

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 1722

(22) Přihlášeno: 21.09.1994

(30) Právo přednosti:

01.10.1993 CH 1993/2969

18.07.1994 CH 1994/2281

(40) Zveřejněno: 13.03.1996

(Věstník č. 3/1996)

(47) Uděleno: 19.07.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11.09.2002

(Věstník č. 9/2002)

(86) PCT číslo: PCT/EP94/03151

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 95/09853

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

C 07 D 401/04

A 61 P 25/28

A 61 K 31/505

A 61 P 35/00

A 61 P 29/00

A 61 P 31/04

A 61 P 37/02

A 61 P 9/10

A 61 P 9/00

(73) Majitel patentu:

NOVARTIS AG, Basle, CH;

(72) Původce vynálezu:

Zimmermann Jürg, Wallbach, CH;

(74) Zástupce:

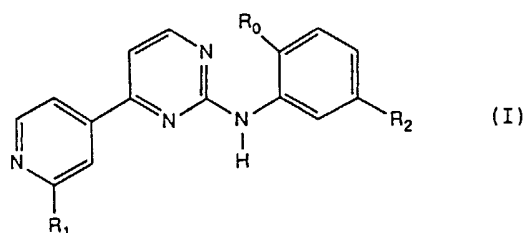
Kubát Jan ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

**N-Fenyl-2-pyrimidinaminové deriváty, způsob jejich výroby, farmaceutické prostředky, které je obsahují a jejich použití**

(57) Anotace:

Popisují se N-fenyl-2-pyrimidinaminové deriváty obecného vzorce I, kde R<sub>0</sub> je vodík, halogen, nižší alkoxyl nebo nižší alkyl, R<sub>1</sub> je N-(amino(nižší)alkyl)karbamoyl, N-(hydroxy(nižší)alkyl)karbamoyl, popřípadě substituovaný piperazinyl, morfolinyl nebo substituovaná nižší alkylaminoskupina, a R<sub>2</sub> je chlor, brom, jod, které lze použít například k léčení nádorových onemocnění. Dále se popisuje způsob výroby těchto derivátů, farmaceutické prostředky, které je obsahují, a jejich použití.



# N-Fenyl-2-pyrimidinaminové deriváty, způsob jejich výroby, farmaceutické prostředky, které je obsahují a jejich použití

## 5 Oblast techniky

Vynález se týká N-fenyl-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidin-aminových derivátů, způsobů jejich výroby, léků obsahujících tyto sloučeniny a jejich použití v přípravě farmaceutických prostředků pro terapeutickou léčbu teplokrevných živočichů.

10

## Dosavadní stav techniky

EP 0 564 409 (odpovídající CZ 283944) zahrnuje N-fenyl-2-pyrimidinaminové deriváty, ve kterých může být pyrimidinový kruh substituován pyridylovou skupinou, zejména 3-pyridylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou. Dva substituenty sloučenin níže uvedeného obecného vzorce I jsou definovány zcela jinak než jak je tomu u pyrimidinaminových derivátů podle EP 0 564 409. Dále je v EP 0 564 409 uvedeno, že, pokud je přítomen pyridylový zbytek, výhodné sloučeniny obsahují nesubstituovaný pyridylový zbytek, nejvýhodněji 3-pyridyl. Z EP 0 564 409 tudíž nelze odvodit, že sloučeniny se substituovaným 4-pyridylovým zbytkem mají protinádorovou účinnost.

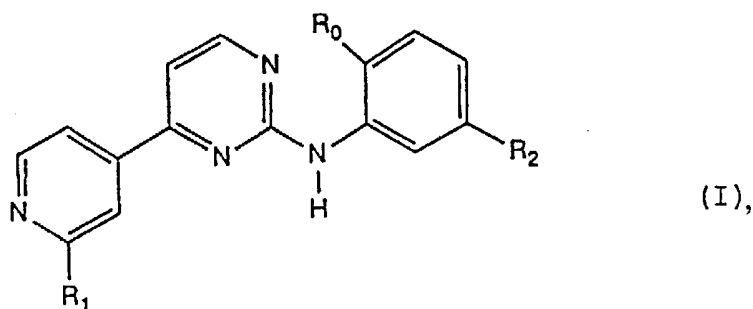
EP 0 233 461 se týká 2-pyridinaminů, ve kterých je na pyrimidinový kruh navázána pyridinylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná methylovou skupinou. Tyto sloučeniny mají antiastmatickou účinnost a lze je použít k léčení astmatu, alergických onemocnění, zánětů a diabetů.

EP 0 164 204 popisuje pyrimidinaminové deriváty, které se liší od níže definovaných sloučenin podle vynálezu alespoň pokud jde o definici  $R_1$  v níže uvedeném obecném vzorci I. Sloučeniny uvedené v EP 0 164 204 lze použít k léčení pacientů se sníženými imunitními odpověďmi. Toto léčení je určeno ke zvyšování snížené imunitní odpovědi spojené s určitými druhy terapie.

## Podstata vynálezu

35

Vynález se týká N-fenyl-2-pyrimidinaminových derivátů obecného vzorce I



kde

40

$R_0$  představuje atom vodíku, halogenu, nižší alkoxylovou nebo nižší alkylovou skupinu,

$R_1$  představuje

- a) N-(amino(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- b) N-(hydroxy(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,

45

- c) piperazinylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná amino-(nižší)alkylovou skupinou,  
 d) morfolinylovou skupinu nebo  
 e) nižší alkylaminoskupinu, která je substituovaná morfolinylovou skupinou, hydroxy-(nižší)alkylamino-skupinou, imidazolylovou skupinou, aminoskupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou, a
- 5
- $R_2$  představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atom chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu, karboxylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu nebo
- 10 zbytek obecného vzorce  $-C(=O)-NH-(CH_2)_n-R_4^a$ , kde
- $R_4^a$  představuje hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo imidazolylovou skupinu, a
- 15  $n$  má hodnotu 2 nebo 3,
- přičemž termín „nižší“ označuje zbytky obsahující až 7 atomů uhlíku včetně, a jejich solí.
- 20 Halogen  $R_0$  představuje atom fluoru, bromu, jodu, nebo nejlépe chloru.
- Nižší alkoxylovou skupinu  $R_0$  představuje nejlépe methoxylová skupina.
- Nižší alkylovou skupinu  $R_0$  představuje nejlépe methylová skupina.
- 25 Amino(nižší)alkylovou skupinu v radikálu  $R_1$  představuje nejlépe omega-aminoalkylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku.
- Hydroxy(nižší)alkylovou skupinu v radikálu  $R_1$  představuje nejlépe omega-hydroxyalkylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku.
- 30 Piperazinylovou skupinu  $R_1$  představuje nejlépe 1-piperazinylová skupina. Piperazinylovou skupinu  $R_1$ , která je substituována amino(nižší)alkylovou skupinou představuje nejlépe 4-(2-aminoethyl)piperazin-1-yllová skupina.
- 35 Morfolinylovou skupinu  $R_1$  a morfolinylovou skupinu v radikálu  $R_1$  představuje nejlépe 4-morfolinylová skupina, kde volná vazba je na dusíku. Nižší alkylaminoskupinu  $R_1$ , která je substituována morfolinylovou skupinou představuje nejlépe 2-morfolin-4-ylethylaminoskupina.
- 40 Hydroxy(nižší)alkylaminoskupinu v radikálu  $R_1$  představuje nejlépe 2-hydroxyethylaminoskupina. Nižší alkylaminoskupina, která je substituována hydroxy(nižší)-alkylaminoskupinou představuje nejlépe 3-(2-hydroxyamino-ethyl)prop-1-ylaminoskupina.
- Imidazolylovou skupinu  $R_4^a$  v radikálu  $R_2$  představuje nejlépe 1H-imidazol-4-yllová skupina.
- 45 Nižší alkanoylaminoskupinu v radikálu  $R_1$  představuje nejlépe acetylaminoskupina.
- Nižší alkylaminoskupinu  $R_1$ , která je substituována imidazolylovou skupinou, aminoskupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou představuje nejlépe alkylaraino-
- 50 skupina se dvěma nebo třemi atomy uhlíku substituovaná těmito substituenty, přičemž substituenty jsou nejlépe v omega-poloze. Nižší alkylaminoskupinou  $R_1$  substituovanou hydroxylovou skupinou může výhodně být také 2-hydroxypropylaminoskupina.

Jak je uvedeno výše, termínem „nižší“ se označují zbytky, které mají nejvýše 7 atomů uhlíku včetně, nejlépe pak nejvýše 4 včetně.

- 5 Pakliže není jinak určeno v příslušném kontextu, nižší alkylovou skupinu představuje nejlépe methylová nebo ethylová skupina.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit adiční soli s kyselinami, například s anorganickými kyselinami, takovými jako kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná, nebo s vhodnými organickými karboxylovými nebo sulfonovými kyselinami, jako jsou například  
 10 alifatické mono–nebo di–karboxylové kyseliny, jako je trifluorooctová kyselina, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina glykolová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina hydroxymaleinová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina šťavelová nebo aminokyseliny, takové jako arginin nebo lysin, aromatické karboxylové kyseliny, takové jako kyselina benzoová, 2–fenoxybenzoová kyselina, 2–acetoxybenzoová  
 15 kyselina, kyselina salicylová, 4–aminosalicylová kyselina, aromaticko–alifatické karboxylové kyseliny, takové jako kyselina mandlová nebo kyselina skořicová, heteroaromatické karboxylové kyseliny, takové jako kyselina nikotinová nebo kyselina izonikotinová, alifatické sulfonové kyseliny, takové jako methan–, ethan– nebo 2–hydroxyethansulfonová kyselina, nebo aromatické sulfonové kyseliny, například benzen–, p–toluen– nebo naftalen–2–sulfonová kyselina. Jestliže  
 20 jsou přítomny v radikálu  $R_1$  mono–, di– nebo jiné zásadité skupiny, takové jako aminoskupina nebo guanidylová skupina, mohou vytvářet adiční soli s více kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I, které mají kyselou skupinu, například volnou karboxylovou skupinu v radikálu  $R_1$ , mohou tvořit soli kovů nebo amoniové soli, jako jsou soli alkalických  
 25 kovů nebo soli kovů alkalických zemin, například soli sodíku, draslíku, hořčíku nebo vápníku, nebo amoniové soli s amoniakem nebo s vhodnými organickými aminy, takovými jako terciárními monoaminy, například triethylaminem nebo tri(2–hydroxyethyl)aminem, nebo s heterocyklickými bázemi, například N–ethylpiperidinem nebo N, N'–dimethylpiperazinem.

30 Sloučeniny obecného vzorce I, které mají jak kyselou tak zásaditou skupinu mohou tvořit vnitřní soli.

Pro účel izolace nebo purifikace a také v případě sloučenin, které jsou dále použity jako meziprodukty, je také možné použít farmaceuticky nepřijatelné soli. Ale pouze farmaceuticky  
 35 přijatelné netoxické soli jsou používány terapeuticky a proto jsou zvýhodňovány.

Z hlediska úzkého vztahu mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě svých solí, zahrnující také soli, které mohou být použity jako meziprodukty, například v purifikaci nových  
 40 sloučenin nebo za účelem identifikace těchto sloučenin, rozumí se, že všechny odkazy na volné sloučeniny v tomto textu zahrnují, pokud je to vhodné, i odpovídající soli.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují cenné farmakologické vlastnosti: například, inhibují enzym proteinkinázu C s vysokým stupněm selektivity. Proteinkináza C závislá na fosfolipidu a vápníku se vyskytuje v buňkách v bezpočtu forem a účastní se různých životně důležitých  
 45 procesů, takových jako signálního přenosu, proliferace a diferenciace a také se účastní při uvolňování hormonů a neurotransmiterů. Aktivace tohoto enzymu je vyvolána buďto receptorem zprostředkovanou hydrolýzou fosfolipidu buněčné membrány nebo přímou interakcí s určitou nádor podporující účinnou látkou. Citlivost buňky k receptorem zprostředkovanému signálnímu přenosu může být významně ovlivněna modifikací aktivity proteinkinázy C (jako přenašeče  
 50 signálu). Sloučeniny, které jsou schopné ovlivnit aktivitu proteinkinázy C mohou být použity jako nádor inhibující, protizánětlivé, imunomodulující nebo antibakteriální účinné složky a možná také mohou být cenné jako činidla proti arterioskleróze a při poruchách kardiovaskulárního systému a centrálního nervového systému.

Proteinkináza C z mozku prasete dříve purifikovaná podle procedury, kterou popsali T. Uchida a C. R. Filburn v J. Biol. Chem. 259, 12311–4 (1984), byla používána k určení inhibice na proteinkináze C a inhibice na proteinkináze C byla určena podle procedury D. Fabbro a kol., Arch. Biochem. Biophys. 239, 102–111 (1985).

5

Proteinkináza C z mozku prasete používaná dříve je směs různých subtypů (izotypů) proteinkinázy C. Jestliže čisté rekombinantní izotypy jsou použity místo prasečí mozkové proteinkinázy C ve výše zmíněné zkoušce, zjistí se, že sloučeniny obecného vzorce I inhibují přednostně „klasický“ izotyp alfa, zatímco jiné „klasické“ izotypy beta-1, beta-2 a gama a zvláště „neklasické“ izotypy delta, epsilon a eta a „atypická“ izoforma dzeta jsou obecně inhibovány v menším rozsahu a v některých případech nejsou inhibovány vůbec.

10

Rekombinantní izotypy proteinkinázy C (PKC) jsou klonovány, exprimovány a purifikovány následujícím způsobem:

15

Výroba různých bílkovin s pomocí bakulovirů a jejich klonování a izolace z hmyzích buněk Sf9 je uskutečňována tak jak je popsáno v M. D. Summers a G. E. Smith, „A manuál method for baculovirus vectors and insect cells culture procedure“, Texas Agricul. Exptl. Station Bull. (1987), 1555. Zhotovení a izolace rekombinantních virů pro expresi PKC-alfa (hovězí), PKC-beta1 (lidský), PKC-beta2 (lidský) a PKC-gama (lidsko/hovězí hybrid) v buňkách Sf9 se provede způsobem popsaným v Stabel a kol. /S. Stabel, M. Liyanage a D. Frith, „Expression of protein kinase C isozymes in insect cells and isolation of recombinant proteins“, Meth. Neurosc. (1993). Výroba PKC izotypů v buňkách Sf9 je uskutečněna způsobem který uvedli Stabel a kol. (viz. výše) a purifikace enzymů je učiněna podle metody popsané v publikaci McGlynn a kol. /E. McGlynn, J. Liebetanz, S. Reutener, J. Wood, N.B. Lydon, H. Hofstetter, M. Vaněk, T. Meyer a D. Fabbro, „Expression and partial characterization of rat protein kinase C-delta and protein kinase C-dzeta in insect cells using recombinant baculovirus“, J. Cell. Biochem. 49, 239–250 (1992)/. Pro vytvoření rekombinantních PKC-delta (kryší), PKC-epsilon (kryší), PKC-dzeta (kryší) a PKC-eta (myši) a jejich expresi a purifikaci, se použije procedura popsaná v Liyanage a kol. /“Protein kinase C group B members PKC-delta, epsilon, dzeta a PKC-lambda: Comparison of properties of recombinant proteins in vitro and in vivo“, Biochem. J. 283, 781–787 (1992) / a v McGlynn a kol., viz výše a následuje další fáze, při které je přenosový vektor pAc360 používán pro expresi PKC-eta /V. Luckow a M. D. Summers/ „Trends in the development of baculovirus expression“, Biotechnology 6, 47–55(1988)/(1988)/.

35

Měření aktivity rekombinantních PKC izotypů získaných výše zmíněnou metodou je uskutečněno za nepřítomnosti lipidu a vápníku (kofaktorů). Jako substrát je používán protamin-sulfát fosforylovaný za nepřítomnosti kofaktorů. Aktivita enzymů odráží přenos  $^{32}\text{P}$  z gama- $(^{32}\text{P})$ -ATP na protamin-sulfát. Protaminsulfát je směs polypeptidů, z nichž každý obsahuje čtyři C-koncové argininové zbytky. Včlenění fosfátu je měřeno za následujících podmínek: 100 mikrolitrů reakční směsi, která obsahuje v konečných koncentracích 20 mM TRIS-HCl pH 7,4, 10 mM  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ , 0,5 mg/ml protamin-sulfátu, 10 mikroM ATP (0.1 mikroCi gama- $(^{32}\text{P})$ -ATP, 10 Ci/mol, Amersham, Little Chalfont, Velká Británie), různé koncentrace inhibujících sloučenin a 0,5–2,5 U (jednotky: jednotka je množství enzymu, který za jednu minutu a na miligram bílkoviny přenesel jeden nanomol  $^{32}\text{P}$  z výše zmíněného gama- $(^{32}\text{P})$ -ATP do histonu H1 (Sigma, typ V-S)) enzymů. Reakce začíná přidáním enzymů a přenos probíhá při 32<sup>o</sup> C. Doba reakce je 20 minut. Reakce je zastavena nakapáním vzorků o objemu 50 mikrolitrů na chromatografický papír P81 (Whatman, Maidstone, Velká Británie). Po odstranění nevázaného gama- $(^{32}\text{P})$ -ATP a nukleotidových fragmentů promýváním jak je popsali J.J. Witt a R. Roskoski, „Rapid protein kinase assay using phospho-cellulose-paper absorption“, Anal. Biochem. 66, 253–258 (1975), substrát fosforylace je určen scintilačním měřením. V tomto testu je  $\text{IC}_{50}$  (inhibiční koncentrace) sloučenin obecného vzorce I při inhibici alfa-izotypu proteinkinázy C nízká přibližně od 0,1 do 5,0 mikromol/litr, obecně přibližně od 0,1 do 1,0 mikromol/l. Naopak ostatní izotypy PKC jsou obecně inhibovány zřetelně vyššími koncentracemi (tj. koncentracemi více jak 300× vyššími).

55

Jak je možno očekávat na základě výše popsané inhibice proteinkinázy C, sloučeniny obecného vzorce I projevují antiproliferativní vlastnosti, které mohou být demonstrovány přímo v další, níže popsané zkoušce, v. které je inhibice sloučenin obecného vzorce I určena na růstu rakovinných buněk T24 močového měchýře člověka. Tyto buňky jsou inkubovány v Eagleově minimálním esenciálním médiu, do kterého je přidáno 5 % (objem/objem) fetálního telecího séra, ve zvlhčovacím inkubátoru při 37 °C a 5% obsahu CO<sub>2</sub> ve vzduchu. Rakovinné buňky (1000–1500) jsou vloženy na 96–dílkové mikrotitrační destičky a jsou inkubovány přes noc za výše zmíněných podmínek. První den je testovaná sloučenina přidávána v sériových ředěních. Destičky jsou inkubovány 5 dní za výše zmíněných podmínek. Během této doby kontrolní kultury prodělají alespoň čtyři buněčná dělení. Po inkubaci jsou buňky fixovány 3,3% (hmotnost/objem) vodným roztokem glutaraldehydu, promyty vodou a obarveny 0,05% (hmotnost/objem) vodným roztokem methylenové modře. Po promývání je barvivo odstraněno 3% (hmotnost/objem) vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Optická hustota (OH) na důlek, která je přímo úměrná počtu buněk, je pak měřena fotometrem (Titertek multiskan) při 665 nm. Hodnoty IC<sub>50</sub> (inhibiční koncentrace) jsou počítány počítačovým systémem za použití vzorce

$$\frac{OH_{665}(\text{testovaná}) - OH_{665}(\text{počáteční})}{OH_{665}(\text{kontrolní}) - OH_{665}(\text{počáteční})} \times 100$$

Hodnoty IC<sub>50</sub> jsou definovány jako koncentrace účinné složky při které je počet buněk v důlku na konci inkubační doby pouze 50% k počtu buněk v kontrolních kulturách. V případě sloučenin obecného vzorce I, hodnoty IC<sub>50</sub> tak zjištěné jsou přibližně od 0,01 do 10 mikromol/litr, obecně přibližně od 0,01 do 1 mikromol/litr.

Protinádorová aktivita sloučenin obecného vzorce I může být také demonstrována in vivo:

Pro určení protinádorové aktivity se užívají samičky myši Balb/c (female Balb/c hairless mice), kterým byly subkutánně transplantovány lidské nádory T24 močového měchýře. V den 0 je zvířatům v perorální forenové narkóze umístěno asi 25 mg solidního nádoru pod kůži na levém boku a malá rozříznutá rána je uzavřena pomocí sešívacích spon. Šestý den po transplantaci jsou myši náhodně rozděleny do skupin po šesti zvířatech a je započata léčba. Léčba je uskutečňována po dobu 15 dnů perorálním nebo intraperitoneálním podáváním jednou denně sloučeniny obecného vzorce I v roztoku dimethylsulfoxidu /Tween 80/ a chloridu sodného v různých dávkách. Nádory jsou měřeny dvakrát týdně posuvným měřidlem a je počítán objem nádorů. V tomto testu perorální nebo intraperitoneální podávání sloučeniny obecného vzorce I způsobí značnou redukci v průměru objemu nádoru ve srovnání s neléčenými kontrolními zvířaty.

Na základě popsaných vlastností sloučeniny obecného vzorce I mohou být použity zvláště jako nádory inhibující účinné složky, například v léčbě nádorů močového měchýře a kůže. Jestliže jsou sloučeniny obecného vzorce I používány v léčbě rakoviny v kombinaci s jinými chemoterapeutickými léky, předchází vzniku rezistence (mnoholékové rezistence) nebo eliminují již vzniklou rezistenci k jiným chemoterapeutickým lékům. Jsou také vhodné pro další užití zmíněná výše pro modulatory proteinkinázy C a mohou být použity zvláště v léčbě poruch citlivých na inhibici proteinkinázy C.

Některé sloučeniny obecného vzorce I inhibují také tyrozinkinázovou aktivitu receptoru pro epidermální růstový faktor (EGF). Tato receptorově specifická enzymová aktivita hraje klíčovou roli pro signální přenos v rozsáhlém počtu savčích buněk, včetně lidských, zvláště epiteliálních buněk, buněk imunitního systému a buněk centrálního a periferního nervového systému. V případě různých typů buněk, aktivace TPK (tyrozinproteinkinázy) asociované s receptorem indukovaná EGF (EGF–receptor–specific tyrosine protein kinase, EGF–R–TPK), je nezbytnou podmínkou pro buněčné dělení a tudíž i pro proliferaci buněčné populace. Přidáním inhibitorů

TK specifických pro receptory EGF (EGF–receptor–specific tyrosine kinase inhibitors) se tudíž inhibuje replikace těchto buněk.

- 5 Inhibice EGF–R–TPK může být demonstrována například pomocí metody popsané v McGlynn a kol., *Europ. J. Biochem.* 207, 265–275 (1992). Sloučeniny podle vynálezu inhibují enzymovou aktivitu z 50 % ( $IC_{50}$ ), například při koncentraci od 0,1 do 10 mikromolů.

- 10 Sloučeniny obecného vzorce I, které inhibují tyrozinkinázovou aktivitu receptoru pro epidermální růstový faktor (EGF) mohou tudíž být užity například v léčbě benigních nebo maligních nádorů. Jsou schopné způsobit nádorovou regresi a předejít metastázování a růstu mikrometastáz. Zvláště mohou být využity v případě epidermální hyperproliferace (psoriáza), v léčbě novotvarů epiteliálního charakteru, například v léčbě rakoviny prsu a leukémie. Sloučeniny mohou být také použity v léčbě poruch imunitního systému a zánětů, jestliže se na nich podílí proteinkinázy. Kromě toho tyto sloučeniny obecného vzorce I mohou být použity v léčbě poruch centrálního nebo periferního nervového systému, jestliže se na nich podílí signální přenos proteinkinázami.

- 20 Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli inhibují také enzym  $p34^{cdc2}$ /cyklin  $B^{cdc13}$  kinázu. Tato kináza kontroluje, kromě jiných  $cdc2$ –příbuzných kináz, specifické fáze buněčného dělení, zvláště přechod z  $G_1$ –fáze do S–fáze a obzvláště přechod z  $G_2$ –fáze do M–fáze.

- 25 V chronologickém pořadí se cyklus eukaryotické buňky skládá z interfáze a M–fáze. Interfáze je provázena zvětšováním velikosti buňky. V chronologickém pořadí interfáze se skládá z části  $G_1$ –fáze, S–fáze a  $G_2$ –fáze. V  $G_1$ –fázi ( $G$ =gap=mezera) se odehrávají biosyntetické procesy buňky. V S–fázi (syntetická fáze) se zdvojuje DNA. Poté buňka vchází do  $G_2$ –fáze, která končí začátkem mitózy.

V chronologickém pořadí M–fáze se skládá z dělení buněčného jádra (mitózy) a z dělení cytoplazmy (cytokinézy).

- 30 Výše zmíněná inhibice enzymu  $p34^{cdc2}$ /cyklin  $B^{cdc13}$  kináza může být demonstrována následujícím pokusem:

- 35 Pomocí 10 mikromol 1–methyladeninu se vyvolá v zárodečných buňkách hvězdice M–fáze. Poté jsou zárodečné buňky zmrazeny v tekutém dusíku a skladovány při teplotě  $-80^\circ C$ . Jestliže je to nutné, jsou zárodečné buňky homogenizovány a centrifugovány, jak popsali D.Arion a kol., *Cell* 55,371–378(1988) a V.Rialet a L.Meijer, *Anticancer Res.* 11,1581–1590(1991). Za účelem purifikace  $p34^{cdc2}$ /cyklin  $B^{cdc13}$  kinázy se supernatant ze zárodečných buněk přidá k  $p9^{CKShs}$ –zrnům Sepharosy připraveným z rekombinantního lidského proteinu  $p9^{CKShs}$  jak popsali L.Azzi a kol., *Eur.J.Biochem.* 203,353–360(1992). Po 30 minutách při teplotě  $4^\circ C$ , během kteréžto doby byla zrna neustále otáčena, se zrna důkladně umyjí a aktivní  $p34^{cdc2}$ /cyklin  $B^{cdc13}$  kináza je eluována volným proteinem  $p9^{CKShs}$  (3mg/ml). Eluovaná kináza je testována pomocí histonu H1 jako substrátu, jak to popsali L.Meijer a kol., *EMBO J.* 8,2275–2282(1989) a *EMBO J.* 10, 1545–1554(1991). V tomto pokusu sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli projevíly inhibiční koncentraci  $IC_{50}$  (mikromol/litr) od přibližně 0,0005 do 2 a ve většině případech od asi 0,001 do 45 0,4.

Toto zjištění vede také k očekávání, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mohou být použity při léčbě hyperproliferativních poruch takových jako nádorů a psoriázy.

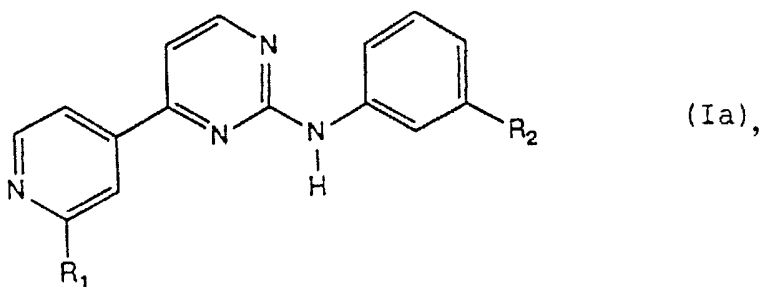
- 50 Sloučeniny obecného vzorce I inhibují také produkci HIV virů, jak je ukázáno v níže popsaném testu a mohou tedy být užity jako činidla proti imunodeficientní nemoci– AIDS. Počáteční zaznamenané symptomy po infekci HIV u lidí jsou následovány klinicky latentní periodou, která může trvat několik let. Po této době přichází stadium známé jako AIDS a vede obvykle ke smrti. Doba latence je charakterizována několika faktory: imunitní odpověď, uzavření virů v lymfatických uzlinách nebo v jiných tkáních a vstup do stadia molekulární a virové latence,

během které infikované buňky nedokončují virový buněčný cyklus, což je důvod, proč infekční viry nemohou být produkovány a infekce nemůže být šířena. Toto stadium molekulární latence je zkoumáno pomocí buněčných modelů, takových jako buněčné linie ACH-2 /K.Clouse a kol., J.Immunol.142,431(1989)/ a buněčné linie U1 /T.Folks a kol., J. Immunol.140,117 (1988)/. Tyto buňky jsou infikovány HIV-1 viry, ale mají jen nízký obsah infekčních virů. Jestliže ale tyto buňky jsou stimulovány fyziologicky významnými faktory, které jsou známy, že byly zvýšeny u pacientů s AIDS, takových jako nádorový nekrotický faktor, interleukin-6 atd., nebo chemickými induktory, jako jsou diestery forbolu, například 13-O-acetyl-12-O-n-tetradekanoyl-forbol, následuje masivní produkce viru. Buňky ACH-2 a U1 jsou reprezentanty dvou rozdílných buněčných rodů, které jsou terčem HIV infekce, totiž lymfocytů a makrofágů.

Až dosud efektivní prevence progresu HIV infekce k vypuknutí AIDS není možná. Mnoho pokusů je uskutečňováno k prevenci replikace viru po vypuknutí AIDS, tj. ve stadiu kdy jsou viry produkovány v masivním měřítku. Naopak sloučeniny obecného vzorce I zasahují do buněčných procesů, které vedou k aktivaci latentně infikovaných HIV buněk bez poškození normálních buněčných procesů, takových jako buněčné dělení.

Jestliže výše zmíněné buňky U1 nebo ACH-2 jsou použity jako model virové latence, může být demonstrováno, že produkce HIV viru navozená 13-O-acetyl-12-O-n-tetradekanoyl-forbolem nebo nádorovým nekrotickým faktorem-alfa je efektivně inhibována sloučeninami obecného vzorce I při koncentraci asi od 0,001 do 1 mikromol/litr, například 0,03 mikromol/litr.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce Ia



kde

R<sub>1</sub> představuje

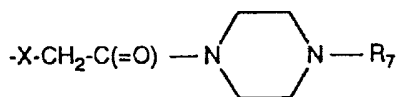
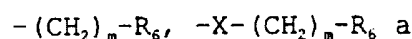
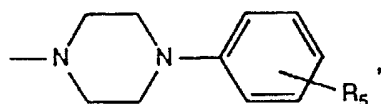
- a) N-(amino(nížejší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- b) N-(hydroxy(nížejší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- c) hydrazinoskupinu,
- d) cyklohexylaminoskupinu, která není substituována nebo je substituována aminoskupinou, nebo
- e) nížejší alkylaminoskupinu, která je substituována kyanoskupinou, imidazolylovou skupinou, guanidylovou skupinou, aminoskupinou, nížejší alkanoylaminoskupinou, nížejší alkylaminokarbonylaminoskupinou, amidinoskupinou, di(nížejší)alkylaminocyklohexylovou skupinou, karboxylovou skupinou, nížejší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, nížejší alkoxylovou skupinou, dihydroxyfosforyloxylovou skupinou, piperazinylovou skupinou, nížejší alkanoylpiperazinylovou skupinou, formylpiperazinylovou skupinou, prolyl-amidoskupinou nebo radikálem obecného vzorce  $H_2N-CH(R)-C(=O)-NH-$

kde

R představuje vodík, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, hydroxy-methylovou skupinu, 1-hydroxyethylou skupinu, merkaptomethylovou skupinu, 2-methylthioethylou skupinu, indol-3-ylmethylovou skupinu, fenylmethylovou skupinu, 4-hydroxyfenylmethylovou skupinu, karbamoylmethylovou skupinu, 2-karbamoyl-ethylou skupinu, karboxymethylovou skupinu, 2-karboxyethylou skupinu, 4-aminobutylovou skupinu, 3-guanidylpropylovou skupinu nebo R znamená 1H-imidazol-4-ylmethylovou skupinu a

R<sub>2</sub> představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, chlor, brom, jod, trifluormethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, fenylovou skupinu, aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, propenyloxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, karboxymethoxylovou skupinu, ethoxykarbonylmethoxylovou skupinu, sulfanilamidoskupinu, N,N-dialkylsulfanilamidoskupinu obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, N-methylpiperazinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, 1H-imidazol-1-ylou skupinu, 1H-triazol-1-ylou skupinu, 1H-benzimidazol-2-ylou skupinu, 1-naftylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, 3,4-dimethylbenzylovou skupinu nebo radikál jednoho z těchto obecných vzorců:

$-\text{CO}_2\text{R}_3$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_3$ ,  $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_4$ ,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_3)-\text{R}_4$ ,  
 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_3)-\text{R}_4$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-\text{CHO}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_3)-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_3)-\text{R}_4$ ,



kde R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

X představuje kyslík nebo síru,

m má hodnotu 1, 2 nebo 3,

n má hodnotu 2 nebo 3,

R<sub>5</sub> představuje vodík, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, chlor, brom, jod nebo trifluormethylovou skupinu,

R<sub>6</sub> představuje 1H-imidazol-1-ylou nebo morfolinylovou skupinu a

R<sub>7</sub> představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo představuje fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo monosubstituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, halogenem nebo trifluormethylovou skupinou

a jejich soli.

Výhodná skupina obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, kde

$R_0$  představuje vodík, halogen, nižší alkoxylovou skupinu nebo nižší alkylovou skupinu,

$R_1$  představuje

5

- a) N-(amino(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- b) N-(hydroxy(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- c) hydrazinoskupinu,
- d) piperazinylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná amino-(nižší)alkylovou skupinou,
- e) morfolinylovou skupinu, nebo
- f) nižší alkylaminoskupinu, která je substituovaná morfolinylovou skupinou, hydroxy-(nižší)alkylaminoskupinou, imidazolylovou skupinou, guanidylovou skupinou, aminoskupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, nižší alkylaminokarbonylaminoskupinou, amidinoskupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, dihydroxyfosforyloxylovou skupinou nebo radikálem obecného vzorce  $H_2N-CH(R)-C(=O)-NH-$  kde

10

15

20

$R$  představuje vodík a

$R_2$  představuje chlor, trifluormethylovou skupinu, karboxylovou skupinu, radikál obecného vzorce  $-CO_2R_3$  kde

25

$R_3$  představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo radikál obecného vzorce  $-C(=O)-NH-(CH_2)_n-R_4^a$  kde

$n$  má hodnotu 2 nebo 3 a

30

$R_4^a$  představuje hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo imidazolylovou skupinu

a jejich soli.

Další výhodná skupina obsahuje sloučeniny obecného vzorce I kde

35

$R_0$  představuje vodík,

$R_1$  představuje

40

- a) N-(amino(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- b) N-(hydroxy(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- c) hydrazinoskupinu nebo
- d) nižší alkylaminoskupinu, která je substituovaná imidazolylovou skupinou, guanidylovou skupinou, amino-skupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, nižší alkylaminokarbonylaminoskupinou, amidinoskupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, dihydroxyfosforyloxylovou skupinou nebo radikálem obecného vzorce  $H_2N-CH(R)-C(=O)-NH-$  kde

45

50

$R$  představuje vodík a

$R_2$  představuje chlor nebo trifluormethylovou skupinu a jejich soli.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I kde

55

$R_0$  představuje vodík, chlor, nižší alkylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu.

$R_1$  představuje N-(omega-aminoalkyl)karbamoylovou skupinu obsahující v alkylové části 2 až 3 atomy uhlíku, N-(omega-hydroxyalkyl)karbamoylovou skupinu obsahující v alkylové části 2 až 3 atomy uhlíku, hydrazinoskupinu, 2-hydroxypropylaminoskupinu nebo lineární alkylaminoskupinu obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, která je substituována v omega-pozici morfolinylovou skupinou, omega-hydroxy(nižší)alkylaminoskupinou, imidazolylovou skupinou, guanidylovou skupinou, aminoskupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, amidinoskupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou, hydroxylovou skupinou nebo dihydroxyfosforyloxylovou skupinou a

$R_2$  představuje chlor, trifluormethylovou skupinu, karboxylovou skupinu, radikál obecného vzorce  $-CO_2R_3$

kde  $R_3$  představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

nebo radikál obecného vzorce  $-C(=O)-NH-(CH_2)_n-R_4^a$  kde

$n$  má hodnotu 2 nebo 3 a

$R_4^a$  představuje hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo imidazolylovou skupinu

a jejich soli.

Výhodné jsou zvláště sloučeniny obecného vzorce I kde

$R_0$  představuje vodík,

$R_1$  představuje N-(omega-aminoalkyl)karbamoylovou skupinu obsahující v alkylové části 2 až 3 atomy uhlíku, N-(omega-hydroxyalkyl)karbamoylovou skupinu obsahující v alkylové části 2 až 3 atomy uhlíku, hydrazinoskupinu, 2-hydroxypropylaminoskupinu nebo lineární alkylamino-skupinu obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, která je substituována v omega-pozici imidazolylovou skupinou, guanidylovou skupinou, aminoskupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, amidinoskupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou, hydroxylovou skupinou nebo dihydroxyfosforyloxylovou skupinou a

$R_2$  představuje chlor nebo trifluormethylovou skupinu

a jejich soli.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I kde

$R_0$  představuje vodík, chlor, methylovou nebo methoxylovou skupinu,

$R_1$  představuje N-(omega-aminoalkyl)karbamoylovou skupinu obsahující v alkylové části 2 až 3 atomy uhlíku, N-(omega-hydroxyalkyl)karbamoylovou skupinu obsahující v alkylové části 2 až 3 atomy uhlíku, hydrazinoskupinu, 2-hydroxypropylaminoskupinu nebo lineární alkylamino-skupinu obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, která je substituována v omega-pozici 4-morfolinylovou skupinou, omega-hydroxyethylaminoskupinou, 1H-imidazol-1-ylovou skupinou, 1H-imidazol-4-ylovou skupinou, guanidylovou skupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, amidinoskupinou, karboxylovou skupinou, ethoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou, hydroxylovou skupinou nebo dihydroxyfosforyloxylovou skupinou a

$R_2$  představuje chlor, trifluormethylovou skupinu, karboxylovou skupinu, radikál obecného vzorce  $-\text{CO}_2\text{R}_3$  kde

5  $R_3$  představuje methylovou skupinu,  
nebo radikál obecného vzorce  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_4^a$  kde

$n$  má hodnotu 2 nebo 3 a

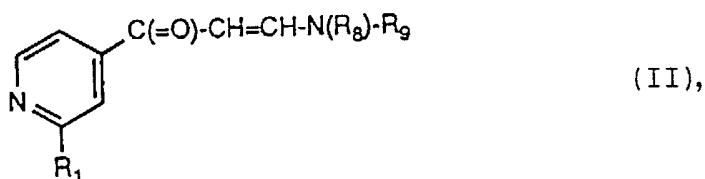
10  $R_4^a$  představuje hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo 1H-imidazol-4-ylovou skupinu

a jejich soli.

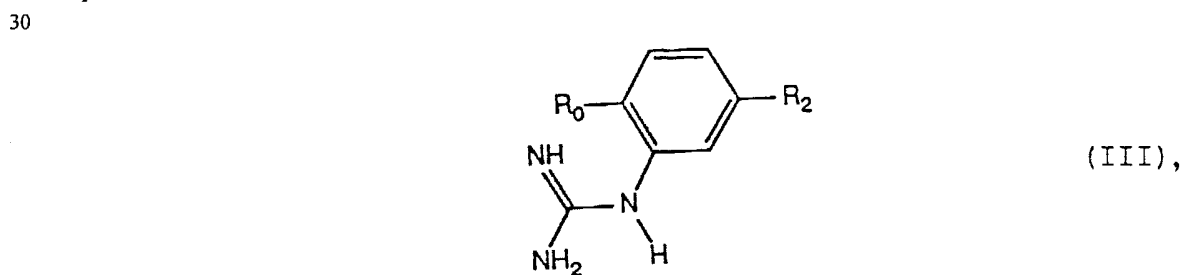
15 Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I popsané v příkladech.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli jsou připravovány o sobě známými způsoby. Způsob podle vynálezu přípravy N-fenyl-2-pyrimidinaminového derivátu obecného vzorce I se provádí následovně:

a) sloučenina obecného vzorce II



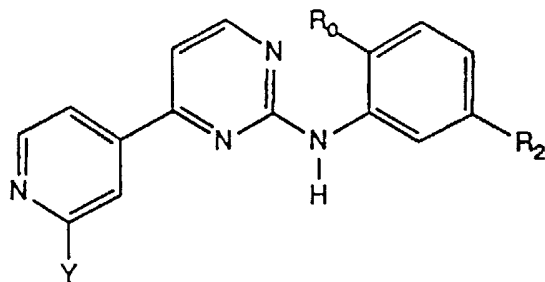
25 kde  $R_8$  a  $R_9$  jsou nezávisle na sobě nižší alkylové skupiny a  $R_1$  má výše definovaný význam, přičemž funkční skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce II, s výjimkou skupin účastnících se reakce, jsou, jestliže je to nutné v chráněné formě, nebo sůl takovéto sloučeniny se podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce III



35 kde  $R_0$  a  $R_2$  jsou definovány výše, přičemž funkční skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce III, s výjimkou guanidinoskupiny účastnících se reakce, jsou, jestliže je to nutné, v chráněné formě, nebo se soli takovéto sloučeniny a jakékoliv přítomné chrániči skupiny se odstraní, nebo

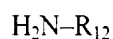
b) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I kde  $R_1$  má výše zmíněný význam c), d) nebo g) a každý ze symbolů  $R_0$  a  $R_2$  má vždy jakýkoliv z výše uvedených významů, se sloučenina obecného vzorce IV

40



(IV),

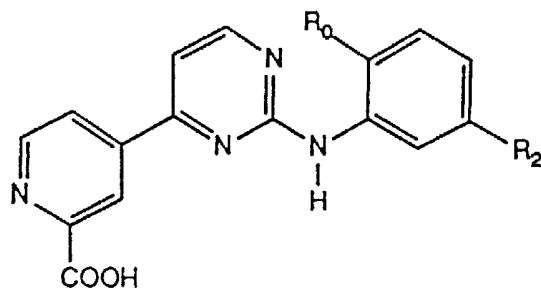
kde Y představuje odštěpitelnou skupinu a  $R_0$  a  $R_2$  jsou definovány výše, přičemž funkční skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce IV, s výjimkou odštěpitelné skupiny, která se účastní reakce, jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, nebo sůl takové sloučeniny podrobí reakci s aminem obecného vzorce V



(V),

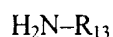
- 10 kde  $R_{12}$  představuje aminoskupinu nebo nesubstituovanou nebo aminosubstituovanou cyklohexylovou skupinu nebo nižší alkylovou skupinu, která je substituovaná morfolinylovou skupinou, hydroxy(nižší)alkylaminoskupinou, kyanoskupinou, imidazolylovou skupinou, guanidylovou skupinou, aminoskupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, nižší alkylaminokarbonylaminoskupinou, amidinoskupinou, di(nižší)alkylaminocyklohexylovou skupinou, 15 karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, dihydroxyfosforyloxylovou skupinou, piperazinylovou skupinou, nižší alkanoylpiperazinylovou skupinou, formylpiperazinylovou skupinou, prolylamidoskupinou nebo radikálem obecného vzorce  $H_2N-CH(R)-C(=O)-NH-$  kde R představuje vodík, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 20 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, 1-hydroxyethylovou skupinu, merkaptomethylovou skupinu, 2-methylthioethylovou skupinu, indol-3-ylmethylovou skupinu, fenylmethylovou skupinu, 4-hydroxyfenylmethylovou skupinu, karbamoylmethylovou skupinu, 2-karbamoylethylovou skupinu, karboxymethylovou skupinu, 2-karboxyethylovou skupinu, 4-aminobutylovou skupinu, 3-guanidylpropylovou skupinu nebo R představuje 1H-imidazol-4-ylmethylovou skupinu, přičemž funkční skupiny přítomné v  $R_{12}$  jsou, pokud je to nutné, 25 v chráněné formě, a jakékoliv přítomné chrániči skupiny se odstraní nebo

- c) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I kde  $R_1$  představuje N-(amino(nižší)alkyl)-karbamoylovou skupinu nebo N-(hydroxy(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu a symboly  $R_0$  a  $R_2$  30 mají vždy jeden z výše zmíněných významů, karboxylová kyselina obecného vzorce IX



(IX),

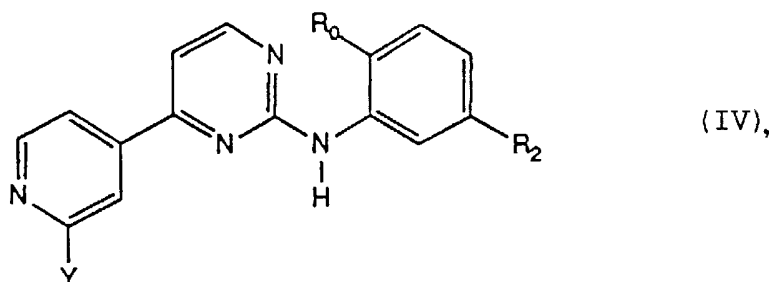
- 35 kde  $R_0$  a  $R_2$  mají vždy jeden z výše zmíněných významů, přičemž funkční skupiny přítomné v  $R_2$  jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, nebo reaktivní derivát této kyseliny podrobí reakci s aminem obecného vzorce X



(X),

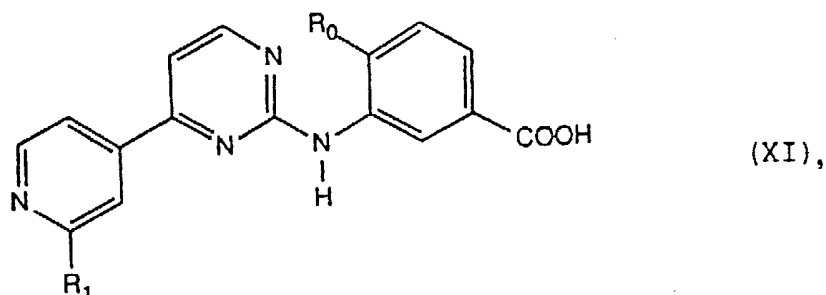
kde  $R_{13}$  představuje amino(nižší)alkylovou skupinu nebo hydroxy(nižší)alkylovou skupinu, přičemž aminoskupina nebo hydroxyskupina jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě a jakékoliv přítomné chrániči skupiny se odstraní nebo

d) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I kde  $R_1$  představuje morfolinylovou skupinu nebo piperazinylovou skupinu, která je nesubstituována nebo je substituována amino (nižší) alkylovou skupinou a  $R_0$  a  $R_2$  mají vždy jeden z výše zmíněných významů, se sloučenina obecného vzorce IV



kde Y představuje odštěpitelnou skupinu a  $R_0$  a  $R_2$  jsou definovány výše, přičemž funkční skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce IV, s výjimkou odštěpitelné skupiny účastnící se na reakci, jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, nebo sůl takovéto sloučeniny podrobí reakci s morfolinem nebo piperazinem, který není substituován nebo je substituován amino(nižší)alkylovou skupinou a jakékoliv chrániči skupiny se odstraní nebo

e) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I kde  $R_2$  představuje skupinu  $-\text{CO}_2R_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-R_4^a$  nebo  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_3)-R_4$ , kde symboly a substituenty jsou popsány výše, karboxylová kyselina obecného vzorce XI



kde  $R_0$  a  $R_1$  jsou výše definovány, přičemž funkční skupiny zde přítomné jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, nebo reaktivní derivát této karboxylové kyseliny se esterifikuje nebo amiduje příslušným způsobem a jakékoliv chrániči přítomné skupiny se odstraní

a pokud je to žádoucí, sloučenina obecného vzorce I, která je získána podle některého z popsaných způsobů a–e, se převede na svou sůl nebo získaná sůl sloučeniny obecného vzorce I se převede na volnou sloučeninu.

Způsob, kterým jsou uskutečňovány výše zmíněné varianty, je vysvětlen detailně dále:

Obecně:

Konečné produkty obecného vzorce I mohou obsahovat substituenty, které mohou být použity jako chrániči skupiny v počátečních sloučeninách, pro přípravu dalších konečných produktů obecného vzorce I. Proto v rámci tohoto textu, pokud není v kontextu uvedeno jinak, jediné snadno odstranitelná skupina, která není součástí konkrétního konečného produktu obecného vzorce I, je označována jako „chrániči skupina“.

Chrániči skupiny a způsob, kterými jsou zavedeny a odstraněny, je popsán například v „Protective Groups in Organic Chemistry“, Plenum Press, Londýn, New York 1973, a v „Methoden der organischen Chemie“, Houben-Weyl, čtvrté vydání, svazek. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 a v Theodora W. Greene, „Protective Groups in Organic Synthesis“, John Wiley & Sons, New York 1981. Charakteristikou chráničích skupin je, že mohou být snadno odstraněny, tj. aniž by proběhly nežádoucí sekundární reakce, například solvolýza, redukce, fotolýza nebo také za fyziologických podmínek.

Chráničími skupinami hydroxylové skupiny jsou například acylové zbytky, ať už nesubstituované nebo substituované, například halogensubstituované, nižší alkanoylové skupiny, takové jako 2,2-dichloracetyl, nebo acylové radikály semiesterů kyseliny uhličitě, zvláště terc-butoxykarbonyl, nesubstituovaný nebo substituovaný benzyloxykarbonyl, například 4-nitrobenzyloxykarbonyl, nebo difenylmethoxykarbonyl, nebo 2-halogen(nižší)alkoxykarbonyl, takový jako 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, a také trityl a formyl nebo organické silylové nebo stannylové zbytky a také snadno odstranitelné etherifikující skupiny, takové jako terc.(nižší)alkylová skupina, například terc.butyl, 2-oxa- nebo 2-thiaalifatické nebo -cykloalifatické uhlovodíkové radikály, zvláště 1-(nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina nebo 1-(nižší)alkylthio(nižší)alkylová skupina, například methoxymethylová skupina, 1-methoxyethylová skupina, 1-ethoxyethylová skupina, methylthiomethylová skupina, 1-methylthioethylová skupina nebo 1-ethylthioethylová skupina, nebo 2-oxa- nebo 2-thiacykloalkylová skupina, která má 5 nebo 6 atomů v kruhu, například tetrahydrofurylová nebo 2-tetrahydropyranylová skupina nebo odpovídající thia analogy a také nesubstituovaná nebo substituovaná 1-fenyl(nižší)-alkylová skupina, jako je nesubstituovaná nebo substituovaná benzylová nebo difenylmethylová skupina, vhodnými substituenty fenylových radikálů jsou například halogeny, jako je chlor, nižší alkoxylová skupina, taková jako methoxyskupina a/nebo nitroskupina.

Chráněná aminoskupina může, například, být ve formě snadno odštěpitelné acylaminoskupiny, arylmethylaminoskupiny, etherifikované merkaptaminoskupiny, 2-acyl(nižší)alk-1-enylaminoskupiny, silylaminoskupiny nebo stannylaminoskupiny nebo ve formě azidoskupiny.

V odpovídající acylaminoskupině je acylem, například, acylový radikál karboxylové kyseliny, která má například do 18 atomů uhlíku, zvláště kyseliny alkankarboxylové, která není substituována nebo je substituována, například halogenem nebo arylovou skupinou nebo kyseliny benzoové, která není substituována nebo je substituována, například halogenem, nižší alkoxylovou skupinou nebo nitroskupinou, nebo semiesteru kyseliny uhličitě. Takové acylové skupiny jsou, například nižší alkanoylová skupina, taková jako formylová skupina, acetylová nebo propionylová skupina, halogen(nižší)-alkanoylová skupina, taková jako 2-halogenacetylová skupina, zvláště 2-chlor-, 2-brom-, 2-jod-, 2,2,2-trifluor- nebo 2,2,2-trichloracetylová skupina, benzoylová skupina, která není substituovaná nebo je substituovaná, například halogenem, nižší alkoxylovou skupinou nebo nižší nitroskupinou, například benzoylová skupina, 4-chlorbenzoylová skupina, 4-methoxybenzoylová skupina nebo 4-nitrobenzoylová skupina nebo nižší alkoxykarbonylová skupina, která je rozvětvená v poloze 1 nižšího alkylového radikálu nebo vhodně substituovaná v poloze 1 nebo 2, zvláště terc.(nižší)-alkoxykarbonylová skupina, například terc.butoxykarbonylová skupina, arylmethoxykarbonylová skupina, která má jeden nebo dva arylové radikály, kterými jsou výhodně fenylové skupiny, která není substituovaná nebo je mono- či polysubstituovaná, například nižší alkylovou skupinou, zvláště terc.(nižší)-alkylovou skupinou, jako je terc.butylová skupina, nižší alkoxylovou

skupinou, jako je methoxyskupina, hydroxyskupinou, halogenem, například chlorem, a/nebo nitroskupinou, jako je nesubstituovaná nebo substituovaná benzyloxykarbonylová skupina, například 4-nitrobenzaloxykarbonylová skupina nebo substituovaná difenylmethoxykarbonylová skupina, například benzhydryloxykarbonylová skupina nebo di(4-methoxy-fenyl)methoxykarbonylová skupina, aroylmethoxykarbonylová skupina, kde aroylová skupina představuje výhodně benzoylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná, například halogenem, jako je brom, například fenyl-acyloxykarbonylová skupina, 2-halogen-(nižší)alkoxykarbonylová skupina, například 2,2,2-trichloroethoxykarbonylová skupina, 2-bromethoxykarbonylová skupina nebo 2-jodethoxykarbonylová skupina, nebo 2-(trisubstituovaný silyl)ethoxykarbonylová skupina, kde substituenty nezávisle na sobě znamenají vždy alifatický, aralifatický, cykloalifatický nebo aromatický uhlovodíkový radikál, který není substituovaný nebo je substituovaný, například nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, arylovou skupinou, halogenem nebo nitroskupinou a obsahuje nejvýše 15 atomů uhlíku, jako je odpovídající nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylová skupina, fenyl(nižší)alkylová skupina, cykloalkylová skupina nebo fenylová skupina, například 2-tri(nižší)alkyl-silylethoxykarbonylová skupina, jako je 2-trimethyl-silylethoxykarbonylová skupina nebo 2-(di-n-butylmethylsi-lyl)ethoxykarbonylová skupina nebo 2-triarylsilylethoxykarbonylová skupina, jako je 2-trifenylysilylethoxykarbonylová skupina.

Jinými vhodnými acylovými radikály vhodnými jako chrániči skupiny aminoskupiny jsou také odpovídající radikály organické kyseliny fosforečné, fosfonové nebo fosfinové, jako je di(nižší)alkylfosforylová skupina, například dimethylfosforylová skupina, diethylfosforylová skupina, di-n-propyl-fosforylová skupina nebo diizopropylfosforylová skupina, dicykloalkylfosforylová skupina, například dicyklohexylfosforylová skupina, nesubstituovaná nebo substituovaná difenylfosforylová skupina, například difenylfosforylová skupina, nesubstituovaná nebo substituovaná, například nitrosubstituovaná di(fenyl(nižší)alkyl)fosforylová skupina, například dibenzylfosforylová nebo di(4-nitrobenzyl)fosforylová skupina, nesubstituovaná nebo substituovaná fenyloxyfenylfosforylová skupina, například fenyloxyfenylfosforylová skupina, di(nižší)alkylfosforylová skupina, například diethylfosforylová skupina nebo nesubstituovaná nebo substituovaná difenylfosforylová skupina, například difenylfosforylová skupina.

V arylmethylaminoskupině, která je mono-, di- nebo zvláště tri-arylmethylaminoskupina, jsou arylové radikály zvláště nesubstituovány nebo substituovány fenylovými radikály. Takové skupiny jsou například benzyl-, difenylmethyl- a zvláště trityl-aminoskupina.

Etherifikovaná merkaptoskupina v aminoskupině chráněné takovým zbytkem je zvláště arylthioskupina nebo aryl(nižší)alkylthioskupina, kde arylová skupina je představována zvláště fenylovou skupinou, která není substituována nebo je substituována, například nižší alkylovou skupinou, jako je methylová skupina nebo terc.butylová skupina, nižší alkoxylovou skupinou, jako je methoxyskupina, halogenem, jako je chlor a/nebo nitroskupinou. Odpovídající chrániči skupinou aminoskupiny je například 4-nitrofenylthioskupina.

V 2-acyl(nižší)alk-1-en-1-ylovém radikálu, který může být použit jako chrániči skupina aminoskupiny, je acylem například odpovídající radikál nižší alkankarboxylové kyseliny, kyseliny benzoové, která není substituována nebo je substituována, například nižší alkylovou skupinou, takovou jako methylová nebo terc.butylová skupina, nižší alkoxylovou skupinou, jako je methoxyskupina, halogenem, jako je chlor a/nebo nitroskupinou nebo zvláště semiester kyseliny uhličitě, jako je nižší alkylsemiester kyseliny uhličitě. Odpovídajícími chránícími skupinami jsou zvláště 1(nižší)-alkanoyl-prop-1-en-2-yllová skupina, například 1-acetyl-prop-1-en-2-yllová skupina nebo 1(nižší)alkoxykarbonyl-prop-1-en-2-yllová skupina, například 1-ethoxykarbonylprop-1-en-2-yllová skupina.

Výhodnými chránícími skupinami aminoskupiny jsou acylové radikály semiesterů kyseliny uhličitě, zvláště terc.butoxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, která není substituovaná nebo je substituovaná, například jak je uvedeno, například 4-nitrobenzyloxy-

karbonylová skupina nebo difenylmethoxykarbonylová skupina nebo 2-halogen(nižší)-alkoxykarbonylová skupina, jako je 2,2,2-trichlor-ethoxykarbonylová skupina a také tritylová nebo formylová skupina. Odstranění chránicích skupin, které nejsou součástími požadovaných konečných produktů obecného vzorce I se provede o sobě známým způsobem, například solvolýzou, zvláště hydrolýzou, alkoholýzou nebo acidolýzou nebo pomocí redukční reakce, zvláště hydrogenolýzy nebo chemické redukce, postupně nebo současně, jak je výhodné.

Chráněná aminoskupina je uvolňována o sobě známým způsobem, v závislosti na povaze ochranných skupin, různými způsoby, výhodně solvolýzou nebo redukcí. 2-halogen(nižší)-alkoxykarbonylaminoskupina (kde je výhodné po přeměně z 2-brom(nižší)alkoxykarbonylaminoskupiny na 2-jod(nižší)-alkoxykarbonylaminoskupinu), aroylmethoxykarbonylaminoskupina nebo 4-nitrobenzyloxykarbonylaminoskupina mohou být odštěpeny, například reakcí s vhodným chemickým redukčním činidlem, jako je zinek za přítomnosti vhodné karboxylové kyseliny, jako je vodný roztok kyseliny octové. Aroylmethoxy-karbonylaminoskupina může být také odštěpena reakcí s nukleofilním, nejlépe soli tvořícím činidlem, jako je thiofenoxid sodný, a 4-nitrobenzyloxykarbonylaminoskupina také reakcí s dithioničtanem alkalického kovu, například dithioničtanem sodným. Nesubstituovaná nebo substituovaná difenylmethoxykarbonylaminoskupina, terc.(nižší)alkoxykarbonylaminoskupina nebo 2-trisubstituovaná silylethoxykarbonylaminoskupina mohou být odštěpeny reakcí s vhodnou kyselinou, například kyselinou mravenčí nebo kyselinou trifluoroctovou, nesubstituovaná nebo substituovaná benzyloxykarbonylaminoskupina například hydrogenolýzou, tj. reakcí s vodíkem za přítomnosti vhodného katalyzátoru hydrogenace, jako je palladiový katalyzátor, nesubstituovaná nebo substituovaná triarylmethylaminoskupina nebo formylaminoskupina například reakcí s kyselinou, jako je minerální kyselina, například kyselina chlorovodíková nebo organickou kyselinou, například mravenčí, octovou nebo trifluoroctovou kyselinou, pokud je to vhodné za přítomnosti vody, a aminoskupina chráněná organickou silylovou skupinou může být uvolněna například hydrolýzou nebo alkoholýzou. Aminoskupina chráněná 2-halogenacetylovou skupinou, například 2-chloracetylovou skupinou, může být uvolněna reakcí s thiomočovinou za přítomnosti báze, nebo solí thiooxidu, jako je thioxid alkalického kovu, a thiomočoviny, a následnou solvolýzou, jako je alkoholýza nebo hydrolýza, výsledného produktu kondenzace. Aminoskupina chráněná 2-substituovanou silylethoxykarbonylovou skupinou může být také převedena ve volnou aminoskupinu reakcí se solí kyseliny fluorovodíkové, která poskytuje fluoridové anionty.

Hydroxylová skupina chráněná vhodnou acylovou skupinou, organickou silylovou skupinou nebo nesubstituovanou nebo substituovanou 1-fenyl(nižší)alkylovou skupinou je uvolňována analogicky jako odpovídajícím způsobem chráněná aminoskupina. Hydroxylová skupina chráněná nesubstituovanou nebo substituovanou 1-fenyl(nižší)alkylovou skupinou, například benzylovou skupinou, je výhodně uvolňována katalytickou hydrogenací, například za přítomnosti palladia na uhlí jako katalyzátoru. Hydroxylová skupina chráněná 2,2-dichlor-acetylovou skupinou je uvolňována, například zásaditou hydrolýzou, a hydroxylová skupina etherifikovaná terc.(nižší) alkylovou skupinou nebo 2-oxa- nebo 2-thiaalifatickým nebo -cykloalifatickým uhlovodíkovým radikálem je uvolňována acidolýzou, například reakcí s minerální kyselinou nebo silnou karboxylovou kyselinou, například trifluoroctovou kyselinou. Hydroxylová skupina etherifikovaná organickým silylovým radikálem, například trimethylsilylovým radikálem, může být také uvolňována solí kyseliny fluorovodíkové, která poskytuje fluoridové anionty, například tetrabutylamoniumfluoridem.

Postup a:

R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> výhodně představují vždy methylovou skupinu.

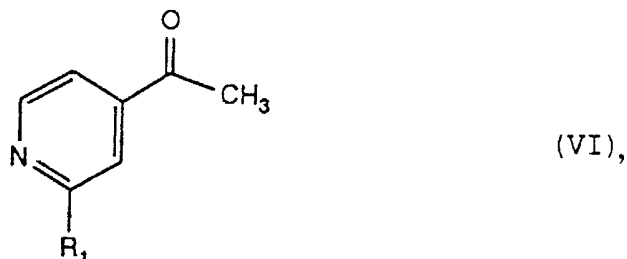
Volné funkční skupiny ve sloučenině obecného vzorce II, které jsou výhodně chráněny snadno odstranitelnými chránicími skupinami, jsou zvláště aminoskupiny v radikálu R<sub>1</sub> a iminoskupina 1H-indolylové skupiny. Iminoskupina může být chráněna například benzylovou skupinou.

Volné funkční skupiny ve sloučenině obecného vzorce III, které jsou výhodně chráněny snadno odstranitelnou chráničí skupinou, jsou zvláště aminoskupiny, ale také hydroxylové a karboxylové skupiny.

- 5 Sůl sloučeniny obecného vzorce II nebo III je nejlépe adiční sůl s kyselinou, například nitrát nebo jedna z adičních solí s kyselinami, zmíněných jako konečné produkty obecného vzorce I.

Reakce se uskutečňuje ve vhodném rozpouštědle nebo dispergačním činidle, například vhodném alkoholu, jako je 2-methoxyethanol nebo vhodném nižším alkanolu, například iopropanolu nebo  
10 iobutanolu, při teplotě od pokojové teploty (přibližně 20 °C) do teploty 150 °C, například za teploty varu pod zpětným chladičem. Zvláště když je použita sloučenina obecného vzorce II nebo obzvláště III jako sůl, kterážto sůl se převádí ve volnou sloučeninu, nejlépe in situ, přidáním vhodné báze, jako je hydroxid alkalického kovu, například hydroxid sodný.

- 15 Počáteční materiál obecného vzorce II je získán reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



kde  $R_1$  je definován výše, přičemž funkční skupiny zde přítomné jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, nebo soli takovéto sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce VII

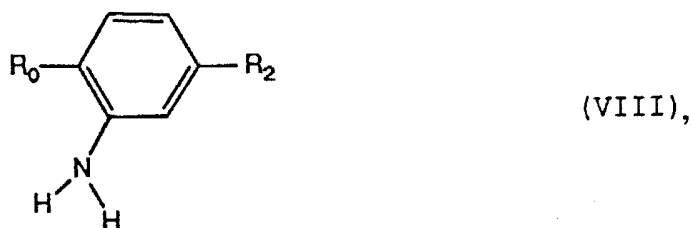


20

kde  $R_{10}$  a  $R_{11}$  jsou vždy nižší alkylové skupiny a ostatní substituenty jsou definovány výše, analogicky k proceduře popsané v evropské patentové přihlášce, zveřejněné pod číslem EP 233 461. Typickými reprezentanty sloučeniny obecného vzorce VII jsou N,N-dimethylformamid-  
25 dimethylacetal a N,N-dimethyl-formamid-diethylacetal. Reakce se provádí zahříváním reaktantů obecného vzorce VI a VII, například po dobu 1–24 hodin, za nepřítomnosti nebo, pokud je to nutné, za přítomnosti rozpouštědla při teplotě přibližně od 50 °C do 150 °C, například při teplotě asi 110 °C.

30 Alternativně počáteční materiál obecného vzorce II může být také získán reakcí sloučeniny obecného vzorce VI s ethylesterem kyseliny mravenčí vzorce  $H-C(=O)-O-CH_2-CH_3$  a reakcí výsledného produktu s aminem obecného vzorce  $H-N(R_8)-R_9$ , kde substituenty jsou definovány výše.

35 Počáteční materiál obecného vzorce III je získán ve formě adiční soli s kyselinou reakcí anilinového derivátu obecného vzorce VIII



kde  $R_0$  a  $R_2$ , jsou definovány výše, s kyanamidem ( $NC-NH_2$ ). Reakce se provádí ve vhodném rozpouštědle nebo dispergačním činidle, například ve vhodném alkoholu, například vhodném nižším alkoholu, jako je ethanol, například

5 alfa) za přítomnosti ekvimolárního množství kyseliny tvořící sůl, například kyseliny dusičné nebo

beta) za přítomnosti jasného, například 60%, nadbytku minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, přičemž po ukončení reakce je přidána amonná sůl požadované kyseliny tvořící sůl, například dusičnan amonný,

10 při teplotě od pokojové teploty do 150 °C, například za teploty varu pod zpětným chladičem.

Postup b:

15 Odštěpitelná skupina Y ve sloučenině obecného vzorce IV je reaktivní esterifikovaná hydroxylová skupina, například hydroxyskupina esterifikovaná silnou anorganickou nebo organickou kyselinou, jako je minerální kyselina, například kyselina halogenovodíková, jako je chlorovodíková, bromovodíková nebo jodovodíková kyselina, také kyselina sírová nebo sulfuryl-halogenid, například sulfuryl-fluorid, nebo silná organická sulfonová kyselina, jako je nižší alkansulfonová kyselina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná, například halogenem, jako je fluor, nebo aromatická sulfonová kyselina, například kyselina benzensulfonová, která není substituovaná nebo je substituovaná nižší alkylovou skupinou, jako je methylová skupina, halogenem, jako je brom a/nebo nitroskupinou, například kyselina methansulfonová, trifluormethansulfonová nebo p-toluensulfonová. Y představuje nejlépe halogen, jako je, zvláště, chlor.

25 Reakce se uskutečňuje nejlépe za přítomnosti nadbytku aminu obecného vzorce V, který může, tam kde je to vhodné, být použit také jako rozpouštědlo a pokud je to nutné, za přítomnosti inertního rozpouštědla, jako je dimethylsulfoxid, při teplotě od pokojové teploty do +150 °C, například při 100 °C.

30 Počáteční materiál obecného vzorce IV může být připraven, například, analogicky k postupu a. Například, nejdříve může být oxidován 4-acetylpyridin kyselinou m-chloroperbenzoesovou ve vhodném rozpouštědle, jako je methylenchlorid, například za varu pod zpětným chladičem, na 4-acetylpyridin-N-oxid. 4-acetylpyridin-N-oxid se pak převede oxychloridem fosforečným ve vhodném inertním rozpouštědle, jako je toluen, například při teplotě asi 100 °C, na 4-acetyl-2-chloropyridin. Získaný 4-acetyl-2-chloropyridin reaguje pak se sloučeninou obecného vzorce VII, což je ukázáno v postupu a, za vzniku sloučeniny analogické k obecnému vzorci II, což je ukázáno výše, postupem a, kde  $R_1$  představuje chlor. Takto získaná sloučenina reaguje analogicky k procesu a se sloučeninou obecného vzorce III za vytvoření počátečního materiálu obecného vzorce IV.

45 Alternativně počáteční materiál obecného vzorce IV může být získán převedením 4-acetylpyridin-N-oxidu dimethyl-formamid-diethylacetalem obecného vzorce VII, který, například, současně slouží jako rozpouštědlo, například při teplotě asi 110 °C, na 3-dimethylamino-1-(N-oxidopyridyl)-2-propen-1-on, jako je 3-dimethylamino-1-(N-oxido-4-pyridyl)-2-propen-1-on, který pak reaguje s  $R_2$ -fenyguanidinem obecného vzorce III, kde  $R_2$  je definováno výše, nebo nejlépe s jeho vhodnou solí, například nitrátem, ve vhodném rozpouštědle, jako je izopropanol a za přítomnosti vhodné báze, jako je hydroxid sodný, například za varu pod zpětným chladičem, za vytvoření N-oxidopyridylové sloučeniny analogické k obecnému vzorci IV, kde Y představuje oxidoskupinu. Takto získaná N-oxidopyridylová sloučenina se pak převede oxychloridem fosforečným na sloučeninu obecného vzorce IV, kde Y představuje chlor. Reakce s oxychloridem fosforečným může být uskutečněna, například, za nepřítomnosti rozpouštědla při teplotě asi 100 °C. Alternativně je možné použít oxychlorid fosforečný společně s vhodným aminem, jako je diizopropylamin ve vhodném

rozpouštědla, například chlorovaném uhlovodíku, jako je chloroform, přibližně při pokojové teplotě. Jiná možnost je použít oxychlorid fosforečný ve vhodném rozpouštědla, jako je chloroform, toluen nebo xylen, při zvýšené teplotě, například za varu pod zpětným chladičem.

##### 5 Postup c:

Volné funkční skupiny v radikálu  $R_2$  sloučeniny obecného vzorce IX, které jsou výhodně chráněné snadno odstranitelnými chránicími skupinami, jsou zvláště karboxylové skupiny, ale také aminoskupiny.

10

Reaktivní derivát sloučeniny obecného vzorce IX je zvláště reaktivní (aktivovaný) ester, reaktivní anhydrid nebo reaktivní cyklický amid.

Reaktivní (aktivované) estery kyseliny obecného vzorce IX jsou zvláště estery nenasycené na  
 15 vázajícím se atomu uhlíku esterifikujícího radikálu, například vinylesterového typu, jako jsou samotné vinylestery (které mohou být získány například transesterifikací odpovídajícího esteru s vinylacetátem, metoda aktivovaného vinylesteru), karbamoyl-vinylestery (které mohou být získány například působením odpovídající kyseliny s izoxazoliovým činidlem, 1,2-oxazolium, Woodwardova metoda) nebo 1-nižší alkoxyvinylestery (které mohou být získány například  
 20 působením odpovídající kyseliny s nižším alkoxyacetylenem, ethoxyacetylenová metoda), nebo estery amidinového typu, jako jsou  $N,N'$ -disubstituované amidinoestery (které mohou být získány například reakcí odpovídající kyseliny s vhodným  $N,N'$ -di-substituovaným karbodiimidem, například  $N,N'$ -dicyklohexyl-karbodiimidem, karbodiimidová metoda), nebo  $N,N$ -disubsti-  
 25 tuované amidinoestery (které mohou být získány, například, reakcí odpovídající kyseliny s  $N,N$ -disubstituovaným kyanamidem, kyanamidová metoda), vhodné arylestery, zvláště fenylestery vhodně substituované substituenty přitahujícími elektrony (které mohou být získány například reakcí odpovídající kyseliny s vhodně substituovaným fenolem, jako je například 4-nitrofenol, 4-methylsulfonylphenol, 2,4,5-tri-chlorfenol, 2,3,4,5,6-pentachlorfenol  
 30 nebo 4-fenyldiazofenol, za přítomnosti kondezačního činidla, jako je  $N,N'$ -dicyklohexylkarbodiimid, metoda aktivovaných arylerů), kyanmethylové estery (které mohou být získány, například, reakcí odpovídající kyseliny s chloracetonitrilem za přítomnosti báze, kyanmethylesterová metoda), thioestery, zvláště nesubstituované nebo substituované, například nitrosubstituované, fenylthioestery (které mohou být získány, například, reakcí odpovídající  
 35 kyseliny s nesubstituovanými nebo substituovanými, například nitrosubstituovanými, thiofenoly, mimo jiné anhydridovou nebo karbodiimidovou metodou, metoda aktivovaných thioerů), amino- nebo amidoestery (které mohou být získány, například, reakcí odpovídající kyseliny s  $N$ -hydroxyaminovou nebo  $N$ -hydroxyamidovou sloučeninou, například  $N$ -hydroxysukcinimidem,  $N$ -hydroxypiperidinem,  $N$ -hydroxyftalimidem nebo 1-  
 40 hydroxybenzotriazolem, například anhydridovou nebo karbodiimidovou metodou, metoda aktivovaných  $N$ -hydroxyerů) nebo silylestery (které mohou být získány, například, reakcí odpovídající kyseliny se silylačním činidlem, například hexamethyldisilazanem a které reagují snadno s hydroxylovými skupinami, ale nikoli s aminoskupinami).

Anhydridy kyselin obecného vzorce IX mohou být symetrické nebo nejlépe směsné anhydridy  
 45 těchto kyselin, například anhydridy s anorganickými kyselinami, jako jsou halogenidy kyselin, zvláště chloridy kyselin (které mohou být získány například reakcí odpovídající kyseliny s thionyl-chloridem, chloridem fosforečným nebo oxalyl-chloridem, metoda chloridu kyseliny), azidy (které mohou být získány, například, z odpovídajícího esteru kyseliny cestou odpovídajícího hydrazidu a jejich reakcí s kyselinou dusitou, azidová metoda), anhydridy se  
 50 semi-deriváty kyseliny uhličitě, jako s odpovídajícími estery, například nižšími alkylsemiestery kyseliny uhličitě (které mohou být získány, například reakcí odpovídající kyseliny s nižšími alkylestery kyseliny halogenmravenčí, jako je nižší alkylester kyseliny chlormravenčí, nebo s 1-(  
 (nižší)alkoxykarbonyl-2-(nižší)-alkoxy-1,2-dihydrochinolinem, například 1-(nižší)alkoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolinem, metoda směsných anhydridů kyseliny O-  
 55 alkyluhličitě), nebo anhydridy s dihalogenovanou, zvláště dichlorovanou, kyselinou fosforečnou

(které mohou být získány například reakcí odpovídající kyseliny s oxychloridem fosforečným, metoda oxychloridu fosforečného), nebo anhydridy s organickými kyselinami, jako jsou směsné anhydridy s organickými karboxylovými kyselinami (které mohou být získány například reakcí odpovídající kyseliny s nesubstituovaným nebo substituovaným halogenidem nižší alkan- nebo  
 5 fenyalkankarboxylové kyseliny, například chloridem kyseliny fenyloctové, chloridem kyseliny pivalové nebo chloridem kyseliny trifluoroctové, metoda směsných anhydridů karboxylové kyseliny) nebo s organickými sulfonovými kyselinami (které mohou být získány například reakcí soli, jako je sůl alkalického kovu odpovídající kyseliny s halogenidem vhodné organické sulfonové kyseliny, jako je chlorid nižší alkan- nebo arylsulfonové kyseliny, například chlorid  
 10 methan- nebo p-toluensulfonové kyseliny, metoda směsných anhydridů kyseliny sulfonové) a symetrické anhydridy (které mohou být získány, například kondenzací odpovídající kyseliny za přítomnosti karbodiimidu nebo 1-diethylamino-propinu, metoda symetrických anhydridů).

Vhodné cyklické amidy jsou zvláště amidy, které mají pětičlenné diazacykly aromatického charakteru, jako jsou amidy s imidazoly, například imidazolem (které mohou být získány například reakcí odpovídající kyseliny s N,N'-kar-bonyldiimidazolem, imidazolidová metoda) nebo pyrazoly, například 3,5-dimethylpyrazolem (které mohou být získány například cestou  
 15 hydrazidu kyseliny reakcí s acetylacetonem, pyrazolidová metoda).

Deriváty kyselin obecného vzorce IX, které jsou používány jako acylační činidla, mohou být také tvořeny in situ. Například N,N'-disubstituované amidinoestery mohou být tvořeny in situ reakcí směsi počátečního materiálu obecného vzorce X a kyseliny používané jako acylační činidlo za  
 20 přítomnosti vhodného N,N'-disubstituovaného karbodiimidu, například N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Kromě toho amino-nebo amidoestery kyselin, které se používají jako acylační činidla, mohou být tvořeny za přítomnosti počátečního materiálu obecného vzorce X, který má být acylován, reakcí směsi odpovídající kyseliny a počáteční aminosloučeniny za přítomnosti  
 25 N,N'-disubstituovaného karbodiimidu, například N, N'-dicyklohexylkarbodiimidu a N-hydroxyaminu nebo N-hydroxyamidu, například N-hydroxysukcinimidu, kde je to vhodné za přítomnosti vhodné báze, například 4-dimethylamino-pyridinu.

Reakce je nejlépe uskutečněna reakcí reaktivního derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce IX se sloučeninou obecného vzorce X, kde aminoskupina, která se účastní reakce je v chráněné formě. V preferované formě reakce se roztok počátečního materiálu obecného vzorce IX v dimethylformamidu míchá společně s N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl) karbodiimid-  
 30 hydrochloridem a N-hydroxysukcin-imidem několik hodin při pokojové teplotě a takto získaná reakční směs se pak přidá po kapkách do roztoku aminu obecného vzorce X v dimethylformamidu.

Reakce může být uskutečněna o sobě známým způsobem, reakční podmínky závisí zvláště na tom, zda a jak se aktivuje karboxylová skupina acylačního činidla, obecně za přítomnosti vhodného rozpouštědla nebo ředidla nebo jejich směsi a pokud je to nutné za přítomnosti  
 40 kondenzačního činidla, které může být rovněž činidlem vázajícím kyselinu, například pokud se karboxylová skupina účastní reakce ve formě anhydridu, za chlazení nebo zahřívání, například v teplotní škále od asi -30 °C do asi +150 °C, zvláště od asi 0 °C do asi +100 °C, nejlépe pak  
 45 v rozmezí od pokojové teploty (asi 20 °C) do asi +70 °C, v otevřené nebo uzavřené reakční nádobě a/nebo v atmosféře inertního plynu, například dusíku. Obvyklými kondenzačními činidly jsou například karbodiimidy, například N,N'-diethyl-, N,N'-dipropyl-, N,N'-dicyklohexyl- nebo N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl) karbodiimid, vhodné karbonylové sloučeniny, například karbonyldiimidazolové nebo 1,2-oxazoliové sloučeniny, například 2-ethyl-5-fenyl-1,2-  
 50 oxazolium-3'-sulfonát a 2-terc.butyl-5-methyl oxazolium-perchlorát, nebo vhodná acylaminosloučenina, například 2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolin. Obvyklými kondenzačními činidly vázajícími kyselinu jsou například uhličitany nebo hydrogenuhličitany alkalických kovů, například uhličitany nebo hydrogenuhličitany sodný nebo draselný (obvykle spolu se síranem), nebo organické báze, jako je obvykle pyridin nebo stéricky bráněné  
 55 tri(nižší)alkylaminy, například N,N-diizopropyl-N-ethylamin.

Počáteční materiál obecného vzorce IX se získá například hydrolýzou odpovídající 3-kyanpyridylové sloučeniny. Hydrolýza kyanoskupiny na karboxylovou skupinu je uskutečněna ve vhodném rozpouštědle, jako je alkohol, například ethanol, například za přítomnosti vhodné báze, jako je vodný roztok hydroxidu sodného, při teplotách od pokojové teploty do +150 °C, například při teplotě 60 °C. 3-kyanpyridylová sloučenina se získá z odpovídající N-oxidopyridylové sloučeniny. Pro tento účel je nejprve N-oxidoskupina převedena na odštěpitelnou skupinu, například reakcí s vhodným reaktivním derivátem karboxylové kyseliny nebo derivátem sulfonové kyseliny, například s vhodným chloridem nižší alkanové kyseliny, anhydridem nižší alkanové kyseliny, jako je anhydrid kyseliny octové, N,N-dimethylkarbamoyl-chloridem, toluensulfonyl-chloridem, methansulfonyl -chloridem nebo trifluormethansulfonyl-chloridem. Kyanoskupina se poté zavede vhodným nukleofilním činidlem, které působí v ortho-pozici vzhledem k pyridinovému atomu dusíku. Nukleofilní činidlo, které zavádí kyanoskupinu, je například vhodný silylkyanid, jako je tri(nižší)alkylsilylkyanid, například trimethylsilylkyanid. Zavedení kyanoskupiny je uskutečněno ve vhodném rozpouštědle, jako je acetonitril, při teplotách od asi 0 °C do 150 °C, nejlépe asi od pokojové teploty do 100 °C.

N-oxidopyridylová sloučenina se získá oxidací odpovídající pyridylové sloučeniny s vhodným oxidačním činidlem, jako je vhodná peroxokyselina, například vhodná kyselina perbenzoová, jako je zvláště m-chlorperbenzoová kyselina, v inertním rozpouštědle, jako je methylenchlorid, při pokojové teplotě.

Postup d:

Postup d je uskutečněn podobně jako postup b.

Postup e:

Postup e je uskutečněn podobně jako postup c. Například sloučenina obecného vzorce XI může být esterifikována za přítomnosti silné kyseliny, jako je koncentrovaná kyselina sírová, která spontánně působí jako činidlo vázající vodu, s požadovaným alkoholem  $R_3-OH$ , který může sloužit současně jako rozpouštědlo. Alternativně reaktivní derivát karboxylové kyseliny obecného vzorce XI, například vhodný ester, jako je methylester, může být amidován aminem obecného vzorce  $H_2N-(CH_2)_n-R_4^a$  nebo  $H_2N-(CH_2)_n-N(R_3)-R_4$ .

Adiční soli s kyselinami sloučenin obecného vzorce i se získají obvyklým způsobem, například reakcí s kyselinou nebo vhodným anexem.

Adiční soli s kyselinou mohou být přeměněny na volné sloučeniny obvyklým způsobem, například reakcí s vhodným bazickým činidlem.

Směs izomerů může být separována na individuální izomery o sobě známým způsobem, například frakční krystalizací, chromatografií, atd.

Výše popsané postupy včetně postupů odstranění chráničích skupin a další opatření postupů jsou, pakliže není jinak uvedeno, uskutečňovány o sobě známými způsoby, například za přítomnosti nebo nepřítomnosti nejlépe inertních rozpouštědel nebo ředidel, pokud je to nutné za přítomnosti kondenzačních činidel nebo katalyzátorů, při snížené nebo zvýšené teplotě, například v teplotní škále od asi -20 °C do asi 150 °C, zvláště od asi 0 °C do asi +70 °C, výhodně od asi +10 °C do asi +50 °C, zejména při pokojové teplotě, ve vhodné nádobě a pokud je to nutné v atmosféře inertního plynu, například v atmosféře dusíku.

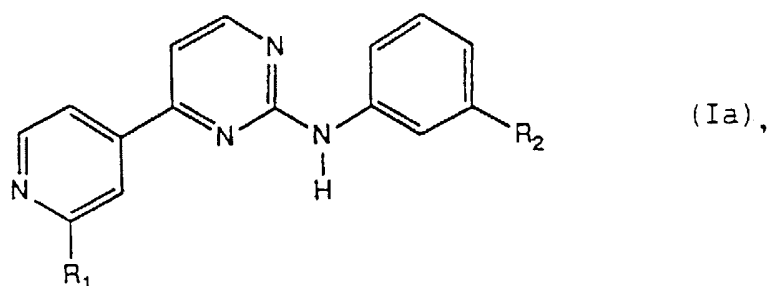
Pokud je to nutné, je třeba brát na zřetel všechny substituenty v molekule, například jestliže jsou přítomny snadno hydrolyzovatelné radikály, je třeba používat mírné reakční podmínky, jako je krátká reakční doba, použití mírných kyselých nebo bazických činidel v nízkých koncentracích,

stechiometrické poměry a selekce vhodných katalyzátorů, rozpouštědel, teplotních podmínek a/nebo tlakových podmínek.

Vynález se týká také takových forem postupu, ve kterých sloučenina získatelná jako meziprodukt v jakémkoliv stadiu postupu je použita jako počáteční materiál a jsou uskutečněny zbývající stupně postupu nebo postup je přerušen v jakémkoliv stadiu nebo počáteční materiál je vytvořen za reakčních podmínek nebo je použit ve formě reaktivního derivátu nebo soli. Použité počáteční materiály jsou nejlépe ty, z kterých podle postupu vznikají sloučeniny popsané výše jako zvláště cenné.

10

Vynález se týká výhodně způsobů výroby sloučeniny obecného vzorce Ia



15 kde

R<sub>1</sub> představuje

- a) N-(amino(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- 20 b) N-(hydroxy(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- c) hydrazinoskupinu,
- d) cyklohexylaminoskupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná aminoskupinou, nebo
- 25 e) nižší alkylaminoskupinu, která je substituovaná kyanoskupinou, imidazolylovou skupinou, guanidylovou skupinou, aminoskupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, nižší alkylaminokarbonylaminoskupinou, amidinoskupinou, di(nižší)alkylaminocyklohexylovou skupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, dihydroxyfosforyloxylovou skupinou,
- 30 piperazinylovou skupinou, nižší alkanoylpiperazinylovou skupinou, formylpiperazinylovou skupinou, prolylamidoskupinou nebo radikálem obecného vzorce  $H_2N-CH(R)-C(=O)-NH-$  kde

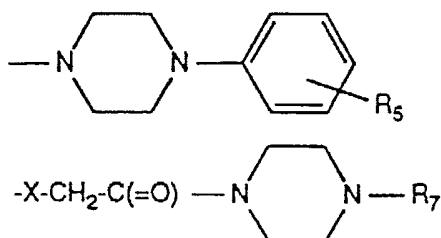
35 R představuje vodík, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, hydroxy-methylovou skupinu, 1-hydroxyethylovou skupinu, merkaptomethylovou skupinu, 2-methylthioethylovou skupinu, indol-3-ylmethylovou skupinu, fenylmet-hylovou skupinu, 4-hydroxyfenylmethylovou skupinu, karbamoylmethylovou skupinu, 2-karbamoyl-ethylovou skupinu, karboxymethylovou skupinu, 2-karboxyethylovou skupinu, 4-aminobutylovou skupinu, 3-guanidylpropylovou skupinu nebo R představuje 1H-imidazol-4-ylmethylovou skupinu a

45 R<sup>2</sup> představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, chlor, brom, jod, trifluormethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, fenylovou skupinu, aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu obsahující v každé alkylové části 1 až 3

atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, propenyl-oxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, karboxymethoxy-lovou skupinu, ethoxykarbonylmethoxy-  
 5 skupinu, sulfanilamidorskupinu, N,N-dialkylsulfanilamidorskupinu obsahující v každé alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, N-methylpiperazinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, 1H-imidazol-1-ylovou skupinu, 1H-triazol-1-ylovou skupinu, 1H-benzimidazol-2-ylovou skupinu, 1-naftylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, 3,4-dimethylbenzylovou skupinu nebo jeden z radikálů obecného vzorce:

–CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, –NH–C(=O)–R<sub>3</sub>, –N(R<sub>3</sub>)–C(=O)–R<sub>4</sub>, –O–(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–N(R<sub>3</sub>)–R<sub>4</sub>, –C(=O)–NH–(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–  
 10 N(R<sub>3</sub>)–R<sub>4</sub>, –CH(CH<sub>3</sub>)–NH–CHO, –C(CH<sub>3</sub>)=N–OH, –C(CH<sub>3</sub>)=N–O–CH<sub>3</sub>, –C(CH<sub>3</sub>)–NH<sub>2</sub>,  
 –NH–CH<sub>2</sub>–C(=O)–N(R<sub>3</sub>)–R<sub>4</sub>,

, –(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>–R<sub>6</sub>, –X–(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>–R<sub>6</sub> a



15 kde R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> jsou nezávisle na sobě alkylové skupiny obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

X představuje kyslík nebo síru,

m má hodnotu 1, 2 nebo 3,

20 n má hodnotu 2 nebo 3,

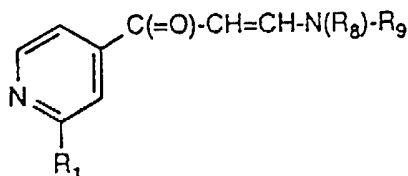
R<sub>5</sub> představuje vodík, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, chlor, brom, jod nebo trifluormethylovou skupinu,

R<sub>6</sub> představuje 1H-imidazol-1-ylovou skupinu nebo morfolinylovou skupinu, a

30 R<sub>7</sub> představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo představuje fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo monosubstituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, halogenem nebo trifluormethylovou skupinou,

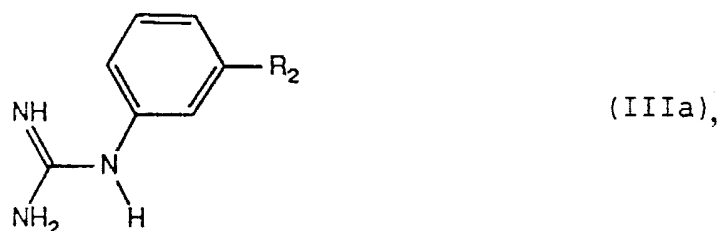
nebo jejích solí, kdy

35 a) sloučenina obecného vzorce II



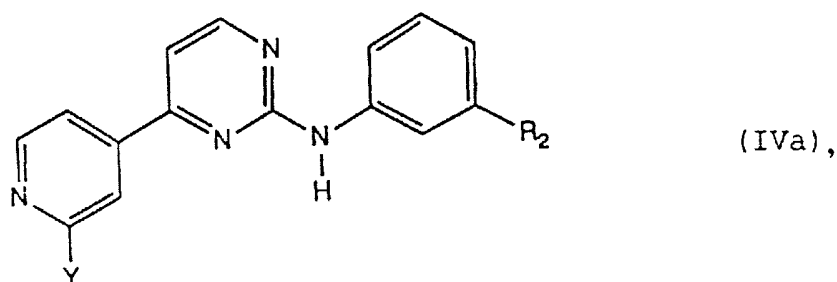
(II),

40 kde R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> jsou nezávisle na sobě vždy nižší alkylová skupina a R<sub>1</sub> je definováno výše, přičemž funkční skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce II, s výjimkou skupin účastnících se reakce, jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, nebo sůl takovéto sloučeniny, se podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce IIIa

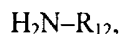


kde  $R_2$  je definováno výše, přičemž funkční skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce IIIa, s výjimkou guanidino-skupiny účastnící se reakce, jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, nebo soli takovéto sloučeniny a jakékoliv přítomné chránící skupiny se odstraní nebo

b) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce Ia, kde  $R_1$  má jakýkoliv výše zmíněný význam c) až e) a  $R_2$  má jakýkoliv výše zmíněný význam, se sloučenina obecného vzorce IVa

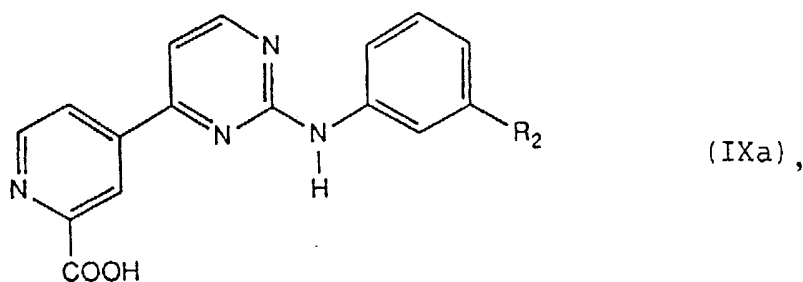


kde Y představuje odštěpitelnou skupinu a  $R_2$  je definováno výše, přičemž funkční skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce IVa, s výjimkou odštěpitelné skupiny účastnící se reakce, jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, nebo sůl takovéto sloučeniny, podrobí reakci s aminem obecného vzorce



kde  $R_{12}$  představuje aminoskupinu nebo nesubstituovanou nebo aminosubstituovanou cyklohexylovou skupinu nebo představuje nižší alkylovou skupinu, která je substituována kyanoskupinou, imidazolylovou skupinou, guanidylovou skupinou, aminoskupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, nižší alkylamino-karbonylaminoskupinou, amidinoskupinou, di(nižší)-alkylaminocyklohexylovou skupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, dihydroxyfosforyloxylovou skupinou, piperazinylovou skupinou, nižší alkanoylpiperazinylovou skupinou, formyl-piperazinylovou skupinou, prolyl-amidoskupinou nebo radikálem obecného vzorce  $H_2N-CH(R)-C(=O)-NH-$  kde R představuje vodík, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, 1-hydroxyethylovou skupinu, merkaptomethylovou skupinu, 2-methylthioethylovou skupinu, indol-3-ylmethylovou skupinu, fenylmethylovou skupinu, 4-hydroxyfenylmethylovou skupinu, karbamoylmethylovou skupinu, 2-karbamoylethylovou skupinu, karboxymethylovou skupinu, 2-karboxyethylovou skupinu, 4-aminobutylovou skupinu, 3-guanidylpropylovou skupinu nebo R představuje 1H-imidazol-4-ylmethylovou skupinu, přičemž funkční skupiny přítomné v  $R_{12}$  jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě a jakékoliv chránící skupiny se odstraní, nebo

c) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce Ia, kde  $R_1$  představuje N-(amino(nižší)-alkyl)karbamoylovou skupinu nebo N-(hydroxy(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu a  $R_2$  má jeden z výše zmíněných významů, se karboxylová kyselina obecného vzorce IXa



kde  $R_2$  má jeden z výše zmíněných významů, nebo reaktivní derivát této kyseliny podrobí reakci s aminem obecného vzorce X

5



10 kde  $R_{13}$  představuje amino(nižší)alkylovou skupinu nebo hydroxy(nižší)alkylovou skupinu, přičemž aminoskupina nebo hydroxylová skupina jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě a jakékoliv chrániči skupiny se odstraní

a pokud je to žádoucí, sloučenina obecného vzorce i získaná podle jednoho z postupů a–c, se přemění na svoji sůl nebo získaná sůl této sloučeniny obecného vzorce i se přemění na volnou sloučeninu.

15 Vynález se týká také nových počátečních materiálů a/nebo meziproductů a způsobů jejich výroby. Použité počáteční materiály a vybrané podmínky reakce jsou přednostně takové, že se získají sloučeniny popsané v této přihlášce jako zejména výhodné.

20 Vynález se týká také způsobu léčení teplokrevných živočichů trpících nádorovým onemocněním, při kterém se podá teplokrevným živočichům potřebujícím takovou léčbu, množství sloučeniny obecného vzorce i nebo její farmaceuticky přijatelné soli, které je účinné v inhibici nádorů. Vynález se týká také použití sloučeniny obecného vzorce i nebo její farmaceuticky přijatelné soli v inhibici proteinkinázy C u teplokrevných živočichů nebo v přípravě farmaceutického prostředku pro použití v terapeutické léčbě u člověka nebo zvířete. Účinné dávky závisí na druhu, věku, individuálních podmínkách, způsobu podávání a částečně na klinickém obraze, například 25 teplokrevným živočichům o tělesné hmotnosti 70 kg jsou podávány denní dávky přibližně 1–1000 mg, zvláště 50–500 mg.

30 Vynález se týká také farmaceutických prostředků, které obsahují účinné množství, zvláště účinné množství pro profylaxi nebo léčbu jedné z výše zmíněných poruch, účinné složky spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči, které jsou vhodné pro místní, enterální, například orální nebo rektální, nebo parenterální podání a které mohou být anorganické nebo organické, pevné nebo kapalné. Pro orální podávání jsou používány zvláště tablety nebo želatinové kapsle, které obsahují účinnou složku spolu s ředidly, například laktózou, dextrózou, sacharózou, mannitolem, 35 sorbitolem, celulózą a/nebo glycerolem, a/nebo lubrikanty, jako je například křemen, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako je stearat hořečnatý nebo vápenatý, a/nebo polyethylen-glykol. Tablety mohou také obsahovat pojidla, například křemičitan hořečnatohlinitý, škroby, jako je kukuřičný, pšeničný nebo rýžový škrob, želatinu, methylcelulózu, natrium-karboxymethylcelulózu a/nebo polyvinylpyrrolidon a, v případě potřeby, dezintegrátory, například 40 škroby, agar, kyselinu alginovou a její soli, jako je alginát sodný, a/nebo šumivé směsi, nebo adsorbenty, barviva, příchutě a sladidla. Je také možné použít farmakologicky aktivní sloučeniny podle vynálezu ve formě parenterálně podávaného prostředku nebo ve formě infuzních roztoků. Takové roztoky jsou nejlépe vodné izotonické roztoky nebo suspenze, které je možno připravit před použitím, například v případě lyofilizovaného prostředku, který obsahuje účinnou složku 45 samotnou nebo společně s nosičem, například mannitolem. Farmaceutické prostředky mohou být sterilizovány a/nebo mohou obsahovat nosné a pomocné látky, například konzervační přísady, stabilizátory, smáčedla a/nebo emulgátory, solubilizátory, soli pro regulaci osmotického tlaku

a/nebo pufrů. Farmaceutické prostředky podle vynálezu, které mohou, pokud je to žádoucí, obsahovat jiné farmakologicky účinné látky, jako jsou antibiotika, jsou připravovány způsobem o sobě známým, například prostřednictvím běžných mixačních, granulačních, konzervačních, rozpouštěcích nebo lyofilizačních postupů a obsahují asi od 1 % do 100 %, zvláště od asi 1 % do  
5 asi 20 % účinné složky (složek).

Následující příklady ilustrují vynález, aniž by jakýmkoliv způsobem omezovaly jeho rozsah. Hodnoty  $R_f$  jsou určeny na deskách s tenkou vrstvou silikagelu (Merck, Darmstadt, Německo). Poměr elučních činidel v použité směsi eluantů je určen v objemových poměrech (objem/objem)  
10 a teploty jsou určeny ve stupních Celsia.

Zkratky, pokud jde o spektrum nukleární magnetické rezonance (NMR), mají následující významy:

15 br: široký signál  
d: dublet  
H: vodík  
m: multiplet  
s: singlet  
20

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

25 50 mg (0,143 mmol) N-(3-trifluormethylfenyl)-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu se míchá po dobu 44 hodin při 100 °C v 1 ml 3-amino-1-propanolu. Koncentrací odpařením a chromatografií (methylenchlorid : methanol = 9 : 1) se získá N-(3-trifluoromethylfenyl)-4-/2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl/-2-pyrimidinamin.  
30

$R_f = 0,1$  (methylenchlorid : methanol = 95 : 5).  
Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 390.  
Teplota tání 158–163 °C.

35 Počáteční materiál se získá následujícím způsobem:

##### Stupeň 1.1

40 24,61 g (177,62 mmol) 2-chlor-4-kyanpyridinu se umístí do 1,25 litru diethyletheru v atmosféře dusíku a přidá se 120 ml (22% v tetrahydrofuranu, 353 mmol) methylmagnezium—chloridu. Červená suspenze se míchá po dobu 40 hodin při pokojové teplotě, nalije se do 1,25 litru směsi ledu a vody a 250 ml 6N HCl a míchá se po dobu 14 hodin při pokojové teplotě. Extrakcí diethyletherem a methylenchloridem, sušením síranem horečnatým a koncentrací se získá 4-acetyl-2-chlor-pyridin.  
45

$R_f = 0,5$  (methylenchlorid : methanol = 9 : 1).

Alternativně 4-acetyl-2-chlorpyridin může být získán následujícím způsobem:

50 5,0 g (36,5 mmol) 4-acetylpyridin-N-oxidu a 6,64 ml (73 mmol) oxychloridu fosforečného se míchá v 50 ml toluenu po dobu 2 hodin při 100 °C. Reakční směs se vmíchá při 50 °C do 500 ml 10N roztoku hydroxidu sodného, extrahuje ethylacetátem a přidá se Tonsil (Fluka, bentonit – koloidní vodný křemičitán hlinitý). Koncentrací a krystalizací (ve směsi diethyletheru a n-hexanu) se získá 4-acetyl-2-chlorpyridin.  
55

Teplota tání 35 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 156 ( $M^+ + H$ ).

Použitý 4-acetylpyridin-N-oxid se připravuje následujícím způsobem:

5

11,0 ml (100 mmol) 4-acetylpyridinu a 31,3 g (100 mmol) 55% kyseliny m-chlorperbenzoové se vaří pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin ve 200 ml methylenchloridu. Precipitací s 200 ml diethyletheru vzniká 4-acetylpyridin-N-oxid.

10 Teplota tání 132–133 °C.

Stupeň 1.2

15 16,2 g (104,2 mmol) 4-acetyl-2-chlorpyridinu se míchá při 110 °C s 116 ml dimethylformamid-diethylacetalu po dobu 1 hodiny. Chlazením na 0 °C, filtrováním a sušením při 60 °C ve vysokém vakuu vzniká 3-dimethylamino-1-(2-chlor-4-pyridyl)-2-propen-1-on.

$^1H$ -NMR (dimethylsulfoxid): 2,98 (3H,s), 3,2 (3H,s), 5,9 (1H,d), 7,8 (3H,m), 8,5 (1H,d) .

20 Stupeň 1.3

25 6,3 g (150 mmol) kyanamidu (50% ve vodě) se přidá k suspenzi 16,1 g (100 mmol) 3-trifluormethylanilinu v 35 ml ethanolu. Pak se do hnědého roztoku přidá 7,0 ml kyseliny dusičné (65%, 0,1 mol) a reakční směs se zahřívá po dobu 20 hodin pod zpětným chladičem. Poté se zchladí na 0 °C a zfiltruje se a materiál, který zůstane na filtru se promyje ethanolem a usuší při 60 °C ve vysokém vakuu a vzniká 3-trifluormethylfenylguanidin-nitrát.

$^1H$ -NMR (dimethylsulfoxid): 7,6 (7H,m), 9,9 (1H,br,s).

30 Stupeň 1.4

35 150 mg (0,71 mmol) 3-dimethylamino-1-(2-chlor-4-pyridyl)-2-propen-1-onu se suspenduje v 1,5 ml 2-propanolu. Přidá se 190 mg (0,712 mmol) 3-trifluormethylfenylguanidin-nitrátu a 31 mg (0,783 mmol) hydroxidu sodného a reakční směs se míchá po dobu 18 hodin za varu pod zpětným chladičem. Pak se zchladí na pokojovou teplotu a zfiltruje se a materiál, který zůstane na filtru se promyje 2-propanolem a vodou a suší se při 50 °C za vysokého vakua, čímž se získá N-(3-trifluoromethylfenyl)4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidin-amin.

Teplota tání 169–171 °C.

40  $R_f$  = 0,67 (methylenchlorid : methanol = 95 : 5).

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 351 ( $M^+ + H$ ).

Příklad 2

45

Analogicky k příkladu 1 se získá z 20 mg (0,063 mmol) N-(3-chlorfenyl)-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 1 ml 3-amino-1-propanolu N-(3-chlorfenyl)-4-/2-(3-hydroxy-propylamino)-4-pyridyl/-2-pyrimidinamin.

50 Teplota tání 144–147 °C.

$R_f$  = 0,12 (methylenchlorid : methanol = 95 : 5),

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 356( $M^+ + H$ ).

Počáteční materiál se získá následujícím způsobem:

55

## Stupeň 2.1

- 5 Analogicky ke stupni 1.4 se získá ze 150 mg (0,7 mmol) 3-dimethylamino-1-(2-chlor-4-pyridyl)-2-propen-1-onu a 165 mg (0,71 mmol) 3-chlorfenylguanidin-nitrátu N-(3-chlorfenyl)-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin.

Teplota tání 196–198 °C.

$R_f = 0,7$  (methylenchlorid : methanol = 95 : 5).

- 10 Alternativně N-(3-chlorfenyl)-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin se může získat následujícím způsobem:

- 15 10,0 g (32 mmol) N-(3-chlorfenyl)-4-(N-oxido-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu se míchá po dobu 24 hodin ve 100 ml oxychloridu fosforečného při 110 °C. Reakční směs se vmíchá při 50 °C do 2N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se tetrahydrofuranem. Koncentrací a krystalizací (tetrahydrofuran/ethanol) zbytku se získá N-(3-chlorfenyl)-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin.

Teplota tání 196–198 °C.

- 20  $R_f = 0,7$  (methylenchlorid : methanol = 95 : 5).

Použitý N-(3-chlorfenyl)-4-(N-oxido-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin se připraví následujícím způsobem:

- 25 10 g (35,4 mmol) N-(3-chlorfenyl)-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 11,1 g (35,4 mmol) kyseliny m-chlorperbenzoové se míchá po dobu 5 hodin při pokojové teplotě v 500 ml methylenchloridu. Koncentrací a krystalizací zbytku z kyseliny octové se získá N-(3-chlorfenyl)-4-(N-oxido-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin.

- 30 Teplota tání 274–275 °C.

$R_f = 0,6$  (methylenchlorid : methanol = 9 : 1).

## Stupeň 2.2

- 35 Analogicky ke stupni 1.3 se získá z 4,1 ml (0,04 mmol) 3-chloranilinu a 3,3 g (0,078 mmol) kyanamidu (50% ve vodě) 3-chlorfenylguanidin-nitrát.

$^1\text{H-NMR}$  (dimethylsulfoxid): 7,2–7,7 (7H,m), 9,5 (1H,br, s).

40

## Příklad 3

Následující sloučeniny se připraví analogickým způsobem k výše popsaným způsobům a jednoduchými o sobě známými konverzními reakcemi:

45

- a) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(2-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 b) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(2-karboxyethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 c) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(2-karbamoylethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 d) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(2-ethoxykarbonylethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 50 e) N-(3-trifluormethylfenyl)-4-[2-(2-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 f) N-(3-trifluormethylfenyl)-4-[2-(2-karboxyethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 g) N-(3-trifluormethylfenyl)-4-[2-(2-karbamoylethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 h) N-(3-trifluormethylfenyl)-4-[2-(2-ethoxykarbonylethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 55 i) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(2-imidazol-1-ylethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,

- j) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(2-acetamidoethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 k) N-(3-chlorfenyl)-4-(2-hydrazino-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin,  
 l) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(2-guanidylethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 m) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-{2-(2-methylaminokarbonylamino)ethylamino}-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 5 n) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(2-amidinoethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 o) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(2-glycylaminoethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 p) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(N-{2-aminoethyl}-aminokarbonyl)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin  
 (viz též příklad 6),  
 10 q) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(N-(2-hydroxyethyl)-aminokarbonyl)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 (viz také příklad 7),  
 r) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(N-(2-aminoprop-1-yl)aminokarbonyl)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin  
 (viz také příklad 9),  
 s) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(N-(3-hydroxypropyl)aminokarbonyl)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin  
 15 (viz také příklad 8),  
 t) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(2-(N-hydroxykarbamoyl)ethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 u) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(3-(N-hydroxykarbamoyl)propylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 20 v) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(2-(dihydroxyfosforyloxy)ethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 w) N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(3-(dihydroxyfosforyloxy)propylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 x) N-(3-trifluormethylfenyl)-4-[2-(2-(N-hydroxykarbamoyl)ethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 25 y) N-(3-trifluormethylfenyl)-4-[2-(3-(N-hydroxykarbamoyl)propylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 z) N-(3-trifluormethylfenyl)-4-[2-(2-(dihydroxyfosforyloxy)ethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin a  
 z α) N-(3-trifluormethylfenyl)-4-[2-(3-(dihydroxyfosforyloxy)propylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.  
 30

## Příklad 4

- 35 20 mg (0,063 mmol) N-(3-chlorfenyl)-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu se míchá po dobu 26 hodin při 110 °C s 1 ml ethylendiaminu. Koncentrací a chromatografií (methylenchlorid:metanol : koncentrovaný roztok amoniaku = 80 : 20 : 1) se získá N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(2-aminoethyl-amino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.
- 40  $R_f = 0,15$  (methylenchlorid : methanol : koncentrovaný roztok amoniaku = 80 : 20 : 1),  
 Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 341( $M^+ + 1$ ).

## Příklad 5

- 45 Analogicky k příkladu 4 se získá z 50 mg (0,157 mmol) N-(3-trifluormethylfenyl)-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 1 ml ethylendiaminu N-(3-trifluormethylfenyl)-4-[2-(2-aminoethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.
- 50  $R_f = 0,15$  (methylenchlorid : methanol : koncentrovaný roztok amoniaku = 80 : 20 : 1),  
 Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 375( $M^+ + H$ ).

## Příklad 6

- 80 mg (0,24 mmol) N-[3-chlorfenyl]-4-(2-karboxy-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu, 70,8 mg (0,36 mmol) N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl) karbodiimid-hydrochloridu a 42 mg (0,36 mmol) N-hydroxysukcinimidu se rozpustí ve 3 ml dimethylformamidu a míchá se po dobu 2,5 hodiny při pokojové teplotě. Pak se reakční směs přidá po kapkách při 0 °C v průběhu 30 minut do roztoku 0,77 ml (11,8 mmol) ethylendiaminu ve 2 ml dimethylformamidu. Po míchání po dobu 14 hodin při pokojové teplotě se reakční směs vlije do 50 ml ethylacetátu a extrahuje se 30 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem sodným a koncentruje se. Krystalizací ze směsi izopropanolu a ethanolické kyseliny chlorovodíkové se získá N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(N-(2-aminoethyl)aminokarbonyl)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin-hydrochlorid.

Teplota tání 161–163 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 369 (M<sup>+</sup>+H).

- Počáteční materiál se získá následujícím způsobem:

## Stupeň 6.1

- 50 mg (0,16 mmol) N-(3-chlorfenyl)-4-(2-kyan-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu se míchá v 5 ml ethanolu a 5 ml 2N roztoku hydroxidu sodného po dobu 2 hodin při 60 °C. Po ochlazení na pokojovou teplotu a filtraci se materiál zbylý na filtru promyje směsí ethanolu a vody (9 : 1) a suší při 50 °C za vysokého vakua, čímž se získá sodná sůl N-(3-chlorfenyl)-4-(2-karboxy-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu.

- Teplota tání >250 °C.

R<sub>f</sub> = <0,1 (methylenchlorid : methanol = 9 : 1).

## Příklad 7

- Analogicky k příkladu 6 se získá ze 100 mg (0,3 mmol) N-[3-chlorfenyl]-4-(2-karboxy-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu, 88,5 mg (0,46 mmol) N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimid-hydrochloridu, 53 mg (0,46 mmol) N-hydroxysukcinimidu a 0,9 ml (14 mmol) ethanolaminu N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(N-(2-hydroxyethyl)aminokarbonyl)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

Teplota tání 206 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 370(M<sup>+</sup>+H).

## Příklad 8

- Analogicky k příkladu 6 se získá z 80 mg (0,24 mmol) N-[3-chlorfenyl]-4-(2-karboxy-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu, 70 mg (0,36 mmol) N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimid-hydrochloridu, 42 mg (0,36 mmol) N-hydroxysukcinimidu a 0,7 ml (11/8 mmol) aminopropanolu N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(N-(3-hydroxypropyl)aminokarbonyl)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

Teplota tání 152–153 °C.

- Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 384 (M<sup>+</sup>+H).

## Příklad 9

- 5 Analogicky k příkladu 6 se získá z 50 mg (0,15 mmol) N-[3-chlorfenyl]-4-(2-karboxy-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu, 44 mg (0,22 mmol) N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl) karbodiimid-hydrochloridu, 26 mg (0,22 mmol) N-hydroxysukcinimidu a 0,48 ml (7,3 mmol) diamino-propanu N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(N-(3-aminoprop-1-yl)-aminokarbonyl)-4-pyridyl]-2-pyrimidin-amin-hydrochlorid.

Teplota tání 173–178 °C.

- 10 Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 383 ( $M^+ + H$ ).

## Příklad 10

- 15 Analogicky k příkladu 1 se získá z 500 mg (1,5 mmol) N-[3-chlorfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 1 ml (16,3 mmol) aminoethanolu N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(2-hydroxyethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

Teplota tání 180–181 °C.

- 20 Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 342 ( $M^+ + H$ ).

## Příklad 11

- 25 Analogicky k příkladu 1 se získá z 6,4 g (19,6 mmol) N-[3-karboxyfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 12 ml (160 mmol) 3-aminopropanolu, po krystalizaci ze směsi ethanolu a 1N kyseliny chlorovodíkové, N-[3-karboxyfenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

- 30 Teplota tání 258–259 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 366( $M^+ + H$ ).

Počáteční materiál se získá následujícím způsobem:

- 35 Stupeň 11.1

Analogicky ke stupni 1.3 se získá z 24,2 g (148 mmol) ethylesteru kyseliny aminobenzoové, 10,25 ml (150 mmol) 65% kyseliny dusičné a 9,66 g (230 mmol) 98% kyanamidu 3-ethoxykarbonylfenylguanidin-nitrát.

- 40  $^1\text{H-NMR}$  (dimethylsulfoxid, deuteriumoxid): 1,3 (t,3H), 4,3 (q,2H), 7,4–7,9 (m, 4H).

## Stupeň 11.2

- 45 Analogicky ke stupni 1.4 se získá z 14,5 g (53,7 mmol) 3-ethoxykarbonylfenylguanidin-nitrátu, 11,3 g (53,7 mmol) 3-dimethylamino-1-(2-chlor-4-pyridyl)-2-propen-1-onu a 2,4 g (60 mmol) hydroxidu sodného N-[3-ethoxykarbonylfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin.

- 50 Teplota tání 149–150 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 355( $M^+ + H$ ).

## Stupeň 11.3

- 9,4 g (26,5 mmol) N-[3-ethoxykarbonylfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 50 ml 2N roztoku hydroxidu sodného se vaří pod zpětným chladičem v 300 ml ethanolu po dobu 1 hodiny. Po zchlazení na pokojovou teplotu, se reakční směs okyselí 4N kyselinou chlorovodíkovou a zfiltruje. Po usušení při 50 °C za vysokého vakua se získají citrónově žluté krystaly N-[3-karboxyfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu.

Teplota tání 267–268 °C.

- Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 327 ( $M^+ + H$ ).

## Příklad 12

- 2,0 g (5,4 mmol) N-[karboxyfenyl]-4-(2-(3-hydroxy-propylamino)-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 0,28 ml (5,4 mmol) koncentrované kyseliny sírové se vaří pod zpětným chladičem ve 150 ml methanolu po dobu 24 hodin. Po ochlazení na pokojovou teplotu se reakční směs koncentruje na polovinu objemu, ředí se 100 ml ethylacetátu a dvakrát se extrahuje vždy 50 ml pufru (pH 7). Organická fáze se vysuší síranem sodným a zahustí. Krystalizací (methylenchlorid/methanol) se získá N-[3-methoxykarbonylfenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

Teplota tání 162–163 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 380 ( $M^+ + H$ ).

## Příklad 13

- Analogicky k příkladu 1 se získá z 300 mg (0,95 mmol) N-[3-chlorfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 3 ml (32,3 mmol) aminobutanolu N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(4-hydroxybutylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

Teplota tání 136–139 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 370 ( $M^+ + H$ ).

## Příklad 14

- Analogicky k příkladu 1 se získá, v tavenině, z 50 mg (0,16 mmol) N-[3-chlorfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 350 mg (3,15 mmol) histaminu, tj. 2-(imidazol-4-yl)-ethylaminu, N-[3-chlorfenyl]-4-(2-[2-(imidazol-4-yl)ethylamino]-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin.

Teplota tání 140–146 °C.

- Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 392 ( $M^+ + H$ ).

## Příklad 15

- Analogicky k příkladu 1 se získá z 1,16 g (3,91 mmol) N-[3-methylfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 23 ml (304,9 mmol) 3-aminopropanolu N-[3-methylfenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

Teplota tání 138–139 °C.

- Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 336 ( $M^+ + H$ ).

Počáteční materiál se získá následujícím způsobem:

#### Stupeň 15.1

5

Analogicky ke stupni 1.3 se získá z 2,02 ml (18,7 mmol) m-toluidinu, 1,95 ml (29,9 mmol) koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 0,89 g (37,3 mmol) 98% kyanamidu, po vysrážení 0,47 g (37,3 mmol) nitrátem amonným, 3-methylfenylguanidin-nitrát.

10  $^1\text{H-NMR}$  (dimethylsulfoxid): 2,3 (s,3H), 7,0–7,5 (m, 8H) , 9,5 (br,s,1H) .

#### Stupeň 15.2

15 Analogicky ke stupni 1.4 se získá z 1,09 g (5,17 mmol) 3-methylfenylguanidin-nitrátu, 1,09 g (5,17 mmol) 3-dimethylamino-1-(2-chlor-4-pyridyl)-2-propen-1-onu a 0,23 g (5,68 mmol) hydroxidu sodného N-[3-methylfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin.

20  $^1\text{H-NMR}$  (dimethylsulfoxid): 2,3 (s,3H), 6,8 (d,1H), 7,2 (t,1H), 7,6 (m, 2H) , 7,7 (s,1H), 8,1 (m, 1H) , 8,2 (s,1H), 8,6 (d,1H), 9,8 (s, 1H) .

#### Příklad 16

25 Analogicky k příkladu 1 se získá z 168,8 mg (0,53 mmol) N-[3-chlorfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 113,2 mg (1,06 mmol) 5-aminopentanolu N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(5-hydroxypentylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 384 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ) , 298.

30

#### Příklad 17

35 500 mg (1,4 mmol) N-[3-ethoxykarbonylfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu se míchá v 1 ml 3-aminopropanolu po dobu 15 hodin při 140 °C. Chromatografií (silikagel, methylenchlorid : methanol = 9 : 1) se získá N-[3-(N-(3-hydroxy-propyl)aminokarbonyl)-fenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

Teplota tání 153–154 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 423 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ).

40

#### Příklad 18

45 100 mg (0,26 mmol) N-[3-methoxykarbonylfenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinaminu a 0,5 ml 1, 3-diaminopropanu se míchá po dobu 24 hodin při 90 °C a pak se naředí 20 ml ethylacetátu a extrahuje se 2×10 ml roztoku chloridu sodného. Organická fáze se vysuší, koncentruje a krystalizuje ze směsi methylenchloridu a diethyletheru, čímž se získá N-[3-(N-(3-aminopropyl)aminokarbonyl)fenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

50

Teplota tání 169–170 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 422( $\text{M}^+\text{+H}$ ) .

## Příklad 19

Analogicky k příkladu 18 se získá ze 100 mg (0,26 mmol) N-[3-methoxykarbonylfenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinaminu a 150 mg (1,35 mmol) histaminu, tj. 2-(imidazol-4-yl)ethylaminu, N-[3-(N-(2-imidazol-4-ylethyl)-aminokarbonyl)fenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

Teplota tání 181–186 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 459 ( $M^+ + H$ ).

## Příklad 20

Analogicky k příkladu 1 se získá ze 300 mg (0,9 mmol) N-[3-chlor-6-methylfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 5,3 ml (70,65 mmol) 3-aminopropanolu N-[3-chlor-6-methylfenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

Teplota tání 117–119 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 370 ( $M^+ + H$ ).

Počáteční materiál se získá následujícím způsobem:

## Stupeň 20.1

Analogicky ke stupni 1.3 se získá z 10,0 g (60,62 mmol) 5-chlor-2-methylanilinu, 9,45 ml (113 mmol) koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 5,94 g (141,2 mmol) 98% kyanamidu, po vysrážení 11,3 g (141,2 mmol) dusičnanu amonného, 5-chlor-2-methylfenylguanidin-nitrát.

$^1\text{H-NMR}$  (dimethylsulfoxid): 2,2 (s, 3H), 7,2–7,4 (m, 7H).

## Stupeň 20.2

Analogicky ke stupni 1.4 se získá z 1,75 g (7,12 mmol) 3-chlor-6-methylfenylguanidin-nitrátu, 1,5 g (7,12 mmol) 3-dimethylamino-1-(2-chlor-4-pyridyl)-2-propen-1-onu a 0,31 g (7,83 mmol) hydroxidu sodného N-[3-chlor-6-methylfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin.

$^1\text{H-NMR}$  (dimethylsulfoxid): 2,2 (s, 3H), 7,1 (d × d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,05 (d × d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,6 (m, 2H), 9,2 (s, 1H).

## Příklad 21

Analogicky k příkladu 1 se získá ze 300 mg (0,85 mmol) N-[3,6-dichlorfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 5,0 ml (66,55 mmol) 3-aminopropanolu N-[3,6-dichlorfenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

Teplota tání 130–132 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 390 ( $M^+ + H$ ).

Počáteční materiál se získá následujícím způsobem:

## Stupeň 21.1

Analogicky ke stupni 1.3 se získá z 10,0 g (61,72 mmol) 2,5-dichloranilinu, 8,25 ml (98,7 mmol) koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 5,19 g (123,4 mmol) 98% kyanamidu, po vysrážení  
 5 9,88 g (123,4 mmol) dusičnanu amonného, 2,5-dichlorfenylguanidin-nitrát.

$^1\text{H-NMR}$  (dimethylsulfoxid): 7,4–7,7 (m, 7H).

## Stupeň 21.2

10

Analogicky ke stupni 1.4 se získá z 1,9 g (7,12 mmol) 3,6-dichlorfenylguanidin-nitrátu, 1,5 g (7,12 mmol) 3-dimethylamino-1-(2-chlor-4-pyridyl)-2-propen-1-onu a 0,31 g (7,83 mmol) hydroxidu sodného N-[3,6-dichlorfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin.

15  $^1\text{H-NMR}$  (dimethylsulfoxid): 7,25 (d × d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,7 (d, 1H), 9,25 (s, 1H).

## Příklad 22

20

Analogicky k příkladu 1 se získá ze 300 mg (0,86 mmol) N-[3-chlor-6-methoxyfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidin-aminu a 5,1 ml (67,4 mmol) 3-aminopropanolu N-[3-chlor-6-methoxyfenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

25 Teplota tání 131–133 °C.  
 Hmotová spektrometrie (FAB-MS): 386 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).

Počáteční materiál se získá následujícím způsobem:

## 30 Stupeň 22.1

Analogicky ke stupni 1.3 se získá z 10,0 g (63,45 mmol) 5-chlor-2-methoxyanilinu, 8,5 ml (101,5 mmol) koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 5,3 g (126,9 mmol) 98% kyanamidu, po  
 35 vysrážení 10,2 g (126,9 mmol) dusičnanu amonného, 5-chlor-2-methoxyfenylguanidin-nitrát.

$^1\text{H-NMR}$  (dimethylsulfoxid): 3,9 (s, 3H), 7,2–7,4 (m, 7H).

## Stupeň 22.2

40 Analogicky ke stupni 1.4 se získá z 1,87 g (7,12 mmol) 3-chlor-6-methoxyfenylguanidin-nitrátu, 1,5 g (7,12 mmol) 3-dimethylamino-1-(2-chlor-4-pyridyl)-2-propen-1-onu a 0,31 g (7,83 mmol) hydroxidu sodného N-[3-chlor-6-methoxyfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin.

45  $^1\text{H-NMR}$  (dimethylsulfoxid): 3,9 (s, 3H), 7,1 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,1 (d × d, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,75 (d, 1H).

## Příklad 23

50

Analogicky k příkladu 1 se získá ze 100 mg (0,31 mmol) N-[3-chlorfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 500 mg (5,63 mmol) piperazinu, z taveniny po chromatografii (methylenchlorid : methanol = 95 : 5) N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(1-piperaziny)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

55

Teplota tání 175–180 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB–MS): 367 ( $M^+ + H$ ).

#### 5 Příklad 24

Analogicky k příkladu 1 se získá ze 100 mg (0,31 mmol) N-[3-chlorfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 1,0 ml (7,5 mmol) 4-(2-aminoethyl)morfolinu N-[3-chlorfenyl]-4-(2-[2-(4-morfolinyl)ethylamino]-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin.

10

Teplota tání 176–186 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB–MS): 411 ( $M^+ + H$ ).

#### 15 Příklad 25

Analogicky k příkladu 1 se získá ze 100 mg (0,32 mmol) N-[3-chlorfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 1,0 ml (7,4 mmol) 1-(2-aminoethyl)piperazinu N-[3-chlorfenyl]-4-(2-[4-(2-aminoethyl)piperazin-1-yl]-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin.

20

Teplota tání 250 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB–MS): 410 ( $M^+ + H$ ).

#### 25 Příklad 26

Analogicky k příkladu 1 se získá ze 100 mg (0,32 mmol) N-[3-chlorfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 1,0 ml (8,35 mmol) 2-(3-aminopropylamino)ethanolu N-[3-chlorfenyl]-4-{2-[3-(2-hydroxyethylamino)propylamino]-4-pyridyl}-2-pyrimidinamin.

30

Teplota tání 143–150 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB–MS): 399 ( $M^+ + H$ ).

#### 35 Příklad 27

Analogicky k příkladu 1 se neočekávaně získá ze 100 mg (0,315 mmol) N-[3-chlorfenyl]-4-(2-chlor-4-pyridyl)-2-pyrimidinaminu a 1,0 ml (9,97 mmol) 4-aminomorfolinu N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(4-morfolinyl)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

40

Teplota tání 163–169 °C.

Hmotová spektrometrie (FAB–MS): 368 ( $M^+ + H$ ).

#### 45 Příklad 28

Tablety, z nichž každá obsahuje 20 mg účinné složky, například jedné ze sloučenin obecného vzorce I popsáných v příkladech 1 – 27, se připraví s následujícím složením obvyklým způsobem:

50

## Složení:

|    |                   |             |
|----|-------------------|-------------|
|    | účinná složka     | 20 mg       |
| 5  | pšeničný škrob    | 60 mg       |
|    | laktóza           | 50 mg       |
|    | koloidní silika   | 5 mg        |
|    | mastek            | 9 mg        |
|    | stearát horečnatý | <u>1 mg</u> |
| 10 |                   | 145 mg      |

## Příprava:

- 15 Účinná složka se smíchá s částí pšeničného škrobu, laktózy a koloidní siliky a směs se protlačí sítem. Z další části pšeničného škrobu se vyrobí pasta s pětinasobným množstvím vody na vodní lázni a poté se prášková směs hněte společně s pastou až do doby než vznikne jemně plastická hmota.
- 20 Plastická hmota se protlačí sítem o velikosti ok asi 3 mm a suší se, výsledné suché granule se protlačí ještě jednou sítem. Zbytek pšeničného škrobu, mastku a stearátu horečnatého se přimíchá a směs se lisuje do tablet, z nichž každá má hmotnost 145 mg a má zářez pro snadnější dělení tablet.

25

## Příklad 29

Kapsle, z nichž každá obsahuje 10 mg účinné složky, například jedné ze sloučenin obecného vzorce I popsaných v příkladech 1 – 27, se připraví obvyklým způsobem, který následuje:

30

## Složení:

|    |                 |         |
|----|-----------------|---------|
|    | účinná složka   | 2500 mg |
|    | mastek          | 200 mg  |
| 35 | koloidní silika | 50 mg   |

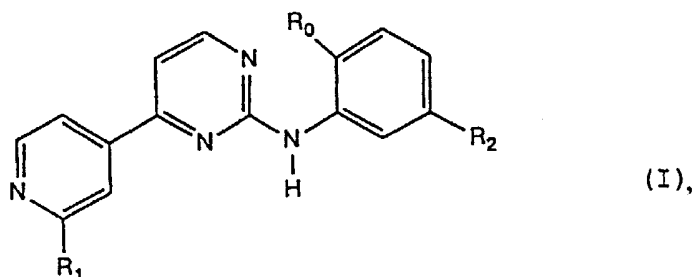
## Příprava:

- 40 Účinná složka se dokonale smíchá s mastkem a koloidní silikou a směs se protlačí sítem o velikosti ok 0,5 mm a části o hmotnosti 11 mg se vkládají do tvrdých želatinových kapslí vhodné velikosti.

## PATENTOVÉ NÁROKY

5

## 1. N-Fenyl-2-pyrimidinaminové deriváty obecného vzorce I



10 kde

$R_0$  představuje atom vodíku, atom halogenu, nižší alkoxylovou nebo nižší alkylovou skupinu,

$R_1$  představuje

- 15 a) N-(amino(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,  
 b) N-(hydroxy(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,  
 c) piperazinylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná amino(nižší)-alkylovou skupinou,  
 d) morfolinylovou skupinu nebo  
 20 e) nižší alkylaminoskupinu, která je substituovaná morfolinylovou skupinou, hydroxy-(nižší)alkylaminoskupinou, imidazolylovou skupinou, aminoskupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou, a

- 25  $R_2$  představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atom chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu, karboxylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu nebo zbytek obecného vzorce  $-C(=O)-NH-(CH_2)_n-R_4^a$ , kde

$R_4^a$  představuje hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo imidazolylovou skupinu, a

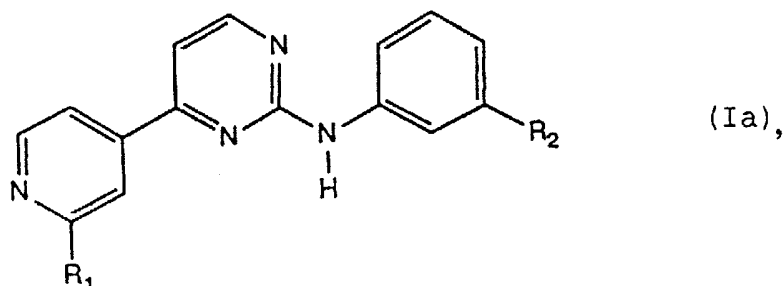
30

$n$  má hodnotu 2 nebo 3,

přičemž termín „nižší“ označuje zbytky obsahující až 7 atomů uhlíku včetně, a jejich soli.

35

## 2. N-Fenyl-2-pyrimidinaminové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce Ia



kde

R<sub>1</sub> představuje

- a) N-(amino(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- b) N-(hydroxy(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- c) nižší alkylaminoskupinu, která je substituovaná imidazolylovou skupinou, amino-skupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou, a

R<sub>2</sub> představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atom chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo methoxykarbonylovou skupinu,

přičemž termín „nižší“ označuje zbytky obsahující až 7 atomů uhlíku včetně, a jejich soli.

3. N-Fenyl-2-pyrimidinaminové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

R<sub>0</sub> představuje atom vodíku, halogenu, nižší alkoxylovou skupinu nebo nižší alkylovou skupinu,

R<sub>1</sub> představuje

- a) N-(amino(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- b) N-(hydroxy(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- c) piperazinylovou skupinu, která je nesubstituovaná, nebo je substituovaná amino-(nižší)alkylovou skupinou,
- d) morfolinylovou skupinu, nebo
- e) nižší alkylaminoskupinu, která je substituovaná morfolinylovou skupinou, hydroxy-(nižší)alkylaminoskupinou, imidazolylovou skupinou, aminoskupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou, a

R<sub>2</sub> představuje atom chloru, trifluormethylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo zbytek obecného vzorce  $-C(=O)-NH-(CH_2)_n-R_4^a$ , kde

n má hodnotu 2 nebo 3 a

R<sub>4</sub><sup>a</sup> představuje hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo imidazolylovou skupinu,

přičemž termín „nižší“ označuje zbytky obsahující až 7 atomů uhlíku včetně, a jejich soli.

4. N-Fenyl-2-pyrimidinaminové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

R<sub>0</sub> představuje atom vodíku,

R<sub>1</sub> představuje

- a) N-(amino(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- b) N-(hydroxy(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- c) nižší alkylaminoskupinu, která je substituovaná imidazolylovou skupinou, aminoskupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou, a

R<sub>2</sub> představuje atom chloru, nebo trifluormethylovou skupinu,

přičemž termín „nižší“ označuje zbytky obsahující až 7 atomů uhlíku včetně, a jejich soli.

5. N-Fenyl-2-pyrimidinaminové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde
- $R_0$  představuje atom vodíku, chloru, methylovou nebo methoxylovou skupinu,
- $R_1$  představuje N-(omega-aminoalkyl)karbamoylovou skupinu obsahující v alkylové části 2 až 3 atomy uhlíku, N-(omega-hydroxyalkyl)karbamoylovou skupinu obsahující v alkylové části 2 až 3 atomy uhlíku, 2-hydroxypropylaminoskupinu nebo lineární alkylaminoskupinu obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, která je substituovaná v omega-poloze 4-morfolinylovou skupinou, omega-hydroxyethylaminoskupinou, 1H-imidazol-1-ylovou skupinou, 1H-imidazol-4-ylovou skupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, ethoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou a
- $R_2$  představuje atom chloru, trifluormethylovou skupinu, karboxylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu nebo zbytek obecného vzorce  $-C(=O)-NH-(CH_2)_n-R_4^a$ , kde
- $n$  má hodnotu 2 nebo 3 a
- $R_4^a$  představuje hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo 1H-imidazol-4-ylovou skupinu, a jejich soli.
6. N-(3-Chlorfenyl)-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1.
7. N-Fenyl-2-pyrimidinaminový derivát podle nároku 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, ze skupiny zahrnující
- N-(3-trifluormethylfenyl)-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-(3-chlorfenyl)-4-[2-(2-aminoethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-(3-trifluormethylfenyl)-4-[2-(2-aminoethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(N-(2-aminoethyl)aminokarbonyl)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(N-(2-hydroxyethyl)aminokarbonyl)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(N-(3-hydroxypropyl)aminokarbonyl)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(N-(3-aminoprop-1-yl)aminokarbonyl)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(2-hydroxyethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-karboxyfenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-methoxykarbonylfenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(4-hydroxybutylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(2-(imidazol-4-yl)ethylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-methylfenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(5-hydroxypentylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-(N-(3-hydroxypropyl)aminokarbonyl)fenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-(N-(3-aminopropyl)aminokarbonyl)fenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-(N-(2-imidazol-4-ylethyl)aminokarbonyl)fenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-chlor-6-methylfenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3,6-dichlorfenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-chlor-6-methoxyfenyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,

N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(1-piperaziny)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-chlorfenyl]-4-(2-[2-(4-morfoliny)ethylamino]-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-chlorfenyl]-4-(2-[4-(2-aminoethyl)piperazin-1-yl]-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin,  
 N-[3-chlorfenyl]-4-(2-[3-(2-hydroxyethylamino)propylamino]-4-pyridyl)-2-pyrimidinamin a  
 5 N-[3-chlorfenyl]-4-[2-(4-morfoliny)-4-pyridyl]-2-pyrimidinamin.

8. N-Fenyl-2-pyrimidinaminový derivát obecného vzorce I podle libovolného z nároků 1 až 7  
 nebo farmaceuticky přijatelná sůl tohoto derivátu, pokud obsahuje alespoň jednu skupinu tvořící  
 sůl, pro použití ve způsobu terapeutické léčby těla člověka nebo živočichů.

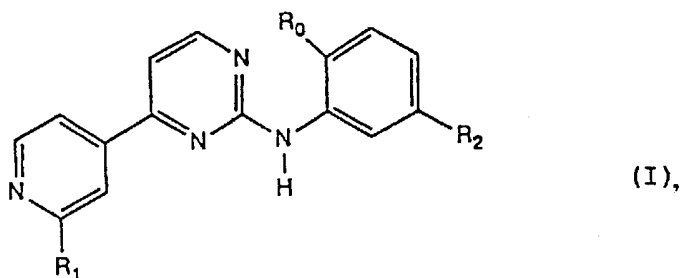
9. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje N-fenyl-2-  
 pyrimidinaminový derivát obecného vzorce I podle libovolného z nároků 1 až 7 nebo  
 farmaceuticky přijatelnou sůl tohoto derivátu, pokud obsahuje alespoň jednu skupinu tvořící sůl,  
 společně s farmaceutickým nosičem.

10. Farmaceutický prostředek pro léčbu nádorů teplokrevných živočichů včetně lidí,  
**vyznačující se tím**, že obsahuje protinádorově účinnou dávku N-fenyl-2-  
 pyrimidinaminového derivátu obecného vzorce I podle libovolného z nároků 1 až 7 nebo  
 farmaceuticky přijatelné soli tohoto derivátu, pokud obsahuje alespoň jednu skupinu tvořící sůl,  
 společně s farmaceutickým nosičem.

11. Použití N-fenyl-2-pyrimidinaminového derivátu obecného vzorce I podle libovolného  
 z nároků 1 až 7 nebo farmaceuticky přijatelné soli tohoto derivátu, pokud obsahuje alespoň jednu  
 skupinu tvořící sůl, k přípravě farmaceutického prostředku pro použití v chemoterapii nádorů.

12. N-Fenyl-2-pyrimidinaminový derivát obecného vzorce I podle libovolného z nároků 1 až 7  
 nebo farmaceuticky přijatelná sůl tohoto derivátu, pokud obsahuje alespoň jednu skupinu tvořící  
 sůl, pro použití v chemoterapii nádorů.

13. Způsob výroby N-fenyl-2-pyrimidinaminového derivátu obecného vzorce I



kde

R<sub>0</sub> představuje atom vodíku, atom halogenu, nižší alkoxylovou nebo nižší alkylovou skupinu,

R<sub>1</sub> představuje

- a) N-(amino(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- b) N-(hydroxy(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu,
- c) piperazinylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná amino-  
(nižší)alkylovou skupinou,
- d) morfolinylovou skupinu nebo
- e) nižší alkylaminoskupinu, která je substituovaná morfolinylovou skupinou, hydroxy-  
(nižší)alkylaminoskupinou, imidazolylovou skupinou, aminoskupinou, nižší alkanoyl-  
aminoskupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-  
hydroxykarbamoylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou, a

$R_2$  představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atom chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu, karboxylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu nebo zbytek obecného vzorce  $-C(=O)-NH-(CH_2)_n-R_4^a$ , kde

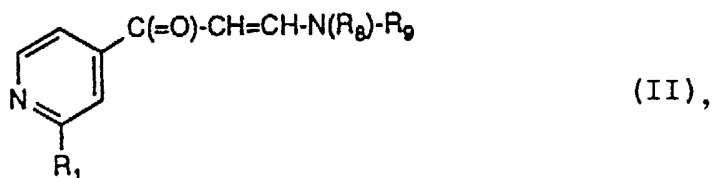
$R_4^a$  představuje hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo imidazolylovou skupinu, a

$n$  má hodnotu 2 nebo 3,

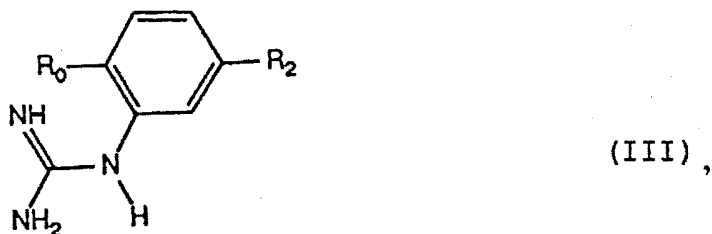
přičemž termín „nižší“ označuje zbytky obsahující až 7 atomů uhlíku včetně, nebo jeho soli,

**vyznačující se tím, že se**

a) sloučenina obecného vzorce II

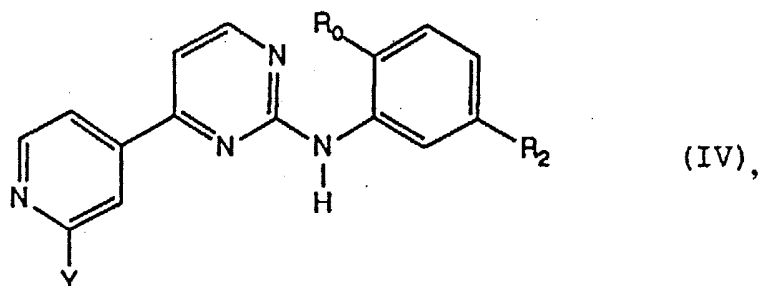


kde  $R_8$  a  $R_9$  nezávisle na sobě znamenají vždy nižší alkylovou skupinu a  $R_1$  má výše definovaný význam, přičemž funkční skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce II, s výjimkou skupin účastnících se reakce, jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, nebo sůl takového sloučeniny, podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce III



kde  $R_0$  a  $R_2$  jsou definovány výše, přičemž funkční skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce III, s výjimkou guanidinoskupiny účastnících se reakce, jsou, jestliže je to nutné, v chráněné formě, nebo se soli takového sloučeniny, a jakékoliv přítomné chránící skupiny se odstraní, nebo že se

b) k výrobě N-fenyl-2-pyrimidinaminového derivátu obecného vzorce I kde  $R_1$  má význam e) definovaný výše a každý ze symbolů  $R_0$  a  $R_2$  má vždy jakýkoliv z výše uvedených významů, sloučenina obecného vzorce IV

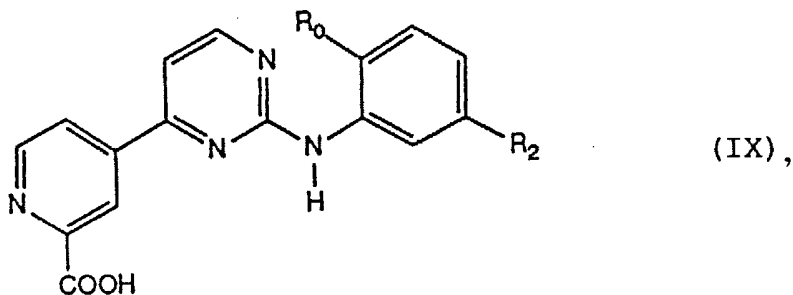


kde Y představuje odštěpitelnou skupinu a  $R_0$  a  $R_2$  jsou definovány výše, přičemž funkční skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce IV, s výjimkou odštěpitelné skupiny, která se účastní reakce, jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, nebo sůl takové sloučeniny, podrobí reakci s aminem obecného vzorce V



kde  $R_{12}$  představuje aminoskupinu nebo nižší alkylovou skupinu, která je substituovaná morfolinylovou skupinou, hydroxy-(nižší)alkylaminoskupinou, imidazolylovou skupinou, aminoskupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou, přičemž funkční skupiny přítomné v  $R_{12}$  jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, a jakékoliv přítomné chránicí skupiny se odstraní, nebo že se

c) k výrobě N-fenyl-2-pyrimidinaminového derivátu obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje N-(amino(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu nebo N-(hydroxy(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu a symboly  $R_0$  a  $R_2$  mají vždy jakýkoli z výše zmíněných významů, karboxylová kyselina obecného vzorce IX

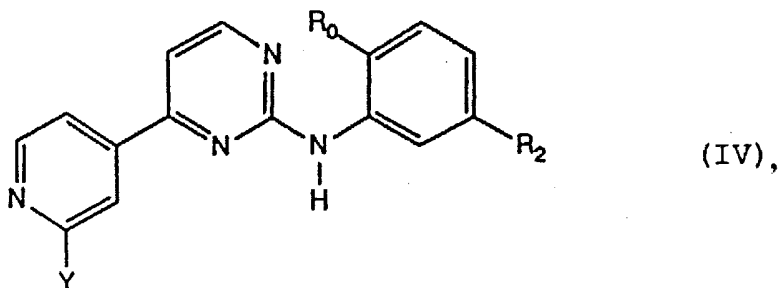


kde  $R_0$  a  $R_2$  mají vždy jakýkoli z výše zmíněných významů, přičemž funkční skupiny přítomné v  $R_2$  jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, nebo reaktivní derivát této kyseliny, podrobí reakci s aminem obecného vzorce X



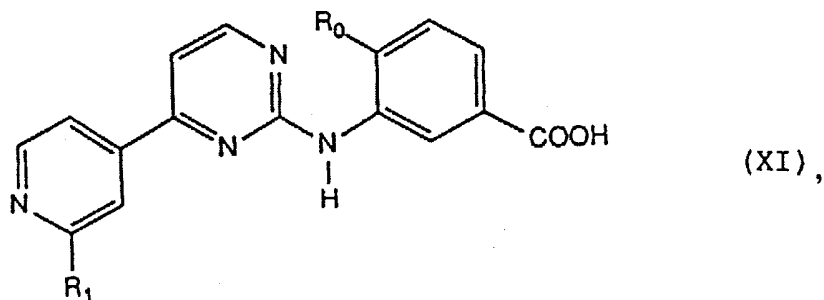
kde  $R_{13}$  představuje amino(nižší)alkylovou skupinu nebo hydroxy(nižší)alkylovou skupinu, přičemž aminoskupina nebo hydroxyskupina jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, a jakékoliv přítomné chránicí skupiny se odstraní, nebo že se

d) k výrobě N-fenyl-2-pyrimidinaminového derivátu obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje morfolinylovou skupinu nebo piperazinylovou skupinu, která je nesubstituována nebo je substituována amino(nižší)alkylovou skupinou a  $R_0$  a  $R_2$  mají vždy jakýkoli z výše zmíněných významů, sloučenina obecného vzorce IV



kde Y představuje odštěpitelnou skupinu a  $R_0$  a  $R_2$  jsou definovány výše, přičemž funkční skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce IV, s výjimkou odštěpitelné skupiny účastnící se na reakci, jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě nebo sůl takovéto sloučeniny, podrobí reakci s morfolinem nebo piperazinem, který není substituován nebo je substituován amino(níže)alkylovou skupinou, a jakékoliv přítomné chránicí skupiny se odstraní, nebo že se

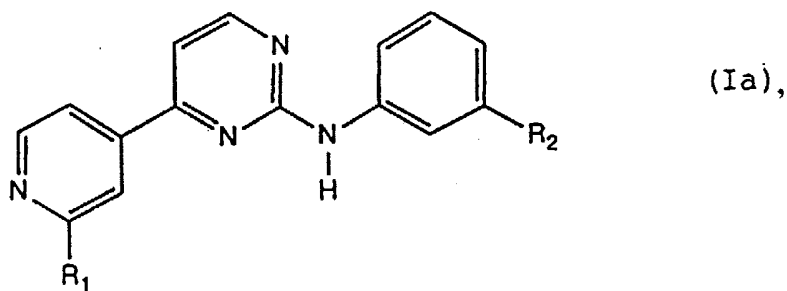
e) k výrobě N-fenyl-2-pyrimidinaminového derivátu obecného vzorce I, kde  $R_2$  představuje skupinu  $-C(=O)-NH-(CH_2)_n-R_4^a$ , kde symboly a substituenty jsou definovány výše, karboxylová kyselina obecného vzorce XI



kde  $R_0$  a  $R_1$  jsou definovány výše, přičemž funkční skupiny zde přítomné jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, nebo reaktivní derivát této karboxylové kyseliny esterifikuje nebo amiduje příslušným způsobem, a jakékoliv chránicí přítomné skupiny se odstraní,

a pokud je to žádoucí, převede se N-fenyl-2-pyrimidinaminový derivát obecného vzorce I, získaný podle některého ze způsobů a) až e), na svou sůl nebo se získaná sůl N-fenyl-2-pyrimidinaminového derivátu obecného vzorce I převede na volnou sloučeninu.

14. Způsob podle nároku 13 pro výrobu N-fenyl-2-pyrimidinaminového derivátu obecného vzorce Ia



kde

$R_1$  představuje

- a) N-(amino(níže)alkyl)karbamoylovou skupinu,
  - b) N-(hydroxy(níže)alkyl)karbamoylovou skupinu,
  - c) nižší alkylaminoskupinu, která je substituovaná imidazolylovou skupinou, amino-
- skupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou, a

$R_2$  představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, chlor, brom, jod, trifluormethylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo methoxykarbonylovou skupinu,

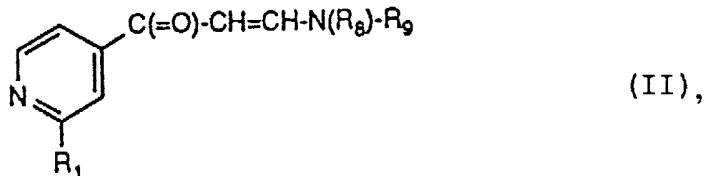
přičemž termín „níže“ označuje zbytky obsahující až 7 atomů uhlíku včetně,

nebo jeho soli,

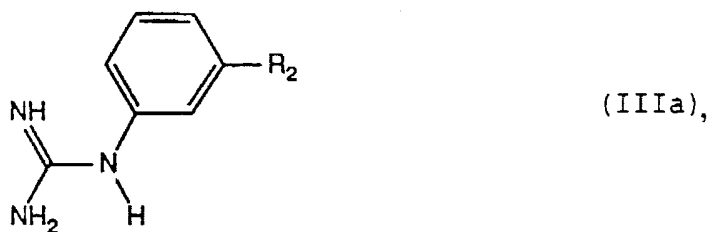
vyznačující se tím, že se

5

a) sloučenina obecného vzorce II



- 10 kde  $R_8$  a  $R_9$  nezávisle na sobě znamenají vždy nižší alkylovou skupinu a  $R_1$  má výše definovaný význam, přičemž funkční skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce II, s výjimkou skupin účastnících se reakce, jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, nebo sůl takovéto sloučeniny podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce IIIa



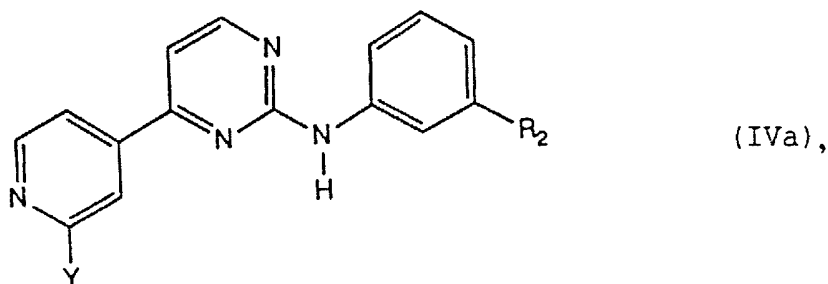
15

kde  $R_2$  má výše definovaný význam, přičemž funkční skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce IIIa, s výjimkou guanidinoskupiny účastnící se reakce, jsou, jestliže je to nutné, v chráněné formě, nebo se solí takovéto sloučeniny, a jakékoliv přítomné chránící skupiny se odstraní, nebo že se

20

b) k výrobě N-fenyl-2-pyrimidinaminového derivátu obecného vzorce Ia, kde  $R_1$  má výše zmíněný význam c) a  $R_2$  má jakýkoliv z výše uvedených významů, sloučenina obecného vzorce IVa

25

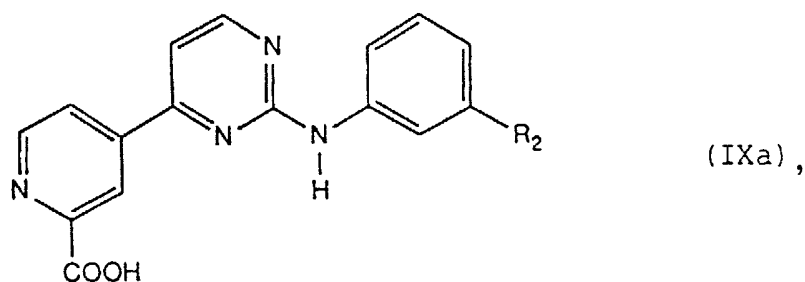


- 30 kde Y představuje odštěpitelnou skupinu a  $R_2$  má výše definovaný význam, přičemž funkční skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce IV, s výjimkou odštěpitelné skupiny, která se účastní reakce, jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, nebo sůl takové sloučeniny podrobí reakci s aminem obecného vzorce V



kde  $R_{12}$  představuje aminoskupinu nebo nižší alkylovou skupinu, která je substituovaná imidazolylovou skupinou, aminoskupinou, nižší alkanoylaminoskupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-hydroxykarbamoylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou, přičemž funkční skupiny přítomné v  $R_{12}$  jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, a jakékoliv přítomné chránicí skupiny se odstraní, nebo že se

c) k výrobě N-fenyl-2-pyrimidinaminového derivátu obecného vzorce Ia, kde  $R_1$  představuje N-(amino(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu nebo N-(hydroxy(nižší)alkyl)karbamoylovou skupinu a  $R_2$  má jakýkoli z výše zmíněných významů, karboxylová kyselina obecného vzorce IXa



kde  $R_2$  má jakýkoli z výše zmíněných významů, nebo reaktivní derivát této kyseliny podrobí reakci s aminem obecného vzorce X

$H_2N-R_{13}$  (X),

kde  $R_{13}$  představuje amino(nižší)alkylovou skupinu nebo hydroxy(nižší)alkylovou skupinu, přičemž aminoskupina nebo hydroxyskupina jsou, pokud je to nutné, v chráněné formě, a jakékoliv přítomné chránicí skupiny se odstraní,

a pokud je to žádoucí, převede se N-fenyl-2-pyrimidinaminový derivát obecného vzorce I, získaný podle některého ze způsobů a) až c), na svou sůl nebo se získaná sůl N-fenyl-2-pyrimidinaminového derivátu obecného vzorce I převede na volnou sloučeninu.

Konec dokumentu