názvu (110 mg, 44 %) jako bílá pěna. NMR 1,24 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,09 (q, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,49 (s, 1H); m/z 451.

Příklady 150 - 153

Následující sloučeniny se syntetizují analogickým postupem k tomu, který je popsán v příkladě 149.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
150	5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]-anilino}pyrimidin	2,50 (s, 3H), 3,15 (q, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,92 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 8,01 (d, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,61 (s, 1H)	437	Příklad 35
151 1	5-Chlor-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin	1,24 (t, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,84 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 4,37 (q, 2H), 4,83 (t, 1H),	477	Příklad 41

		7,36 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,44 (s, 1H)		
152 ¹	5-Chlor-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyklopropylsulfamoyl)-anilino]pyrimidin	0,60 (m, 4H), 1,25 (t, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 4,39 (q, 2H), 4,96 (široký s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,85 (m, 3H), 8,45 (s, 1H)	433	Příklad 53
153 ¹	5-Chlor-4-[1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)-sulfamoyl]anilino}pyrimidin	2,44 (s, 3H), 2,87 (q, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 7,50 (široký t, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,63 (s, 1H), 10,10 (s, 1H)	481	Příklad 61

¹ Čištěno sloupcovou chromatografií eluováním s DCM/MeOH (98:2 s polaritou rostoucí na 96:4).

Příklad 154

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,3-dihydroxypropyl)-sulfamoyl]anilino}pyrimidin

Voda (0,5 ml) a následně TFA (2,5 ml) se přidá k roztoku 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidinu (příklad 38, 119 mg, 0,26 mmol) v DCM (2 ml) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě okolí. Rozpouštědlo se odpaří a ke zbytku se přidá 1M etherický chlorovodík (5 ml) a ether (20 ml). Výsledná sraženina se sebere filtrací a suší ve vakuu. Pevná látka se suspenduje v MeOH (2 ml) a přidá se 1M vodný roztok hydroxidu litného (2 ml) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě okolí.

Reakční směs se vlije do Izolutové kolony SCX-2, promyje MeOH (10 x 15 ml) a produkt se eluuje s 2% methanolickým amoniakem (5 x 15 ml). Rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se sloučenina uvedená v názvu (66 mg, 61 %) jako bílá pevná látka. NMR 2,38 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,48 (t, 1H), 4,70 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,90 (s, 1H); m/z 419.

Příklad 155

5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)-pyrimidin

Směs 5-chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(terc-butyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidinu (příklad 60; 116 mg, 0,267 mmol), kyseliny trifluoroctové (2,7 ml), vody (0,3 ml) a anisolu (145 µl, 1,34 mmol) se míchá 72 hodin při teplotě okolí. Směs se poté koncentruje odpařením a zbytek se zpracuje vodou a etherem. Sražená pevná látka se sebere filtrací, promyje vodou a etherem, a suší a získá se sloučenina uvedená v názvu (87 mg, 86 %) jako bílá pevná látka. NMR : 2,4 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,6 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); m/z 378 (M-H)⁻.

Příklad 156

Následující sloučenina se syntetizuje analogickým postupem k tomu, který je popsán v příkladě 155.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
156	5-Chlor-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-	2,38 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,2	391 (M-H) ⁻	Příklad 71

	-(N-methylsulfamoyl)anilino]-pyrimidin	(1H, q), 7,67 (m, 3H), 7,87 (d, 2H), 8,63 (s, 1H), 10,17 (s, 1H)		
--	--	--	--	--

Příklad 157

5-Brom-4-(1-methylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)-pyrimidin

Brom (75,5 mg, 0,47 mmol) se přidá k roztoku 4-(1-methylimidazol-5-yl)-2-(4-sulfamoylanilino)pyrimidinu (příklad 15; 0,14 g, 0,42 mmol) a octanu sodného (41,7 mg, 0,51 mmol) v kyselině octové (4 ml) a směs se míchá 1 hodinu. Těkavé látky se odpaří a zbytek se rozdělí mezi EtOAc a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu draselného. Organická fáze se oddělí a suší. Zbytek se předem absorbuje na silikagelu a čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/2% methanolickým amoniakem (9:1) a získá se sloučenina uvedená v názvu (91 mg, 52 %). NMR 10,14 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,90 - 7,69 (m, 4H), 7,17 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); m/z 409.

Příklad 158

2-(3-Chloranilino)-4-[1-(2-acetamidoethyl)imidazol-5-yl]-pyrimidin

Anhydrid kyseliny octové (0,58 µl, 1,0 mmol) se přidá k roztoku 2-(3-chloranilino)-4-[1-(2-aminoethyl)imidazol-5-yl]pyrimidinu (příklad 13; 0,30 g, 0,63 mmol) v pyridinu (2 ml) při teplotě 0 °C. Směs se nechá ochladit na teplotu okolí a míchá se 2 hodiny. Přidá se 7M methanolický amoniak (0,5 ml) a směs se zředí EtOAc (10 ml). Sraženina se odstraní filtrací a filtrát se předem absorbuje na silikagelu a čistí sloupcovou

chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/2% methanolickým amoniakem (11:1) a získá se sloučenina uvedená v názvu (88 mg, 39 %) jako bílá pevná látka. NMR 9,68 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 4,56 - 4,46 (m, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 1,80 (s, 3H); m/z 357.

Příklad 159

Následující sloučenina se syntetizuje analogickým postupem k tomu, který je popsán v příkladě 158 za použití příslušného sulfonylchloridu místo anhydridu kyseliny octové.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
159	2-(3-Chloranilino)-4-[1-(2-mesylaminoethyl)imidazol-5-yl]pyrimidin	9,41 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 4,64 - 4,57 (m, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 2,78 (s, 3H)	393, 395	Příklad 13

Příklad 160

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-methylsulfamoyl)anilino]-pyrimidin

N-Methyl-4-aminobenzensulfonamid (metoda 110; 250 mg, 1,3 mmol) se rozpustí v MeOH (3 ml) a přidá se 1M HCl v etheru (1,3 ml, 1,3 mmol). Přidá se kyanamid (68 mg, 1,6 mmol) společně s DMA (0,5 ml). Směs se zahřívá 30 minut při teplotě 100 °C. K této směsi se přidá 5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1,2-dimethylimidazol (metoda 15; 230 mg, 1,2 mmol) a methoxid sodný

(150 mg, 2,6 mmol) a směs se zahřívá 1 hodinu při teplotě 180 °C. Reakční směs se vlije do nasyceného roztoku hydrogenuhlí-
čitanu sodného a výsledná pevná látka se sebere. Pevná látka
se trituruje s horkým DMF a filtruje se. Filtrát se odpaří ve
vakuu a čistí mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním
s DCM/2% methanolickým amoniakem (100:0 s polaritou rostoucí
do 85:15) a získá se bílá pevná látka, která se vyluhuje
acetonitrilem a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná
látka (84 mg, 20 %). NMR: 2,38 (d, 6H), 3,95 (s, 3H), 7,19 (d,
2H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,43 (d, 1H),
9,91 (s, 1H); m/z 359.

Příklady 161 - 164

Následující sloučeniny se syntetizují analogickým postupem
k tomu, který je popsán v příkladě 160.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
161	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)- -2-[2-methoxy-4-(N- -methylsulfamoyl)-5- -methylanilino]pyrimidin	2,36 (s, 3H), 2,41 (d, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (široký q, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,40 (d, 1H)	403	Metoda 15
162	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)- -2-{4-[N-(4,5-dimethyloxazol- -2-yl)sulfamoyl]anilino}- pyrimidin	1,91 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,82 (s, 1H)	440	Metoda 15
163	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)- -2-[4-(N-methylkarbamoyl)- anilino]pyrimidin	2,36 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,77 (s, 4H), 8,20 (široký q, 1H), 8,40 (d, 1H),	323	Metoda 15

		9,71 (s, 1H)		
164	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)- -2-(4-acetamidoanilino)- pyrimidin	2,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,02 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,57 (m, 3H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,77 (s, 1H)	323	Metoda 15

Příklad 165

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-aminoanilino)pyrimidin

Hydroxid sodný (1,2 g, 3,0 mmol) se přidá k roztoku 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-acetamidoanilino)pyrimidinu (příklad 164; 1,25 g, 3,88 mmol) v izopropanolu (12 ml) a vodě (0,5 ml) a směs se zahřívá při zpětném toku 90 minut. Směs se nechá ochladit a rozdělí se mezi nasycený vodný roztok hydrogen-uhličitanu sodného a EtOAc. Organická vrstva se oddělí a těkavé látky se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/7M methanolickým amoniakem (96:4) a získá se sloučenina uvedená v názvu (0,75 g, 69 %) jako hnědá pevná látka. NMR: 2,33 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,75 (široký s, 2H), 6,51 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,90 (s, 1H); m/z 281.

Příprava výchozích materiálů:

Výchozí materiály pro příklady uvedené shora jsou buď komerčně dostupné, nebo se připraví standardními způsoby ze známých materiálů. Například následující reakce jsou ilustrací, nikoliv však omezením, některých výchozích materiálů, použitých ve shora uvedených reakcích.

Metoda 1

5-(3-Dimethylaminoprop-2-enoyl)-1,2-dimethylimidazol

5-(3-Dimethylaminoprop-2-enoyl)-2-methylimidazol (350 mg, 1,95 mmol) se suspenduje v DMFDMA (14 ml) a směs se míchá a zahřívá při teplotě 100 °C 56 hodin. Nadbytek DMFDMA se odstraní odpařením a zbytek se čistí chromatografií eluováním s DCM/MeOH (94:6) a získá se sloučenina uvedená v názvu (111 mg, 29 %) jako pevná látka. NMR (CDCl₃): 2,40 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 5,50 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,65 (d, 1H); m/z: 194.

Metoda 2

2-(3-Chloranilino)-4-(1-trifenylylmethylimidazol-4-yl)pyrimidin

4-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-trifenylylmethylimidazol (metoda 3) se zpracuje 3-chlorfenylguanidinem za analogických podmínek k těm, které jsou popsány v příkladě 7 a získá se sloučenina uvedená v názvu; m/z: 514.

Metoda 3

4-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-trifenylylmethylimidazol

Suspenze 4-acetyl-1-trifenylylmethylimidazolu (metoda 6; 11,9 g, 33,9 mmol) v DMFDMA (30 ml) se zahřívá při zpětném toku 24 hodin. Roztok se nechá ochladit a sraženina se sebere filtrací a získá se sloučenina uvedená v názvu (10,7 g, 78 %), M/z: 408,

Metody 4-5

Podle postupu popsaném v metodě 3 se připraví následující sloučeniny

Metoda	Sloučenina	M/z
4	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-methylimidazol	180
5	1-Benzyl-5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2-methylimidazol	270

Metoda 6

4-Acetyl-1-trifenylnmethylimidazol

Roztok 4-(1-hydroxyethyl)-1-trifenylnmethylimidazolu (metoda 10; 30,5 g, 86 mmol) v dioxanu (500 ml) se zahřívá při teplotě 100 °C. Po částech se přidává oxid manganičitý (63,6 g, 0,73 mol) tak, aby docházelo k mírnému zahřívání při zpětném toku. Směs se nechá mírně ochladit a neorganické pevné látky se odstraní filtrací. Těkavé látky se odstraní z filtrátu odpařením a získá se sloučenina uvedená v názvu (30,3 g, 99 %) jako pevný produkt. NMR: 2,55 (s, 3H), 7,04 - 7,40 (m, 15H), 7,43 (s, 1H), 7,57 (s, 1H).

Metody 7-8

Podle postupu, který je popsán v metodě 6 se připraví následující sloučeniny.

Metoda	Sloučenina	DATA
7	5-Acetyl-1-methylimidazol	M/z: 125
8	5-Acetyl-1-benzyl-2-methylimidazol	NMR: 2,38 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,22 - 7,31 (m, 3H), 7,77 (s, 1H)

Metoda 9

5-(1-Hydroxyethyl)-1-methylimidazol

Methylmagnesiumbromid (100 ml 3M roztoku v diethyletheru, 0,30 mol) se po kapkách přidá k roztoku 5-formyl-1-methylimidazolu (14,5 g, 0,13 mol) v THF (750 ml), ochlazenému na teplotu -20 °C, přičemž teplota reakční směsi se udržuje pod 3 °C. Směs se nechá ohřát na teplotu okolí a opatrně se přidá voda (150 ml). Vodná směs se postupně extrahuje EtOAc. EtOAc extrakt se suší a těkavé látky se odstraní odpařením a získá se sloučenina uvedená v názvu (14,4 g, 88 %) jako pevný produkt. NMR: 1,41 (d, 3H), 4,65 - 4,77 (m, 1H), 4,96 - 5,11 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,47 (s, 1H).

Metody 10-11

Podle postupu, který je popsán v metodě 9 se připraví následující sloučeniny.

Metoda	Sloučenina	DATA
10	4-(1-Hydroxyethyl)-1-tri-fenylmethylimidazol	NMR: 1,28 (d, 3H), 4,58 (m, 1H), 4,83 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,03 - 7,10 (m, 6H), 7,23 (d, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 9H)
11	1-Benzyl-5-(1-hydroxy-ethyl)-2-methylimidazol	M/z: 217

Metoda 12

1-Benzyl-5-formyl-2-methylimidazol

Benzylbromid (21,4 ml, 0,18 mol) se při teplotě 0 °C opatrně přidá ke směsi 4-formyl-2-methylimidazolu (18,1 g, 0,16 mol) a uhličitanu draselného (45,0 g, 0,33 mol) v DMF (100 ml) a reakční směs se nechá ohřát na teplotu okolí. Směs se poté rozdělí mezi EtOAc a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se oddělí a suší. Těkavé látky se

odstraní odpařením a získá se sloučenina uvedená v názvu jako surová směs regioizomerů (32,0 g, 99 %). M/z: 201.

Metoda 13

4-{N-[3-(Pyrrolidin-2-on-1-yl)propyl)sulfamoyl}anilin

Sulfanilylfluorid (6,5 g, 37,1 mmol), 3-(pyrrolidin-2-on-1-yl)propylamin (5,79 g, 40,8 mmol) a triethylamin (5,69 ml, 40,8 mmol) v n-butanolu (15 ml) se zahřívá při zpětném toku 10 hodin. Směs se nechá ochladit, přidá se oxid křemičitý a těkavé látky se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií eluováním s DCM/MeOH (100:0) s polaritou rostoucí do (90:10) a získá se sloučenina uvedená v názvu m/z: 297.

Metoda 14

Podle postupu, který je popsán v metodě 13 se připraví následující sloučenina.

Metoda	Sloučenina	m/z
14	4-[N-(2-Tetrahydrofuranylmethyl)sulfamoyl]anilin	257

Metoda 15

5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1,2-dimethylimidazol

2-Methyl-4-acetylimidazol (129 g, 1,04 mol) se rozpustí ve směsi DMF (900 ml) a DMF.DMA (1,5 l) a směs se zahřívá při zpětném toku pod atmosférou dusíku 18 hodin. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu okolí a produkt krystalizuje. Pevný produkt se sebere filtrací, promyje DMF.DMA a poté etherem a suší ve vakuu při teplotě 40 °C a získá se sloučenina uvedená v názvu (115 g, 57 %) jako světle hnědá krystalická pevná

látko. NMR 2,13 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 5,56 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,53 (s, 1H); m/z 194.

Metody 16-25

Podle metody, která je analogická k metodě 15 se připraví následující sloučeniny.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
16 1	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-ethyl-2-methylimidazol	1,17 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 4,27 (q, 2H), 5,57 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,53 (s, 1H)	208	Metoda 35
17 2	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol	2,29 (s, 3H), 2,95 (široký s, 6H), 3,15 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 5,58 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,58 (s, 1H)	238	Metoda 36
18 3	1-(1-Buten-4-yl)-5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2-methylimidazol	(CDCl ₃) 2,41 (s, 3H), 2,49 (q, 2H), 2,99 (široký s, 6H), 4,39 (t, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,79 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,66 (d, 1H)	234	Metoda 37
19' 1	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-(izopropyl)-2-methylimidazol	1,43 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,95 (široký s, 6H), 3,31 (s, 3H), 5,22 (sept, 1H), 5,54 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (d, 1H)	222	Metoda 101
20 1	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-methyl-2-ethylimidazol	1,20 (t, 3H), 2,62 (q, 2H), 2,95 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 5,56 (d, 1H), 7,51 (m, 2H)	208	Metoda 96
21	5-(3-Dimethylaminoprop-2-	2,34 (s, 3H), 2,85 (s, 3H),	262	Metoda

1	-en-1-oyl)-1-(2,2,2-trifluor-ethyl)-2-methylinimidazol	3,10 (s, 3H), 5,46 (q, 2H), 5,57 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,62 (s, 1H)		109
22 5	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-methyl-2-izopropylimidazol	1,20 (d, 6H), 3,05 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,53 (d, 1H), 7,50 (m, 2H)	222	Metoda 98
23 6	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-methyl-2-trifluor-methylimidazol	2,95 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 5,49 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,73 (d, 1H)	248	Metoda 92
24 4	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1,2,4-trimethylimidazol	2,21 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 5,28 (d, 1H), 7,51 (d, 1H)	207	Metoda 107
25 5	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-methyl-2-methoxymethylimidazol	2,87 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 5,58 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,59 (s, 1H)	224	Metoda 93

¹ Jako rozpouštědlo použito pouze DMF.DMA.

² Reakční směs se zpracuje odpařením. Výsledná guma se suspenduje v etheru (60 ml), nerozpustné složky se odstraní filtrací a filtrát se odpaří a získá se produkt jako pevná látka.

³ Reakční směs se zahřívá 96 hodin. Reakční směs se odpaří a zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/MeOH (100:0 s polaritou rostoucí do 95:5)

⁴ Reakční směs se zahřívá při zpětném toku v čistém DMF.DMA 72 hodin. Reakční směs se odpaří a zbytek se trituruje s etherem a pevný produkt se sebere filtrací.

⁵ Čištěno mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/2% methanolickým amoniakem (100:0 s polaritou rostoucí do 95:5).

⁶ Čištěno mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s EtOAc/MeOH (100:0 s polaritou rostoucí do 70:30).

⁷ Čištěno mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/MeOH (98:2 s polaritou rostoucí 92,5:7,5).

Metoda 26

2-Amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin

5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1,2-dimethylimidazol (metoda 15; 2,8 g, 14,5 mmol) a guanidinhydrochlorid (3,5 g, 36,3 mmol) se suspendují v 1-butanolu (30 ml). V jedné dávce se přidá methoxid sodný a směs se zahřívá při zpětném toku 18 hodin pod atmosférou dusíku. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu okolí a předabsorbuje se na silikagelu a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/2% methanolickým amoniakem (100:0 s rostoucí polaritou do 95:5) a získá se sloučenina uvedená v názvu (2,3 g, 84 %). NMR 2,16 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,52 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,17 (d, 1H); m/z 190.

Metoda 27-32

Následující sloučeniny se syntetizují analogickým postupem k tomu, který je popsán v metodě 26.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
27	2-Amino-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)pyrimidin	1,24 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,40 (q, 2H), 4,88 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,14 (d, 1H)	204	Metoda 16
28 1	2-Amino-4-[1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-pyrimidin	2,35 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 4,64 (t, 2H), 6,49 (široký s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,11 (d, 1H)	234	Metoda 17

29 2	2-Amino-4-[1-(1-buten-4-yl)-2-methylimidazol-5-yl]pyrimidin	2,50 (s, 5H), 4,54 (t, 2H), 4,94 (d, 1H), 4,99 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 6,49 (široký s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,13 (d, 1H)	230	Metoda 18
30 3	2-Amino-4-(1-methyl-2-ethylimidazol-5-yl)pyrimidin	1,38 (t, 3H), 2,76 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,12 (d, 1H)	204	Metoda 20
31 3	2-Amino-4-(1-methyl-2-izopropylimidazol-5-yl)pyrimidin	1,40 (d, 6H), 3,13 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,22 (d, 1H)	218	Metoda 22
32 4	2-Amino-4-(1-methyl-2-trifluormethylimidazol-5-yl)pyrimidin	4,16 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,35 (d, 1H)	244	Metoda 23

¹ Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny a 40 minut.

Reakční směs se odpaří, přidá se voda a směs se extrahuje EtOAc. Extrakt se promyje solankou, suší a odpaří.

² Reakční směs se odpaří ve vakuu. Přidá se voda a směs se extrahuje do EtOAc. Extrakt se promyje solankou, suší a odpaří.

³ Čištěno sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním s EtOAc/MeOH (100:0 s polaritou rostoucí do 50:50).

⁴ Čištěno sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním s EtOAc/MeOH (100:0 s polaritou rostoucí do 70:30).

Metoda 33

1-(Trifenylmethyl)-2-methyl-4-(2-hydroxyethyl)imidazol

Trifenylmethylchlorid (24,5 g, 88 mmol) v DMF (100 ml) se během 1 hodiny přidá po kapkách k roztoku 2-methyl-4-(2-hydroxyethyl)imidazolu (10 g, 80 mmol) a triethylaminu v DMF (100

ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 18 hodin a těkavé látky se poté odstraní odpařením. Výsledná pevná látka se trituruje s vodou (3 x 500 ml) a etherem (200 ml), sebere filtrací a suší ve vakuu při teplotě 60 °C a získá se sloučenina uvedená v názvu (23,7 g, 80 %) jako světle žlutá pevná látka. NMR 1,43 (d, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,53 (s, 1H), 4,80 (q, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,13 (m, 6H), 7,37 (m, 9H); m/z 369.

Metoda 34

1-(Trifenylmethyl)-2-methyl-4-acetylimidazol

1-(Trifenylmethyl)-2-methyl-4-(2-hydroxyethyl)imidazol (metoda 33; 23,7 g, 64 mmol) se pod dusíkem suspenduje v chloroformu (180 ml). V jedné dávce se přidá aktivovaný oxid manganičitý (27,8 g, 320 mol) a směs se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny. Reakční směs se nechá ochladit a poté se filtruje přes polštářek infuzóriové hlínky a polštářek se důkladně promyje chloroformem. Filtrát se odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu (23,4 g, 100 %) jako světle žlutá pevná látka. NMR 1,71 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 7,13 (m, 6H), 7,37 (m, 9H), 7,52 (s, 1H); m/z 367.

Metoda 35

1-Ethyl-2-methyl-5-acetylimidazol

Ethyltriflát (11 ml, 83,2 mmol) se během 15 minut po kapkách přidá k roztoku 1-(trifenylmethyl)-2-methyl-4-acetylimidazolu (metoda 34; 23,4 g, 64 mmol) v DCM (300 ml) a směs se míchá 5 hodin při teplotě okolí. Roztok se zředí DCM (100 ml) a extrahuje 1M vodným roztokem kyseliny citrónové (5 x 75 ml). Vodné extrakty se spojí, alkalizují pevným hydrogenuhličitanem

sodným a extrahují DCM (5 x 75 ml). Organické extrakty se spojí, suší a odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu (8,59 g, 88 %) jako světle žlutý olej. NMR 1,32 (t, 3H), 2,41 (s, 6H), 4,29 (q, 2H), 7,68 (s, 1H); m/z 153.

Metoda 36

1-(2-Methoxyethyl)-2-methyl-5-acetylimidazol

Roztok 2-methoxyethyltriflátu (připravený na 6 mmol škále z 2-methoxyethanolu a anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové podle metody publikované v Synthesis 1982 85) v DCM (20 ml) se přidá po kapkách k roztoku 1-(trifenylmethyl)-2-methyl-4-acetylimidazolu (metoda 34; 1,5 g, 4 mmol) v DCM (5 ml) a směs se míchá 40 hodin při teplotě okolí. Těkavé látky se odstraní odpařením a získá se pevná látka (2,4 g), která se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/MeOH (100:0 s polaritou rostoucí do 95:5) a získá se sloučenina uvedená v názvu (660 mg, 88 %) jako pevná látka. NMR (CDCl₃) 1,31 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 6,87 (s, 1H); m/z 183.

Metoda 37

1-(1-Buten-4-yl)-2-methyl-5-acetylimidazol

Sloučenina uvedená v názvu se syntetizuje analogickým postupem k tomu, který je popsán v metodě 36 za použití triflátu odvozeného od cyklopropanmethanolu. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako olej po mžikové chromatografii na silikagelu eluováním s DCM/MeOH (100:0 s polaritou rostoucí do 96:4). NMR (CDCl₃) 2,43 (m, 8H), 4,32 (t, 2H), 5,02 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,74 (m, 1H), 7,69 (s, 1H); m/z 179.

Metoda 38

{N-[2-(Methoxymethoxy)ethyl]karbamoyloxymethyl}fenyl

Chlormethylmethylether (5 ml, 65 mmol) se opatrně přidá k roztoku [N-(2-hydroxyethyl)karbamoyloxymethyl]fenylu (6,45 g, 33 mmol) a diizopropylethylaminu (12 ml, 70 mmol) v DCM (50 ml) a reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě okolí. Těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se rozpustí v EtOAc (100 ml), promyje 1M vodným roztokem kyseliny citrónové (2 x 50 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml), a poté solankou (50 ml), suší a odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu (7,64 g, 97 %) jako bezbarvý olej. NMR 3,34 (s, 3H), 3,42 (q, 2H), 3,61 (t, 2H), 4,60 (s, 3H), 5,14 (m, 3H), 7,34 (m, 5H); m/z 262 (M+Na)⁺.

Metoda 39

N-[2-(Methoxymethoxy)ethyl]-4-jodbenzensulfonamid

Suspenze {N-[2-(methoxymethoxy)ethyl]karbamoyloxymethyl}fenylu (metoda 38, 2,4 g, 10 mmol) a 10% palladia na uhlí (300 mg) v THF (20 ml) se míchá v atmosféře vodíku při teplotě okolí 18 hodin. Katalyzátor se odstraní filtrací a filtrát se umístí pod dusík. Přidá se triethylamin (1 ml, 7,5 mmol) a 4-jodfenylsulfonylchlorid (1,82 g, 6 mmol) a směs se míchá při teplotě okolí 2 hodiny. Reakční směs se vlije do směsi EtOAc (30 ml) a 1M vodného roztoku kyseliny citrónové (30 ml). Fáze se oddělí a vodná fáze se promyje EtOAc (30 ml). Organické extrakty se spojí, promyjí 1M vodným roztokem kyseliny citrónové (2 x 30 ml), solankou (30 ml) suší a těkavé látky se odstraní odpařením a získá se sloučenina uvedená v názvu (2,18 g, 98 %) jako voskovitá pevná látka. NMR 3,15 (q, 2H), 3,31

(s, 3H), 3,59 (t, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,96 (t, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,90 (d, 2H); m/z 370 (M-H)⁻.

Metoda 40

N-(2-Methoxyethyl)-4-jodbenzensulfonamid

Roztok 4-jodfenylsulfonylchloridu (3,64 g, 12 mmol) v DCM (30 ml) se po kapkách přidá k roztoku 2-methoxyethylaminu (1,3 ml, 15 mmol) a triethylaminu (2 ml, 15 mmol) v DCM (60 ml), ochlazenému v ledové lázni na teplotu 0 °C. Směs se poté nechá ohřát na teplotu okolí a míchá 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a výsledný olej se rozpustí v EtOAc (100 ml) a promyje 1N vodným roztokem kyseliny citrónové (2 x 100 ml), solankou (100 ml) a suší se. Těkavé látky se odstraní odpařením a získá se sloučenina uvedená v názvu (4,1 g, 100 %) jako čirý olej. NMR 3,12 (2H, q), 3,28 (3H, s), 3,44 (2H, t), 4,90 (1H, t), 7,57 (2H, d), 7,81 (2H, d); m/z: 342.

Metody 41-53

Následující sloučeniny se syntetizují analogickým postupem k tomu, který je popsán v metodě 40.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z
41	N-(Cyklopropylmethyl)-4-jodbenzensulfonamid	0,01 (m, 2H), 0,32 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,72 (t, 3H), 7,91 (d, 2H)	336
42	N-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl)-4-jodbenzensulfonamid	1,20 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,71 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,80 (d, 2H)	396
43	N-(2-Benzoyloxyethyl)-4-	3,12 (q, 2H), 3,42 (m, 2H), 4,35 (s, 2H),	418

1	-jodbenzensulfonamid	4,80 (m, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,48 (d, 2H), 7,79 (d, 2H)	
44	N-(2,2-Dimethoxyethyl)- -4-jodbenzensulfonamid	3,00 (t, 2H), 3,28 (s, 6H), 4,24 (t, 1H), 4,64 (t, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,80 (d, 2H)	370
45	N-(Tetrahydrofur-2-yl- methyl)-4-jodbenzen- sulfonamid	1,50 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 4,89 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,80 (d, 2H)	368
46	N-(3-Methoxypropyl)-4- -jodbenzensulfonamid	1,68 (m, 2H), 3,02 (q, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,38 (t, 2H), 5,10 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,80 (d, 2H)	356
47	N-(Cyklopropyl)-4-jod- benzensulfonamid	0,60 (4H, d), 2,27 (1H, m), 4,85 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,90 (2H, d)	322 (M-H) ⁻
48	N-(4-Methylthiazol-2-yl- methyl)-4-jodbenzen- sulfonamid	2,22 (s, 3H), 4,26 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,60 (t, 1H)	395
49	N-(3-Methylizoxazol-5- -ylmethyl)-4-jodbenzen- sulfonamid	2,11 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,02 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,43 (t, 1H)	377 (M-H) ⁻
50	N-(1,4-Dioxan-2-yl- methyl)-4-jodbenzen- sulfonamid	2,82 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,60 (m, 7H), 4,83 (t, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,83 (d, 2H)	382 (M-H) ⁻
51 2	N-Propyl-4-jod- benzensulfonamid	0,9 (t, 3H), 1,5 (q, 2H), 2,93 (q, 2H), 4,45 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,87 (d, 2H)	324 (M-H) ⁻
52 2	N-(terc-butyl)-4-jod- benzensulfonamid	1,07 (s, 9H), 7,55 (m, 3H), 7,93 (d, 2H)	338 (M-H) ⁻
53	N-Allyl-4-jodbenzen- sulfonamid	3,20 (t, 2H), 5,00 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,66 (m, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,96 (d, 2H)	322

¹ Výchozí materiál se připraví podle JACS 1966; vol 88, 2302.

² Triethylamin je nahrazen nadbytkem reakčního aminu.

N-terc-Butoxykarbonyl-4-jodbenzensulfonamid

Roztok di-terc-butyldikarbonátu (10 g, 46 mmol) v DCM (80 ml) se během 15 minut přidá po kapkách k míchanému roztoku 4-jodbenzensulfonamidu (11,3 g, 40 mmol), 4-dimethylaminopyridinu (488 mg, 4 mmol) a triethylaminu (6,2 ml, 44 mmol) v DCM (50 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 2 hodiny a rozpouštědlo se poté odstraní odpařením. Zbytek se rozpustí v EtOAc (240 ml), promyje 1M vodným roztokem kyseliny citrónové (2 x 160 ml), solankou (160 ml), suší a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se oranžová pevná látka. Surový produkt se rekrystalizuje z EtOAc/izohexanu, sebere filtrací, dvakrát promyje izohexanem a suší a získá se sloučenina uvedená v názvu (10,25 g, 67 %) jako ne zcela bílé krystaly. NMR 1,40 (s, 9H), 7,71 (d, 2H), 7,90 (d, 2H); m/z 382 (M-H)⁺.

Metoda 55

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-(terc-butoxykarbonyl)-N-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]sulfamoyl}anilino)pyrimidin

2-(2-Methoxyethoxy)ethanol (50 µl, 0,4 mmol) a poté diizopropylazodikarboxylát (0,1 ml, 0,4 mmol) se pod dusíkem při teplotě 0 °C přidají k míchanému roztoku 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(terc-butoxykarbonyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidinu (příklad 36; 90 mg, 0,2 mmol) a trifenylofosfinu (105 mg, 0,4 mmol) v bezvodém THF (4 ml). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu okolí a míchá 1 hodinu. Směs se vlije přímo do kolony Izolute SCX-2, eluuje nejprve MeOH (8 x 15 ml) a poté se produkt eluuje s 2% methanolickým amoniakem (6 x 15 ml). Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v EtOAc (25 ml), promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného

(2 x 25ml), suší a rozpouštědlo se odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu (77 mg, 71 %) jako žlutý olej. NMR 1,38 (s, 9H), 2,49 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,40 (d, 1H); m/z 547.

Metoda 56-57

Následující sloučeniny se syntetizují analogickým postupem k tomu, který je popsán v metodě 55.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
56	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-(terc-butoxy-karbonyl)-N-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}sulfamoyl)anilino]-pyrimidin	1,38 (s, 9H), 2,48 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,65 (m, 8H), 3,79 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,40 (d, 1H)	591	Příklad 36
57	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(terc-butoxy-karbonyl)-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy}ethyl)sulfamoyl]anilino}-pyrimidin	1,38 (s, 9H), 2,48 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,65 (m, 12H), 3,79 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,40 (d, 1H)	635	Příklad 36

Metoda 58

4-Jodbenzensulfonylfluorid

18-Crown-6 (0,5 g) a fluorid draselný (11,6, 200 mmol) se přidá k roztoku jodbenzensulfonylchloridu (30,3 g, 100 mmol)

v acetonitrilu (100 ml) a suspenze se míchá 18 hodin při teplotě okolí. Nerozpustné složky se odstraní filtrací a rozpouštědlo se odstraní z filtrátu odpařením. Zbytek se rozpustí v EtOAc (300 ml), promyje vodou (2 x 150 ml), solankou (100 ml), suší a rozpouštědlo se odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu (27,54 g, 96 %) jako bílá pevná látka. NMR 7,70 (d, 2H), 8,01 (d, 2H); m/z 286.

Metoda 59

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(fluorsulfonyl)anilino]-pyrimidin

Uhličitan cesný (2,3 g, 7,2 mmol) se pod dusíkem přidá k odplyněnému roztoku 2-amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-pyrimidinu (metoda 26; 756 mg, 4 mmol), 4-jodsulfonylfluoridu (metoda 58; 1,50 g, 5,2 mmol), tris(dibenzylidenaceton)dipalladia(0) (92 mg, 0,18 mmol) a 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu (124 mg, 0,18 mmol) v dioxanu (36 ml). Směs se zahřívá při teplotě 80 °C 18 hodin a poté se nechá ochladit na teplotu okolí. Směs se vlije do vody (50 ml) a extrahuje DCM (2 x 50 ml). Organické extrakty se spojí, promyjí solankou (50 ml), suší a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se předem absorbuje na silikagelu a čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/2% methanolickým amoniakem (100:0 s polaritou rostoucí do 97:3) a získá se sloučenina uvedená v názvu (984 mg, 71 %) jako světle žlutá pevná látka. NMR 2,38 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,13 (s, 2H), 8,47 (d, 1H), 10,32 (s, 1H); m/z 348.

Metoda 60

4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-N-(4-fluor-sulfonylanilino)pyrimidin

Sloučenina uvedená v názvu se syntetizuje podle metody 28 analogickým postupem k tomu, který je popsán v metodě 59 s výjimkou toho, že reakční směs se odpaří před zpracováním vodou a extrahuje EtOAc. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/MeOH (98:2 s polaritou rostoucí do 96:4). NMR: (CDCl₃) 2,52 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 4,68 (t, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,41 (d, 1H); m/z 392.

Metoda 61

2-Amino-5-brom-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin

Sloučenina uvedená v názvu se syntetizuje podle metody 26 analogickým postupem k tomu, který je popsán v příkladě 145 s výjimkou toho, že reakční směs se zahřívá 1,5 hodiny při teplotě 60 °C, zředí vodou a alkalizuje 2M vodným roztokem hydroxidu sodného. Výsledná pevná látka se sebere filtrací a suší ve vakuové peci při teplotě 60 °C. NMR: 2,38 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,84 (s, 2H), 6,84 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,38 (s, 1H); m/z 269.

Metoda 62

N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-4-jodbenzensulfonamid

Hydrid sodný (144 mg, 3,6 mmol) se po částech přidá k roztoku N-(2-methoxyethyl)-4-jodbenzensulfonamidu (metoda 40, 1 g, 3 mmol) v THF (10 ml) a směs se míchá při teplotě okolí 15

minut. Přidá se jodmethan (230 μ l, 3,6 mmol) a reakční směs se míchá 18 hodin. Opatrně se přidá voda (30 ml) a směs se extrahuje etherem (40 ml). Spojené organické složky se promyjí solankou (50 ml), suší se a těkavé látky se odpaří. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s izohexanem/EtOAc (100:0 s polaritou rostoucí do 10:1) a získá se sloučenina uvedená v názvu (730 mg, 69 %) jako čirý olej. NMR 2,78 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,45 (t, 3H), 7,42 (d, 2H), 7,80 (d, 2H); m/z 356.

Metoda 63-64

Následující sloučeniny se syntetizují analogickou metodou k té, která je popsána v metodě 62.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
63	N-(3-Morfolinopropyl)-N-methyl-4-jodbenzensulfonamid	1,77 (m, 2H), 2,41 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,11 (t, 3H), 3,69 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,87 (d, 2H)	425	Metoda 66
64	(N-(terc-Butyl)-N-methyl-4-jodbenzensulfonamid	(CDCl ₃): 1,35 (s, 9H), 2,96 (s, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,83 (d, 2H)	n/a	Metoda 52

Metoda 65

4-Mesylbrombenzen

K roztoku 4-bromthioanisolu (22,3 g, 11 mmol) v DCM (250 ml) se přidá m-chlorperoxybenzoová kyselina (40 g, 23 mmol) v 10 částech. Sraženina se odstraní filtrací a promyje DCM. Filtrát se odpaří ve vakuu a výsledná pevná látka se rekrystalizuje z EtOH (cca 180 ml) a získá se sloučenina uvedená v názvu (11,7 g, 45 %). T.t. 103 až 106 °C.

Metoda 66

N-(3-Morfolinopropyl)-4-jodbenzensulfonamid

4-Jodfenylsulfonylchlorid (3,03 g, 10 mmol) v DCM (30 ml) se během 15 minut po kapkách přidá k roztoku 4-(3-aminopropyl)-morfolinu (1,75 ml, 12 mmol) a triethylaminu (1,7 ml, 12 mmol) v DCM (50 ml), ochlazenému v ledové lázni. Směs se nechá ohřát na teplotu okolí a míchá se 15 minut. Přidá se voda (50 ml) a fáze se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou (50 ml) a solankou (50 ml), suší (kolona Chemelut 1010) a odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu (4,10 g, 100 %) jako béžová pevná látka. NMR 1,70 (m, 2H), 2,43 (m, 6H), 3,14 (t, 2H), 3,71 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,85 (d, 2H); m/z 411.

Metoda 67

1-[3-(N,N-Dimethylamino)propylthio]-4-brombenzen

Hydrochlorid 3-(dimethylamino)propylchloridu (3,48 g, 22 mmol) se po částech přidá k suspenzi 4-bromthiofenolu (3,78 g, 20 mmol) a uhličitanu draselného (5,52 g, 40 mmol) v DMF (40 ml) a reakční směs se zahřívá 15 minut při teplotě 60 °C. Směs se nechá ochladit na teplotu okolí a vlije do vody (100 ml) a extrahuje EtOAc (2 x 100 ml). Extrakty se spojí, promyjí solankou (3 x 100 ml), suší (kolona Chemelut 1010) a odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu (5,25 g, 96 %) jako světle žlutý olej. NMR 1,74 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,35 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,38 (d, 2H); m/z 276.

Metoda 68

1-(3,3,3-Trifluorpropylthio)-4-brombenzen

3-Brom-1,1,1-trifluorpropan (640 μ l, 6 mmol) se přidá ke směsi 4-bromthiofenolu (945 mg, 5 mmol) a uhličitanu draselného (760 mg, 5,5 mmol) v DMF (5 ml) a reakční směs se zahřívá 1 hodinu při teplotě 40 °C. Směs se nechá ochladit na teplotu okolí a vlije do vody (50 ml) a extrahuje EtOAc (2 x 30 ml). Extrakty se spojí, promyjí solankou (3 x 30 ml), suší (kolona Chemelut 1010) a odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu (1,36 g, 95 %) jako světle žlutý olej. NMR 2,56 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,51 (d, 2H); m/z 285 (M^+).

Metoda 69

1-(1-Butylthio)-4-brombenzen

Sloučenina uvedená v názvu se syntetizuje analogickou metodou k té, která je popsána v metodě 68. NMR 0,85 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,46 (d, 2H); m/z 244 (M^+).

Metoda 70

1-[3-(N,N-Dimethylamino)propylsulfonyl]-4-brombenzen

Oxon (14 g, 23 mmol) se přidá k roztoku 1-[3-(N,N-dimethylamino)propylthio]-4-brombenzenu (metoda 67; 5,24 g, 19,1 mmol) v MeOH (150 ml) a vody (30 ml) a směs se míchá 90 minut při teplotě okolí. Reakční směs se vlije do kolony Isolute SCX-2, promyje MeOH (6 x 40 ml) a produkt se eluuje 2% methanolickým amoniakem (10 x 40 ml). Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s DCM/2% methanolickým amoniakem (100:0 s polaritou rostoucí do 94:6) a získá se sloučenina uvedená v názvu (4,68 g, 80 %) jako světle

žlutý olej. NMR 1,62 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 2,19 (t, 2H), 3,32 (m, 2H), 7,81 (m, 4H); m/z 306.

Metoda 71

1-(3,3,3-Trifluorpropylsulfonyl)-4-brombenzen

Oxon (3,7 g, 6 mmol) se přidá k roztoku 1-(3,3,3-trifluorpropylthio)-4-brombenzen (metoda 68, 1,36 g, 4,78 mmol) v MeOH (25 ml) a vody (5 ml) a směs se míchá při teplotě okolí 18 hodin. MeOH se odpaří a přidá se voda (20 ml) a směs se extrahuje DCM. Extrakty se suší (kolona Chemelut CE1005) a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se sloučenina uvedená v názvu (1,43 g, 95 %) jako bílá pevná látka. NMR 2,62 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 7,86 (s, 4H); m/z 316 (M^+).

Metoda 72

1-(1-Butylsulfonyl)-4-brombenzen

Sloučenina uvedená v názvu se syntetizuje z metody 69 analogickou metodou k té, která je popsána v metodě 71. NMR: 0,80 (t, 3H), 1,31 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 3,29 (t, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,86 (d, 2H); m/z 276 (M^+).

Metoda 73

3-Methoxy-1-propanolmethansulfonát

Methansulfonylchlorid (1,75 ml, 22 mmol) se přidá k roztoku 3-methoxy-1-propanolu (1,81 g, 20 mmol) a triethylaminu (3,35 ml, 24 mmol) v DCM (40 ml), ochlazenému v ledové lázni a směs se míchá při teplotě okolí 18 hodin. Přidá se DCM (25 ml) a voda (50 ml) a fáze se oddělí a vodná vrstva se extrahuje DCM

(25 ml). Extrakty se spojí, promyjí vodou (50 ml) a solankou (50 ml), suší (kolona Chemelut CE1010) a odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu (3,25 g, 97 %) jako světle žlutý olej. NMR 2,00 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 4,38 (t, 2H).

Metoda 74

1-(3-Methoxypropylsulfonyl)-4-brombenzen

Uhličitan draselný (2,8 g, 20 mmol) se přidá k roztoku 3-methoxypropan-1-ylmethansulfonátu (metoda 73; 3,25 g, 19,3 mmol) a 4-bromthiofenolu (3,48 g, 18,4 mmol) v DMF (30 ml) a směs se zahřívá 4 hodiny při teplotě 40 °C. Směs se nechá ochladit na teplotu okolí, vlije do vody (100 ml) a extrahuje EtOAc (2 x 50 ml). Extrakty se spojí, promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a solankou (2 x 50 ml), suší (kolona Chemelut CE1010) a těkavé látky se odstraní odpařením. Zbytek se rozpustí v MeOH (150 ml) a vodě (30 ml) a po částech se přidá oxon (13,4 g, 21,6 mmol). Směs se míchá při teplotě okolí 18 hodin. MeOH se odpaří, přidá se voda (50 ml) a roztok se extrahuje DCM (3 x 50 ml). Extrakty se spojí, promyjí solankou (50 ml), suší (kolona Chemelut CE1010), a odpaří. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s izohexanem: EtOAc (100:0 s polaritou rostoucí do 90:10) a získá se sloučenina uvedená v názvu (3,32 g, 62 %) jako bezbarvý olej. NMR 1,95 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

Metoda 75

3-Hydroxyizoxazol

Hydroxylaminhydrochlorid (35 g, 0,5 mol) se přidá k roztoku hydroxidu sodného (58 g, 1,45 mol) ve vodě (580 ml). Přidá se MeOH (600 ml) a poté po částech ethylpropiolát (38 ml, 0,37 mol) a výsledný roztok se míchá 6 dní při teplotě okolí. Směs se okyselí na pH 2 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a poté nasytí chloridem sodným. Roztok se extrahuje DCM (8 x 500 ml), extrakty se spojí, suší a rozpouštědlo se odpaří. Pevný zbytek se promyje horkým izohexanem (3 x 300 ml) a výsledná suspenze se nechá ochladit a výsledná pevná látka se sebere filtrací, suší ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu (11,16 g, 35 %) jako bílá pevná krystalická látka. NMR 6,04 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 11,16 (s, 1H). m/z 85 (M⁺).

Metoda 76

3-Oxo-2,3-dihydroizothiazol

Glycinamid.HCl (1 mol) se suspenduje v DMF (500 ml) a během 1,5 hodiny se za ochlazování po kapkách přidá SO₂Cl₂ (300 ml), přičemž teplota reakční směsi se udržuje mezi 5 až 10 °C. Reakční směs se míchá 6 hodin při teplotě 10 až 15 °C a poté se opatrně přidá voda (500 ml). Pevná látka se odstraní filtrací a filtrát se extrahuje etherem (2 l). Etherický roztok se promyje solankou (200 ml) a odpaří ve vakuu a získá se světle žlutá pevná látka (132 g) - A. Vodná vrstva se extrahuje DCM (2 x 600 ml). Části DCM se spojí a promyjí etherem a vodou. Organická vrstva se promyje solankou a odpaří ve vakuu a získá se krémová pevná látka (18 g) - B. A & B se spojí, rozpustí v etheru, suší a přidá se aktivní uhlí. Roztok se filtruje a filtrát se odpaří ve vakuu a získá se světle žlutá pevná látka (104,3 g). Tato pevná látka se trituruje s izohexanem a získá se sloučenina uvedená v názvu (91,3 g, 90 %). T.t.: 102 až 105 °C.

Metoda 77

Ethynylkarbamoyl

Ke kapalnému amoniaku (300 ml) se během 2 hodin přidá methylpropiolát (52,4 g, 0,62 mol), přičemž teplota se udržuje na -70°C . Amoniak se nechá odpařit a reakční směs se odpaří ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu (43 g), která se použije bez dalšího čištění. T.t.: 54 až 55°C .

Metoda 78

3-Oxo-2,3-dihydro-1,2,5-thiadiazol

K míchanému roztoku ethynylkarbamoylu (metoda 77; 43 g, 0,62 mol) ve vodě (310 ml), ochlazenému v ledové lázni, se přidá v jedné dávce thiosulfát amonný (92,35 g, 0,62 mol). Reakční směs se nechá během 5 minut ohřát na teplotu místnosti. K reakční směsi se během 10 minut rychle přidá roztok jodu (79,2 g, 0,31 mol) v MeOH (1 l) a získá se tmavý roztok. Přidává se thiosulfát amonný, dokud se nezíská žlutý roztok. Rozpouštědlo se odpaří na přibližně 400 ml a extrahuje etherem (3 x 300 ml). Etherický roztok se promyje solankou (100 ml), filtruje se přes filtrační papír a odpaří ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako světle oranžová pevná látka (32,8 g, 52 %). T.t.: 70 až 71°C .

Metoda 79

3-[2-(terc-Butoxykarbonylamino)ethoxy]izoxazol

Diizopropylazodikarboxylát (1,1 ml, 5,5 mmol) se přidá po kapkách k roztoku 2-(terc-butoxykarbonylamino)ethanolu (850 μl ,

5,5 mmol), 3-hydroxyizoxazolu (metoda 75; 425 mg, 5 mmol) a trifenylofosfinu (1,44 g, 5,5 mmol) v THF (20 ml) a směs se míchá 18 hodin při teplotě okolí. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu eluováním s izohexanem : EtOAc (100:0 s polaritou rostoucí do 4:1) a získá se sloučenina uvedená v názvu (506 mg, 44 %) jako bílá pevná látka. NMR 1,43 (s, 9H), 3,56 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 8,16 (s, 1H); m/z 229.

Metody 80 - 84

Následující sloučeniny se syntetizují analogickou metodou k té, která je popsána v metodě 79, za použití příslušného aminu a heterocyklu jako výchozích materiálů.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
80	3-[2-(terc-Butoxykarbonyl-amino)ethoxy]izothiazol	1,38 (s, 9H), 3,30 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,93 (m, 1H), 8,81 (d, 1H)	245	Metoda 76
81	3-[2-(terc-Butoxykarbonyl-amino)ethoxy]-1,2,5-thiadiazol	1,38 (s, 9H), 3,31 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,96 (m, 1H), 8,35 (s, 1H)	246	Metoda 78
82	3-[3-(terc-Butoxykarbonyl-amino)propoxy]izoxazol	1,36 (s, 9H), 1,80 (m, 2H), 3,04 (q, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 8,61 (s, 1H)	243	Metoda 75
83	3-[3-(terc-Butoxykarbonyl-amino)propoxy]izothiazol	1,36 (s, 9H), 1,80 (m, 2H), 3,04 (q, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 8,82 (d, 1H)	259	Metoda 76
84	3-[3-(terc-Butoxykarbonyl-amino)propoxy]-1,2,5-thiadiazol	1,36 (s, 9H), 1,80 (m, 2H), 3,04 (q, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,80 (m, 1H), 8,36 (s, 1H)	260	Metoda 78

Metoda 85

Hydrochlorid 3-(2-aminoethoxy)izoxazolu

4M Chlorovodík v dioxanu (10 ml) se přidá k roztoku 3-[2-(terc-butoxykarbonylamino)ethoxy]izoxazolu (metoda 79; 500 mg, 2,2 mmol) v dioxanu (10 ml) a směs se míchá 3 dny při teplotě okolí. Výsledná pevná látka se sebere filtrací, promyje etherem a suší a získá se sloučenina uvedená v názvu (298 mg, 83 %) jako bílá pevná látka. NMR 3,20 (m, 2H), 4,39 (t, 2H), 6,13 (s, 1H), 8,30 (s, 3H), 8,69 (s, 1H); m/z 129.

Metoda 86 - 90

Následující sloučeniny se syntetizují analogickou metodou k té, která je popsána v metodě 85.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
86	Hydrochlorid 3-(2-aminoethoxy)izothiazolu	3,19 (m, 2H), 4,46 (t, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,40 (s, 3H), 8,87 (d, 1H)	145	Metoda 80
87	Hydrochlorid 3-(2-aminoethoxy)-1,2,5-thiadiazolu	3,20 (m, 2H), 4,58 (t, 2H), 8,36 (m, 4H)	146	Metoda 81
88	Hydrochlorid 3-(3-amino-propoxy)izoxazolu	2,02 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,29 (s, 1H), 8,20 (s, 3H), 8,61 (s, 1H)	143	Metoda 82
89	Hydrochlorid 3-(3-amino-propoxy)izothiazolu	2,02 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 4,36 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 8,10 (s, 3H), 8,81 (d, 1H)	159	Metoda 83
90	Hydrochlorid 3-(3-amino-propoxy)-1,2,5-thiadiazolu	2,02 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 4,43 (t, 2H), 8,10 (s, 3H), 8,39 (s, 1H)	160	Metoda 84

Metody 91 a 94

Následující sloučeniny se syntetizují analogickým postupem k tomu, který je popsán v JOC 1987, 2714 - 2716.

Metoda	Sloučenina
91	Hydrochlorid 5-methyl-4-(methylamino)izoxazolu
92	5-Acetyl-2-(trifluormethyl)imidazol
93	5-Acetyl-2-(methoxymethyl)imidazol
94	N-(5-Methyl-4-izoxazolyl)-2,2,2-trifluoracetamid

Metody 95 - 109

Následující sloučeniny se připraví analogickými postupy k těm, které jsou popsány v JOC 1987, 2714 - 2726.

Příklad	Sloučenina	NMR	m/z	SM
95	5-Methyl-4-(N-methyl-N-propionylamino)izoxazol	1,09 (t, 3H), 2,08 (q, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 8,16 (s, 1H)	169	Metoda 91
96	1-Methyl-2-ethyl-5-acetyl-imidazol	1,36 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,72 (q, 2H), 3,82 (s, 3H), 7,72 (s, 1H)	153	Metoda 95
97	5-Methyl-4-(N-methyl-N-izobutyrylamino)izoxazol	1,03 (d, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 8,20 (s, 1H)	183	Metoda 91
98	1-Methyl-2-izopropyl-5-acetyl-imidazol	1,36 (d, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 7,75 (s, 1H)	167	Metoda 97
99	4-(Izopropylamino)-5-methylizoxazol	CDCl ₃ 1,12 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,21 (1H, septuplet), 8,01 (s, 1H)	141	4-amino-5-methyl-izoxazol

100	5-Methyl-4-(N-izopropyl-acetamido)izoxazol	CDCl ₃ 1,02 (široký s, 6H), 1,80 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,99 (1H, septuplet, 8,09 (s, 1H)	183	Metoda 99
101	5-Acetyl-1-izopropyl-2-methylimidazol	1,40 (d, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,08 (široký m, 1H), 7,81 (s, 1H)	167	Metoda 100
102	3,5-Dimethyl-4-aminoizoxazol	2,04 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,78 (s, 2H)	112	
103	N-(2,2,2-Trifluorethyl)-5-methyl-4-aminoizoxazol	(CDCl ₃) 2,32 (s, 3H), 2,80 (s, 1H), 3,52 (q, 2H), 8,06 (s, 1H)	181	Metoda 94
104	3,5-Dimethyl-4-formamidoizoxazol	2,08 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 8,10 (s, 1H), 9,50 (s, 1H)	140	Metoda 102
105	3,5-Dimethyl-4-methylaminoizoxazol	2,08 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,60 (d, 3H), 3,84 (s, 1H)	n/a	Metoda 104
106	3,5-Dimethyl-4-(N-methyl-acetamido)izoxazol	1,75 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,00 (s, 3H)	168	Metoda 105
107	1,2,4-Trimethyl-5-acetylimidazol	2,26 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 3,65 (s, 3H)	152	Metoda 106
108	N-(2,2,2-Trifluorethyl)-N-(5-methyl-4-izoxazolyl)-acetamid	1,82 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,36 (q, 2H), 8,62 (s, 1H)	223	Metoda 103
109	1-(2,2,2-Trifluorethyl)-2-methyl-5-acetylimidazol	2,38 (s, 6H), 5,31 (q, 2H), 7,96 (s, 1H)	207	Metoda 108

Metoda 110

N-Methyl-4-aminobenzensulfonamid

4-Aminobenzensulfonylfluorid (200 mg, 1,14 mmol) se rozpustí v roztoku methyaminu v EtOH (3 ml, nadbytek) a směs se zahřívá 45 minut při teplotě 80 °C, poté se ochladí na teplotu

místnosti a nechá míchat přes noc. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a azeotropuje se s etherem a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná látka (160 mg, 75 %). NMR: 2,12 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,59 (d, 2H), 7,37 (d, 2H); m/z 187.

Metoda 111

2-Amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-5-chlorpyrimidin

2-Amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin (metoda 26; 378 mg, 2 mmol) a N-chlorsukcimid (267 mg, 2 mmol) se rozpustí pod atmosférou dusíku v ledové kyselině octové (7 ml). Reakční směs se zahřívá 18 hodin při teplotě 65 °C a poté se přidá další N-chlorsukcinimid (89 mg, 0,66 mmol) a reakční směs se zahřívá při teplotě 65 °C další 2 hodiny. Těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se rozpustí ve vodě (10 ml). Roztok se upraví na pH 11 - 12 přidáním 40% vodného roztoku hydroxidu sodného. Sražená pevná látka se sebere filtrací a promyje mírně vodou, suší ve vakuu při teplotě 60 °C a získá se sloučenina uvedená v názvu (344 mg, 77 %) jako žlutá pevná látka. NMR 2,35 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,27 (s, 1H); m/z 224.

Příklad 166

Dále jsou uvedeny reprezentativní farmaceutické dávkové formy, obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester (dále sloučenina X), pro terapeutické nebo profylaktické použití u lidí.

(a) Tableta I	mg/tabletu
Sloučenina X	100

Laktóza Ph.Eur	182,75
Kroskarmelóza sodná	12,0
Pasta kukuřičného škrobu (5% hmotn./objem)	2,25
Stearát hořečnatý	3,0

(b) Tableta II	mg/tabletu
Sloučenina X	50
Laktóza Ph.Eur	223,75
Kroskarmelóza sodná	6,0
Kukuřičný škrob	15,0
Polyvinylpyrrolidon (5% hmotn./objem pasta)	2,25
Stearát hořečnatý	3,0

(c) Tableta III	mg/tabletu
Sloučenina X	1,0
Laktóza Ph.Eur	93,25
Kroskarmelóza sodná	4,0
Pasta kukuřičného škrobu (5% hmotn./objem)	0,75
Stearát hořečnatý	1,0

(d) Kapsle	mg/kapsli
Sloučenina X	10
Laktóza Ph.Eur	488,5
Stearát hořečnatý	1,5

(e) Injekce I	(50 mg/ml)
Sloučenina X	5% hmotn./objem
1M roztok hydroxidu sodného	15,0% objem/objem
0,1 M kyselina chlorovodíková	(na úpravu pH 7,6)
Polyethylenglykol 400	4,5% hmotn./objem

Voda pro injekce	do 100 %
------------------	----------

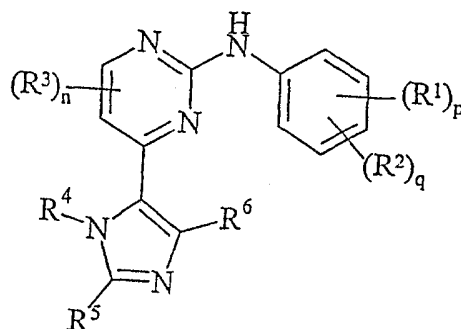
(f) Injekce II	10 mg/ml
Sloučenina X	1% hmotn./objem
Fosforečnan sodný BP	3,6% hmotn./objem
0,1 M roztok hydroxidu sodného	15,0% objem/objem
Voda pro injekce	do 100 %

(g) Injekce III	(1 mg/ml, pufrováno na pH 6)
Sloučenina X	0,1% hmotn./objem
Fosforečnan sodný BP	2,26% hmotnost/objem
Kyselina citronová	0,38% hmotn/objem
Polyethylenglykol 400	3,5% hmotn./objem
Voda pro injekce	do 100 %

Shora uvedené formulace se mohou získat obvyklými způsoby známými v oboru farmacie. Tablety a-c mohou být entericky povlečeny obvyklými způsoby, například za poskytnutí povlaku ftalátu acetátu celulózy.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I:



(I)

kde:

R^1 je atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxyskupina, aminoskupina, karboxyskupina, karbamoylová skupina, merkaptoskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku;

p je 0 až 4; kde hodnoty R^1 mohou být stejné nebo různé;

R^2 je sulfamoylová skupina nebo skupina R^a-R^b ;

q je 0 až 2; kde hodnoty R^2 mohou být stejné nebo různé; a kde $p + q$ je 0 až 5;

R^3 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, alkoxykupina 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)₂ami-

noskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoylamínoskupina 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 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 R³ může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^c;

n je 0 až 2, kde hodnoty R³ mohou být stejné nebo různé;

R⁴ je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo přes uhlík vázaná heterocyklická skupina; kde R⁴ může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^d; a kde, jestliže heterocyklická skupina obsahuje část -NH-, atom dusíku může být případně substituován skupinou vybranou z Rⁿ;

R⁵ a R⁶ jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová 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, alkanoylamínoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl)₂-

karbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupina alkylS(O)_a , kde alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové části, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonaminová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo 4-7 členná nasycená heterocyklická skupina; kde R^5 a R^6 nezávisle navzájem mohou být případně substituovány na atomu uhlíku jednou nebo více R^e ; a kde pokud uvedená 4-7 členná heterocyklická skupina obsahuje část -NH-, pak může být atom dusíku případně substituován skupinou vybranou z R^f ;

R^a se vybere ze souboru, který tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, fenylová skupina, heterocyklická skupina, fenylalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části nebo heterocyklylalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části; a kde, jestliže heterocyklická skupina obsahuje část -NH-, atom dusíku může být případně substituován skupinou vybranou z R^h ;

R^b je skupina $-\text{C(O)}-$, $-\text{N(R}^m\text{)C(O)}-$, $-\text{C(O)N(R}^m\text{)}-$, $-\text{S(O)}_r-$, $-\text{OC(O)N(R}^m\text{)SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^m\text{)}-$ nebo $-\text{N(R}^m\text{)SO}_2-$; kde R^m je atom vodíku nebo alkylová skupina, případně substituovaná jednou nebo více R^i a r je 1 až 2;

R^d , R^g a R^i jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nitro skupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, 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, alkoxyalkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkoxylové části, alkoxyalkoxyalkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkoxylové části, alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoyloxy 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, alkanoylamino skupina 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 alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, N-(alkyl)sulfamoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo N,N-(alkyl)₂sulfamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonaminová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, fenylalkyl-R^o- skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, heterocyklylalkyl-R^o- skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, fenyl-R^o nebo heterocyklyl-R^o- skupina; kde každá R^d, R^g a Rⁱ může být navzájem nezávisle substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^j; a kde, jestliže heterocyklická skupina obsahuje část -NH-, atom dusíku může být případně substituován skupinou vybranou z R^k;

R^o je -O-, -N(R^p)-, -C(O)-, -N(R^p)C(O)-, -C(O)N(R^p)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^p)- nebo -N(R^p)SO₂-; kde R^p je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a s je 0 až 2;

R^f, R^h, R^k a Rⁿ jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alka-

noylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbamoylová skupina, N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-(alkyl)karbamoylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, benzylová skupina, benzyl-oxykarbonylová skupina, benzoylová skupina a fenylsulfonylová skupina; kde R^f , R^h , R^k a R^n mohou být navzájem nezávisle případně substituovány na atomu uhlíku jednou nebo více R^l ; a

R^c , R^e , R^l a R^j 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; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

2. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^l je atom halogenu, aminoskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, kde p je 0-2, kde hodnoty pro R^1 mohou být stejné nebo různé nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde R^2 je sulfamoylová skupina nebo skupina R^a-R^b ; kde

R^a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo heterocyklická skupina; kde R^a může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^g ;

R^b je $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_r-$, $OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ nebo $-N(R^m)SO_2-$; kde R^m je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a r je 2;

R^g je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxylová skupina, aminoskupina, kyanoskupina, karbamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkoxylové části, alkoxyalkoxyalkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkoxylové části, N,N -(alkyl)₂ aminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části, skupina $alkylS(O)_a$ obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, kde a je 2, cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylová skupina, heterocyklická skupina, fenylalkyl- R^o- skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo heterocyklyl- R^o- skupina; kde R^g mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více R^j ;

R^o je $-O-$; a

R^j je vybrána z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, methylové skupina nebo methoxyskupiny; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

5. Sloučenina obecného vzorce I, podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde q je 0 nebo 1 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

6. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, kde q je 1 a R^2 je v poloze para ke skupině $-NH-$ anilinu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

7. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 6, kde R^3 je atom halogenu nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

8. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, kde n je 0 nebo 1 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

9. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 8, kde R^4 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku; kde R^4 může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více R^d ; kde

R^d je vybrána z atomu halogenu, aminoskupiny, alkoxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylaminoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonlaminoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylové skupiny nebo heterocyklické skupiny; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

10. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 9, kde R^5 a R^6 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; kde R^5 a R^6 mohou být navzájem nezávisle případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více R^e ; kde

R^e je vybrána z atomu halogenu nebo methoxyskupiny; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydrolyzovatelný ester.

11. Sloučenina obecného vzorce I, jak je znázorněna v nároku 1, kde:

R^1 je atom chloru, aminoskupina, methylová skupina nebo methoxyskupina;

p je 0 až 2; kde hodnoty R^1 mohou být stejné nebo různé;

R^2 je sulfamoylová skupina, N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)-sulfamoylová skupina, N-(cyklopropylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(fur-2-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl)sulfamoylová skupina, (N-kyanmethyl)-sulfamoylová skupina, N-(karbamoylmethyl)sulfamoylová skupina, N-methylsulfamoylová skupina, N-(4-fluorbenzyl)sulfamoylová skupina, N-(pyridin-2-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(pyridin-3-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(4-methylthiazol-2-yl)-sulfamoylová skupina, N-(3-methylizoxazol-5-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(tetrahydropyran-2-ylmethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-methylpyrazin-5-yl)sulfamoylová skupina, N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]sulfamoylová skupina, N-(2-hydroxyethyl)-sulfamoylová skupina, N-(2,2,2-trifluorethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-methoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-mesylyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-benzyloxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2,2-dimethoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]sulfamoylová skupina, N-(2-piperidin-1-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-[2-(methoxymethoxy)ethyl]sulfamoylová skupina, N-ethylsulfamoylová skupina, N-[2-(2-metho-

xyethoxy)ethyl]sulfamoylová skupina, N-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]ethyl}sulfamoylová skupina, N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]ethoxy}ethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-pyridin-2-yl-ethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-pyridin-4-ylethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-izoxazol-3-yloxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-izothiazol-3-yloxyethyl)sulfamoylová skupina, N-(2-1,2,5-thiadiazol-3-yloxyethyl)sulfamoylová skupina, N-methyl-N-(2-methoxyethyl)sulfamoylová skupina, N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]sulfamoylová skupina, N-(3-methoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-propylsulfamoylová skupina, N-(2,3-dihydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-morfolinopropyl)sulfamoylová skupina, N-[3-(N,N-dimethylamino)propyl]sulfamoylová skupina, N-(3,3,3-trifluorpropyl)sulfamoylová skupina, N-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-ethoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(2-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-izopropoxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-izopropoxy-2-hydroxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-izoxazol-3-yloxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-izothiazol-3-yloxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(3-1,2,5-thiadiazol-3-yloxypropyl)sulfamoylová skupina, N-(1,1-dimethylpropyl)sulfamoylová skupina, N-methyl-N-(3-morfolinopropyl)sulfamoylová skupina, N-butylsulfamoylová skupina, N-terc-butylsulfamoylová skupina, N-(2-hydroxybutyl)sulfamoylová skupina, N-methyl-N-terc-butylsulfamoylová skupina, N-pentylsulfamoylová skupina, N-(5-hydroxypentyl)sulfamoylová skupina, N-(4,5-dimethyloxazol-2-yl)sulfamoylová skupina, N-(cyklopropyl)sulfamoylová skupina, N-(cyklobutyl)sulfamoylová skupina, N-(3-trifluormethylfenyl)sulfamoylová skupina, N-allylsulfamoylová skupina, N-(2-propynyl)sulfamoylová skupina, N-methylkarbamoylová skupina, acetamidová skupina, mesylaminová skupina nebo mesylová skupina;

q je 0 nebo 1;

R³ je atom bromu nebo atom chloru;

n je 0 nebo 1;

R⁴ je atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, izopropylová skupina, 3-butenylová skupina, benzylová skupina, 2-ftalimidoethylová skupina, 2-aminoethylová skupina, 2-methoxyethylová skupina, 2-acetamidoethylová skupina, 2-mesyaminoethylová skupina nebo 2,2,2-trifluorethylová skupina;

R⁵ a R⁶ jsou nezávisle vybrány z vodíku, methylové skupiny, ethylové skupiny, izopropylové skupiny, trifluormethylové skupiny nebo methoxymethylové skupiny;

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

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

2-{4-[N-(cyklopropylmethyl)sulfamoyl]anilino}-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidin;

4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin;

4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin;

4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyklopropylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin;

4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyklopropylsulfamoyl)anilino]pyrimidin;

4-(1-methyl-1-izopropylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyklopropylmethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin;

4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyklopropylsulfamoyl)anilino]pyrimidin;

4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyklobutylsulfamoyl)anilino]pyrimidin;

4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,2,2-trifluorethyl)sulfamoyl]anilino}pyrimidin; a

4-(1-izopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyklobutylsulfamoyl)anilino]pyrimidin;

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

13. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo *in vivo* hydolyzovatelný ester, jak je nárokováno v kterémkoli z nároků 1 až 12, ve spojení s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

14. Sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo *in vivo* hydolyzovatelný ester, jak je nárokováno v kterémkoli z nároků 1 až 12, pro použití jako léčivo.

15. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydrolyzovatelného esteru, jak je definováno v kterémkoli z nároků 1 až 12 pro přípravu léčiva pro použití k produkci inhibice buněčného cyklu (proti proliferaci buněk) u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

16. Způsob produkce inhibice buněčného cyklu (proti proliferaci buněk) u teplokrevných živočichů, jako je člověk v případě potřeby takové léčby, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá uvedenému živočichovi účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo *in vivo* hydolyzovatelného esteru, jak je nárokováno v kterémkoli z nároků 1 až 12.

17. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo *in vivo* hydolyzovatelný

ester, jak je nárokováno v kterémkoli z nároků 1 až 7 ve spojení s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem pro použití k produkci inhibice buněčného cyklu (proti proliferaci buněk) u teplokrevných živočichů, jako je člověk.