

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2017-293

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

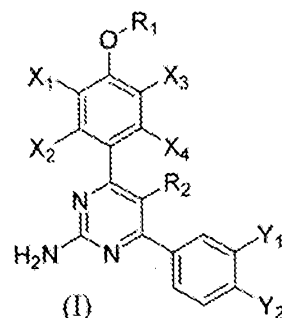
(22) Přihlášeno: **24.05.2017**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **05.12.2018**
(Věstník č. 49/2018)

(71) Přihlašovatel:
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v. v.
i., Praha 6 - Dejvice, CZ
Ústav experimentální medicíny AV ČR, v. v. i.,
Praha 4, Krč, CZ

(72) Původce:
Ing. Viktor Kolman, Ph.D., Praha, CZ
Bc. Filip Kalčík, Karlovy Vary, CZ
Ing. Zlatko Janeba, Ph.D., Praha 9 - Újezd nad
Lesy, CZ
RNDr. Zdeněk Zídek, DrSc., Praha, CZ

(74) Zástupce:
RNDr. Ladislava Součková, CSc., Flemingovo
nám. 2, 166 10 Praha 6



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Polysubstituované pyrimidiny jako
inhibitory tvorby prostaglandinu E2, způsob
výroby a použití**

(57) Anotace:

Řešení se týká pyrimidinových sloučenin obecného vzorce I, jejich použití jako léčiva k léčbě onemocnění, která jsou indukována, nebo je jejich závažnost zvyšována, nadprodukcí prostaglandinu E₂, kterými jsou zánětlivá a nádorová onemocnění, a farmaceutického prostředku, který je obsahuje.

Polysubstituované pyrimidiny jako inhibitory tvorby prostaglandinu E₂, způsob výroby a použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká polysubstituovaných pyrimidinů a jejich použití jako inhibitorů produkce prostaglandinu E₂.

10

Dosavadní stav techniky

Prostaglandin E₂ (PGE₂) je prostanoid lipidní povahy, vznikající kaskádou enzymatických reakcí z kyseliny arachidonové (Park, J. Y., *Clin. Immunol.* **2006**, *119*, 229-240). Za běžného stavu organismu má PGE₂ homeostatické účinky, za patologického stavu je jeho produkce indukována prozánětlivými cytokiny jako interleukin-1 β (IL-1 β), faktor nekrózy nádorů (TNF- α) a interferon- γ (IFN- γ) (Dinarello, C. A., *Chest* **2000**, *118*, 503-508) a PGE₂ posléze působí zánětlivě.

Kyselina arachidonová je substrátem pro enzym cyklooxygenázu (konstitutivní cyklooxygenázu COX-1 a indukibilní COX-2), která je tímto enzymem v dalším kroku biosyntézy PGE₂ transformována na prostaglandin H₂ (PGH₂). Terminálním enzymem, který se účastní celého procesu, je mikrosomální prostaglandin E syntáza-1 (mPGES-1), která transformuje substrát PGH₂ na PGE₂. Podobně jako COX-2 je i mPGES-1 enzymem indukovatelným, a to stejnými stimuly, kterými je indukován COX-2.

25

Inhibicí produkce indukovaného PGE₂ se prokazatelně snižují prozánětlivé faktory jako bolest, edém, horečka a zarudnutí. Běžně používanými inhibitory produkce PGE₂ jsou glukokortikoidy, nesteroidní protizánětlivé látky (neselektivní inhibitory COX-1 a COX-2) a v poslední době takzvané „coxiby“ (selektivní inhibitory COX-2). Všechny dosavadní strategie boje proti zánětu však vykazují vedlejší účinky. V případě glukokortikoidů je to imunosuprese, nesteroidní protizánětlivé látky způsobují poškození gastrointestinálního traktu a „coxiby“ způsobují kardiovaskulární potíže. Z uvedeného vyplývá, že je žádoucí vývoj nových inhibitorů PGE₂ bez vedlejších účinků, případně s novým mechanismem účinku.

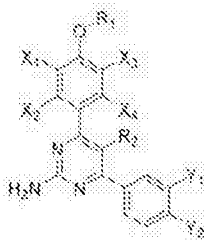
Substituované pyrimidiny vykazují širokou škálu biologických aktivit (Sahu, M., *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2016**, *8*, 5, 8-21). Z literatury je známo také několik příkladů polysubstituovaných pyrimidinů použitých jako protizánětlivé látky. Pyrimidinem substituované močoviny byly použity jako inhibitory prozánětlivých cytokinů TNF- α a interleukinu-6 (Keche, A. P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3445-3448). 2,4-Diamino-5-cyklopropylpyrimidiny byly publikovány jako inhibitory TBK1/IKK ϵ kináz regulujících transkripční procesy související s produkcí prozánětlivých cytokinů (McIver, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7169-7173). Vhodně substituované dihydropyrimidiny byly popsány jako inhibitory mikrosomální PGE₂ syntázy (mPGE₂S), klíčového enzymu v syntéze PGE₂ (Lauro, G., *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 407-415). Deriváty kyseliny pirinixové vykazovaly aktivitu jako duální inhibitory mikrosomální PGE₂ syntázy a 5-lipoxygenázy (5-LO) (Hanke, T., *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9031-9044).

V naší laboratoři byly objeveny, patentovány a posléze publikovány polysubstituované pyrimidiny s duální inhibicí produkce PGE₂ a oxidu dusnatého (NO) (Jansa, P. WO2012116666 **2012**, A1; US 8883798); Jansa, P. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 4482-4490; Jansa, P. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 2154-2166).

50

Podstata vynálezu

55 Předmětem vynálezu jsou polysubstituované pyrimidiny obecného vzorce I,



(I)

5 kde

X_1 až X_4 jsou stejné nebo různé substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OR, alkyl, kde R je vodík nebo substituent vybraný ze skupiny alkyl, alkenyl, alkynyl a aryl, jak jsou zde definovány;

10

Y_1 a Y_2 jsou stejné nebo různé substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OR, -SR, -NR₂, -R, -COR, -COOR, -SO₂R, -CF₃, -CN, -NO₂, kde R je vodík nebo substituent vybraný ze skupiny, zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl a aryl, jak jsou zde definovány;

15

R_1 je substituent vybraný ze skupiny, zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl,

R_2 je substituent vybraný ze skupiny, zahrnující -H, alkyl;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli,

20

příčemž

alkyl v uvedených případech je definován jako lineární nebo rozvětvený C₁-C₁₀ uhlíkatý řetězec, v němž kterákoliv -CH₂- skupina může být nahrazena -O- nebo -S- substituentem;

25

alkenyl v uvedených případech je definován jako lineární nebo rozvětvený C₁-C₁₀ uhlíkatý řetězec obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu, v němž kterákoliv -CH₂- skupina může být nahrazena -O- nebo -S- substituentem;

30

alkynyl v uvedených případech je definován jako lineární nebo rozvětvený C₁-C₁₀ uhlíkatý řetězec obsahující alespoň jednu trojnou vazbu, v němž kterákoliv -CH₂- skupina může být nahrazena -O- nebo -S- substituentem;

35

aryl v uvedených případech je definován jako uhlovodíková skupina obsahující 6 až 14 uhlíkových atomů, obsahující alespoň jedno aromatické jádro, přičemž aryl může být nesubstituovaný, nebo substituovaný 1 až 5 substituenty, vybranými ze skupiny skupiny -F, -Cl, -Br, -I, -OR, alkyl, kde R je vodík nebo substituent vybraný ze skupiny alkyl, alkenyl, nebo alkynyl jak je zde definováno.

Ve výhodném provedení jsou předmětem vynálezu následující polysubstituované pyrimidiny obecného vzorce I:

5-butyl-4-(4-ethoxyfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

40

5-butyl-4-(4-isopropoxyfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

5-butyl-4-fenyl-6-(3,4,5-trimethoxyfenyl)pyrimidin-2-amin

4-(4-(benzyloxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

4-(4-(benzyloxyfenyl)-5-butyl-6-fenylpyrimidin-2-amin

5-butyl-4-(4-(naphthalen-1-ylmethoxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

45

4-(4-((4-methoxybenzyl)oxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

4-butyl-4-(4-((4-methoxybenzyl)oxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

4-(4-((4-chlorbenzyl)oxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

5-butyl-4-(4-((4-chlorbenzyl)oxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

- 4-(4-(benzyloxy)-2-methylfenyl)-5-butyl-6-fenylpyrimidin-2-amin
 4-(4-(benzyloxy)-2,3-difluorfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin
 4-(4-(benzyloxy)-2,3-difluorfenyl)-5-butyl-6-fenylpyrimidin-2-amin
 5-butyl-4-(4-((2-chlorbenzyl)oxy)-3,5-dimethylfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin
 5-butyl-4-(4-((3-chlorbenzyl)oxy)-3,5-dimethylfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin
 4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-(3-methoxyfenyl)pyrimidin-2-amin
 4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-(4-methoxyfenyl)pyrimidin-2-amin
 4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-(3-chlorfenyl)pyrimidin-2-amin
 4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-(4-chlorfenyl)pyrimidin-2-amin
 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výraz „farmaceuticky přijatelná sůl“, jak je zde použit, zahrnuje soli, které jsou v rámci rozumného lékařského úsudku vhodné pro použití v kontaktu s tkáněmi lidí a nižších živočichů bez nežádoucí toxicity, podráždění, alergické reakce a podobně a vykazují přijatelný poměr prospěchu a rizika. Farmaceuticky přijatelné soli jsou dobře známé v oboru, například P. H. Stahl a spoluautoři popsali farmaceuticky přijatelné soli podrobně v "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use" (Wiley VCH, Zunch, Switzerland: 2002). Příklady takových solí zahrnují, nikoli výlučně, acetát, adipát, alginát, citrát, aspartát, benzoát, benzensulfonát, bisulfát, butyrát, kafrát, kafrsulfonát, diglukonát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, flimarát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2 -hydroxyethansulfonát (isethionát), laktát, maleát, methansulfonát, nikotinát, 2-naftalensulfonát, oxalát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, tartrát, thiokyanát, fosfát, glutamát, bikarbonát, p-toluensulfonát a undekanoát. Rovněž skupiny obsahující dusíkový atom mohou být kvarternizovány činidly jakými jsou nižší alkylhalogenidy jako methyl-, ethyl-, propyl- a butyl-chloridy, bromidy a jodidy; dialkylsulfáty jako dimethyl-, diethyl-, dibutyl- a diamylsulfáty, halogenidy s dlouhým řetězcem jako jsou decyl-, lauryl-, myristyl- a stearyl- chloridy, bromidy a jodidy; arylalkylovými halogenidy jako benzyl a fenethylbromidy a dalšími.

Předmětem předkládaného vynálezu jsou dále i polysubstituované pyrimidiny obecného vzorce I pro použití jako léčiva.

Předmětem předkládaného vynálezu jsou také polysubstituované pyrimidiny obecného vzorce I pro použití jako léčiva, inhibující nadprodukci prostaglandinu E₂.

Předmětem předkládaného vynálezu jsou i polysubstituované pyrimidiny obecného vzorce I pro použití jako léčiva k léčbě onemocnění, která jsou indukována, nebo jejich závažnost je zvyšována, nadprodukci prostaglandinu E₂, zvláště pak k léčbě zánětlivých, a/nebo nádorových onemocnění, nebo jako anti-angiogenní, imunomodulační, antiproliferativní či protinádorová léčiva.

Předmětem předkládaného vynálezu je dále i použití polysubstituovaného pyrimidinu obecného vzorce I jako další účinné složky farmaceutického prostředku, určeného k léčbě onemocnění, která jsou indukována, nebo jejich závažnost je zvyšována, nadprodukcí prostaglandinu E₂, zvláště pak k léčbě zánětlivých, a/nebo nádorových onemocnění.

Předmětem předkládaného vynálezu je také farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a případně alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič, plnivo a/nebo ředidlo a/nebo pomocnou látku.

Předmětem předkládaného vynálezu rovněž výše zmíněný farmaceutický prostředek pro použití k léčbě onemocnění, která jsou indukována, nebo jejich závažnost je zvyšována, nadprodukcí prostaglandinu E₂, zvláště pak k léčbě zánětlivých, a/nebo nádorových onemocnění.

Termín "terapeuticky účinné množství", jak se zde používá, se týká takového množství sloučeniny nebo léčiva, které je účinné při "léčení" onemocnění nebo poruchy u člověka,

popřípadě savce. V případě léčby rakoviny může terapeuticky účinné množství léčiva snížit počet rakovinných buněk; snížit velikost nádoru; inhibovat (tj. do určité míry zpomalit a s výhodou zastavit) infiltraci rakovinných buněk do periferních orgánů; inhibovat (tj. zpomalit do určité míry a s výhodou zastavit) tvorbu metastáz nádoru, inhibovat, do určité míry, růst nádoru a/nebo zmírnit do určité míry jeden nebo více symptomů spojených s rakovinou. Vzhledem k tomu, léčivo může zabránit růstu a/nebo zabít existující rakovinné buňky, může být cytostatické a/nebo cytotoxické.

Výraz "farmaceutický prostředek" označuje formulaci sloučeniny a média obecně uznávanou v oboru pro dodání biologicky účinné látky savci, např. člověku. Takové médium zahrnuje všechny farmaceuticky přijatelné nosiče, ředidla nebo pomocné látky.

Výraz "farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo plnivo", jak se zde používá, zahrnuje bez omezení jakoukoliv pomocnou látku, nosič, kluznou látku, sladidlo, konzervant, barvivo, látku zvýrazňující chuť, povrchově aktivní činidlo, dispergační činidlo, suspendační činidlo, stabilizátor, izotonický prostředek, rozpouštědlo, nebo emulgátor, které byly schválené pro použití u lidí nebo domácích zvířat.

Vynález dále zahrnuje sloučeniny vzorce (I) pro podání ve formě jediné účinné látky farmaceuticky přijatelného prostředku, který může být vyroben pomocí obvyklých postupů, známých v oboru, například tak, že se účinná látka naváže na farmaceuticky přijatelný, terapeuticky inertní organický a/nebo anorganický nosič či excipient, nebo se s ním smíchá. Další možností je použití sloučeniny vzorce (I) jako druhé či další aktivní složky, mající synergický účinek s jinými účinnými látkami ve známých léčivech či podávání sloučenin vzorce (I) společně s takovými léčivy.

Sloučeniny vzorce (I) podle tohoto vynálezu lze rovněž používat ve formě prekurzoru (proléčiva) nebo v jiné vhodně upravené formě, která uvolňuje aktivní látku *in vivo*.

Zde předkládané sloučeniny obecného vzorce I se od dříve zveřejněné skupiny polysubstituovaných pyrimidinů (Jansa, P. WO2012116666 **2012**, A1; US 8883798), působících jako duální inhibitory PGE₂ a NO, odlišují substitucí kyslíku v poloze 4 C4-fenylového jádra. Tato strukturní změna se funkčně projevuje výrazně zvýšenou (a značně selektivní) inhibicí PGE₂. Kromě toho vykazují také nejednoznačnou a překvapivě nízkou míru inhibice NO. Nyní uváděné sloučeniny proto nelze označit za duálně působící.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 znázorňuje průměrné hodnoty (s vyznačením 95% mezí spolehlivosti) inhibice biosyntézy PGE₂ a produkce oxidu dusnatého sloučeninami podle tohoto vynálezu, uvedenými v příkladech.

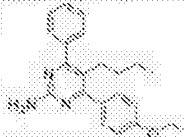
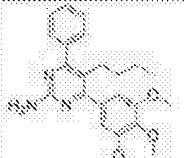
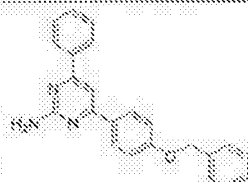
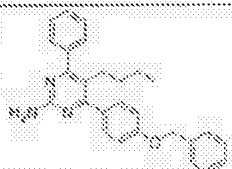
Příklady provedení vynálezu

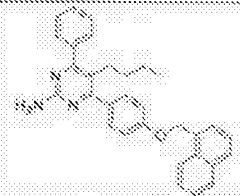
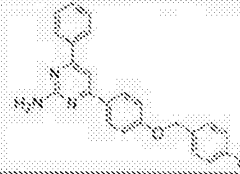
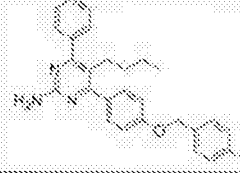
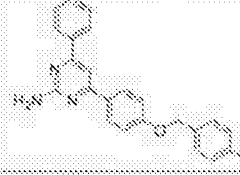
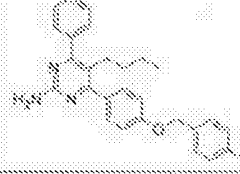
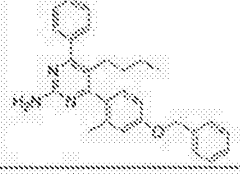
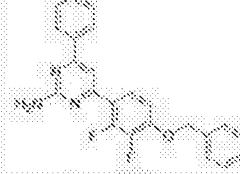
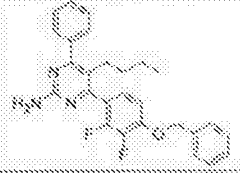
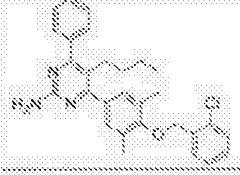
Seznam použitých zkratk

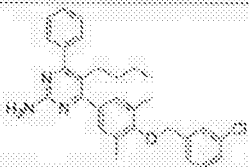
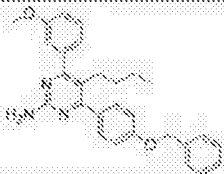
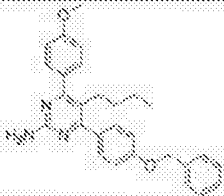
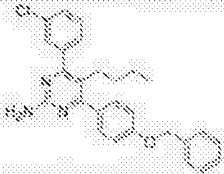
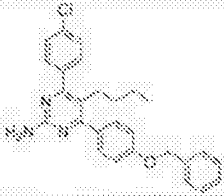
DMSO	dimethylsulfoxid
NMR	jaderná magnetická rezonance
HRMS	hmotnostní spektrometrie ve vysokém rozlišení
EtOAc	ethylacetát
LPS	lipopolysacharid
LDH kit	sada pro stanovení aktivity laktát dehydrogenázy

Vynález bude dále ozřejměn příklady provedení, které ho však žádným způsobem nelimitují.

Tabulka 1: Přehled sloučenin připravených v následujících příkladech

Příklad	Látka	Struktura	Systematický název
1	1a		5-butyl-4-(4-ethoxyphenyl)-6-phenylpyrimidin-2-amin
2	1b		5-butyl-4-(4-isopropoxyphenyl)-6-phenylpyrimidin-2-amin
3	1c		5-butyl-4-phenyl-6-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-2-amin
4	1d		4-(4-(benzyloxy)phenyl)-6-phenylpyrimidin-2-amin
5	1e		4-(4-(benzyloxy)phenyl)-5-butyl-6-phenylpyrimidin-2-amin

6	1f		5-butyl-4-(4-(naphthalen-1-ylmethoxy)phenyl)-6-phenylpyrimidin-2-amin
7	1g		4-(4-((4-methoxybenzyl)oxy)phenyl)-6-phenylpyrimidin-2-amin
8	1h		5-butyl-4-(4-((4-methoxybenzyl)oxy)phenyl)-6-phenylpyrimidin-2-amin
9	1i		4-(4-((4-chlorobenzyl)oxy)phenyl)-6-phenylpyrimidin-2-amin
10	1j		5-butyl-4-(4-((4-chlorobenzyl)oxy)phenyl)-6-phenylpyrimidin-2-amin
11	1k		4-(4-(benzyloxy)-2-methylphenyl)-5-butyl-6-phenylpyrimidin-2-amin
12	1l		4-(4-(benzyloxy)-2,3-difluorophenyl)-6-phenylpyrimidin-2-amin
13	1m		4-(4-(benzyloxy)-2,3-difluorophenyl)-5-butyl-6-phenylpyrimidin-2-amin
14	1n		5-butyl-4-(4-((2-chlorobenzyl)oxy)-3,5-dimethylphenyl)-6-phenylpyrimidin-2-amin

15	1a		5-butyl-4-(4-((3-chlorobenzyl)oxy)-3,5-dimethylphenyl)-6-phenylpyrimidin-2-amin
16	2a		4-(4-(benzyloxy)phenyl)-5-butyl-6-(3-methoxyphenyl)pyrimidin-2-amin
17	2b		4-(4-(benzyloxy)phenyl)-5-butyl-6-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-2-amin
18	2c		4-(4-(benzyloxy)phenyl)-5-butyl-6-(3-chlorophenyl)pyrimidin-2-amin
19	2d		4-(4-(benzyloxy)phenyl)-5-butyl-6-(4-chlorophenyl)pyrimidin-2-amin

Příklad 1

5-butyl-4-(4-ethoxyfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin (1a)

Směs voda - dioxan 1:4 byla probublávána argonem po dobu 5 minut. Výchozí látka 5-butyl-4-chlor-6-fenylpyrimidin-2-amin (100 mg, 0,38 mmol, 1 ekvivalent, připravena dle Jansa, P. WO2012116666 **2012**, A1) byla smíchána s 4-ethoxyfenylboronovou kyselinou (88 mg, 0,53 mmol, 1,4 ekvivalentu), Pd[P(Ph)₃]₄ (11 mg, 9,50 mmol, 0,025 ekvivalentu) a Cs₂CO₃ (310 mg, 0,95 mmol, 2,5 ekvivalentu) a reakční směs byla míchána při 110 °C po dobu 16 hodin. Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku a odparek byl dvakrát kodestilován s ethanolem a následně purifikován sloupcovou chromatografií na SiO₂ (eluční směs cyklohexan - EtOAc, eluční gradient 0 až 60%). Produkt **1a** byl získán jako bílá, amorfní látka (83 mg, výtěžek 63 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 - 7,42 (m, 7H, ArH); 7,03 - 6,98 (m, 2H, ArH); 6,47 (s, 2H, NH₂); 4,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, O-CH₂-CH₃); 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃); 1,02 - 0,92 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 0,90 - 0,79 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 0,47 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₂-CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,04; 167,60; 161,48; 158,97; 140,25; 132,30; 130,20; 128,65; 128,42; 118,57; 114,23; 63,53; 32,18; 27,02; 22,02; 15,11; 13,63. HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ vypočteno: C₂₂H₂₆N₃O 348,2070; nalezeno: 348,2071.

Příklad 2

5-butyl-4-(4-isopropoxyfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin (1b)

Látka **1b** byla připravena dle postupu uvedeného v Příkladu 1 z 5-butyl-4-chlor-6-

fenylpyrimidin-2-aminu (100 mg, 0,38 mmol, 1 ekvivalent) a 4-isopropoxyfenylboronové kyseliny (95 mg, 0,53 mmol, 1,4 ekvivalentu) jako bílá, amorfnní látka (114 mg, výtěžek 83 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 - 7,40 (m, 7H, ArH); 7,02 - 6,96 (m, 2H, ArH); 6,46 (s, 2H, NH₂); 4,69 (p, *J* = 6,0 Hz, 1H, OCH-(CH₃)₂); 1,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H, OCH-(CH₃)₂); 1,03 - 0,92 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 0,90 - 0,80 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 0,47 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₂-CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,02; 167,61; 161,48; 157,91; 140,26; 132,17; 130,23; 128,64; 128,42; 118,57; 115,41; 69,66; 32,18; 27,00; 22,26; 22,02; 13,59. **HRMS** (ESI) *m/z* [M+H]⁺ vypočteno: C₂₃H₂₈N₃O 362,2227; nalezeno: 362,2227.

Příklad 3

5-butyl-4-fenyl-6-(3,4,5-trimethoxyfenyl)pyrimidin-2-amin (1c)

Látka **1c** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 5-butyl-4-chlor-6-fenylpyrimidin-2-aminu (300 mg, 1,15 mmol, 1 ekvivalent) a 3,4,5-trimethoxyfenylboronové kyseliny (341 mg, 1,61 mmol, 1,4 ekvivalentu) jako bílá, amorfnní látka (336 mg, výtěžek 74 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,51 - 7,39 (m, 5H, ArH); 6,77 (s, 2H, ArH); 6,51 (s, 2H, NH₂); 3,80 (s, 6H, m-OCH₃); 3,71 (s, 3H, p-OCH₃); 2,49 - 2,45 (m, 2H, HetAr-CH₂-CH₂); 1,08 - 0,97 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 0,94 - 0,83 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 0,49 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₂-CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,10; 167,85; 161,41; 152,94; 140,16; 137,89; 135,60; 128,69; 128,58; 128,43; 118,64; 106,19; 60,63; 56,47; 32,37; 27,19; 22,17; 13,62. **HRMS** (ESI) *m/z* [M+H]⁺ vypočteno: C₂₃H₂₈N₃O₃ 394,2125; nalezeno: 394,2126.

Příklad 4

4-(4-(benzyloxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin (1d)

Látka **1d** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 4-chlor-6-fenylpyrimidin-2-aminu (100 mg, 0,49 mmol, 1 ekvivalent) a 4-benzyloxyfenylboronové kyseliny (157 mg, 0,69 mmol, 1,4 ekvivalentu) jako bílá, amorfnní látka (97 mg, výtěžek 56 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 - 8,18 (m, 4H, ArH); 7,66 (s, 1H, HetArH); 7,55 - 7,47 (m, 5H, ArH); 7,45 - 7,33 (m, 3H, ArH); 7,18 - 7,13 (m, 2H, ArH); 6,67 (s, 2H, NH₂); 5,21 (s, 2H, O-CH₂-Ar). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,00; 164,82; 164,37; 160,78; 137,94; 137,30; 130,78; 130,29; 129,02; 128,93; 128,39; 128,25; 127,39; 115,24; 101,54; 69,82. **HRMS** (EI) *m/z* vypočteno: C₂₃H₁₉N₃O 353,1528; nalezeno: 353,1526.

Příklad 5

4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-fenylpyrimidin-2-amin (1e)

Látka **1e** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 5-butyl-4-chlor-6-fenylpyrimidin-2-aminu (300 mg, 1,15 mmol, 1 ekvivalent) a 4-benzyloxyfenylboronové kyseliny (367 mg, 1,61 mmol, 1,4 ekvivalentu) jako bílá, amorfnní látka (97 mg, výtěžek 56 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,51 - 7,31 (m, 12H, ArH); 7,13 - 7,07 (m, 2H, ArH); 6,47 (s, 2H, N H₂); 5,17 (s, 2H, O-CH₂Ar); 1,02 - 0,92 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 0,90 - 0,78 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 0,47 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₂-CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,06; 167,54; 161,48; 158,78; 140,24; 137,40; 132,67; 130,20; 128,90; 128,64; 128,42; 128,32; 128,21; 118,59; 114,71; 69,71; 32,20; 27,03; 22,03; 13,63. **HRMS** (ESI) *m/z* [M+H]⁺ vypočteno: C₂₇H₂₈N₃O 410,2227; nalezeno: 410,2229.

Příklad 6

5-butyl-4-(4-(naftalen-1-ylmethoxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin (1f)

Látka **1f** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 5-butyl-4-chlor-6-fenylpyrimidin-2-aminu (200 mg, 0,76 mmol, 1 ekvivalent) a 4-(naftalen-1-ylmethoxy)fenylboronové kyseliny (295 mg, 1,06 mmol, 1,4 ekvivalentu) jako bílá, amorfnní látka (125 mg, výtěžek 36 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 - 8,23 (m, 1H, ArH); 7,92 - 7,87 (m, 1H, ArH); 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, ArH); 7,58 - 7,40 (m, 11H, ArH); 7,10 (dd, *J* = 7,7, 1,0 Hz, 1H, ArH); 6,53 (s, 2H, NH₂); 5,41 (s, 2H, O-CH₂-Naft); 1,03 - 0,93 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 0,89 - 0,79 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 0,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₂-CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,12; 167,79; 161,49; 154,08; 140,08; 139,61; 137,65; 134,54; 128,89; 128,72; 128,63; 128,46; 127,98; 127,48; 126,95; 126,60; 125,89; 125,52; 121,99; 120,68; 118,66; 106,41; 69,66; 32,25; 26,92; 22,02; 13,55. HRMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* vypočteno: C₃₁H₃₀N₃O 460,2383; nalezeno: 460,2383.

Příklad 7

4-(4-((4-methoxybenzyl)oxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin (1g)

Látka **1g** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 4-chlor-6-fenylpyrimidin-2-aminu (200 mg, 0,98 mmol, 1 ekvivalent) a 4-((4-methoxybenzyl)oxy)fenylboronové kyseliny (354 mg, 1,37 mmol, 1,4 ekvivalentu) jako bílá, amorfnní látka (165 mg, výtěžek 44 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,30 - 8,15 (m, 2H, ArH); 7,85 (t, *J* = 2,7, 1,6 Hz, 1H, ArH); 7,81 (d, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H, ArH); 7,71 (s, 1H, Het ArH); 7,56 - 7,50 (m, 3H, ArH); 7,47 - 7,40 (m, 3H, ArH); 7,16 (dd, *J* = 8,1, 2,6, 0,9 Hz, 1H, ArH); 7,01 - 6,94 (m, 2H, ArH); 6,75 (s, 2H, NH₂); 5,13 (s, 2H, CH₂); 3,77 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,34; 165,05; 164,41; 159,21; 139,29; 137,79; 130,90; 130,12; 129,32; 129,05; 127,47; 119,90; 117,31; 114,30; 113,74; 102,41; 69,64; 55,57. HRMS (EI) vypočteno: C₂₄H₂₂ON₃ 384,17065; nalezeno: 384,17077.

Příklad 8

5-butyl-4-(4-((4-methoxybenzyl)oxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin (1h)

Látka **1h** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 5-butyl-4-chlor-6-fenylpyrimidin-2-aminu (200 mg, 0,76 mmol, 1 ekvivalent) a 4-((4-methoxybenzyl)oxy)fenylboronové kyseliny (274 mg, 1,06 mmol, 1,4 ekvivalentu) jako bílá, amorfnní látka (261 mg, výtěžek 78 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 - 7,38 (m, 9H, ArH); 7,11 - 7,06 (m, 2H, ArH); 6,98 - 6,94 (m, 2H, ArH); 6,47 (s, 2H, NH₂); 5,08 (s, 2H, O-CH₂-Ar); 3,77 (s, 3H, OCH₃); 1,02 - 0,91 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 0,90 - 0,79 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 0,47 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₂-CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,05; 167,55; 161,46; 159,48; 158,84; 140,24; 132,54; 130,17; 130,05; 129,23; 128,64; 128,42; 118,58; 114,73; 114,28; 69,50; 55,57; 32,19; 27,03; 22,03; 13,63. HRMS (EI) *m/z* vypočteno: C₂₈H₂₉N₃O₂ 439,2260; nalezeno: 439,2266.

Příklad 9

4-(4-((4-chlorbenzyl)oxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin (1i)

Látka **1i** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 4-chlor-6-fenylpyrimidin-2-aminu (200 mg, 0,98 mmol, 1 ekvivalent) a 4-((4-chlorbenzyl)oxy)fenylboronové kyseliny (360 mg, 1,37 mmol, 1,4 ekvivalentu) jako bílá, amorfnní látka (123 mg, výtěžek 32 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 - 8,04 (m, 4H, ArH); 7,66 (s, 1H, HetArH); 7,58 - 7,37 (m, 7H, ArH); 7,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, ArH); 6,67 (s, 2H, NH₂); 5,21 (s, 2H, CH₂). ¹³C NMR

(100 MHz, DMSO- d_6) δ 165,02; 164,78; 164,37; 160,58; 137,93; 136,38; 130,78; 130,06; 129,03; 128,93; 127,39; 125,80; 124,63; 115,26; 101,56; 68,96. **HRMS** (EI) vypočteno: $C_{23}H_{19}ON_3Cl$ 388,12112; nalezeno: 388,12121.

Příklad 10

5-butyl-4-((4-chlorbenzyl)oxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin (1j)

Látka **1j** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 5-butyl-4-chlor-6-fenylpyrimidin-2-aminu (200 mg, 0,76 mmol, 1 ekvivalent) a 4-((4-chlorbenzyl)oxy) fenylboronové kyseliny (278 mg, 1,06 mmol, 1,4 ekvivalentu) jako bílá, amorfnní látka (241 mg, výtěžek 71 %).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,53 - 7,41 (m, 11H, ArH); 7,12 - 7,07 (m, 2H, ArH); 6,47 (s, 2H, NH_2); 5,18 (s, 2H, O- CH_2 -Ar); 1,01 - 0,91 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2); 0,89 - 0,78 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_3); 0,46 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH_2 - CH_3). **^{13}C NMR** (100 MHz, DMSO- d_6) δ 168,06; 167,51; 161,47; 158,55; 140,22; 136,47; 132,89; 132,80; 130,21; 130,03; 128,90; 128,64; 128,43; 118,59; 114,77; 68,85; 32,18; 27,01; 22,03; 13,61. **HRMS** (EI) m/z vypočteno: $C_{27}H_{26}N_3OCl$ 443,1764; nalezeno: 443,1768.

Příklad 11

4-(4-(benzyloxy)-2-methylfenyl)-5-butyl-6-fenylpyrimidin-2-amin (1k)

Látka **1k** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 5-butyl-4-chlor-6-fenylpyrimidin-2-aminu (100 mg, 0,38 mmol, 1 ekvivalent) a 4-(4-(benzyloxy)-2-methylfenyl)boronové kyseliny (129 mg, 0,53 mmol, 1,4 ekvivalentu) jako bílá, amorfnní látka (137 mg, výtěžek 85 %).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 - 7,31 (m, 10H, ArH); 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH); 6,97 (d, 2,5 Hz, 1H, ArH); 6,90 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H, ArH); 6,47 (s, 2H, NH_2); 5,14 (s, 2H, O- CH_2 -Ar); 2,13 (s, 3H, CH_3 -Ar); 1,00 - 0,89 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2); 0,86 - 0,76 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_3); 0,44 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH_2 -C. **^{13}C NMR** (100 MHz, DMSO- d_6) δ 168,51; 167,68; 161,58; 158,25; 140,08; 137,55; 136,68; 132,29; 129,70; 128,87; 128,70; 128,62; 128,45; 128,25; 128,13; 119,42; 116,57; 112,06; 69,57; 32,04; 27,01; 22,02; 19,96; 13,59. **HRMS** (EI) m/z vypočteno: $C_{28}H_{29}N_3O$ 423,2311; nalezeno: 423,2314.

Příklad 12

4-(4-(benzyloxy)-2,3-difluorfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin (1I)

Látka **1I** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 4-chlor-6-fenylpyrimidin-2-aminu (21 mg, 0,1 mmol, 1 ekvivalent) a 4-(benzyloxy)-2,3-difluorfenylboronové kyseliny (36 mg, 0,14 mmol, 1,4 ekvivalentu) jako bílá, amorfnní látka (38 mg, výtěžek 97 %).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 - 8,08 (m, 2H, ArH); 7,79 (td, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H, ArH); 7,56 - 7,49 (m, 5H, ArH); 7,47 - 7,35 (m, 4H, ArH+HetArH); 7,34 - 7,27 (m, 1H, ArH); 6,84 (s, 2H, NH_2); 5,32 (s, 2H, O- CH_2 -Ar). **^{13}C NMR** (100 MHz, DMSO- d_6) δ 165,26; 164,36; 161,10; 137,55; 136,38; 131,05; 129,21; 129,05; 128,78; 128,48; 127,31; 124,82; 110,91; 105,53; 105,45; 71,29. **HRMS** (EI) m/z vypočteno: $C_{23}H_{17}N_3OF_2$ 389,1340; nalezeno: 389,1345.

Příklad 13

4-(4-(benzyloxy)-2,3-difluorfenyl)-5-butyl-6-fenylpyrimidin-2-amin (1m)

Látka **1m** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 5-butyl-4-chlor-6-fenylpyrimidin-2-aminu (100 mg, 0,38 mmol, 1 ekvivalent) a 4-(benzyloxy)-2,3-difluorfenylboronové kyseliny (140 mg,

0,53 mmol, 1,4 ekvivalentu) jako bílá, amorfni látka (42 mg, výtěžek 25 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,52 - 7,34 (m, 10H, ArH); 7,24 - 7,20 (m, 2H, ArH); 6,64 (s, 2H, NH₂); 5,30 (s, 2H, O-CH₂-Ar); 1,01 - 0,91 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 0,90 - 0,79 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 0,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₂-CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,10; 162,16; 162,13; 161,69; 139,68; 136,48; 129,01; 128,90; 128,70; 128,57; 128,53; 128,41; 124,97; 124,92; 121,59; 121,45; 119,90; 111,12; 71,27; 32,12; 27,00; 21,92; 13,54. **HRMS** (EI) *m/z* vypočteno: C₂₇H₂₅N₃OF₂ 445,1966; nalezeno: 445,1964.

Příklad 14

5-butyl-4-(4-((2-chlorbenzyl)oxy)-3,5-dimethylfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin (1n)

Látka **1m** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 5-butyl-4-chlor-6-fenylpyrimidin-2-aminu (200 mg, 0,76 mmol, 1 ekvivalent) a 4-((2-chlorbenzyl)oxy)-3,5-dimethylfenylboronové kyseliny (308 mg, 1,06 mmol, 1,4 ekvivalentu) jako bílá, amorfni látka (349 mg, výtěžek 97 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,69 - 7,65 (m, 1H, ArH); 7,56 - 7,51 (m, 1H, ArH); 7,50-7,41 (m, 7H, ArH); 7,19 (s, 2H, ArH); 6,48 (s, 2H, NH₂); 4,96 (s, 2H, O-CH₂-Ar); 2,27 (s, 6H, Ar-CH₃); 1,05 - 0,94 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 0,94 - 0,81 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 0,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₂-CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,04; 167,66; 161,44; 155,50; 140,21; 135,85; 135,28; 133,12; 131,06; 130,69; 130,45; 129,80; 129,27; 128,66; 128,62; 128,44; 127,88; 118,57; 71,16; 32,23; 26,96; 22,02; 16,57; 13,56. **HRMS** (ESI) [M+H]⁺ *m/z* vypočteno: C₂₉H₃₁N₃OCl 472,2150; nalezeno: 472,2150.

Příklad 15

5-butyl-4-(4-((3-chlorbenzyl)oxy)-3,5-dimethylfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin (1o)

Látka **1o** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 5-butyl-4-chlor-6-fenylpyrimidin-2-aminu (200 mg, 0,76 mmol, 1 ekvivalent) a 4-((3-chlorbenzyl)oxy)-3,5-dimethylfenylboronové kyseliny (308 mg, 1,06 mmol, 1,4 ekvivalentu) jako bílá, amorfni látka (336 mg, výtěžek 94 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,52 - 7,41 (m, 9H, ArH); 7,20 (s, 2H, ArH); 6,48 (s, 2H, NH₂); 4,89 (s, 2H, O-CH₂-Ar); 2,28 (s, 6H, Ar-CH₃); 1,06 - 0,95 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 0,94 - 0,82 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 0,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₂-CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,05; 167,65; 161,44; 155,50; 140,48; 140,21; 135,82; 133,48; 130,81; 130,63; 129,29; 128,67; 128,61; 128,44; 128,30; 128,02; 126,93; 118,56; 72,88; 32,22; 26,96; 22,01; 16,63; 13,57. **HRMS** (ESI) [M+H]⁺ *m/z* vypočteno: C₂₉H₃₁N₃OCl 472,2150; nalezeno: 472,2150.

Příklad 16

4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-(3-methoxyfenyl)pyrimidin-2-amin (2a)

Látka **2a** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-chlorpyrimidin-2-aminu (200 mg, 0,54 mmol, 1 ekvivalent) a 3-methoxyfenylboronové kyseliny (148 mg, 0,97 mmol, 1,8 ekvivalentu) jako bílá, amorfni látka (132 mg, výtěžek 56 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,53 - 7,30 (m, 8H, ArH); 7,14 - 7,07 (m, 2H, ArH); 7,06 - 6,96 (m, 3H, ArH); 6,47 (s, 2H, NH₂); 5,17 (s, 2H, CH₂); 3,79 (s, 3H, CH₃); 1,07 - 0,93 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 0,92 - 0,79 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 0,49 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₂-CH₃). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167,84; 167,55; 161,44; 159,30; 158,77; 141,59; 137,40; 132,67; 130,19; 129,59; 128,90; 128,32; 128,21; 120,93; 118,58; 114,71; 69,71; 55,65; 32,24; 27,08; 22,07; 13,66. **HRMS** (EI) *m/z* vypočteno: C₂₈H₃₀O₂N₃ 440,23325; nalezeno: 440,23321.

Příklad 17

4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-(4-methoxyfenyl)pyrimidin-2-amin (2b)

Látka **2b** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-chlorpyrimidin-2-aminu (200 mg, 0,54 mmol, 1 ekvivalent) a 4-methoxyfenylboronové kyseliny (148 mg, 0,97 mmol, 1,8 ekvivalentu) jako bílá, amorfnní látka (161 mg, výtěžek 68 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,52 - 7,30 (m, 9H, ArH); 7,14 - 7,07 (m, 2H, ArH); 7,06 - 6,97 (m, 2H, ArH); 6,41 (s, 2H, NH₂); 5,17 (s, 2H, CH₂); 3,81 (s, 3H, CH₃); 2,60 - 2,53 (m, 2H, HetAr-CH₂-CH₂); 1,02 - 0,92 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 0,91 - 0,80 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 0,49 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂-CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167,56; 161,47; 159,66; 158,73; 137,41; 132,83; 130,22; 128,89; 128,32; 128,21; 118,57; 114,69; 113,77; 69,70; 55,61; 32,13; 27,13; 22,02; 13,70. HRMS (EI) *m/z* vypočteno: C₂₈H₃₀O₂N₃ 440,23325; nalezeno: 440,23322.

Příklad 18

4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-(3-chlorfenyl)pyrimidin-2-amin (2c)

Látka **2c** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-chlorpyrimidin-2-aminu (200 mg, 0,54 mmol, 1 ekvivalent) a 3-chlorfenylboronové kyseliny (152 mg, 0,97 mmol, 1,8 ekvivalentu) jako bílá, amorfnní látka (145 mg, výtěžek 61 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,59 - 7,28 (m, 8H, ArH); 7,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH); 6,55 (s, 2H, NH₂); 5,17 (s, 2H, CH₂); 0,97 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 0,87 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 0,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₂-CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167,85; 166,36; 161,51; 158,86; 142,23; 137,38; 133,21; 132,49; 130,45; 130,22; 128,90; 128,65; 128,58; 128,33; 128,22; 127,44; 118,56; 114,74; 69,72; 32,14; 26,96; 21,99; 13,60. HRMS (EI) *m/z* vypočteno: C₂₇H₂₇ON₃Cl 444,18372; nalezeno: 444,18375.

Příklad 19

4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-(4-chlorfenyl)pyrimidin-2-amin (2d)

Látka **2c** byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-chlorpyrimidin-2-aminu (200 mg, 0,54 mmol, 1 ekvivalent) a 4-chlorfenylboronové kyseliny (152 mg, 0,97 mmol, 1,8 ekvivalentu) jako bílá, amorfnní látka (148 mg, výtěžek 62 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,66 - 7,20 (m, 12H, ArH); 7,17 - 7,04 (m, 2H, ArH); 6,53 (s, 2H, NH₂); 5,17 (s, 2H, CH₂); 1,02 - 0,91 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 0,91 - 0,79 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 0,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₂-CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167,78; 166,74; 161,50; 158,83; 139,05; 137,39; 133,44; 132,54; 130,66; 130,21; 128,90; 128,54; 128,33; 128,22; 118,57; 114,73; 69,72; 32,16; 26,99; 22,00; 13,64. HRMS (EI) *m/z* vypočteno: C₂₇H₂₇ON₃Cl 444,18372; nalezeno: 444,18367.

Výsledky biologických testů

Produkce PGE₂ byla stanovena *in vitro*, v kulturách peritoneálních buněk myši. Buňky (2 x 10⁶ ml) byly kultivovány v přítomnosti stimulatoru, tj. bakteriálního lipopolysacharidu (LPS, 10 ng/ml), se kterým byly současně aplikovány pyrimidinové deriváty, a to v koncentraci 50 μmol.l⁻¹. Hladiny PGE₂ v supematantech byly stanoveny 5 hodin po stimulaci. Pro tyto účely byl použit komerční kit (R&D Systems). Vliv látek na produkci PGE₂ byl vyhodnocen v procentech vzhledem ke kontrolním hodnotám, tj. hodnotám dosaženým působením samotného LPS (100 %). Čísla v tabulce tedy udávají zbytkovou aktivitu. Menší číselná hodnota znamená vyšší stupeň inhibičního působení látek.

Výpočet koncentrace látek snižující produkci PGE2 o 50 % (tzv. IC₅₀), byl proveden analýzou závislosti účinku na koncentraci látky. Pro tyto účely byly látky podány v osmi koncentracích, a to v rozmezí 0.0004 μmol.l⁻¹ až 25 μmol.l⁻¹.

Životnost buněk byla provedena pomocí standartního kitu LDH (Sigma). Hodnoty životnosti buněk bez přidání testované sloučeniny (kontrolní hodnoty) byly pro účely srovnání považovány za 100 %. Vliv látek na životnost buněk byl pak vyhodnocen v procentech kontrolní hodnoty, tedy hodnoty zjištěné u buněk bez současné aplikace LPS. K poklesu životnosti došlo pouze u látky **16 (2a)**, a to na 43 % kontrolní hodnoty. Ostatní látky nebyly cytotoxické, viz Tabulka 1.

Tabulka 1: Účinek testovaných látek v 50 umol.l⁻¹ koncentraci na biosyntézu PGE2 a životnost buněk

Příklad	Látka	PGE ₂		Životnost v % nestimulovaných kontrol (LDH test)
		zbytková aktivita v % LPS kontrol (průměr ± SEM)	IC ₅₀ (μmol.l ⁻¹), v závorkách 95% meze spolehlivosti	
1	1a	26,3±0,1 (n=8)	nestanoveno	104,6±1,3 (n=8)
2	1b	12,3±0,5 (n=8)	nestanoveno	71,2±1,9 (n=8)
3	1c	10,1±2,6 (n=8)	nestanoveno	102,6±0,6 (n=8)
4	1d	0,7±0,8 (n=2)	nestanoveno	101,2±0,7 (n=4)
5	1e	0,3±0,1 (n=8)	0,094 (0,045-0,197)	105,4±0,2 (n=8)
6	1f	26,3±5,3 (n=4)	nestanoveno	104,8±0,4 (n=8)
7	1g	8,4±3,0 (n=2)	nestanoveno	99,6±3,0 (n=4)
8	1h	2,0±1,5 (n=4)	5,40 (3,89-7,50)	104,2±0,3 (n=8)
9	1i	15,4/1,1 (n=2)	nestanoveno	102,2±4,1 (n=4)
10	1j	0,7±0,5 (n=4)	0,077 (0,039-0,152)	101,2±0,8 (n=8)
11	1k	51,1±0,8 (n=4)	nestanoveno	103,2±0,5 (n=8)
12	1l	5,5±0,3 (n=2)	nestanoveno	102,6±3,7 (n=4)
13	1m	0,03±0,2 (n=4)	0,006 (0,003-0,011)	103,7±0,4 (n=8)
14	1n	7,1±1,9 (n=4)	nestanoveno	103,6±0,3 (n=8)
15	1o	6,5±0,4 (n=4)	nestanoveno	102,8±0,4 (n=8)
16	2a	10,0±2,0 (n=2)	nestanoveno	43,1±8,4 (n=4)
17	2b	10,5±0,1 (n=2)	nestanoveno	100,3±1,2 (n=4)
18	2c	12,6±1,7 (n=2)	nestanoveno	101,3±2,0 (n=4)
19	2d	4,1±0,7 (n=2)	nestanoveno	96,7±2,2 (n=4)

Produkce oxidu dusnatého (NO) byla rovněž stanovena v podmínkách *in vitro*, v kulturách peritoneálních buněk myši. Buňky (2×10^6 /ml) byly kultivovány v přítomnosti kombinace lipopolysacharidu (LPS, 0,1 ng/ml) a rekombinantního myšního interferonu- γ (IFN- γ , 5 ng/ml), se kterými byly současně aplikovány pyrimidinové deriváty, a to v koncentraci 50 $\mu\text{mol.l}^{-1}$.

Koncentrace nitritů v supernatantech, která je mírou biosyntézy NO, byla stanovena spektrofotometricky za 24 hodin po stimulaci buněk. Pro tyto účely bylo použito Grisseovo reagens. Vliv látek na produkci NO byl vyhodnocen v procentech vzhledem ke kontrolním hodnotám, tj. hodnotám dosaženým působením samotných stimulatorů (Obr. 1). Menší číselné hodnoty znamenají vyšší stupeň inhibiční aktivity látek.

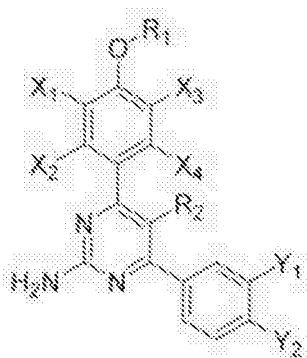
Předkládané pyrimidinové deriváty vykazují výrazně zvýšenou selektivitu inhibičního zásahu do biosyntézy PGE₂, viz Tabulka 1. Účinky pyrimidinových derivátů na tvorbu NO byly (v relevantní koncentraci pyrimidinů, tj. 50 $\mu\text{mol.l}^{-1}$) zdaleka méně významné. Největší rozdíl byl zjištěn u látky **1m** (**13**), která inhibuje produkci PGE₂ absolutně, zatímco produkce NO je zanedbatelně snížena, jen na 84 % kontrolních hodnot.

Průmyslová využitelnost

Vzhledem k tomu, že uvažované pyrimidinové deriváty jsou výraznými netoxickými inhibitory produkce PGE₂, lze je považovat za vhodné látky pro vývoj nových léčiv, využitelných při léčbě zánětlivých a nádorových onemocnění.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Polysubstitované pyrimidiny obecného vzorce



kde

X₁ až X₄ jsou stejné nebo různé substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OR, alkyl, kde R je vodík nebo substituent vybraný ze skupiny alkyl, alkenyl, alkynyl a aryl, jak jsou zde definovány;

Y₁ a Y₂ jsou stejné nebo různé substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OR, -SR, -NR₂, -R, -COR, -COOR, -SO₂R, -CF₃, -CN, -NO₂, kde R je vodík nebo substituent vybraný ze skupiny, zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl a aryl, jak jsou zde definovány;

R₁ je substituent vybraný ze skupiny, zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, jak jsou zde definovány

R₂ je substituent vybraný ze skupiny, zahrnující -H, alkyl, jak jsou zde definovány; nebo farmaceuticky přijatelné soli, takových sloučenin, přičemž

alkyl v uvedených případech je definován jako lineární nebo rozvětvený C₁-C₁₀ uhlíkatý řetězec, v němž kterákoliv -CH₂- skupina může být nahrazena -O- nebo -S- substituentem;

alkenyl v uvedených případech je definován jako lineární nebo rozvětvený C₁-C₁₀ uhlíkatý řetězec obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu, v němž kterákoliv -CH₂- skupina může být nahrazena -O- nebo -S- substituentem;

alkynyl v uvedených případech je definován jako lineární nebo rozvětvený C₁-C₁₀ uhlíkatý řetězec obsahující alespoň jednu trojnou vazbu, v němž kterákoliv -CH₂- skupina může být nahrazena -O- nebo -S- substituentem;

aryl v uvedených případech je definován jako uhlovodíková skupina obsahující 6 až 14 uhlíkových atomů, obsahující alespoň jedno aromatické jádro přičemž aryl může být nesubstituovaný, nebo substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny skupiny -F, -Cl, -Br, -I, -OR, alkyl, kde R je vodík nebo substituent vybraný ze skupiny, zahrnující alkyl, alkenyl, nebo alkynyl, jak jsou zde definovány.

2. Polysubstituované pyrimidiny obecného vzorce I podle nároku 1, vybrané ze skupiny, zahrnující:

5-butyl-4-(4-ethoxyfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

5-butyl-4-(4-isopropoxyfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

5-butyl-4-fenyl-6-(3,4,5-trimethoxyfenyl)pyrimidin-2-amin

4-(4-(benzyloxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

4-(4-(benzyloxyfenyl)-5-butyl-6-fenylpyrimidin-2-amin

5-butyl-4-(4-(naphthalen-1-ylmethoxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

4-(4-((4-methoxybenzyl)oxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

5-butyl-4-(4-((4-methoxybenzyl)oxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

4-(4-((4-chlorbenzyl)oxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

5-butyl-4-(4-((4-chlorbenzyl)oxy)fenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

4-(4-(benzyloxy)-2-methylfenyl)-5-butyl-6-fenylpyrimidin-2-amin

4-(4-(benzyloxy)-2,3-difluorfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

4-(4-(benzyloxy)-2,3-difluorfenyl)-5-butyl-6-fenylpyrimidin-2-amin

5-butyl-4-(4-((2-chlorbenzyl)oxy)-3,5-dimethylfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

5-butyl-4-(4-((3-chlorbenzyl)oxy)-3,5-dimethylfenyl)-6-fenylpyrimidin-2-amin

4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-(3-methoxyfenyl)pyrimidin-2-amin

4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-(4-methoxyfenyl)pyrimidin-2-amin

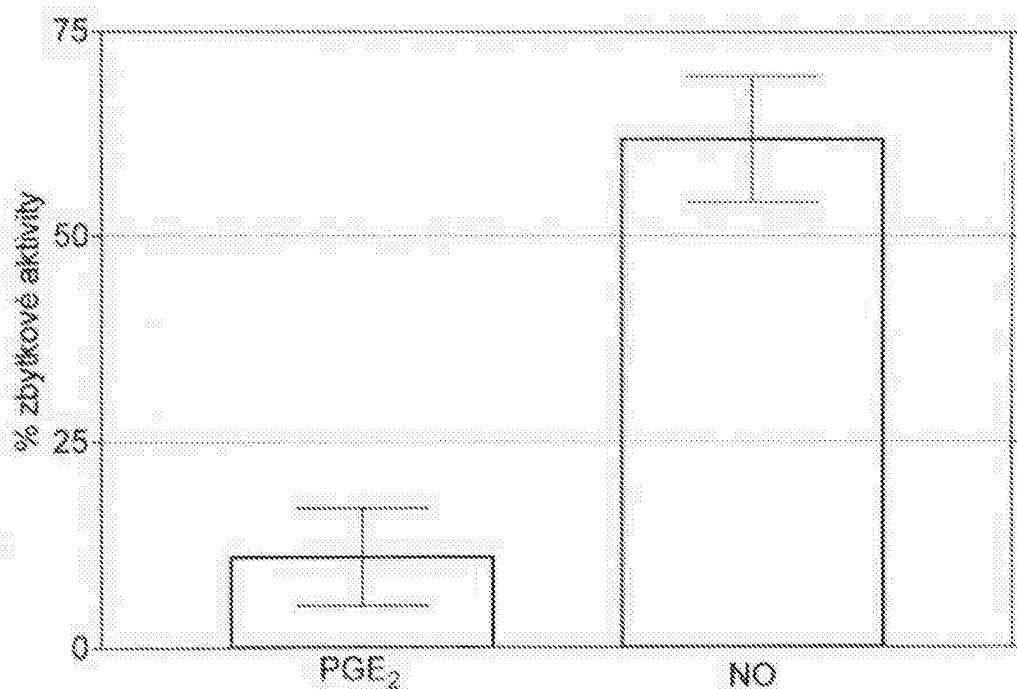
4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-(3-chlorfenyl)pyrimidin-2-amin

4-(4-(benzyloxy)fenyl)-5-butyl-6-(4-chlorfenyl)pyrimidin-2-amin

a farmaceuticky přijatelné soli takových sloučenin.

3. Polysubstituované pyrimidiny obecného vzorce I podle nároku 1, nebo sloučeniny podle nároku 2, pro použití jako léčiva.
4. Polysubstituované pyrimidiny obecného vzorce I podle nároku 1, nebo sloučeniny podle nároku 2, pro použití jako léčiva, inhibující nadprodukcí prostaglandinu E2.
5. Polysubstituované pyrimidiny obecného vzorce I podle nároku 1, nebo sloučeniny podle nároku 2, pro použití jako léčiva k léčbě onemocnění, která jsou indukována, nebo jejich závažnost je zvyšována, nadprodukcí prostaglandinu E2, zvláště pak k léčbě zánětlivých, a/nebo nádorových onemocnění, nebo jako anti-angiogenní, imunomodulační, antiproliferativní či protinádorová léčiva.
6. Použití polysubstituovaného pyrimidinu obecného vzorce I podle nároku 1, nebo sloučeniny podle nároku 2, jako další účinné složky farmaceutického prostředku, určeného k léčbě onemocnění, která jsou indukována, nebo jejich závažnost je zvyšována, nadprodukcí prostaglandinu E2, zvláště pak k léčbě zánětlivých, a/nebo nádorových onemocnění.
7. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje terapeuticky účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo sloučeniny podle nároku 2 a případně alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič, plnivo a/nebo ředidlo a/nebo pomocnou látku.
8. Farmaceutický prostředek podle nároku 7 pro použití k léčbě onemocnění, která jsou indukována, nebo jejich závažnost je zvyšována, nadprodukcí prostaglandinu E2, zvláště pak k léčbě zánětlivých, a/nebo nádorových onemocnění.

1 výkres



Obr. 1

