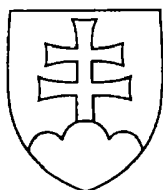


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **20. 2. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0004128.5**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **23. 2. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 3. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/SE01/00374**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/62758**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1215-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D475/00,
A61K 31/519,
A61P 17/06**

(71) Prihlasovateľ: **AstraZeneca AB, Södertälje, SE;**

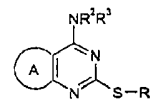
(72) Pôvodca: **Bonnert Roger, Loughborough, Leics., GB;
Gardiner Stewart, Loughborough, Leics., GB;
Hunt Fraser, Loughborough, Leics., GB;
Walters Iain, Loughborough, Leics., GB;**

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov **Pteridínové zlúčeniny na liečenie psoriázy a spôsob ich prípravy**

(57) Anotácia:

Opisujú sa pteridínové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), spôsoby ich prípravy a medziprodukty používané pri ich príprave, farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú a ich použitie pri liečení. Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde A je skupina všeobecného vzorca (a) alebo (b).



(I)



(a)



(b)

Pteridínové zlúčeniny na liečenie psoriázy a spôsob ich prípravy

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka niektorých heterocyklických zlúčenín, spôsobov a medziproduktov ich prípravy, farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú a ich použitia pri liečení.

Doterajší stav techniky

Chemokíny hrajú dôležitú úlohu v imunitných a zápalových reakciách u radu rôznych ochorení, ako je astma a alergické ochorenia a tiež autoimunitné ochorenia, ako je reumatoidná artritída a ateroskleróza. Tieto málo vylučované molekuly sú rastúcou skupinou proteínov 8-14 kDa, ktoré sa vyznačujú zachovaným cysteínovým motívom. V súčasnosti zahŕňa skupina chemokínov tri skupiny vykazujúce charakteristické štruktúrne motívy C-X-C, C-C a C-X₃-C. Skupiny C-X-C a C-C sú sekvenčne podobné a vzájomne sa odlišujú jednotlivými aminokyselinami vloženými medzi NH-proximálne páry cysteínových zvyškov. Skupina C-X₃-C sa líši od zvyšných dvoch trojicami aminokyselín vloženými medzi NH-proximálne páry cysteínových zvyškov.

Chemokíny C-X-C zahŕňajú niekoľko silných chemoatraktantov a aktivátorov neutrofilov, ako je interleukín-8 (IL-8) a neutrofil aktivujúci peptid 2 (NAP-2).

Chemokíny C-C zahŕňajú silné chemoatraktanty monocytov a lymfocytov, ale nie neutrofilov. Medzi ich príklady patria ľudské monocytové chemotaktické proteíny 1-3 (MCP-1, MCP-2 a MCP-3), RA-NTES (regulované aktiváciou, exprimované a vylučované bunkami T), eotaxín a makrofágové zápalové proteíny 1 α a 1 β (MIP-1 α a MIP-1 β).

Chemokín C-X₃-C (známy aj ako fraktalkín) je silný chemoatraktant a aktivátor mikroglia v centrálnom nervovom systéme

(CNS) a monocytov, buniek T, buniek NK a mastocytov.

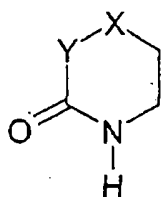
Štúdie dokázali, že je pôsobenie chemokínov ovplyvnené skupinami receptorov spojených s proteínmi G, medzi ktoré patria receptory označované CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 a CCR11 (u skupiny C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 a CXCR5 (u skupiny C-X-C) a CX3CR1 u skupiny C-X3-C. Tieto receptory predstavujú ciele vývoja liečiv, pretože činidlá, ktoré ovplyvňujú tieto receptory, by boli vhodné na liečenie skôr uvedených porúch.

Podstata vynálezu

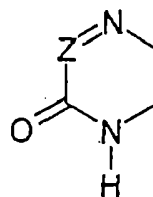
Predložený vynález poskytuje zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli:



kde A je skupina všeobecného vzorca (a) alebo (b):



(a)



(b)

R¹ je karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 8 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkinylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, pričom posledné štyri skupiny sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halo-

génu, skupina $-OR^4$, skupina $-NR^5R^6$, skupina $-CONR^5R^6$, skupina $-COOR^7$, skupina $-NR^8COR^9$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-SO_2NR^5R^6$, skupina $-NR^8SO_2R^{10}$, arylová skupina alebo heteroarylová skupina, kde obidve tieto skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénov, kyanoskupina, nitroskupina, skupina $-OR^4$, skupina $-NR^5R^6$, skupina $-CONR^5R^6$, skupina $-COOR^7$, skupina $-NR^8COR^{10}$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-SO_2NR^5R^6$, skupina $-NR^8SO_2R^{10}$, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo trifluórmetylová skupina;

R^2 je atóm vodíka alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 8 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkynylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, kde posledné štyri skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, skupina $-OR^4$, skupina $-NR^5R^6$, skupina $-CONR^5R^6$, skupina $-COOR^7$, skupina $-NR^8COR^9$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-SO_2NR^5R^6$ alebo skupina $-NR^8SO_2R^9$;

R^3 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{10}$ a skupina $-NR^{11}R^{12}$ alebo

R^2 a R^3 sú trojčlenný až osemčlenný kruh prípadne obsahujúci jeden alebo viac atómov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, skupina NR^8 a samotný môže byť prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 3 atómy uhlíka, atómom halogénu alebo skupinou OR^4 ;

R^4 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde posledné dve skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami ne-

závisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{11}$ a skupina $-NR^{12}R^{13}$;

R^5 a R^6 sú nezávisle od seba atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde posledné dve skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{14}$ a skupina $-NR^{15}R^{16}$, skupina $-CONR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}-COR^{16}$, skupina $-SO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}SO_2R^{16}$, alebo

R^5 a R^6 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, tvoria štvorčlenný až sedemčlenný nasýtený heterocyklický kruhový systém prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm vybraný z atómov kyslíka a dusíka, kde kruhový systém môže byť prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, skupina $-OR^{14}$, skupina $-COOR^{14}$, skupina $-NR^{15}R^{16}$, skupina $-CONR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}COR^{16}$, skupina $-SO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}SO_2R^{16}$ alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, ktorá je samotná prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu a skupina $-NR^{15}R^{16}$ a skupina $-OR^{17}$;

R^{10} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde každá z nich môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénov, fenylová skupina, skupina $-OR^{17}$ a skupina $-NR^{15}R^{16}$;

X je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina NR^8 ;

Y je skupina $CR^{18}R^{19}$;

Z je skupina CR^{20} , kde R^{20} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde každá z nich môže byť

prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{21}$ a skupina $-NR^{22}R^{23}$, alebo acylová skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina CO_2R^{21} , alebo skupina $CONR^{22}R^{23}$; a

každá skupina R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} a R^{23} je nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina.

V súvislosti s opisom podľa predloženého vynálezu, ak nie je uvedené inak, môže byť alkylová skupina alebo alkenylová skupina alebo alkylová skupina alebo alkenylová skupina v substituentе, priama alebo rozvetvená.

Arylovou skupinou je fenylová skupina a naftylová skupina. Heteroarylová skupina je definovaná ako päťčlenný až šesťčlenný aromatický kruh prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov vybraných z atómu dusíka, atómu síry, atómu kyslíka. Medzi príklady patria pyridínová skupina, pyrimidínová skupina, tiazolová skupina, oxazolová skupina, pyrazolová skupina, imidazolová skupina, furánová skupina.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu existovať v stereoizomérnych formách. Rozumie sa, že predložený vynález zahŕňa všetky geometrické a optické izoméry zlúčenín všeobecného vzorca I a ich zmesi vrátane racemátov. Tautoméry a ich zmesi tvoria tiež jeden z aspektov podľa predloženého vynálezu.

Výhodne je R^1 karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 8 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkinylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, kde posledné štyri skupiny sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, skupina $-OR^4$, skupina $-NR^5R^6$, skupina $-CONR^5R^6$, skupina $-COOR^7$, skupina $-NR^8COR^9$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, sku-

pina $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, skupina $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{10}$, arylová skupina alebo heteroarylová skupina, kde obidve tieto skupiny sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, skupina $-\text{OR}^4$, skupina $-\text{NR}^5\text{R}^6$, skupina $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, skupina $-\text{COOR}^7$, skupina $-\text{NR}^8\text{COR}^{10}$, skupina $-\text{SR}^{10}$, skupina $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, skupina $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{10}$, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo trifluórmetylová skupina. Substituenty môžu byť prítomné v akejkoľvek vhodnej polohe skupiny R^1 , arylovej skupiny a heteroarylovej skupiny, vrátane atómov dusíka heteroarylových skupín. Zvlášť výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde R^1 je prípadne substituovaná benzylová skupina. Výhodnejšie je R^1 benzylová skupina alebo benzylová skupina substituovaná jednou alebo viacerými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxyskupinami obsahujúcimi 1 až 6 atómov uhlíka alebo atómami halogénov, ešte výhodnejšie je benzylová skupina substituovaná dvoma atómami fluóru a najvýhodnejšie benzylová skupina substituovaná dvoma atómami fluóru, ktoré sú v polohe *orto* a *meta* vzhľadom na skupinu CH_2 pripájajúcu benzylovú skupinu.

R^2 je výhodne atóm vodíka alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 8 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkinylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, kde posledné štyri skupiny sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénov, skupina $-\text{OR}^4$, skupina $-\text{NR}^5\text{R}^6$, skupina $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, skupina $-\text{COOR}^7$, skupina $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, skupina $-\text{SR}^{10}$, skupina $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ alebo skupina $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ a R^3 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénov, fenylová skupina, skupina $-\text{OR}^{10}$ a skupina $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; alebo R^2 a R^3 tvoria trojčlenný až osemčlenný kruh prípadne obsa-

hujúci jeden alebo viac atómov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, skupina NR^8 a je samotná prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 3 atómy uhlíka, atómom halogénu alebo skupinou OR^4 .

Výhodne je jedna zo skupín R^2 a R^3 atóm vodíka a druhá je alkylová skupina obsahujúca 3 až 4 atómy uhlíka substituovaná jednou alebo viacerými hydroxylovými skupinami. Výhodnejšie je jedna zo skupín R^2 a R^3 atóm vodíka a druhá je skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ alebo skupina $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$. Ak je jedna zo skupín R^2 a R^3 atóm vodíka a druhá je skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ alebo skupina $\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{OH}$, sú výsledné zlúčeniny všeobecného vzorca I výhodne vo forme R izoméru. Najvýhodnejšie je jedna zo skupín R^2 a R^3 atóm vodíka a druhá je skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$.

Ak je A skupina vzorca (a), X je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina NR^8 . Ak je X skupina NR^8 , potom R^8 je výhodne atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka. X je výhodne atóm síry. Y je výhodne skupina $\text{CR}^{18}\text{R}^{19}$, výhodnejšie je Y skupina CH_2 .

A je výhodne skupina vzorca (b) a Z je skupina CR^{20} , najvýhodnejšie je Z skupina CH .

Predovšetkým výhodnými zlúčeninami podľa predloženého vynálezu sú:

4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[(fenylmetyl)tio]-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]tiazin-7(8H)-ón;

2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-4-[(2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)-etyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-4-[(2-hydroxyetyl)amino]-7(8H)-

-pteridinón;

(2R)-2-[[2-[[2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-7,8-dihydro-7-oxo-4-
-pteridiny]amino]propánamid;

2-[[[(3-chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-
etyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[[(3-chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-4-[(2-hydroxyetyl)amino]-
-7(8H)-pteridinón;

2-[[[(3-chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxyme-
tyl)etyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

1,1-dimetyletylester [(2R)-2-[[2-[[[(3-chlór-2-fluórfenyl)metyl]-
tio]-7,8-dihydro-7-oxo-4-pteridiny]amino]propyl]karbámovej ky-
seliny;

monohydrochlorid 4-[[[(1R)-2-amino-1-metyletyl]amino]-2-[[[(3-
chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinónu;

2-[[[(3-chlór-4-metoxifyenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxyme-
tyl)etyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

monotrifluóracetát 4-[(2-aminoetyl)amino]-2-[[[(3-chlór-4-metoxy-
fenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinónu;

2-[[[(2-fluór-4-metoxifyenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-me-
tyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[[(2-fluór-3-metylfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-
etyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[[(3-fluór-2-metoxifyenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-me-
tyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[[4-(difluórmetoxy)fenyl]metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[[(4-hydroxyfenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón;

4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[[(3-metylphenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón;

2-[(1,3-benzodioxol-4-ylmetyl)tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(2,4-difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(3-chlórfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[(5-izoxazolylmetyl)tio]-7(8H)-pteridinón;

4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyletyl)amino]-2-[(5-izoxazolylmetyl)tio]-7(8H)-pteridinón;

4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[[(5-metyl-2-furanyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(2-fluórfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[[(2-tienyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(2-fluórfenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyletyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-2-[(2-tienylmethyl)-tio]-7(8H)-pteridinón;

2-[[2-(2-fluór-5-metylphenyl)methyl]tio]-4-[[2-(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[2-(2-fluór-3-(trifluórmethyl)fenyl)methyl]tio]-4-[[2-(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[2-(2-fluór-3-(trifluórmethyl)fenyl)methyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[2-(2-fluór-3-(trifluórmethyl)fenyl)methyl]tio]-4-[(2-hydroxyethyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

4-[(2-aminoethyl)amino]-2-[[2-(2-fluór-3-(trifluórmethyl)fenyl)methyl]tio]-7(8H)-pteridinón;

2-[[2-(2,3-difluórfenyl)methyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[2-(2,3-difluórfenyl)methyl]tio]-4-[[2-(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-6-methyl-7(8H)-pteridinón;

etylester 2-[[2-(2,3-difluórfenyl)methyl]tio]-7,8-dihydro-4-[[2-(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7-oxo-6-pteridínkarboxylovej kyse-
liny;

2-[[2-(2,3-difluórfenyl)methyl]tio]-4-[[2-(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-6-(trifluórmethyl)-7(8H)-pteridinón;

sodná soľ 2-[[2-(2,3-difluórfenyl)methyl]tio]-4-[[2-(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinónu;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-(etylamo)-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-(izopropylamino)-7(8H)-pteridinón;

(+/-)-4-(sek-butylamino)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7-oxo-7,8-dihydro-4-pteridinyl)-amino]acetamid;

(+/-)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

(S)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxy-1-metyletyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

(+/-)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxy-1-metyletyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

(R)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

3-[(2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7-oxo-7,8-dihydro-4-pteridinyl)-(metyl)amino]propánnitril;

(R)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[[1-(hydroxymetyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

(R)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[[1-(hydroxymetyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(4-hydroxybutyl)amino]-7(8H)-pte-

ridinón;

(+/-)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[[1-(hydroxymetyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxy-1,1-dimetyletyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[etyl(2-hydroxyetyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

(+/-)-4-[(3-amino-2-hydroxypropyl)amino]-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7(8H)-pteridinón;

(+/-)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(1,3-dimetylbutyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

(1R,2R)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxycyklopentyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(5-hydroxypentyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

(+/-)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[[1-(hydroxymetyl)butyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

(+/-)-metyl-2-({2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7-oxo-7,8-dihydro-4-pteridinylyl}amino)propanoát;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

(1R,2R)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

4-[bis(2-hydroxyetyl)amino]-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7(8H)-

-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-{[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]amino}-
-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2,2-dimetoxyetyl)amino]-7(8H)-
-pteridinón;

4-{[2-(diethylamino)etyl]amino}-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7(8H)-
-pteridinón;

(S)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-{[1-(hydroxymetyl)-2,2-dimetyl-
propyl]amino}-7(8H)-pteridinón;

(R)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-{[1-(hydroxymetyl)-3-metylbu-
tyl]amino}-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(6-hydroxyhexyl)amino]-7(8H)-pte-
ridinón;

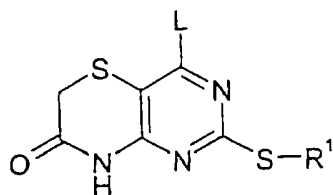
2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-{[3-(dimethylamino)-2,2-dimetylpro-
pyl]amino}-7(8H)-pteridinón;

(S)-etyl-2-({2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7-oxo-7,8-dihydro-4-pte-
ridinyl)amino)-3-hydroxypropanoát

a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty.

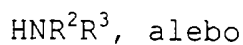
Vynález tiež poskytuje spôsob prípravy zlúčenín všeobecného
vzorca I, ktorý zahŕňa:

(a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IIA:

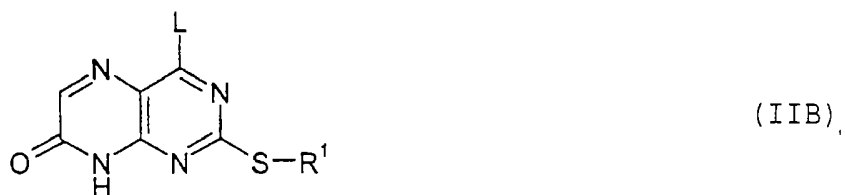


(IIA)

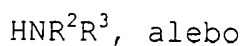
kde R^1 je skupina definovaná pri všeobecnom vzorci I alebo jej chránený derivát a L je odstupujúca skupina, s amínom vzorca



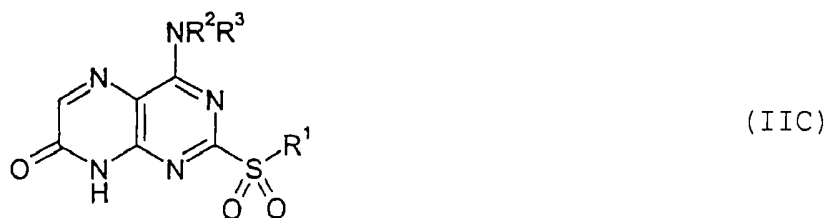
(b) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IIB:



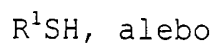
kde R^1 je skupina definovaná pri všeobecnom vzorci I alebo jej chránený derivát a L je odstupujúca skupina, s amínom vzorca



(c) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IIC:



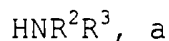
kde R^1 , R^2 a R^3 sú skupiny definované pri všeobecnom vzorci I alebo ich chránené deriváty, s tiolom



(d) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IID:



kde R^1 je skupina definovaná pri vzorci I alebo jej chránený derivát a L' je odstupujúca skupina, s amínom vzorca



prípadne po kroku (a), (b), (c) alebo (d)
a v ľubovoľnom poradí:

- odstránenie všetkých ochranných skupín,
- prípravu farmaceuticky upotrebitelnej soli.

Reakciu zlúčenín všeobecného vzorca IIA a IIB s amínom HNR^2R^3 je možné uskutočniť v rozpúšťadle, ako je N-metylpyrolidinón, pri teplote v rozsahu 0°C až 150°C . Vhodné odstupujúce skupiny L sú atómami halogénov najmä chlóru alebo brómu.

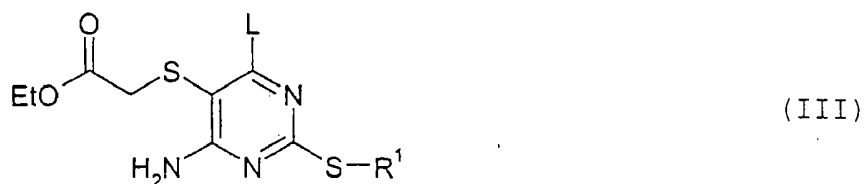
Reakciu zlúčenín všeobecného vzorca IIC s tiolom R^1SH je možné uskutočniť v rozpúšťadle, ako je N-metylpyrolidinón, s použitím zásady, ako je terc-butoxid draselný, pri teplote 0°C až 150°C .

Reakciu zlúčenín všeobecného vzorca IID s amínom HNR^2R^3 je možné uskutočniť buď s čistým amínom HNR^2R^3 alebo v rozpúšťadle, ako je 1-metylimidazol pri teplote 50°C až 200°C , s alebo bez pomoci ožarovania mikrovlnami.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IIA, kde je skupina R^1 definovaná vo všeobecnom vzorci I a L je odstupujúca skupina, ako je chlór, je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IIA, kde je skupina R^1 definovaná skôr a L je hydroxylová skupina s halogenačným činidlom, ako je oxychlorid fosforečný. Reakciu je možné uskutočniť za varu v prítomnosti N,N-dimetylanilínu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IIA, kde je skupina R^1 definovaná pri všeobecnom vzorci I a L je hydroxylová skupina, je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde je skupina R^1 a L definovaná skôr, s kyselinou. Vhodnou kyselinou je

p-toluénsulfónová kyselina a reakciu je možné uskutočniť za varu v rozpúšťadle, ako je toluén.



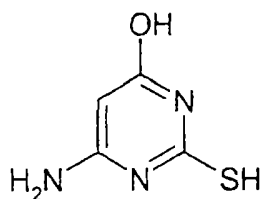
Zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde je skupina R^1 definovaná vo všeobecnom vzorci (I) a L je hydroxylová skupina, je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde je skupina R^1 a L definovaná skôr, s redukčným činidlom v prítomnosti etylbromacetátu. Reakciu je možné uskutočniť v rozpúšťadle, ako je etanol, pri teplote miestnosti s použitím redukčného činidla, ako je natriumborohydrid.



Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde je skupina R^1 definovaná pri všeobecnom vzorci I a L je hydroxylová skupina, je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca V, kde je skupina R^1 a L definovaná skôr, s tiokyanátom kovu v prítomnosti brómu. Reakciu je možné uskutočniť v rozpúšťadle, ako je N,N-dimetylformamid pri teplote v rozsahu 0°C a 100°C v prítomnosti pyridínu s použitím tiokyanátu draselného.



Zlúčeniny všeobecného vzorca V, kde je skupina R^1 definovaná vo všeobecnom vzorci I a L je hydroxylová skupina, sa vhodne pripraví reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VI:



(VI)

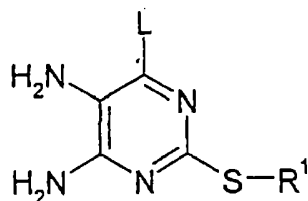
so zlúčeninou vzorca R^1X , kde je skupina R^1 definovaná skôr a X je odstupujúca skupina, ako je bromid, v prítomnosti zásady, ako je hydroxid sodný. Reakciu je možné uskutočniť vo vodnom NMP pri teplote miestnosti.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VI sú komerčne dostupné.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IIB, kde je skupina R^1 definovaná pri všeobecnom vzorci I a L je odstupujúca skupina, ako je bróm, je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IIB, kde je skupina R^1 definovaná skôr a L je skupina NH_2 , s diazotizačným činidlom, ako je izoamylnitrit, v prítomnosti halogenačného činidla, ako je bromoform. Reakciu je možné uskutočniť v rozpúšťadle, ako je dimetylsulfoxid, pri teplote od $0^\circ C$ do $100^\circ C$.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IIB, kde je skupina R^1 definovaná pri všeobecnom vzorci I a L je NH_2 , je možné pripraviť buď:

i) reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VII:



(VII)

kde sú skupiny R^1 a L definované skôr, s etylglyoxylátom v prítomnosti zásady, ako je metoxid sodný v rozpúšťadle, ako je metanol, pri teplote miestnosti, alebo

ii) reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VIII:



kde sú skupiny R^1 a L definované skôr, s trietylfosfonoacetátom v prítomnosti zásady, ako je butyllítium. Reakciu je možné uskutočniť v rozpúšťadle, ako je dimetylformamid, pri teplote 0°C a 100°C .

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde je skupina R^1 definovaná pri všeobecnom vzorci I a L je skupina NH_2 , je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VIII, kde je skupina R^1 a L definovaná skôr, s redukčným činidlom, ako je hydrosulfit sodný. Reakciu je možné uskutočniť za varu v rozpúšťadle, ako je voda.



Zlúčeniny všeobecného vzorca VIII, kde je skupina R^1 definovaná pri všeobecnom vzorci I a L je skupina NH_2 , je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IX, kde je skupina R^1 a L definovaná skôr, s nitrózajúcim činidlom, ako je dusitan sodný. Reakciu je možné uskutočniť v rozpúšťadle, ako je vodná octová kyselina, pri teplote 0°C a 100°C .



Zlúčeniny všeobecného vzorca IX, kde je skupina R^1 definova-

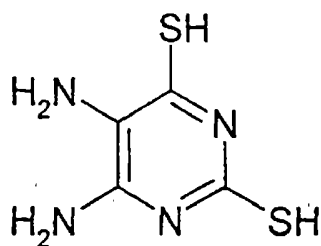
ná pri všeobecnom vzorci I a skupina L je skupina NH_2 , je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca X so zlúčeninou vzorca R^1X , kde je skupina R^1 definovaná skôr a X je odstupujúca skupina, ako je bromid, v prítomnosti zásady, ako je terc-butoxid draselný. Reakciu je možné uskutočniť pri teplote miestnosti v rozpúšťadle, ako je dimetylsulfoxid.



Zlúčeniny všeobecného vzorca IIC, kde sú skupiny R^1 , R^2 a R^3 definované pri všeobecnom vzorci I, je možné pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca I, kde sú skupiny R^1 , R^2 a R^3 definované pri všeobecnom vzorci I, reakciou s peroxykyselinou, ako je peroxyoctová kyselina. Reakciu je možné uskutočniť v rozpúšťadle, ako je octová kyselina, pri teplote 0°C až 100°C .

Zlúčeniny všeobecného vzorca IID, kde je skupina R^1 definovaná pri všeobecnom vzorci I a L je alkoxy skupina, je možné pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca IID, kde je skupina R^1 definovaná vo všeobecnom vzorci I a L je tioalkylová skupina, reakciou s vhodným alkoholom v prítomnosti zásady. Medzi vhodné alkoholy patrí izopropanol a zásadou môže byť sodík a reakciu je možné uskutočniť pri teplote 0°C a 150°C .

Zlúčeniny všeobecného vzorca IIID, kde je skupina R^1 definovaná pri všeobecnom vzorci I a L je tioalkylová skupina, je možné pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca XI postupne reakciou s alkylhalogenidom R^1X a potom s etylglyoxalátom v prítomnosti zásady. Reakciu je možné uskutočňovať v rozpúšťadle, ako je metanol, pri teplote 0°C až 150°C s použitím sodíka ako zásady.



(XI)

Zlúčeniny všeobecného vzorca X a XI sú komerčne dostupné.

Odborníkom v tejto oblasti je zrejmé, že spôsob podľa predloženého vynálezu vyžaduje u niektorých funkčných skupín, ako je hydroxylová skupina alebo aminoskupina, východiskových látok alebo medziproduktov chránenie ochrannými skupinami. Preto príprava zlúčenín všeobecného vzorca I môže zahŕňať v príslušnom štádiu odstránenie jednej alebo niekoľkých ochranných skupín. Chránenie a odstraňovanie funkčných skupín je podrobne opísané v publikácii "Protective Groups in Organic Chemistry", J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) a "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. vydanie, T. W. Green & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Nové medziprodukty tvoria ďalší predmet vynálezu. Novými zlúčeninami sú najmä zlúčeniny všeobecného vzorca IIA a IIB a tvoria ďalší predmet vynálezu.

Zlúčeniny uvedeného všeobecného vzorca I je možné previesť na farmaceuticky upotrebitelnú soľ alebo jej solvát, najmä zásaditú adičnú soľ, ako je soľ sodíka, draslíka, vápnika, hliníka, lítia, horčíka, zinku, benzatínu, chlórprokaínu, cholínu, dietanolamínu, etanolamínu, etyldiamínu, meglumínu, trometamínu alebo prokaínu alebo kyslú adičnú soľ, ako je hydrochlorid, hydrobromid, fosfát, acetát, fumarát, maleát, vínan, citrát, šťavelan, metánsulfonát alebo *p*-toluénsulfonát.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú aktívne ako liečivá, najmä ako modulátory aktivity chemokínových receptorov (najmä CXCR2), a je možné ich použiť pri liečení (terapeutickom alebo profylak-

tickom) chorobných stavov/ochorení ľudí a zvierat, ktoré sú spôsobené nadbytočnou alebo neregulovanou produkciou chemokínov. Príklady týchto stavov/ochorení sú:

(1) dýchacie ťažkosti; obštruktívne ochorenie dýchacích ciest vrátane chronického obštruktívneho ochorenia pľúc (COPD); astma, ako je bronchiálna, alergická, pravá, vedľajšia a prachová astma, najmä chronická alebo trvalá astma (napr. neskorá astma a hyper-reaktívne dýchacie cesty); bronchitída; akútna, alergická, atrofická rinitída a chronická rinitída vrátane *rhinitis caseosa*, hypertrofická rinitída, *rhinitis purulenta*, *rhinitis sicca* a *rhinitis medicamentosa*; membránová rinitída vrátane záškrtovej, fibrinózne a pseudomembránovej rinotídy a skrofulózne rinotídy; sezónna rinotída vrátane *rhinitis nervosa* (senná nádcha) a vazomotorické rinotídy; sarkoidóza, farmárske pľúca a súvisiace ochorenia, fibroidné pľúca a idiopatická intersticiálna pneumónia;

(2) ochorenia kostí a kostných spojení; reumatoidná artritída, seronegatívna spondyloartropatia (vrátane ankylózne spondylitídy, psoriatické artritídy a Reiterova choroba), Behcetova choroba, Sjogrenov syndróm a systemická skleróza;

(3) ochorenia kože; psoriáza, atopická dermatitída, kontaktná dermatitída a ďalšie ekzémové dermatitídy, seborrhetická dermatitída, Lichen planus, pemfigus, pluzgierový pemfigus, *Epidermolysis bulosa*, žihľavka, angioderma, vaskulitídy, erythema, kožné eosinofílie, uveitída, *Alopecia areata* a jarná konjunktivitída;

(4) ochorenia tráviaceho traktu; brušné ochorenia, proktitída, eosinofilická gastroenteritída, mastocytóza, Crohnova choroba, vredová kolitída, alergie na jedlo s účinkami vzdialenými od čriev napríklad migréna, rhinitída a ekzém;

(5) neurologické ochorenia; neurodegeneratívne ochorenia a demencie, napr. Alzheimerova choroba, amyotrofická laterálna skleróza a ďalšie ochorenia motorických neurónov, Creutzfeldt-Jacobova choroba a ďalšie priónové choroby, HIV encefalopatie (demencia pri AIDS), Huntingtonova choroba, frontotemporálna demencia, Lewyho demencia a vaskulárna demencia; polyneuropatia napríklad Guillain-Barré syndróm, chronická zápalová demyelináčna polyradikuloneuropatia, multifokálna motorická neuropatia, plexopatia; demyelinácia CNS napríklad roztrúsená skleróza, akútna roztrúsená/krvácavá encefalomyelitída a subakútna sklerotická panencefalitída; neurosvalové ochorenia napríklad myasténia gravis a Lambert-Eatonov syndróm; ochorenia chrbtice napríklad tropická spastická paraparéza a syndróm stuhnutosť; paraneoplastické syndrómy napríklad degenerácia malého mozgu a encefalomyelitída; úrazy CNS; migrény a mŕtvice;

(6) ďalšie tkanivové a systemické ochorenia; ateroskleróza, získaný syndróm straty imunity (AIDS), *lupus erythematosus*, systemický *lupus erythematosus*, Hashimotova thyroiditída, diabetes typu I, nefrotický syndróm, *eosinofília fascitis*, hyper IgE syndróm, lepromatózna lepra a idiopatická trombocytopénia pupura; pooperačné zrasty a sepsy.

(7) odmietnutie po transplantácii; akútna a chronická reakcia napríklad po transplantácii obličiek, srdca, pečene, pľúc, kostnej drene, kože a rohovky; chronické ochorenie súvisiace s reakciou štepú proti hostiteľovi;

(8) rakoviny; najmä „non-small cell rakovina pľúc (NSCLC), malígný melanóm, rakovina prostaty a skvamózny sarkóm a metastázovaný tumor;

(9) ochorenia spojené s angiogenezou so zvýšenou hladinou CXCR2 chemokínu (napríklad NSCLC, diabetická retinopatia);

(10) cystická fibróza, reperfúzne zranenia srdca, mozgu, periférnych údov a ďalších orgánov;

(11) popáleniny a chronické kožné vredy;

(12) reprodukčné poruchy (napríklad poruchy ovulácie, menštruácie a uhniesdenia oplodneného vajíčka, predčasné pôrodné bolesti, endometrióza).

Predložený vynález tak poskytuje zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo ich solváty uvedené skôr na použitie pri liečení.

Výhodne sa zlúčeniny podľa predloženého vynálezu použijú na liečenie ochorení, kde chemokínový receptor patrí do podskupiny chemokínových receptorov CXC, vhodnejšie tam, kde je cieľom chemokínový receptor CXCR2.

Konkrétne stavy, ktoré je možné liečiť zlúčeninami podľa predloženého vynálezu sú psoriáza, ochorenia spojené s angiogenezou so zvýšenou hladinou chemokínu CXCR2 a COPD. Výhodné je použitie zlúčenín podľa predloženého vynálezu na liečenie psoriázy.

Ďalším predmetom predloženého vynálezu je použitie niektorých zlúčenín všeobecného vzorca I ako antagonistov receptorov CX3CR1. U týchto zlúčenín sa očakáva, že budú vhodné najmä pri liečení ochorení centrálného a periférneho nervového systému a ďalších stavov charakterizovaných aktiváciou mikroglií a/alebo infiltráciou leukocytov (napríklad mŕtvice/ischémie a úrazy hlavy).

Ďalším predmetom predloženého vynálezu je použitie zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľných solí alebo ich solvátov definovaných skôr pri výrobe liečiv na použitie na liečenie.

Ďalším predmetom predloženého vynálezu je použitie zlúčenín

všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľných solí alebo ich solvátov definovaných skôr pri výrobe liečiv na liečenie ľudských ochorení alebo stavov, kde je vhodná modulácia aktivity chemokínových receptorov.

V kontexte predloženého vynálezu termín "liečenie" zahŕňa tiež, ak nie je uvedené inak, "profylaxiu". Podľa toho je treba tiež chápať termíny "terapeutický" a "terapeuticky".

Vynález ďalej poskytuje spôsob liečenia chemokínom ovplyvnených ochorení, kde sa chemokín viaže na chemokínový (najmä CXCR2) receptor, ktorý zahŕňa podávanie pacientom terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu, ako je tu uvedené skôr.

Vynález tiež poskytuje spôsob liečenia zápalových ochorení, najmä psoriázy, u pacientov, ktorí ňou trpia alebo sú ňou ohrození, ktorý zahŕňa podávanie pacientom terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej solvátu, ako je tu uvedené skôr.

Pri skôr uvedenom terapeutickom použití sa dávkovanie samozrejme líši podľa použitej zlúčeniny, spôsobu podávania, požadovaného liečenia a indikovanej choroby.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli a ich solváty je možné použiť samostatne alebo je ich možné podávať vo forme farmaceutického prostriedku, kde je zlúčenina/sol/solvát všeobecného vzorca I (aktívna zložka) v kombinácii s farmaceuticky prijateľnou prísadou, riedidlom alebo nosičom. Podľa spôsobu podávania obsahuje farmaceutický prostriedok 0,05 až 99% hmotnostných, výhodnejšie 0,05 až 80% hmotnostných, ešte výhodnejšie 0,10 až 70% hmotnostných a najvýhodnejšie 0,10 až 50% hmotnostných aktívnej zložky; všetky uvedené podiely sú z celkovej hmotnosti prostriedku.

Predložený vynález tiež poskytuje farmaceutický prostriedok, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo jej solvát opísaný skôr v kombinácii s farmaceuticky prijateľnou prísadou, riedidlom alebo nosičom.

Vynález ďalej poskytuje spôsob prípravy farmaceutického prostriedku podľa predloženého vynálezu, ktorý zahŕňa zmiešanie zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej solvátu definovaného skôr s farmaceuticky prijateľnou prísadou, riedidlom alebo nosičom.

Farmaceutické prostriedky je možné podávať topicky (napríklad do pľúc a/alebo dýchacích ciest alebo na kožu) vo forme roztoku, suspenzie, heptafluóralkánového aerosólu a suchého prášku; alebo systemicky napr. perorálne vo forme tabliet, kapsúl, sirupov, práškov alebo granúl, alebo parenterálne vo forme roztokov alebo suspenzií, alebo podkožne, alebo rektálne vo forme čapíkov alebo transdermálne. Výhodné je podávanie zlúčenín podľa predloženého vynálezu perorálne.

Vynález je ďalej ilustrovaný s odkazom na nasledujúce príklady. V príkladoch sú uvedené spektrá nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR) namerané na spektrometri Varian Unity Inova 300 alebo 400 MHz a hmotnostné spektrá (MS) namerané na spektrometri Finnigan Mat SSQ7000 alebo na spektrometri Mikromass Platform. V prípade potreby sa reakcia uskutočňuje v inertnej atmosfére dusíka alebo argónu. Chromatografia sa všeobecne uskutočňuje na silikagéli Matrex Silica 60 (35-70 μm) alebo Protabo 60 (35-70 μm) vhodnom pre tlakovú chromatografiu. Vysokotlaková kvapalinová chromatografia sa uskutočňuje na prístrojoch Waters Micromass LCZ s riadiacou jednotkou čerpadla Waters 600, detektorom Waters 2487 a zberačom frakcií Gilson FC024 alebo Waters Delta Prep 4000. Skratka m.p. označuje teplotu topenia a skratka DMSO označuje dimetylsulfoxid.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

4-[[(1R)-2-Hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[(fenylmetyl)tio]-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]tiazin-7(8H)-ón

(a) Pyrimidinylester 6-amino-1,4-dihydro-2-[(fenylmetyl)tio]-4-oxo-5-tiokyanovej kyseliny

Zmes 10,5 g 6-amino-2-[(fenylmetyl)tio]-4(1H)-pyrimidinónu (pripraví sa podľa WO 9635678) a 25 g tiokyanátu draselného sa zahrieva v 200 ml N,N-dimetylformamidu na 65°C. Potom sa pridá 6,3 ml pyridínu a roztok sa ochladí na 5°C. Potom sa pomaly pridá 2,2 ml brómu a reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri 5 až 10°C. Reakčná zmes sa potom naleje do ľadovej vody, 1 hodinu sa mieša a pevná látka sa oddelí filtráciou. Po premytí vodou a éterom sa sa trituráciou horúcim metanolom získa sa čistá vzorka.

MS (APCI) 291 (M+H, 100%).

(b) Etylester [[6-amino-1,4-dihydro-4-oxo-2-[(fenylmetyl)tio]-5-pyrimidinyl]tio]octovej kyseliny

Do suspenzie 1,5 g produktu z kroku a) v 100 ml suchého etanolu sa pridá 0,570 g natriumborohydridu a výsledný roztok sa mieša 15 minút. Do tohto roztoku sa pridá 0,570 ml etylbromacetátu. Zmes sa neutralizuje koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou, odparí do sucha a chromatograficky sa čistí na silikagéli za elúcie zmesou etylacetát:dichlórmetán 1:1, pričom sa získa 1,1 g zlúčeniny uvedenej v nadpise odseku vo forme bezfarebnej pevnej látky.

Hmotnostné spektrum (APCI) 352 (M+H, 100%).

(c) 2-[(Fenylmetyl)tio]-1H-pyrimido[5,4-b][1,4]tiazín-4,7-(6H,

8R)-dión

K roztoku 0,30 g produktu získaného v kroku b) v 60 ml suchého toluénu sa pridá 50 mg *p*-toluénsulfónovej kyseliny a roztok sa zahrieva do varu pod spätným chladičom 11 hodín. Vznikajúca pevná látka sa odfiltruje, premyje sa éterom a suší sa, pričom sa získa 0,290 g zlúčeniny uvedenej v názve odseku vo forme bezfarebnej, pevnej látky.

Hmotnostné spektrum (APCI) 306 (M+H, 100%).

(d) 4-Chlór-2-[(fenylmetyl)tio]-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]tiazin-7(8*H*)-ón

Suspenzia 1,5 g produktu z kroku c), 10 ml oxychloridu fosforečného a 1 ml *N,N*-dimetylanilínu sa 2 hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom. Zmes sa vytemperuje na teplotu miestnosti a opatrne sa naleje do nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 15 minút sa mieša. Surový produkt sa extrahuje do etylacetátu a chromatograficky sa čistí na silikagéli za elúcie dichlórmetánom a získa sa 0,25 g zlúčeniny uvedenej v nadpise odseku.

Hmotnostné spektrum (APCI) 324 (M+H⁺, 100%).

(e) 4-[[[(1*R*)-2-Hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[(fenylmetyl)tio]-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]tiazin-7(8,8)-ón

Do roztoku 0,250 g produktu kroku e) v 5 ml NMP sa pridá 0,116 g (*R*)-2-amino-1-propanolu a reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva na 110°C. Zmes sa odparí do sucha a zvyšok sa čistí pomocou HPLC (kolóna Symmetry C18, eluent 0,1% vodný octan amónny:acetonitril 75:25, izokratická elúcia) a získa sa 0,13 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Hmotnostné spektrum: APCF 363 (M+H)

¹H NMR: δ (DMSO) 10,84 (1H, s), 7,47-7,19 (5H, m), 6,26 (1H, d),

4,78 (1H, t), 4,36-4,19 (3H, m), 3,55-3,32 (4H, m), 1,12 (3H, d).

Príklad 2

2-[[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl]amino]-7(8H)-pteridinón

a) 2-[[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-4,6-pyrimidíndiamín

V 100 ml dimetylsulfoxidu sa pri teplote miestnosti v atmosfére dusíka rozpustí 7,3 g 4,6-diamino-2-pyrimidíntiolu a pridá sa 48,3 ml 1M roztoku terc-butoxidu draselného v tetrahydrofuráne a potom 10,0 g 2,3-difluórbenzylbromidu. Zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom sa extrahuje medzi etylacetát a chlorid amónny. Organická fáza sa 3x premyje chloridom amónnym a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a odparí, pričom sa získa 12,2 g produktu uvedeného v názve odseku vo forme pevnej bielej látky.

Hmotnostné spektrum: ADCI (+ve) 269 (M+1).

b) 2-[[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-5-nitrózo-4,6-pyrimidíndiamín

Roztok 2,5 g produktu kroku (a) v 150 ml octovej kyseliny sa ochladí na 5°C. Potom sa po kvapkách pridá roztok 625 mg dusičnanu sodného v 50 ml vody, čo spôsobí tmavo modré sfarbenie. Reakčná zmes sa 30 minút mieša pri teplote miestnosti, v priebehu ktorých vznikne ružová zrazenina. Tá sa potom oddelí filtráciou a premyje vodou a vysuší pri 50°C, pričom sa získa 4,14 g produktu uvedeného v nadpise odseku vo forme modrej pevnej látky.

Hmotnostné spektrum: ADCI (+ve) 298 (M+1).

¹H NMR: δ (DMSO) 4,44 (s, 2H), 7,13-7,54 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

c) 2-[[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-4,5,6-pyrimidíntriamín

Do suspenzie 2 g produktu kroku (b) v 40 ml vriacej vody sa po častiach pridá 5,4 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Suspenzia sa ochladí a potom sa pomaly pridá 50% kyselina sírová a zmes sa potom ochladí na 0°C . Pevná látka sa oddelí filtráciou a premyje chladnou vodou a potom sa vysuší nad P_2O_5 pri 50°C , pričom sa získa produkt uvedený v nadpise odseku vo forme žltej pevnej látky.

Hmotnostné spektrum: ADCI (+ve) 284 (M+1).

^1H NMR: δ (DMSO) 4,33 (s, 2H), 6,42 (šs, 3H), 7,10-7,48 (m, 3H).

d) 4-Amino-2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-7(8R)-pteridinón

Zmes 100 mg produktu kroku (c) a roztoku 0,05 g sodíka v 5 ml metanolu sa 15 minút mieša pri teplote miestnosti a potom sa pridá 134 μl etylglyoxalátu a zmes sa 12 hodín mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 5 ml vody a potom pomaly koncentrovaná kyselina chlorovodíková do pH 5. Vzniknutá zrazenina sa potom oddelí filtráciou a vysuší na P_2O_5 pri 50°C a získa sa 44,5 mg svetlo žltej pevnej látky.

Hmotnostné spektrum: ADCI (+ve) 322 (M+1).

^1H NMR: δ (DMSO) 4,18 (s, 2H), 7,11-7,58 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 12,69 (šs, 1H).

e) 4-Bróm-2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón

Do suspenzie 6,0 g produktu kroku (d) v 90 ml dimetylsulfoxidu sa pridá 60 ml bromoformu a zmes sa zahrieva na 100°C . Potom sa pridá 25 ml izopentylnitritu a zmes sa 5 minút mieša a potom sa rýchlo ochladí v ľadovom kúpeli a potom sa odparí, pričom sa získa olej. Toto sa opakuje 3x. Potom sa pridá 200 ml acetonitrilu a vzniknutá pevná látka sa oddelí filtráciou. Filtrát sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie dichlórmetánom a potom zmesou 5% etylacetátu v di-

chlórmetáne a získa sa žltá pevná látka, ktorá sa suspenduje v éteri a potom sa oddelí filtráciou, premyje éterom a vysuší, pričom sa získa 8,74 g zlúčeniny uvedenej v nadpise odseku vo forme bezfarebnej pevnej látky.

Hmotnostné spektrum: APCI (-ve) 382/4 (M-H), 382 (100%)

¹H NMR: δ (DMSO) 4,47 (s, 2H), 7,13-7,55 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 13,33 (šs, 1H).

f) 2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl]amino]-7(8H)-pteridinón

Do roztoku 8,7 g produktu kroku (e) v 40 ml N-metylpyrolidínónu sa pridá 7,9 ml Hunigsovej zásady a potom 2,7 ml D-alanínu. Zmes sa 15 minút mieša pri 100°C, ochladený roztok sa naleje do 1 l vody a okyslí zriedenou chlorovodíkovou kyselinou. Pevná látka sa oddelí filtráciou, premyje sa vodou a vysuší vzduchom. Kryštalizácia z acetonitrilu poskytne 7,4 g zlúčeniny uvedenej v názve vo forme svetlo žltej pevnej látky s teplotou topenia 215 až 217°C.

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 380 (M+H, 100%)

¹H NMR: δ (DMSO) 1,14 (d, 3H), 3,48 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,45 (dd, 2H), 4,82 (t, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 12,70 (s, 1H).

Alternatívne je možné produkt príkladu 2 pripraviť nasledujúcim spôsobom:

g) 2,4-bis[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón

3,96 g Sodíka sa rozpustí v 150 ml metanolu a pridá sa 15 g 5,6-diamino-2,4-pyrimidínditiolu a potom pomaly 30,9 g 2,3-difluórbenzylbromidu a reakčná zmes sa 10 minút mieša pri teplote miestnosti v atmosfére dusíka. Potom sa pridá 15 ml etylglyoxalátu a potom ďalších 2,5 g sodíka a reakčná zmes sa mieša ďal-

ších 20 minút. Reakčná zmes sa potom rozloží 10 ml octovej kyseliny a naleje sa za miešania do 600 ml vody. Výsledná zrazenina sa filtruje cez kremelinu a premyje sa vodou. Filtrát sa odloží a pevná látka sa z kremeliny vymyje acetónom. Roztok sa potom odparí do sucha a chromatograficky sa čistí na silikagéli za elúcie zmesou 10% etylacetátu v dichlórmetáne a získa sa 8 g zlúčeniny uvedenej v nadpise odseku vo forme krémovo sfarbenej pevnej látky.

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 465 (M+1).

h) 2-[[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl]amino]-7(8H)-pteridinón

2,3 g Produktu z príkladu 2 kroku (g) a 5 g D-alaninolu sa 5 minút ožaruje mikrovlnami pri 150°C. Výsledný roztok sa roztrepe medzi etylacetát a vodný chlorid amónny a organická vrstva sa premyje chloridom amónnym (2 x 50 ml). Organická vrstva sa odparí do sucha a dvakrát sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie najskôr zmesou 20:1 dichlórmetán:metanol a potom 1:1 dichlórmetán:etylacetát, pričom sa získa 220 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 380 (M+1).

Príklad 3

2-[[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)-etyl]amino]-7(8H)-pteridinón

a) 4-amino-2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón

Roztok 15,0 g trietylfosfonoacetátu v 60 ml tetrahydrofuránu sa ochladí v ľadovom kúpeli a pridá sa 25,6 ml 2,5M roztoku butyllítia v hexáne tak, aby vnútorná teplota nepresiahla 30°C. Do tejto zmesi sa potom pridá roztok 10,0 g produktu príkladu 2

kroku (b) v 60 ml N,N-dimetylformamidu. Reakčná zmes sa 1 hodinu zahrieva do varu, potom sa ochladí na teplotu miestnosti a rozloží sa 6 ml octovej kyseliny. Vzniknutá zrazenina sa oddelí filtráciou, premyje sa vodou, etanolom a dietyléterom a vysuší nad P_2O_5 pri $50^\circ C$, pričom sa získa 9,3 g produktu uvedeného v nadpise odseku vo forme svetlo zelenej pevnej látky.

Hmotnostné spektrum: ADCI (+ve) 322 (M+1).

^1H NMR: δ (DMSO) 4,18 (s, 2H), 7,11-7,58 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 12,69 (šs, 1H).

b) 4-Bróm-2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón

Suspenzia 0,5 g produktu kroku (a) v 10 ml dimetylsulfoxidu a 10 ml bromoformu sa zahrieva na $125^\circ C$. Potom sa pridajú 2 ml izoamylnitritu a zmes sa 5 minút mieša pri $125^\circ C$. Potom sa ochladí v ľadovom kúpeli, rozpúšťadlo sa odstráni odparením vo vysokom vákuu a zvyšok sa suspenduje v 100 ml dichlórmetánu. Suspenzia sa premyje 50 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a potom sa filtruje cez kremelinu. Filtrát sa odparí a čistí sa kolónovou chromatografiou za elúcie zmesou 10% etylacetátu v dichlórmetáne, pričom sa získa 0,22 g zlúčeniny uvedenej v nadpise odseku vo forme pevnej bielej látky.

Hmotnostné spektrum: ADCI (+ve) 386 (M+1).

^1H NMR: δ (DMSO) 4,47 (s, 2H), 7,13-7,55 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 13,33 (šs, 1H).

c) 2-[[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-7(8H)-pteridinón

57 mg Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví z 80 mg produktu kroku (b) a 29 mg 2-amino-1,3-propándiolu postupom uvedeným v príkladu 2, kroku (f).

Hmotnostné spektrum: ADCI (+ve) 396 (M+1).

^1H NMR: δ (DMSO) 12,73 (1H, šs), 7,85 (1H, s), 7,50 (2H, m), 7,33 (1H, m), 7,15 (1H, m) 4,80 (2H, t), 4,45 (2H, s), 4,23 (1H, m), 3,55 (4H, m).

Príklad 4

2-[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-4-[(2-hydroxyetyl)amino]-7(8H)-pteridinón

52 mg Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví zo 150 mg produktu príkladu 3, kroku (b) a 35 μl etanolamínu postupom uvedeným v príklade 2, kroku (f).

Hmotnostné spektrum: ADCI (+ve) 366 (M+1).

^1H NMR: δ (DMSO) 12,71 (1H, šs), 8,09 (1H, št), 7,84 (1H, s), 7,47 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,16 (1H, m), 4,78 (1H, t), 4,45 (2H, s), 3,53 (4H, m).

Príklad 5

(2R)-2-[[2-[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-7,8-dihydro-7-oxo-4-pteridiny]amino]propánamid

160 mg Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví z 500 mg produktu príkladu 3, kroku (b) a 172 mg hydrochloridu D-alanínamidu postupom uvedeným v príklade 2, kroku (f).

Hmotnostné spektrum: ADCI (+ve) 393 (M+1).

^1H NMR: δ (DMSO) 12,77 (1H, šs), 7,88 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,55 (1H, šs), 7,47 (1H, t), 7,36 (1H, m), 7,19 (1H, šs), 7,16 (1H, m), 4,60 (1H, q), 4,46 (2H, q), 1,40 (3H, d).

Príklad 6

2-[[(3-Chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl]amino]-7(8H)-pteridinón

a) 4-Amino-2-[(fenylmetyl)tio]-7(8H)-pteridinón

16,5 g Zlúčeniny uvedenej v nadpise odseku sa pripraví postupom uvedeným v príklade 3, krok (a), s použitím 22,5 g 5-nitrozo-2-[(fenylmetyl)tio]-4,6-pyrimidíndiamínu.

Hmotnostné spektrum (ESI) 286 (M+H, 100%).

b) 4-Amino-2-[(fenylmetyl)sulfonyl]-7(8H)-pteridinón

Suspenzia 5,00 g produktu z príkladu 6, krok (a) v 500 ml octovej kyseliny a 50 ml 36 až 40% peroctovej kyseliny v kyseline octovej sa 1 hodinu mieša pri 50°C. Zmes sa potom rozloží 15 ml dimetylsulfidu a roztok sa naleje do 5000 ml ľadovej vody. Suspendovaná pevná látka sa oddelí filtráciou a vysuší vo vákuu, pričom sa získa 4,53 g zlúčeniny uvedenej v nadpise odseku vo forme žltého prášku.

Hmotnostné spektrum (ESI) 316 (M-H, 100%).

c) 3-Chlór-2-fluórbenzénmetántiol

Roztok 1,00 g 3-chlór-2-fluórbenzylbromidu a 0,35 g tiomočoviny v 10 ml etanolu sa 1 hodinu zahrieva do varu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa suspenduje v 10 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a zmes sa 3 hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom. Roztok sa potom okyslí koncentrovanou HCl a extrahuje sa do éteru. Zahustenie organickej fázy vo vákuu poskytne 0,71 g zlúčeniny uvedenej v nadpise odseku vo forme svetlo žltého oleja.

Hmotnostné spektrum (EI) 176/178 (M+), 143/145 (100%).

d) 4-Amino-2-[[3-chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón

Do suspenzie 1,1 g produktu z príkladu 6, krok (b) v 20 ml NMP sa pridá 0,63 g produktu z príkladu 6, krok (c) a 3,5 ml 1M

roztoku terc-butoxidu draselného v tetrahydrofuráne. Zmes sa 1 hodinu intenzívne mieša, potom sa naleje do 15 ml 1M HCl a zriedi sa vodou. Suspendovaná pevná látka sa odstráni filtráciou a vysuší vo vákuu, pričom sa získa 1,14 g zlúčeniny uvedenej v nadpise odseku vo forme svetlo žltého prášku.

Hmotnostné spektrum (ESI) 338 (M+H, 100%).

e) 4-Bróm-2-[[[(3-chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-7(8*H*)-pteridinón

0,318 g Zlúčeniny uvedenej v nadpise odseku sa pripraví postupom uvedeným v príklade 3, krok (b), s použitím 1,10 g produktu z príkladu 6, krok (d).

Hmotnostné spektrum (ESI) 399/401 (M-N, 100%).

f) 2-[[[(3-Chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1*R*)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7/8*H*)-pteridinón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 2, krok (f), s použitím 75 mg produktu z príkladu 6, krok (e). Reakčná zmes sa naleje do vody a okyslí sa koncentrovanou HCl. Suspendovaná pevná látka sa oddelí filtráciou, vysuší vzduchom, rekryštalizuje sa z acetonitrilu a získa sa 37 mg žltej pevnej látky. Teplota topenia 209 až 211°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 396 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,71 (1H, šs), 7,83 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,64 (1H, t), 7,48 (1H, t), 7,17 (1H, t), 4,82 (1H, t), 4,39-4,48 (2H, m), 4,28 (1H, m), 3,40-3,52 (2H, m), 1,13 (3H, d).

Príklad 7

2-[[[(3-Chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-4-[(2-hydroxyetyl)amino]-7(8*H*)-pteridinón

51 mg Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvede-

ným v príklade 6, krok (f), s použitím 75 mg produktu z príkladu 6, krok (e) a 25 μ l etanolamínu. Teplota topenia 195 až 196,5°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 382 (M+H, 100%).

^1H NMR: δ (DMSO) 12,71 (1H, šs), 8,08 (1H, šm), 7,84 (1H, s), 7,64 (1H, t), 7,49 (1H, t), 7,17 (1H, t), 4,79 (1H, šm), 4,44 (2H, s), 3,53 (4H, šm).

Príklad 8

2-[[[(3-Chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-7(8H)-pteridinón

51 mg Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 6, krok (f), s použitím 75 mg produktu z príkladu 6, krok (e) a 37 mg 2-amino-1,3-propándiolu. Teplota topenia 218,5 až 220,5°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 412 (M+H, 100%).

^1H NMR: δ (DMSO) 12,74 (1H, šs), 7,85 (1H, s), 7,67 (1H, t), 7,50 (2H, m), 7,16 (1H, t), 4,81 (2H, t), 4,44 (2H, s), 4,24 (1H, m), 3,51-3,62 (4H, m).

Príklad 9

1,1-Dimetyletylester [(2R)-2-[[2-[[[(3-chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-7,8-dihydro-7-oxo-4-pteridinylamino]propyl]karbámovej kyseliny

(a) 9H-Fluoren-9-ylmetyylester [(1R)-2-amino-1-metyl-2-oxoetyl]-karbámovej kyseliny

Do roztoku 3 g hydrochloridu D-alanínamidu v 50 ml 10% roztoku uhličitanu sodného a 50 ml dioxánu sa pridá 6,24 g FMOC chloridu v 40 ml dioxánu a zmes sa mieša cez noc. Zmes sa potom zriedi 500 ml vody a produkt sa oddelí filtráciou a vysuší vo

vákuu, pričom sa získa 9,0 g zlúčeniny uvedenej v nadpise odseku.

Hmotnostné spektrum (ESI) BP 311 (+H).

(b) 9*H*-Fluoren-9-ylmetylester [(1*R*)-2-amino-1-metylétyl]karbámovej kyseliny

Do roztoku 6,9 g produktu z príkladu 9, krok (a), v 100 ml tetrahydrofuránu sa pridá 4,4 ml komplexu boránmetylsulfidu a zmes sa 2 hodiny zahrieva do varu. Zmes sa potom opatrne rozloží pridaním 100 ml metanolu, odparí sa do sucha a zvyšok sa prevedie do 100 ml metanolu a okyslí sa na pH 1 až 2 koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou. Zmes sa 30 minút zahrieva do varu a potom sa odparí do sucha. Zvyšok sa prevrství éterom a získa sa pevná látka, ktorá sa oddelí filtráciou, rozpustí vo vode a voľná zásada sa vyzráža pridaním vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, pričom sa získa 3,1 g zlúčeniny uvedenej v nadpise odseku.

Hmotnostné spektrum (ESI) BP 297 (+H).

(c) 1,1-Dimetyletylester (2*R*)-[2-(9*H*-fluoren-9-ylmetoxykarbonylamino)]propylkarbámovej kyseliny

Do miešaného roztoku 3,0 g produktu z príkladu 9, krok (b), v 100 ml tetrahydrofuránu sa pridá 2,2 g *diterc*-butyldikarbonátu a zmes sa 30 minút mieša pri teplote miestnosti. Zmes sa potom odparí do sucha a surový produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie dichlórmetánom a získa sa 3,8 g zlúčeniny uvedenej v nadpise odseku.

¹H NMR: δ (CDCl₃) 7,76 (2H, M), 7,42 (2H, m), 7,39-7,26 (4H, s), 5,01 (1H, s), 4,85 (1H, s), 4,38 (2H, d), 4,19 (1H, t), 3,77 (1H, m), 3,18 (2H, m), 1,27 (9H, s).

(d) 1,1-Dimetyletylester [(2R)-2-aminopropyl]karbámovej kyseliny

Do roztoku 3,8 g produktu z príkladu 9, krok (c), v 100 ml tetrahydrofuránu sa pridá 5 ml piperidínu a zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti. Zmes sa odparí do sucha a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou 5% metanolu v dichlórmétáne a získa sa 1,7 g zlúčeniny uvedenej v nadpise odseku vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR: δ (CDCl_3) 4,95 (1H, s), 3,13 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,87 (1H, m), 1,38 (9H, s), 1,08 (3H, d).

(e) 1,1-Dimetyletylester [(2R)-2-[[2-[(3-chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-7,8-dihydro-7-oxo-4-pteridiny]amino]propyl]karbámovej kyseliny

83 g Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 6, krok (f) s použitím 75 mg produktu z príkladu 6, krok (e) a 72 mg produktu z príkladu 9, krok (d).

Hmotnostné spektrum (APCI) 495 ($\text{M}+\text{H}$, 100%).

^1H NMR: δ (DMSO) 7,95 (1H, šd), 7,83 (1H, s), 7,62 (1H, t), 7,48 (1H, t), 7,17 (1H, t), 6,94 (1H, št), 4,34-4,53 (3H, m), 3,04-3,17 (2H, m), 1,32 (9H, s), 1,11 (3H, d).

Príklad 10

Monohydrochlorid 4-[[[(1R)-2-amino-1-metyletyl]amino]-2-[(3-chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinónu

Dvojfázová zmes 76 mg produktu z príkladu 9 v 3 ml 1,4-dioxánu a 0,3 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej sa mieša 2 hodiny a potom sa zriedi 10 ml vody a lyofilizuje sa. Zvyšok sa rozpustí v 10 ml vody, premyje sa 5 ml etylacetátu a lyofilizuje sa, pričom sa získa 58 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme svetlo žltej pevnej látky.

Hmotnostné spektrum (APCI) 395 (M+H pôvodný amín, 100%).

^1H NMR: δ (D_2O) 7,86 (1H, s), 7,35 (1H, št), 7,18 (1H, št), 6,95 (1H, št), 4,62 (1H, m), 4,20-4,41 (2H, m), 3,14-3,29 (2H, m), 1,33 (3H, šd).

Príklad 11

2-[[[(3-Chlór-4-metoxyfenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-7(8H)-pteridinón

a) 4-Amino-2-[[[(3-chlór-4-metoxyfenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón

1,36 g Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 6, krok (d) s použitím 1,21 g produktu z príkladu 6, krok (b) a 0,72 g 3-chlór-4-metoxybenzénmetántiolu.

Hmotnostné spektrum (ESI) 350 (M+H, 100%).

b) 4-Bróm-2-[[[(3-chlór-4-metoxyfenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón

0,28 g Zlúčeniny uvedenej v názve odseku sa pripraví postupom uvedeným v príklade 3, krok (b) s použitím 1,25 g produktu z príkladu 11, krok (a).

Hmotnostné spektrum (ESI) 411/413 (M-H, 100%).

c) 2-[[[(3-Chlór-4-metoxyfenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-7(8H)-pteridinón

89 mg Zlúčeniny uvedenej v názve odseku sa pripraví postupom uvedeným v príklade 8 s použitím 0,100 g produktu z príkladu 11, krok (b), teplota topenia 209 až 211°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 424 (M+H, 100%).

^1H NMR: δ (DMSO) 12,73 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,54 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,06 (1H, d), 4,81 (2H, šs), 4,33 (2H, s), 4,20-4,28

(1H, m), 3,82 (3H, s), 3,51-3,63 (4H, m).

Príklad 12

Monotrifluóracetát 4-[(2-aminoetyl)amino]-2-[[3-chlór-4-metoxifenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinónu

15 mg Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 2, krok (f), s použitím 50 mg produktu z príkladu 11, krok (b) a 24 µl etyléndiamínu. Reakčná zmes sa zriedi 150 ml vody a lyofilizuje sa, pričom sa získa pevná látka, ktorá sa chromatograficky čistí pomocou HPLC na kolóne Symmetry C8, izokratická elúcia zmesou 0,1% vodnej trifluóroctovej kyseliny a acetonitrilu 75:25.

Hmotnostné spektrum (APCI) 393 (M+H pôvodný amín, 100%).

¹H NMR: δ (D₂O) 7,89 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,28 (1H, d), 6,92 (1H, d), 4,23 (2H, s), 3,84 (5H, m), 3,25 (2H, št).

Príklad 13

2-[[2-Fluór-4-metoxifenyl)metyl]tio]-4-[[1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón

a) 2-[[2,3-Difluórfenyl)metylsulfonyl-4-[[1R)-2-hydroxy-1-metyletylamino]-7(8H)-pteridinón

0,38 g 2-[[2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinónu sa 18 hodín mieša v 150 ml acetonitrilu a 150 ml vody s 3,79 g oxónu. Acetonitril sa odstráni vo vákuu a získa sa vodná suspenzia. Pevná látka sa oddeľí a vysuší vo vákuu a získa sa 0,30 g zlúčeniny uvedenej v názve odseku.

Hmotnostné spektrum (APCI) 412 (M+H) (100%).

b) 2-Fluór-4-metoxybenzénmetántiol

0,33 g Zlúčeniny uvedenej v názve odseku sa pripraví postupom uvedeným v príklade 6, krok (c), s použitím 0,56 g 1-(chlór-metyl)-2-fluór-4-metoxybenzénu.

Hmotnostné spektrum (EI) 172 (M+), 139 (100%).

c) 2-[[(2-Fluór-4-metoxyfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 6, krok (d) s použitím 0,20 g produktu z príkladu 13, krok (a), 0,10 g produktu z príkladu 13, krok (b) a 2 ml dime-tylsulfoxidu namiesto NMP. Reakčná zmes sa chromatograficky čis-tí pomocou HPLC na kolóne Symmetry C8, za elúcie gradientom 0,1% vodný octan amónny:acetonitril 80:20 až 20:80 a získa sa 63 mg pevnej bielej látky.

Hmotnostné spektrum (APCI) 392 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,69 (1H, šs), 7,83 (1H, s), 7,75 (1H, šd), 7,53 (1H, t), 6,83 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,83 (1H, št), 4,34 (3H, m), 3,75 (3H, s), 3,41-3,54 (2H, m), 1,16 (3H, d).

Príklad 14

2-[[(2-Fluór-3-metylfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl]amino]-7(8H)-pteridinón

a) 2-Fluór-3-metylbenzénmetántiol

0,36 g Zlúčeniny uvedenej v názve odseku sa pripraví postu-pom uvedeným v príklade 6, krok (c) s použitím 0,55 g 2-fluór-3-metylbenzylbromidu.

Hmotnostné spektrum (EI) 156 (M+), 123 (100%).

b) 2-[[(2-Fluór-3-metylfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón

56 mg Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,20 g produktu z príkladu 13, krok (a) a 94 mg produktu z príkladu 14, krok (a).

Hmotnostné spektrum (APCI) 376 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,69 (1H, šs), 7,83 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,43 (1H, t), 7,18 (1H, t), 7,02 (1H, t), 4,83 (1H, t), 4,28-4,43 (3H, m), 3,41-3,54 (2H, m), 2,23 (3H, s), 1,15 (3H, d).

Príklad 15

2-[[(3-Fluór-2-metoxymetyl)metil]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón

a) 1-(Chlórmetyl)-3-fluór-2-metoxymetylbenzén

Roztok 0,50 g 3-fluór-2-metoxymetylbenzénmetanolu (WO 20000419) a 0,47 g tionylchloridu v 30 ml dichlórmetánu sa 2 hodiny mieša a potom sa zahustí vo vákuu a získa sa zlúčenina uvedená v názve odseku, ktorá sa priamo použije v ďalšom kroku.

b) 3-Fluór-2-metoxymetylbenzénmetántiol

0,31 g Zlúčeniny uvedenej v názve odseku sa pripraví postupom uvedeným v príklade 6, krok (c) s použitím produktu z príkladu 15, krok (a).

Hmotnostné spektrum (EI) 172 (M+), 139 (100%).

c) 2-[[(3-Fluór-2-metoxymetyl)metil]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón

84 mg Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,20 g produktu z príkladu

du 13, krok (a) a 0,10 g produktu z príkladu 15, krok (b).

Hmotnostné spektrum (APCI) 392 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,69 (1H, šs), 7,83 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,18 (1H, m), 7,03 (1H, m), 4,83 (1H, št), 4,31-4,42 (3H, m), 3,91 (3H, s), 3,42-3,53 (2H, m), 1,16 (3H, d).

Príklad 16

2-[[4-(Difluórmetoxy)fenylmetyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl]amino]-7(8H)-pteridinón

a) 4-(Difluórmetoxy)benzénmetántiol

0,20 g Zlúčeniny uvedenej v názve odseku sa pripraví postupom uvedeným v príklade 6, krok (c) s použitím 0,53 g 4-(difluórmetoxy)benzylbromidu.

Hmotnostné spektrum (EI) 190 (M+), 107 (100%).

b) 2-[[[4-(Difluórmetoxy)fenyl]metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón

51 mg Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,20 g produktu z príkladu 13, krok (a) a 0,17 g produktu z príkladu 16, krok (a).

Hmotnostné spektrum (APCI) 410 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,67 (1H, šs), 7,82 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,53 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,10 (2H, d), 4,82 (1H, t), 4,28-4,41 (3H, m), 3,39-3,52 (2H, m), 1,15 (3H, d).

Príklad 17

4-[[[(1R)-2-Hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[[4-hydroxyfenyl]metyl]tio]-7(8H)-pteridinón

8 mg Zlúčeniny uvedenej v názve sa získa ako vedľajší produkt v príklade 16.

Hmotnostné spektrum (APCI) 360 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,60 (1H, šs), 9,35 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,24 (2H, d), 6,68 (2H, d), 4,83 (1H, t), 4,23-4,36 (3H, m), 3,44-3,55 (2H, m), 1,17 (3H, d).

Príklad 18

4-[[(1R)-2-Hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[[(3-metylfenyl)metyl]-tio]-7(8H)-pteridinón

75 mg Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,20 g produktu z príkladu 13, krok (a) a 75 mg 3-metylbenzénmetántiolu.

Hmotnostné spektrum (APCI) 358 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,66 (1H, šs), 7,82 (1H, s), 7,73 (1H, šd), 7,16-7,26 (3H, m), 7,05 (1H, šd), 4,82 (1H, št), 4,34 (3H, m), 3,40-3,54 (2H, m), 2,28 (3H, s), 1,17 (3H, šd).

Príklad 19

2-[(1,3-Benzodioxol-4-ylmetyl)tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón

a) 1,3-Benzodioxol-4-metántiol

0,29 g Zlúčeniny uvedenej v názve odseku sa pripraví postupom uvedeným v príklade 6, krok (c) s použitím 0,51 g 4-(bróm-metyl)-1,3-benzodioxolu.

Hmotnostné spektrum (EI) 168 (M⁺), 135 (100%).

b) 2-[(1,3-Benzodioxol-4-ylmetyl)tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-me-

tyletyl]amino]-7(8*H*)-pteridinón

57 mg Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,20 g produktu z príkladu 13, krok (a) a 0,10 g produktu z príkladu 19, krok (a).

Hmotnostné spektrum (APCI) 388 ($M+H$, 100%).

^1H NMR: δ (DMSO) 12,66 (1H, šs), 7,82 (1H, s), 7,75 (1H, šd), 6,99 (1H, d), 6,80 (2H, m), 6,04 (2H, s), 4,82 (1H, t), 4,33 (3H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 1,16 (3H, d).

Príklad 20

2-[[[(2,4-Difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1*R*)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8*H*)-pteridinón

a) 2,4-Difluórbenzénmetántiol

0,35 g Zlúčeniny uvedenej v názve odseku sa pripraví postupom uvedeným v príklade 6, krok (e) s použitím 0,55 g 2,4-difluórbenzylbromidu.

Hmotnostné spektrum (EI) 160 (M^+), 127 (100%).

b) 2-[[[(2,4-Difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1*R*)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8*H*)-pteridinón

77 mg Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,20 g produktu z príkladu 13, krok (a) a 87 mg produktu z príkladu 20, krok (a).

Hmotnostné spektrum (APCI) 380 ($M+H$, 100%).

^1H NMR: δ (DMSO) 12,70 (1H, šs), 7,83 (1H, s), 7,67-7,76 (2H, m), 7,24 (1H, št), 7,03 (1H, št), 4,82 (1H, šs), 4,30-4,37 (3H, m), 3,43-3,49 (2H, m), 1,15 (3H, šd).

Príklad 21

2-[[[(3-Chlórfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón

66 mg Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,20 g produktu z príkladu 13, krok (a) a 92 mg 3-chlórbenzénmetántiolu.

Hmotnostné spektrum (APCI) 378 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,70 (1H, šs), 7,82 (1H, s), 7,74 (1H, šd), 7,55 (1H, s), 7,45 (1H, šd), 7,34 (2H, m), 4,81 (1H, št), 4,31-4,43 (3H, m), 3,43-3,50 (2H, m), 1,15 (3H, šd).

Príklad 22

4-[[[(1R)-2-Hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[(5-izoxazolylmetyl)-tio]-7(8H)-pteridinón

0,038 g Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,10 g produktu z príkladu 13, krok (a) a 0,057 g 5-izoxazolylmetylmerkaptánu. Teplota topenia 191 až 194°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 335 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,71 (1H, šs), 8,47 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,80 (1H, d), 6,51 (1H, s), 4,81 (1H, t), 4,54 (2H, q), 4,26 (1H, m), 3,44 (2H, m), 1,13 (3H, d).

Príklad 23

4-[[[-2-Hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-2-[(5-izoxazolylmetyl)tio]-7(8H)-pteridinón

a) 2-[[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]sulfonyl]-4-[[2-hydroxy-1-hydroxymetyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón

2,25 g 2-[[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-hydroxymetyletyl]amino]-7(8H)-pteridinónu sa 18 hodín mieša v

750 ml acetonitrilu a 750 ml vody s 22,5 g oxónu. Acetonitril sa odstráni vo vákuu a získa sa vodná suspenzia. Zmes sa extrahuje do etylacetátu, spojené extrakty sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu, pričom sa získa 1,92 g zlúčeniny uvedenej v názve odseku.

Hmotnostné spektrum (APCI) 428 (M+H) (100%).

b) 4-[[2-Hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-2-[(5-izoxazolylmetyl)tio]-7(8H)-pteridinón

0,03 g Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,20 g produktu z príkladu 23, krok (a) a 0,1 g 5-izoxazolylmetylmerkaptánu. Teplota topenia 199 až 203°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 351 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 8,47 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,54 (1H, d), 6,55 (1H, s), 4,80 (2H, t), 4,56 (2H, s), 4,22 (1H, m), 3,55 (4H, m).

Príklad 24

4-[[[(1R)-2-Hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[(5-metyl-2-furanyl)metyl)tio]-7(8H)-pteridinón

0,058 g Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,20 g produktu z príkladu 13, krok (a) a 0,15 g (čistota 80%) 5-metyl-2-furanylmerkaptánu. Teplota topenia 197 až 199°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 348 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,65 (1H, šs), 7,82 (1H, s), 7,74 (1H, d), 6,27 (1H, d), 5,96 (1H, d), 4,83 (1H, t), 4,37 (2H, s), 4,32 (1H, m), 3,47 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,17 (3H, d).

Príklad 25

2-[[[(2-Fluórfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón

0,089 g Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,20 g produktu z príkladu 13, krok (a) a 0,083 g 2-fluórbenzylmerkaptánu. Teplota topenia 203 až 250°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 362 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,69 (1H, šs), 7,83 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,64 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,14 (1H, m), 4,82 (1H, t), 4,41 (2H, q), 4,31 (1H, m), 3,47 (2H, m), 1,15 (3H, d).

Príklad 26

4-[[[(1R)-2-Hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[[[(2-tienyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón

0,076 g Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,20 g produktu z príkladu 13, krok (a) a 0,050 g 2-tienylmetylmerkaptánu. Teplota topenia 209 až 212°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 350 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,66 (1H, šs), 7,83 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,12 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 4,82 (1H, t), 4,62 (2H, q), 4,36 (1H, m), 3,46 (2H, m), 1,17 (3H, d).

Príklad 27

2-[[[(2-Fluórfenyl)metyl]tio]-4-[-2-hydroxy-1-(hydroxymetyletyl)-amino]-7(8H)-pteridinón

0,088 g Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,21 g produktu z prí-

kladu 23, krok (a) a 0,83 g 2-fluórbenzylmerkaptánu. Teplota topenia 206 až 208°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 378 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,67 (1H, šs), 7,84 (1H, s), 7,66 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,32 (1H, m), 7,16 (2H, m), 4,80 (2H, t), 4,41 (2H, s), 4,25 (1H, m), 3,57 (4H, m).

Príklad 28

4-[[2-Hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-2-[(2-tienylmetyl)-tio]-7(8H)-pteridinón

0,075 g Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,21 g produktu z príkladu 23, krok (a) a 0,05 g 2-tienylmetylmerkaptánu. Teplota topenia 220 až 223°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 366 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,67 (1H, šs), 7,85 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,15 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 4,81 (2H, t), 4,64 (2H, s), 4,28 (1H, m), 3,59 (4H, m).

Príklad 29

2-[[[(2-Fluór-5-metylfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl]amino]-7(8H)-pteridinón

a) Acetát 2-fluór-5-metylbenzénmetántiolu

Do roztoku 3,57 g trifenyľfosfínu v 30 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri 0°C pridá 2,68 ml diizopropylazodikarboxylátu. Zmes sa 1 hodinu mieša a potom sa po kvapkách v priebehu 40 minút pridá roztok 0,96 ml 2-fluór-5-metylbenzénmetanolu v 10 ml suchého tetrahydrofuránu. Zmes sa 1 hodinu mieša a potom sa vytemperuje na teplotu miestnosti a mieša sa ďalšie 3 hodiny. Roz-

púšťadlo sa odparí a zvyšok sa suspenduje v éteri a zmes sa filtruje. Filtrát sa odparí a chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou 3% etylacetátu v izohexáne a získa sa 1,23 g zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oleja.

Plynová chromatografia/hmotnostné spektrum 100% (EI) 198 (M^+), 123 (100%).

b) Acetát 2-fluór-5-metylbenzylmetántiolu

1,2 g 2-Fluór-5-metylbenzénmetántiolu sa pri teplote miestnosti 30 minút mieša v 10 ml metanolu vopred nasýteného amoniakom. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa extrahuje medzi éter a vodu. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje éterom. Spojené éterové vrstvy sa premyjú vodou, vysušia a odparia, pričom sa získa 0,9 g oleja.

Plynová chromatografia/hmotnostné spektrum 97% (EI) 156 (M^+) 123 (100%).

c) 2-[[[(2-Fluór-5-metylfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón

0,093 g Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 13, krok (c) s použitím 0,20 g produktu z príkladu 13, krok (a) a produktu z príkladu 29, krok (b). Teplota topenia 202 až 204°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 376 ($M+H$, 100%).

^1H NMR: δ (DMSO) 12,68 (1H, šs), 7,82 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,07 (2H, m), 4,83 (1H, t), 4,33 (3H, m), 3,49 (2H, m), 2,25 (3H, s), 1,17 (3H, d).

Príklad 30

2-[[[(2-Fluór-3-(trifluórmetyl)fenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hyd-

roxy-1-metyletyl]amino]-7(8*H*)-pteridinón

a) 4-(1-Metyletoxy)-2-[[[3-(trifluórmetyl)fenyl]metyl]tio]-7(8*H*)-pteridinón

Do roztoku metoxidu sodného pripraveného z 0,62 g sodíka a 150 ml metanolu sa pridá 7,12 g 6-[[[2-fluór-3-(trifluórmetyl)fenyl]metyl]tio]-2-[[[3-(trifluórmetyl)fenyl]metyl]tio]-4,5-pyrimidíndiamínu. Potom sa pridá 6,5 ml 50% roztoku etylglyoxalátu v toluéne a zmes sa 30 minút zahrieva do varu. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozpustí v 2-propanole. Potom sa pridá 1,1 g sodíka a zmes sa 30 minút zahrieva do varu. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa prevedie do vody a okyslí sa zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Zmes sa extrahuje dichlórmetánom a extrakty sa premyjú vodou a potom vysušia bezvodým síranom horečnatým a odparia. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou 10% etylacetátu v dichlórmetáne a získa sa 2,64 g zlúčeniny uvedenej v názve odseku vo forme pevnej látky. Teplota topenia 205 až 206°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 415 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 13,03 (1H, s), 8,06 (1H, t), 7,97 (1H, s), 7,70 (1H, t), 7,38 (1H, t), 5,38 (1H, m), 4,53 (2H, s), 1,31 (6H, d).

b) 2-[[[2-Fluór-3-(trifluórmetyl)fenyl]metyl]tio]-4-[[[1*R*]-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8*H*)-pteridinón

0,3 g Produktu z príkladu 30, krok (a) a 0,6 ml D-alaninolu sa ožarujú ultrazvukom s 1 ml N-metylimidazolu, pričom vzniká suspenzia, ktorá sa potom 25 minút zahrieva mikrovlnami (300 W) na 160°C. Rozpúšťadlo sa odstráni destiláciou a zvyšok sa chromatograficky čistí HPLC na reverznej fáze a získa sa 0,52 g zlúčeniny uvedenej v názve. Teplota topenia 217 až 219°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 430 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 8,03 (1H, t), 7,83 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,68

(1H, t), 7,35 (1H, t), 4,82 (1H, t), 4,47 (2H, q), 4,26 (1H, m), 3,45 (2H, m), 1,12 (3H, d).

Príklad 31

2-[[[(2-Fluór-3-(trifluórmetyl)fenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-7(8H)-pteridinón

0,049 g Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 30, krok (b) s použitím 0,30 g produktu z príkladu 30, krok (a) a 0,66 g 2-aminopropán-1,3-diolu. Teplota topenia 244 až 245°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 446 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,76 (1H, s), 8,06 (1H, t), 7,95 (1H, s), 7,68 (1H, t), 7,52 (1H, d), 7,35 (1H, t), 4,81 (2H, t), 4,47 (2H, s), 4,23 (1H, m), 3,55 (4H, m).

Príklad 32

2-[[[(2-Fluór-3-(trifluórmetyl)fenyl)metyl]tio]-4-[(2-hydroxyetyl)amino]-7(8H)-pteridinón

0,072 g Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 30, krok (b) s použitím 0,30 g produktu z príkladu 30, krok (a) a 0,5 ml etanolamínu. Teplota topenia 221 až 222°C.

Hmotnostné spektrum (APCI) 416 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 12,73 (1H, s), 8,08 (1H, m), 7,03 (1H, t), 7,85 (1H, s), 7,68 (1H, t), 7,36 (1H, t), 4,78 (1H, t), 4,47 (2H, s), 3,52 (4H, m).

Príklad 33

4-[(2-Aminoetyl)amino]-2-[[[(2-fluór-3-(trifluórmetyl)fenyl)me-

tyl]tio]-7(8*H*)-pteridinón

0,054 g Zlúčeniny uvedenej v názve sa pripraví postupom uvedeným v príklade 30, krok (b) s použitím 0,30 g produktu z príkladu 30, krok (a) a 0,5 ml etyléndiamínu. Produkt sa čistí kryštalizáciou z metanolu.

Hmotnostné spektrum (APCI) 415 (M+H, 100%).

¹H NMR: δ (DMSO) 8,01 (1H, t), 7,91 (1H, šs), 7,67 (1H, m), 7,58 (1H, šs), 7,52 (1H, šs), 7,35 (1H, t), 7,17 (1H, šs), 4,45 (2H, s), 3,42 (2H, t), 3,15 (2H, šs), 2,75 (8H, m).

Príklad 34

2-[[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)-1-metyletyl]amino]-7(8*H*)-pteridinón

400 mg Produktu príkladu 2, krok (e), sa rozpustí v 15 ml N-metylpyrolidinónu a potom sa pridá 0,36 ml Hunigovej zásady a potom 0,273 g 2-amino-2-metyl-1,3-propándiolu. Zmes sa 17 hodín mieša pri 110°C. Výsledná zmes sa naleje do vody a nechá sa stáť cez noc, pričom vzniká zrazenina, ktorá sa potom oddelí filtráciou a potom sa čistí pomocou preparatívnej HPLC na reverznej fáze Symmetry C-8 za elúcie zmesou 10 až 95% acetonitrilu v 0,1% vodnom roztoku octanu amónneho pri prietoku 20 ml/min. počas 10 minút a získa sa 0,113 g zlúčeniny uvedenej v názve vo forme šedobielych ihličiek.

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 410 (M+H).

¹H NMR: δ (DMSO) 1,30 (3H, s), 3,54-3,58 (2H, m), 3,63-3,67 (2H, m), 4,45 (2H, s), 4,98-5,01 (2H, t), 7,13 (1H, s), 7,15-7,19 (1H, m), 7,31-7,36 (1H, m), 7,45-7,49 (1H, t), 7,84 (1H, s), 12,74 (1H, šs).

Príklad 35

2-[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl]amino]-6-metyl-7(8H)-pteridinón

a) 4-Amino-2-[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-6-metyl-7(8H)-pteridinón

Zlúčenina uvedená v názve odseku sa pripraví z 2 g produktu príkladu 2, krok (b) a 3,2 g trietylfosfonopropionátu postupom uvedeným v príklade 3, krok (a).

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 336 (M+1).

¹H NMR: δ (DMSO) 2,33 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,09-7,58 (m, 3H), 12,56 (šs, 1H).

b) 4-Bróm-2-[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-6-metyl-7(8H)-pteridinón

Zlúčenina uvedená v názve odseku sa pripraví z 1,5 g produktu príkladu 35, krok (a) a 30 ml bromoformu postupom uvedeným v príklade 3, krok (b).

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 400 (M+1).

¹H NMR: δ (DMSO) 2,39 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 7,11-7,55 (m, 3H), 13,21 (šs, 1H).

c) 2-[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl]amino]-6-metyl-7(8H)-pteridinón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 200 mg produktu príkladu 35, krok (b) a 120 µl D-alaninolu postupom uvedeným v príklade 2, krok (f).

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 394 (M+1).

¹H NMR: δ (DMSO) 1,12 (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 4,24-4,33 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,85 (šs, 1H), 7,10-7,49 (m, 3H), 12,58 (s, 1H).

Príklad 36

Etylester 2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-7,8-dihydro-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7-oxo-6-pteridínkarboxylovej kyseliny

a) Etylester 4-amino-2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-7,8-dihydro-7-oxo-6-pteridínkarboxylovej kyseliny

5 g Produktu z príkladu 2, krok (b), sa rozpustí v 100 ml dietylmalonátu a 10 hodín sa zahrieva za miešania na 120°C. Reakčná zmes sa nechá ochladiť a vzniknutá zrazenina sa oddelí filtráciou, premyje sa vodou a vysuší v sušiarni pri 50°C, pričom sa získa 3,2 g produktu vo forme žltej pevnej látky.

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 394 (M+1).

¹H NMR: δ (DMSO) 1,29-1,33 (t, 3H), 4,28-4,35 (q, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,11-7,59 (m, 3H), 7,88 (šs, 1H), 8,08 (šs, 1H), 13,05 (s, 1H).

b) Etylester 4-bróm-2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-7,8-dihydro-7-oxo-6-pteridínkarboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve odseku sa pripraví z 2 g produktu príkladu 36, krok (a) a 40 ml bromoformu postupom uvedeným v príklade 3, krok (b).

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 458 (M+1).

¹H NMR: δ (DMSO) 1,31 (t, 3H), 4,40 (q, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,13-7,55 (m, 3H), 13,05 (s, 1H).

c) Etylester 2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-7,8-dihydro-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7-oxo-6-pteridínkarboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 300 mg produktu prí-

kladu 36, krok (b) a 180 μ l D-alaninolu postupom uvedeným v príklade 2, krok (f).

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 451 (M+1).

^1H NMR: δ (DMSO) 1,12 (d, 3H), 1,29 (t, 3H), 3,41-3,53 (m, 2H), 4,22-4,32 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 4,83-4,86 (t, 1H), 7,07-7,47 (m, 3H).

Príklad 37

2-[[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl]amino]-6-(trifluórmetyl)-7(8H)-pteridinón

a) 4-Amino-2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-6-(trifluórmetyl)-7(8H)-pteridinón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 5 g produktu príkladu 2, krok (c) a 10 ml trifluórpyruvátu postupom uvedeným v príklade 2, krok (d).

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 390 (M+1).

^1H NMR: δ (DMSO) 4,32 (s, 2H), 7,10-7,70 (m, 3H), 7,92-8,23 (2 šs, 2H), 13,23 (šs, 1H).

b) 4-Bróm-2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-6-(trifluórmetyl)-7(8H)-pteridinón

Zlúčenina uvedená v názve odseku sa pripraví z 1,5 g produktu príkladu 37, krok (a) a 30 ml bromoformu postupom uvedeným v príklade 3, krok (b).

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 454 (M+1).

c) 2-[[[(2,3-Difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl]amino]-6-(trifluórmetyl)-7(8H)-pteridinón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví zo 150 mg produktu

príkladu 37, krok (b) a 100 μ l D-alaninolu postupom uvedeným v príklade 2, krok (f).

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 448 (M+1).

^1H NMR: δ (DMSO) 1,15 (d, 3H), 3,50 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,89 (t, 1H), 7,12-7,49 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 13,25 (šs, 1H).

Príklad 38

Sodná soľ 2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinónu

Produkt z príkladu 2, krok (f) sa suspenduje vo vode obsahujúcej 1 ekvivalent hydroxidu sodného a potom sa pridá malé množstvo tetrahydrofuránu a metanolu, čo podporuje rozpúšťanie. Výsledný roztok sa potom lyofilizuje a získa sa zlúčenina 255 až 260°C (rozklad).

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 380 (M+1).

^1H NMR: δ (DMSO) 7,42 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,31 (1H, m), 7,13 (1H, m), 6,89 (1H, d), 4,79 (1H, t), 4,40 (2H, s), 4,15 (1H, m), 3,45 (2H, m), 1,12 (3H, d).

Príklady 39 až 72

Zlúčeniny z príkladov 39 až 72 sa pripravujú zahrievaním $2,5 \cdot 10^{-6}$ mólu produktu z príkladu 2, krok (e) s 2 ekvivalentami príslušného amínu a 6 ekvivalentami N-etyldiizopropylamínu v 0,25 ml N-metylpyrolidinónu v utesnenej nádobe na 100°C počas 1 hodiny.

Príklad 39

2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-(etylamino)-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 350 (M+1).

Príklad 40

2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-(izopropylamino)-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 364 (M+1).

Príklad 41

(+/-)-4-(sek-Butylamino)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 378 (M+1).

Príklad 42

2-({2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-7-oxo-7,8-dihydro-4-pteridinyl}-amino)acetamid

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 379 (M+1).

Príklad 43

(+/-)-2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 380 (M+1).

Príklad 44

(S)-2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxy-1-metyletyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 380 (M+1).

Príklad 45

(+/-)-2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxy-1-metyletyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 380 (M+1).

Príklad 46

(R)-2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 380 (M+1).

Príklad 47

2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 380 (M+1).

Príklad 48

2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 380 (M+1).

Príklad 49

3-[(2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-7-oxo-7,8-dihydro-4-pteridinyl)-(metyl)amino]propánnitril

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 389 (M+1).

Príklad 50

(R)-2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[[1-(hydroxymetyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 394 (M+1).

Príklad 51

(S)-2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[[1-(hydroxymetyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 394 (M+1).

Príklad 52

2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[(4-hydroxybutyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 394 (M+1).

Príklad 53

(+/-)-2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[[1-(hydroxymetyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 394 (M+1).

Príklad 54

2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxy-1,1-dimetyletyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 394 (M+1).

Príklad 55

2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[etyl(2-hydroxyetyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 394 (M+1).

Príklad 56

(+/-)-4-[(3-Amino-2-hydroxypropyl)amino]-2-[(2,3-difluórbenzyl)-tio]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 395 (M+1).

Príklad 57

(+/-)-2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[(1,3-dimetylbutyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 406 (M+1).

Príklad 58

(1R,2R)-2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxycyklopentyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 406 (M+1).

Príklad 59

2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[(5-hydroxypentyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 408 (M+1).

Príklad 60

(+/-)-2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[[1-(hydroxymetyl)butyl]amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 408 (M+1).

Príklad 61

(+/-)-Metyl-2-((2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7-oxo-7,8-dihydro-4-pteridinyloxy)amino)propanoát

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 408 (M+1).

Príklad 62

2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 408 (M+1).

Príklad 63

(1R,2R)-2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 410 (M+1).

Príklad 64

4-[Bis(2-hydroxyetyl)amino]-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 410 (M+1).

Príklad 65

2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 410 (M+1).

Príklad 66

2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[(2,2-dimetoxyetyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 410 (M+1).

Príklad 67

4-([2-(Diethylamino)ethyl]amino)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 421 (M+1).

Príklad 68

(S)-2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-([1-(hydroxymetyl)-2,2-dimetylpropyl]amino)-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 422 (M+1).

Príklad 69

(R)-2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-([1-(hydroxymetyl)-3-metylbutyl]amino)-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 422 (M+1).

Príklad 70

2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-[(6-hydroxyhexyl)amino]-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 422 (M+1).

Príklad 71

2-[(2,3-Difluórbenzyl)tio]-4-([3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropyl]amino)-7(8H)-pteridinón

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 436 (M+1).

Príklad 72

(S)-Etyl-2-((2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7-oxo-7,8-dihydro-4-pteridinyloamino)-3-hydroxypropanoát

Hmotnostné spektrum: APCI (+ve) 438 (M+1).

Farmakologické testovanie

Test väzby ligandu

Od firmy Amersham (Veľká Británia) sa zakúpi ľudský rekombinantný [¹²⁵I]IL-8 so špecifickou aktivitou 2000 Ci/mmol. Všetky ostatné chemikálie sú analytickej čistoty. V bunkách HEK 293 (obličkové bunky ľudského embrya 293 ECACC č. 85120602; Lee a kol. (1992) J. Biol. Chem. 267 strana 16283-16291) sa exprimuje veľké množstvo hrCXCR2. Z ľudskej neutrofilnej mRNA sa amplifikuje a klonuje hrCXCR2 cDNA. DNA sa klonuje do PCRScript (Stratagene) a klony sa identifikujú použitím DNA. Kódovacia sekvencia sa subklonuje do eukaryotického expresného vektora RcCMV (Invitrogen). Plazmidová DNA sa pripraví použitím Quiagen Megaprep 2500 a transfekuje sa do buniek HEK 293 použitím Lipofectamínového činidla od firmy Gibco BRL. Bunky najviac exprimujúceho klonu sa spracujú vo fosfátom pufrovanom fyziologickom roztoku obsahujúcom 0,2% (hmotnosť/objem) etyléndiamíntetraoctovej kyseliny (EDTA) a odstredia sa (200 g, 5 minút). Bunkové pelety sa resuspendujú v ľadom chladenom homogenizačnom pufri [10 mM HEPES (pH 7,4), 1 mM ditiotritol, 1 mM EDTA a panel proteázových inhibítorov (1 mM fenylmetylsulfonylfluoridu, 2 µg/ml sójového tripsínového inhibítora, 3 mM benzamidínu, 0,5 µg/ml leupeptínu a 100 µg/ml bacitracínu)] a bunky sa nechajú 10 minút napučiavať. Bunkový prípravok sa rozruší použitím ručného skleneného mažiara a PTFE paličky a bunkové membrány sa oddelia odstredením (45 minút, 100 000 g, 4°C). Membránový prípravok sa skladuje pri -70°C v homogeni-

začnom pufri doplnenom roztokom Tyrodovej soli (137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,4 mM NaH₂PO₄), 0,1% (hmotnosť/objem) želatíny a 10% (objemovo) glycerolu.

Všetky testy sa uskutočňujú v 96 jamkovej 0,45 µm filtračnej doske MultiScreen (Milipore, Veľká Británia). V každom teste sa použije ~50 pM [¹²⁵I] IL-8 a membrán (ekvivalent ~ 200 000 buniek) v testovacom pufri [roztok Tyrodovej soli doplnený 10 mM HEPES (pH 7,4), 1,8 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 0,125 mg/ml bacitracínu a 0,1% (hmotnosť/objem) želatíny].

Ďalej sa v dimetylsulfoxide rozpustia zlúčeniny všeobecného vzorca I uvedené v príkladoch a roztok sa pridáva do dosiahnutia výslednej koncentrácie 1% (objemovo) dimetylsulfoxidu. Test sa zahájí pridaním membrán a po 1,5 hodine pri teplote miestnosti sa membrány oddelia filtráciou použitím vákuového zariadenia Milipore MultiScreen a dvakrát sa premyjú testovacím pufrom (bez bacitracínu). Potom sa zo sady MultiScreen odoberie krycia doska a filtračný koláč sa vysuší pri teplote miestnosti a potom sa vyklopí a meria sa γ-počítadlom Cobra.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predložených príkladov majú hodnoty IC₅₀ menšie ako (<) 10 µM.

Vnútrobunkový test mobilizácie vápnika

Z EDTA spracovanej periférnej krvi sa pripraví ľudské testovacie neutrofily, ako je už opísané (Baly a kol. (1997) Methods in Enzymology 287, strana 70-72), v skladovacom pufri [roztok Tyrodovej soli (137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,4 mM NaH₂PO₄) doplnenom 5,7 mM glukosx a 10 mM HEPES (pH 7,4)].

Od firmy R&D Systems (Abingdon, Veľká Británia) sa zakúpi ľudský rekombinantný chemokín GROα. Všetky ostatné chemikálie sú analytickej čistoty. Zmeny množstva voľného vnútrobunkového vápnika sa merajú fluorimetricky označením neutrofilov fluores-

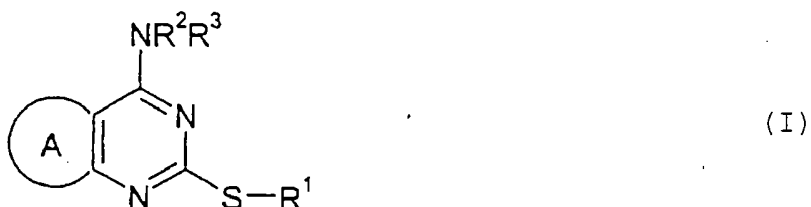
centným farbivom fluo-3 citlivým na vápnik podľa publikácie Merritt a kol. (1990) Biochem. J. 269, strana 513-519. Bunky sa značia 1 hodinu pri 37°C v značkovacom pufri (skladovací pufor s 0,1% (hmotnosť/objem) želatíny) obsahujúci 5 μ M fluo-3 AM ester. Potom sa premyjú značkovacím pufrom a potom sa suspendujú v roztoku Tyrodovej soli doplnenom 5,7 mM glukózy, 0,1% (hmotnosť/objem) albumínu hovädzieho séra (BSA), 1,8 mM CaCl_2 a 1 mM MgCl_2 . Roztok sa pipetuje na 96 jamkovú mikrotitračnú dosku (jamky s čiernymi stenami a čírim dnom; Costar, Boston, USA) a odstredí sa (200 g, 5 minút, teplota miestnosti).

Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa predložených príkladov sa rozpustí v DMSO a pridá sa do jamiek, čím sa dosiahne výsledná koncentrácia 0,1% (objemovo) dimetylsulfoxidu. Testy sa zahájajú pridaním A_{50} koncentrácie $\text{GRO}\alpha$ a rast fluorescencie fluo-3 ($\lambda_{\text{Ex}} = 490 \text{ nm}$ a $\lambda_{\text{Em}} = 520 \text{ nm}$) sa monitoruje s použitím zariadenia FLIPER (Fluormetric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, USA).

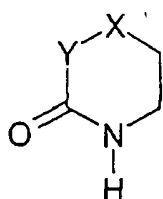
Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predložených príkladov sa v testoch preukázali ako antagonisty CXCR2 receptorov v ľudských neutrofiloch.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

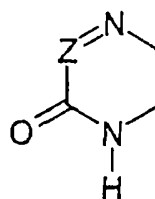
1. Zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej solvát:



kde A je skupina všeobecného vzorca (a) alebo (b):



(a)



(b)

R^1 je karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 8 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkinylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, kde posledné štyri skupiny sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, skupina $-OR^4$, skupina $-NR^5R^6$, skupina $-CONR^5R^6$, skupina $-COOR^7$, skupina $-NR^8COR^9$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-SO_2NR^5R^6$, skupina $-NR^8SO_2R^{10}$, arylová skupina alebo heteroarylová skupina, kde obidve tieto skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénov, kyanoskupina, nitroskupina, skupina $-OR^4$, skupina $-NR^5R^6$, skupina $-CONR^5R^6$, skupina $-COOR^7$, skupina $-NR^8COR^{10}$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-SO_2NR^5R^6$, skupina $-NR^8SO_2R^{10}$, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo trifluórmetylová skupina;

jedna zo skupín R^2 a R^3 je atóm vodíka a druhá je alkylová skupina obsahujúca 3 až 4 atómy uhlíka substituovaná jednou alebo viacerými hydroxylovými skupinami;

R^4 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde posledné dve skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{11}$ a skupina $-NR^{12}R^{13}$;

R^5 a R^6 sú nezávisle od seba atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde posledné dve skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{14}$ a skupina $-NR^{15}R^{16}$, skupina $-CONR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}-COR^{16}$, skupina $-SO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}SO_2R^{16}$, alebo

R^5 a R^6 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, tvoria štvorčlenný až sedemčlenný nasýtený heterocyklický kruhový systém prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm vybraný z atómov kyslíka a dusíka, kde kruhový systém môže byť prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, skupina $-OR^{14}$, skupina $-COOR^{14}$, skupina $-NR^{15}R^{16}$, skupina $-CONR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}COR^{16}$, skupina $-SO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}SO_2R^{16}$ alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, ktorá je samotná prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu a skupina $-NR^{15}R^{16}$ a skupina $-OR^{17}$;

R^{10} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde každá z nich môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénov, fenylová

skupina, skupina $-OR^{17}$ a skupina $-NR^{15}R^{16}$;

X je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina alebo NR^8 ;

Y je skupina $CR^{18}R^{19}$;

Z je skupina CR^{20} , kde R^{20} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde každá z nich môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{21}$ a skupina $-NR^{22}R^{23}$, alebo acylová skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina CO_2R^{21} , alebo skupina $CONR^{22}R^{23}$; a

každá skupina R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} a R^{23} je nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 je prípadne substituovaná benzylová skupina.

3. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 alebo 2, kde jedna zo skupín R^2 a R^3 je atóm vodíka a druhá je alkylová skupina obsahujúca 3 až 4 atómy uhlíka substituovaná jednou alebo viacerými hydroxylovými skupinami.

4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde jedna zo skupín R^2 a R^3 je atóm vodíka a druhá je skupina $CH(CH_3)CH_2OH$, skupina $CH(Et)CH_2OH$, skupina $C(CH_3)_2CH_2OH$ alebo skupina $CH(CH_2OH)_2$.

5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde jedna zo skupín R^2 a R^3 je atóm vodíka a druhá je skupina $CH(CH_3)CH_2OH$.

6. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 3 až 5 vo forme izoméru R.

7. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, kde A je skupina všeobecného vzorca (b) a Z je skupina CR²⁰.

8. Zlúčenina podľa nároku 7, kde R²⁰ je atóm vodíka.

9. Zlúčenina podľa nároku 1, vybraná zo skupiny, ktorú tvorí

4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[(fenylmetyl)tio]-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]tiazin-7(8H)-ón;

2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-4-[(2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)-etyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-4-[(2-hydroxyetyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

(2R)-2-[[2-[[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-7,8-dihydro-7-oxo-4-pteridinyl]amino]propánamid;

2-[[[(3-chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[[(3-chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-4-[(2-hydroxyetyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[[(3-chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

1,1-dimetyletylester [(2R)-2-[[2-[[[(3-chlór-2-fluórfenyl)metyl]-

tio]-7,8-dihydro-7-oxo-4-pteridinyl]amino]propyl]karbámovej ky-seliny;

monohydrochlorid 4-[[(1R)-2-amino-1-metyletyl]amino]-2-[[(3-chlór-2-fluórfenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinónu;

2-[[(3-chlór-4-metoxifyenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

monotrifluóracetát 4-[(2-aminoetyl)amino]-2-[[(3-chlór-4-metoxifyenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinónu;

2-[[(2-fluór-4-metoxifyenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(2-fluór-3-metylfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(3-fluór-2-metoxifyenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[[4-(difluórmetoxy)fenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[[(4-hydroxyfenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón;

4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[[(3-metylfenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón;

2-[(1,3-benzodioxol-4-ylmetyl)tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(2,4-difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(3-chlórfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[(5-izoxazolylmetyl)-tio]-7(8H)-pteridinón;

4-[-2-hydroxy-1-(hydroxymetyletyl)amino]-2-[(5-izoxazolylmetyl)tio]-7(8H)-pteridinón;

4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[[(5-metyl-2-furanyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(2-fluórfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-2-[[(2-tienyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(2-fluórfenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyletyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

4-[-2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-2-[(2-tienylmetyl)-tio]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(2-fluór-5-metylfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(2-fluór-3-(trifluórmetyl)fenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(2-fluór-3-(trifluórmetyl)fenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(2-fluór-3-(trifluórmetyl)fenyl)metyl]tio]-4-[(2-hydroxyetyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

4-[(2-aminoethyl)amino]-2-[[(2-fluór-3-(trifluórmetyl) fenyl)metyl]tio]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-6-metyl-7(8H)-pteridinón;

etylester 2-[[2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-7,8-dihydro-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amiño]-7-oxo-6-pteridínkarboxylovej kyse-
liny;

2-[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-6-(trifluórmetyl)-7(8H)-pteridinón;

sodná soľ 2-[[(2,3-difluórfenyl)metyl]tio]-4-[[(1R)-2-hydroxy-1-metyletyl]amino]-7(8H)-pteridinónu;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-(etylamino)-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-(izopropylamino)-7(8H)-pteridinón;

(+/-)-4-(sek-butylamino)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7(8H)-pteridinón;

2-((2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7-oxo-7,8-dihydro-4-pteridinyl)-amino)acetamid;

(+/-)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

(S)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxy-1-metyletyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

(+/-)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxy-1-metyletyl)ami-

no}-7(8H)-pteridinón;

(R)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(3-hydroxypropyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

3-[(2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7-oxo-7,8-dihydro-4-pteridinyl)-(metyl)amino]propánnitril;

(R)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[[1-(hydroxymetyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

(R)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[[1-(hydroxymetyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(4-hydroxybutyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

(+/-)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[[1-(hydroxymetyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxy-1,1-dimetyletyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[etyl(2-hydroxyetyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

(+/-)-4-[(3-amino-2-hydroxypropyl)amino]-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7(8H)-pteridinón;

(+/-)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(1,3-dimetylbutyl)amino]-

-7(8H)-pteridinón;

(1R,2R)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2-hydroxycyklopentyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(5-hydroxypentyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

(+/-)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[[1-(hydroxymetyl)butyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

(+/-)-metyl-2-((2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7-oxo-7,8-dihydro-4-pteridinyll)amino)propanoát;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

(1R,2R)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)propyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

4-[bis(2-hydroxyetyl)amino]-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(2,2-dimetoxyetyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

4-[[2-(dietyl-amino)etyl]amino]-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7(8H)-pteridinón;

(S)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[[1-(hydroxymetyl)-2,2-dimetylpropyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

(R)-2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[[1-(hydroxymetyl)-3-metylbu-

tyl]amino}-7(8H)-pteridinón;

2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[(6-hydroxyhexyl)amino]-7(8H)-pteridinón;

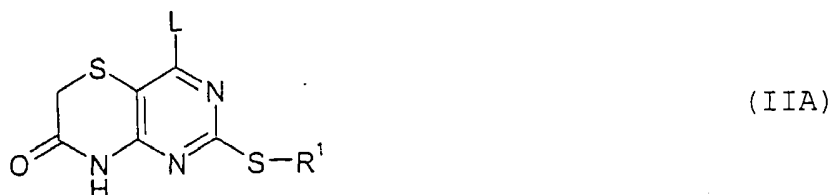
2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-4-[[3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropyl]amino]-7(8H)-pteridinón;

(S)-etyl-2-((2-[(2,3-difluórbenzyl)tio]-7-oxo-7,8-dihydro-4-pteridinyl)amino)-3-hydroxypropanoát

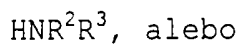
a jej farmaceuticky prijateľné soli a solváty.

10. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa

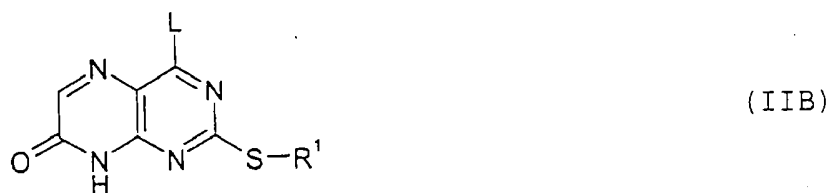
(a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IIA:



kde R^1 je skupina definovaná pri všeobecnom vzorci I alebo jej chránený derivát a L je odstupujúca skupina, s aminorom vzorca

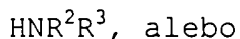


(b) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IIB:



kde R^1 je skupina definovaná pri všeobecnom vzorci I alebo jej

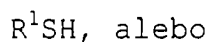
chránený derivát a L je odstupujúca skupina, s amínom vzorca



(c) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IIC:



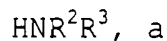
kde R^1 , R^2 a R^3 sú skupiny definované pri všeobecnom vzorci I alebo ich chránené deriváty, s tiolom



(d) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IID:



kde R^1 je skupina definovaná pri všeobecnom vzorci I alebo jej chránený derivát a L' je odstupujúca skupina, s amínom vzorca



prípadne po kroku (a), (b), (c) alebo (d) a v ľubovoľnom poradí:

- odstránenie všetkých ochranných skupín,
- prípravu farmaceuticky upotrebitelnej soli.

11. Medziprodukt všeobecného vzorca IIA alebo IIB alebo IIC alebo IID, ako je definované v nároku 10.

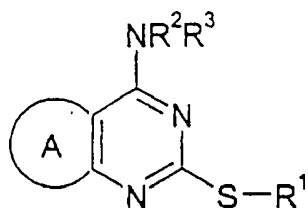
12. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo jej solvát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, spolu s farmaceuticky prijateľnou prísadou, riedidlom alebo nosičom.

13. Spôsob prípravy farmaceutickej kompozície nárokovanej v nároku 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa zmiešanie zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej solvátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, s farmaceuticky prijateľnou prísadou, riedidlom alebo nosičom.

14. Zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej solvát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 na použitie na liečenie.

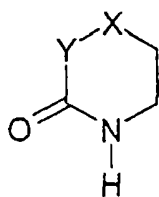
15. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 pri príprave liečiva na použitie pri liečení.

16. Spôsob liečenia ochorenia sprostredkovaného chemokínom, pri ktorom sa chemokín viaže k jednému alebo viacerým receptorom chemokínu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa podávanie pacientovi terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca IA alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej solvátu:

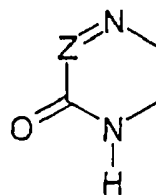


(IA)

kde A je skupina všeobecného vzorca (a) alebo (b):



(a)



(b)

R^1 je karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 8 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkinylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, kde posledné štyri skupiny sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, skupina $-OR^4$, skupina $-NR^5R^6$, skupina $-CONR^5R^6$, skupina $-COOR^7$, skupina $-NR^8COR^9$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-SO_2NR^5R^6$, skupina $-NR^8SO_2R^{10}$, arylová skupina alebo heteroarylová skupina, kde obidve tieto skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénov, kyanoskupina, nitroskupina, skupina $-OR^4$, skupina $-NR^5R^6$, skupina $-CONR^5R^6$, skupina $-COOR^7$, skupina $-NR^8COR^{10}$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-SO_2NR^5R^6$, skupina $-NR^8SO_2R^{10}$, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo trifluórmetylová skupina;

R^2 je atóm vodíka alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 8 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkinylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, kde posledné štyri skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, skupina $-OR^4$, skupina $-NR^5R^6$, skupina $-CONR^5R^6$, skupina $-COOR^7$, skupina $-NR^8COR^9$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-SO_2NR^5R^6$ alebo skupina $-NR^8SO_2R^9$;

R^3 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituen-

tami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{10}$ a skupina $-NR^{11}R^{12}$ alebo

R^2 a R^3 sú trojčlenný až osemčlenný kruh prípadne obsahujúci jeden alebo viac atómov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, skupina NR^8 a samotný môže byť prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 3 atómy uhlíka, atómom halogénu alebo skupinou OR^4 ;

R^4 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde posledné dve skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{11}$ a skupina $-NR^{12}R^{13}$;

R^5 a R^6 sú nezávisle od seba atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde posledné dve skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{14}$ a skupina $-NR^{15}R^{16}$, skupina $-CONR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}-COR^{16}$, skupina $-SO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}SO_2R^{16}$, alebo

R^5 a R^6 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, tvoria štvorčlenný až sedemčlenný nasýtený heterocyklický kruhový systém prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm vybraný z atómov kyslíka a dusíka, kde kruhový systém môže byť prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, skupina $-OR^{14}$, skupina $-COOR^{14}$, skupina $-NR^{15}R^{16}$, skupina $-CONR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}COR^{16}$, skupina $-SO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}SO_2R^{16}$ alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, ktorá je samotná prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu a skupina $-NR^{15}R^{16}$ a skupina $-OR^{17}$;

R^{10} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde každá z nich môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénov, fenylová skupina, skupina $-OR^{17}$ a skupina $-NR^{15}R^{16}$;

X je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina alebo NR^8 ;

Y je skupina $CR^{18}R^{19}$;

Z je skupina CR^{20} , kde R^{20} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde každá z nich môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{21}$ a skupina $-NR^{22}R^{23}$, alebo acylová skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina CO_2R^{21} , alebo skupina $CONR^{22}R^{23}$; a

každá skupina R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} a R^{23} je nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina.

17. Spôsob podľa nároku 16, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že receptor chemokínu patrí do podskupiny receptorov chemokínu CXC.

18. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 16 alebo 17, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že receptorom chemokínu je receptor CXCR2.

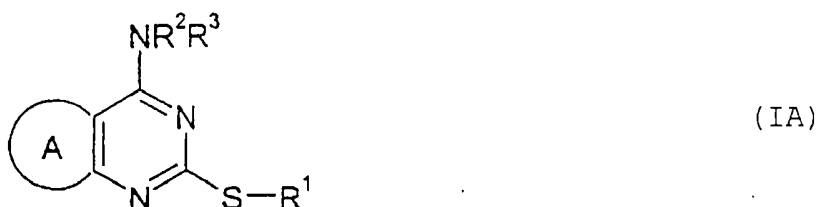
19. Spôsob liečenia zápalového ochorenia u pacienta trpiaceho alebo ohrozeného takým ochorením, v y z n a č u j ú c s a t ý m, že zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9

pacientovi.

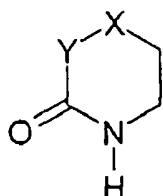
20. Spôsob podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ochorením je psoriáza, ochorenie, ktorého angiogenéza je spojená so zvýšenou hladinou chemokínu CXCR2 alebo COPD.

21. Spôsob podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ochorením je psoriáza.

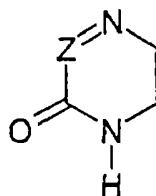
22. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca IA:



kde A je skupina všeobecného vzorca (a) alebo (b):



(a)



(b)

R¹ je benzylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny; ktorú tvoria atómy halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, skupina -OR⁴, skupina -NR⁵R⁶, skupina -CONR⁵R⁶, skupina -COOR⁷, skupina -NR⁸COR¹⁰, skupina -SR¹⁰, skupina -SO₂R¹⁰, skupina -SO₂NR⁵R⁶, skupina -NR⁸SO₂R¹⁰, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo trifluórmetylová skupina;

R² je atóm vodíka alebo karboxyklická skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 8 atómov uhlíka,

alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, kde posledné štyri skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, skupina $-OR^4$, skupina $-NR^5R^6$, skupina $-CONR^5R^6$, skupina $-COOR^7$, skupina $-NR^8COR^9$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-SO_2NR^5R^6$ alebo skupina $-NR^8SO_2R^9$;

R^3 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{10}$ a skupina $-NR^{11}R^{12}$ alebo

R^2 a R^3 sú trojčlenný až osemčlenný kruh prípadne obsahujúci jeden alebo viac atómov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, skupina NR^8 a samotný môže byť prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 3 atómy uhlíka, atómom halogénu alebo skupinou OR^4 ;

R^4 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde posledné dve skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{11}$ a skupina $-NR^{12}R^{13}$;

R^5 a R^6 sú nezávisle od seba atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde posledné dve skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{14}$ a skupina $-NR^{15}R^{16}$, skupina $-CONR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}-COR^{16}$, skupina $-SO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}SO_2R^{16}$, alebo

R^5 a R^6 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, tvoria štvorčlenný až sedemčlenný nasýtený heterocyklický kruhový sys-

tém prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm vybraný z atómov kyslíka a dusíka, kde kruhový systém môže byť prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, skupina $-OR^{14}$, skupina $-COOR^{14}$, skupina $-NR^{15}R^{16}$, skupina $-CONR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}COR^{16}$, skupina $-SO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-NR^{15}SO_2R^{16}$ alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, ktorá je samotná prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu a skupina $-NR^{15}R^{16}$ a skupina $-OR^{17}$;

R^{10} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde každá z nich môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénov, fenylová skupina, skupina $-OR^{17}$ a skupina $-NR^{15}R^{16}$;

X je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina NR^8 ;

Y je skupina $CR^{18}R^{19}$;

Z je skupina CR^{20} , kde R^{20} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, kde každá z nich môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu, fenylová skupina, skupina $-OR^{21}$ a skupina $-NR^{22}R^{23}$, alebo acylová skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina CO_2R^{21} , alebo skupina $CONR^{22}R^{23}$; a

každá skupina R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} a R^{23} je nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina,

na výrobu liečiva na liečenie ochorenia sprostredkovaného chemikáliou.