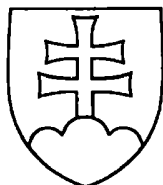


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 12. 4. 2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9908532.6
9908531.8
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 14. 4. 1999
14. 4. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: GB, GB
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 5. 3. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 3/2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP00/03290
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/63204

(11), (21) Číslo dokumentu:

1456-2001

(13) Druh dokumentu: A3

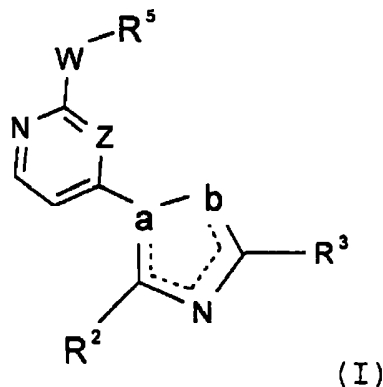
(51) Int. Cl.7 :

C07D413/00

- (71) Prihlasovateľ: **NOVARTIS AG, Basel, CH;**
(72) Pôvodca: **Révész Lászlo, Therwill, CH;**
Schlapbach Achim, Lörrach, DE;
(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) **Názov** Substituované azoly, spôsob ich prípravy, farmaceutická kompozícia s ich obsahom a ich použitie

- (57) **Anotácia:**
Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde symboly majú význam definovaný v opise, ktoré sú inhibítormi p38 MAP kanázy a sú vhodné ako liečivá na liečenie ochorení sprostredkovaných TNF α a IL-1, ako je reumatoidná artritída a ochorenie metabolizmu kostí, napríklad osteoporózy



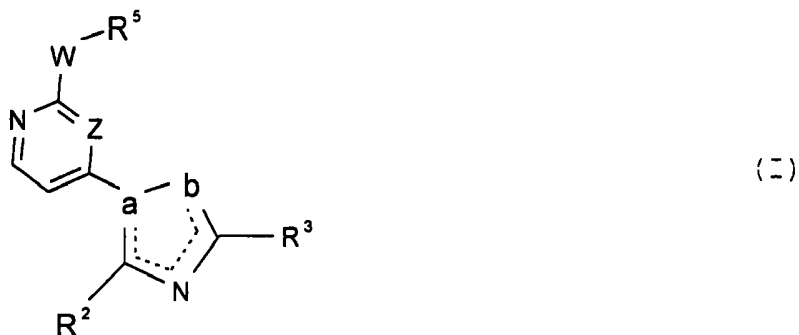
Substituované azoly, spôsob ich prípravy, farmaceutická kompozícia s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka substituovaných azolov a ich použitia pri liečení ochorení sprostredkovaných TNF α a IL-1, ako je reumatoidná artritída a ochorenie metabolizmu kostí, napríklad osteoporózy.

Podstata vynálezu

Predložený vynález sa teda týka zlúčenín všeobecného vzorca I



kde

a je atóm dusíka alebo atóm uhlíka;

b je skupina CH, keď a je atóm dusíka, alebo atóm kyslíka, keď a je atóm uhlíka;

----- znamená jednoduchú alebo dvojitú vazbu v závislosti od toho, či azolovým kruhom je imidazolový alebo oxazolový kruh;

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

W je skupina -NR⁶-Y-, -O- alebo -S-,

kde R⁶ je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylcová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, cykloalkylalkylcová skupina obsahujúca v cykloalkylovej časti 3 až 8 atómov uhlíka a v alkylovej časti 1 až 3

atómy uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca 7 až 19 atómov uhlíka alebo heteroarylalkylová skupina obsahujúca 4 až 19 atómov uhlíka a -Y- je alkylénová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo priama väzba;

R² je fenylová skupina, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami, keď každý z nich je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, skupina CF₃, kyanoskupina, amidoskupina alebo tioamidoskupina, karboxylát alebo tiokarboxylát, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo skupina NH₂, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka;

R³ je atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 10 atómov uhlíka, heterocykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, alebo metylénamino-guanidinylová skupina (čo znamená skupina -CH=N-NH-C(NH).NH₂), keď každá z nich je prípadne substituovaná až 4 substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka substituovaná atómom halogénu, hydroxylová skupina, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxykupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupina prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylovou skupinou obsahujúcou 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúcou ďalší heteroatóm;

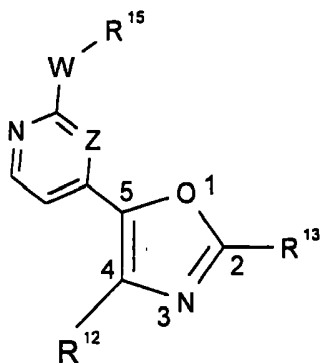
R^5 je arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka alebo cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 12 atómov uhlíka, keď každá táto skupina je prípadne substituovaná až 4 substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka substituovaná atómom halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltio skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alebo amino skupina prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylovou skupinou obsahujúcou 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúcou ďalší heteroatóm;

a ich esterov a kyslých adičných solí.

Skôr a kdekolvek inde v opise predloženého vynálezu znamenajú termíny halo alebo atóm halogénu atóm jódu, atóm brómu, atóm chlóru alebo atóm fluóru.

Vo zvláštnom uskutočnení predložený vynález poskytuje 4-fenyl-5-[(2-substituovaný)-4-pyrimidyl alebo -pyridyl]oxazol všeobecného vzorca I, alebo jeho farmaceuticky prijateľný a štiepateľný ester alebo jeho kyslú adičnú soľ (kde číslovanie atómov oxazolového kruhu je uvedené ďalej, vo všeobecnom vzorci II).

Zvláštny aspekt podľa predloženého vynálezu teda poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca II



(II)

kde

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

W je skupina $-NR^6-Y-$, $-O-$ alebo $-S-$,

kde R^6 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v cykloalkylovej časti 3 až 8 atómov uhlíka a v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca 7 až 19 atómov uhlíka alebo heteroarylalkylová skupina obsahujúca 4 až 19 atómov uhlíka a $-Y-$ je alkylénová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo priama väzba;

R^{12} je fenylová skupina, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami, keď každý je nezávisle vybraný zo skupiny ktorú tvorí atóm halogénu, skupina CF_3 , kyanoskupina, amidoskupina alebo tioamidoskupina, karboxylát alebo tiokarboxylát, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo skupina NH_2 , ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka;

R^{13} je atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 10 atómov uhlíka, heterocykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka alebo metylénamino-guanidinylová skupina (to znamená skupina $-CH=N-NH-C(NH).NH_2$), keď každá z týchto skupín je prípadne substituovaná až 4 substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka substituovaná atómom halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová

skupina, karbonylová skupina prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxyskupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupina prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylovou skupinou obsahujúcou 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúcou ďalší heteroatóm;

R^{15} je arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka alebo cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 12 atómov uhlíka, keď každá z nich je prípadne substituovaná až 4 substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka substituovaná atómom halogénu, hydroxylová skupina, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alebo aminoskupina prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylovou skupinou obsahujúcou 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúcou ďalší heteroatóm;

a jej farmaceuticky prijateľné a štiepateľné estery a kyslé adičné soli.

Keď je R^{13} heteroarylová skupina, je to výhodne pyridylová skupina (napríklad 4-pyridylová skupina) alebo pyrimidylová skupina, keď každá z nich je prípadne substituovaná, napríklad až 2 substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxyskupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo aminoskupina prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka.

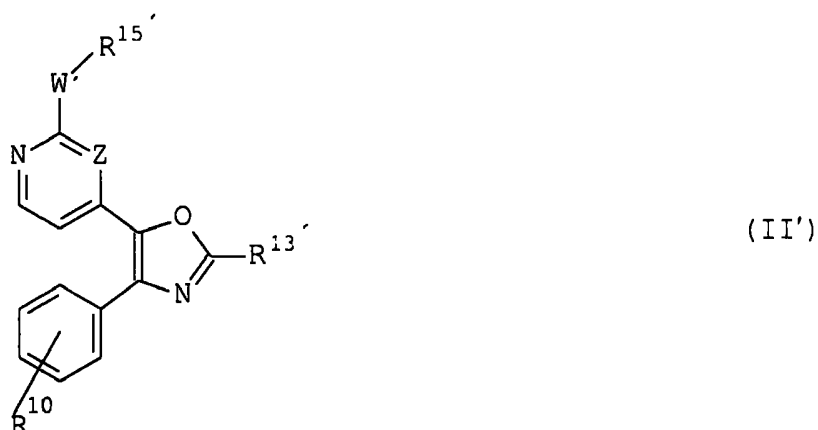
Keď je R^{13} cykloalkylová skupina, je to výhodne cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, zvlášť 5 až 6 atómov uhlíka (napríklad cyklohexylová skupina), prípadne substituovaná, napríklad 1 alebo 2 substituentami, nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, aminoskupina prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka.

Keď je R^{13} heterocykloalkylová skupina, je to výhodne N-heterocyklylová skupina obsahujúca 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúca ďalší heteroatóm, napríklad atóm dusíka alebo atóm kyslíka a je prípadne substituovaná, napríklad 1 alebo 2 substituentami, nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo aminoskupina, prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka.

Keď R^{15} je arylová skupina, je to výhodne fenylová skupina.

Keď je R^{15} cykloalkylová skupina, je to výhodne cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka, napríklad cyklopropylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina alebo cykloheptylová skupina. R^{15} môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná, obvykle mono-substituovaná, napríklad fenylová skupina obvykle substituovaná v polohe meta alebo para, atómom halogénu, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka substituovanou atómom halogénu, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxylovou skupinou alebo skupinou $-NR^7R^8$, kde

všeobecného vzorca II'



kde

R^{15} je fenylová skupina alebo cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka, keď každá táto skupina je prípadne monosubstituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxylovou skupinou, trihalometylovou skupinou alebo skupinou $-NR^7R^8$, kde R^7 a R^8 sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca 7 až 11 atómov uhlíka alebo heteroaralkylová skupina obsahujúca 7 až 11 atómov uhlíka;

R^{10} je atóm halogénu, skupina CF_3 , kyanoskupina, amidoskupina, tioamidoskupina, aminoalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka;

R^{13} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, fenylová skupina, pyridylová skupina, morfolinylová skupina, piperidinylová skupina, piperazinylová skupina, N-mono- alebo dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, keď každá táto skupina je prípadne substituovaná, napríklad až 2 substituentami, nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka,

prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina, prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, alebo aminoskupina, prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka,

Z je atóm dusíka alebo skupina CH a

W' je skupina -NH-Y'-, -O- alebo -S-, kde Y' je skupina -CH₂-, skupina -CH₂-CH₂-, skupina -CH(CH₃)- alebo priama väzba,

a jej farmaceuticky prijateľné a štiepateľné estery a kyslé adičné soli.

Výhodne je R^{15'} nesubstituovaná alebo monosubstituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka (napríklad metylovou skupinou), alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka (napríklad metoxy skupinou), hydroxylovou skupinou alebo skupinou CF₃.

R¹⁰ je výhodne atóm halogénu, napríklad atóm fluóru alebo skupina CF₃.

R^{13'} je výhodne alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, morfolinylová skupina, piperidinylová skupina, piperazinylová skupina, alebo N-mono- alebo dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, keď každá z týchto skupín je prípadne substituovaná, napríklad až 2 substituentami, nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, karboxylová skupina, karbonylová skupina, prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo aminoskupina.

W' je výhodne skupina -NH-Y''-, kde -Y''- je skupina -CH₂-, skupina -CH(CH₃)- alebo priama väzba.

Predložený vynález výhodne zahrňa nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca II:

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-N-morfolinyloxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-N-piperidinyloxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-etoxykarbonylpiperazin-1-yl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-etylpiperazin-1-yl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-N,N-dietylaminooxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-N-acetylpiperidin-1-yl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-pyridyl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(1-piperaziny)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(1-amino-1-metyl)etyloxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(1-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-2-(1-hydroxy-4-metyl)piperidin-1-yl)-5-(2-[cyklopropylmetyl]amino-4-pyridyl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-(1-(S)-fenyletyl)-amino-4-pyridyl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-cyklopropylmetyl-amino-4-pyridyl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-yl)-5-(2-cyklopropylmetyl-amino-4-pyridyl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-cyklopropylmetyl-amino-4-pyrimidyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-2-(1-hydroxy-4-etyl)piperidin-1-yl)-5-(2-cyklohexylamino-4-pyridyl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-2-(1-hydroxy-4-etyl)piperidin-1-yl)-5-(2-cyklopropylamino-4-pyridyl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-yl)-5-(2-cyklohexylamino-4-pyridyl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-yl)-5-(2-cyklopropylamino-4-pyridyl)oxazol;

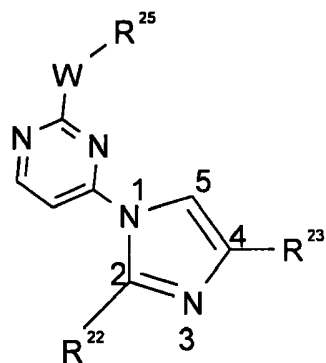
4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-yl)-5-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-cyklohexylamino-4-pyridyl)oxazol a

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-yl)-5-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyridyl)oxazol.

V ďalšom aspekte predložený vynález poskytuje 1-[(2-substituovaný)-4-pyrimidyl]-2-fenylimidazol všeobecného vzorca I alebo jeho farmaceuticky prijateľný alebo štiepateľný ester alebo jeho kyslú adičnú soľ. (Číslovanie atómov imidazolového kruhu je uvedené ďalej vo všeobecnom vzorci III).

Ďalší aspekt podľa predloženého vynálezu sa teda týka zlúčenín všeobecného vzorca III



(III)

kde

W je skupina $-NR^6-Y-$, $-O-$ alebo $-S-$,

kde R^6 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v cykloalkylovej časti 3 až 8 atómov uhlíka a v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca 7 až 19 atómov uhlíka alebo heteroarylalkylová skupina obsahujúca 4 až 19 atómov uhlíka a $-Y-$ je alkylénová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo priama väzba;

R^{22} je fenylová skupina, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami, keď každý je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, skupina CF_3 , kyanoskupina, amidoskupina alebo tioamidoskupina, karboxylát alebo tiokarboxylát, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo skupina NH_2 , ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka;

R^{23} je atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 10 atómov uhlíka, heterocykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, alebo metylénamino-

guanidinylová skupina (to znamená skupina $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})\cdot\text{NH}_2$), keď každá je prípadne substituovaná až 4 substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka substituovaná atómom halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karboonylová skupina prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupina prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylovou skupinou obsahujúcou 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúcou ďalší heteroatóm;

R^{25} je arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka alebo cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 12 atómov uhlíka, keď každá táto skupina je prípadne substituovaná až 4 substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka substituovaná atómom halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo aminoskupina prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylovou skupinou obsahujúcou 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúcou ďalší heteroatóm;

a ich farmaceuticky prijateľných a štiepiteľných esterov a kyslých adičných solí.

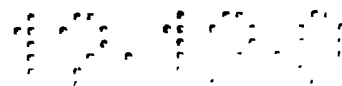
Keď je R^{23} arylová skupina, je to výhodne fenylová skupina prípadne substituovaná, napríklad až 2 substituentami, nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina ob-

sahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina, prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo aminoskupina, prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylovou skupinou obsahujúcou 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúcou ďalší heteroatóm.

Keď je R^{23} heteroarylová skupina, je to výhodne pyridylová skupina (napríklad 4-pyridylová skupina alebo 3-pyridylová skupina), pyrimidylová skupina, tienylová skupina, furylová skupina alebo benzofurylová skupina, keď každá je prípadne substituovaná napríklad až 2 substituentami, nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina, prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, aminskupina, prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylovou skupinou obsahujúcou 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúcou ďalší heteroatóm.

Keď R^{22} je cykloalkylová skupina, je to výhodne cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, zvlášť 5 až 6 atómov uhlíka (napríklad cyklohexylová skupina), prípadne substituovaná, napríklad 1 alebo 2 substituentami, nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alebo aminoskupina, prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka.

Keď je R^{23} heterocykloalkylová skupina, je to výhodne N-heterocyklylová skupina obsahujúca 5 až 7 atómov v kruhu a prípad-



ne obsahujúca ďalší heteroatóm, napríklad atóm dusíka alebo atóm kyslíka a je prípadne substituovaná, napríklad 1 alebo 2 substituentami, nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo aminoskupina, prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka.

Keď R^{25} je arylová skupina, je to výhodne fenylová skupina.

Keď je R^{25} cykloalkylová skupina, je to výhodne cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka, napríklad cyklopropylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina alebo cykloheptylová skupina. R^{25} môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná, obvykle mono-substituovaná, napríklad fenylová skupina, obvykle substituovaná v polohe meta alebo para, atómom halogénu, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka substituovanou atómom halogénu, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxylovou skupinou alebo skupinou $-NR^7R^8$, kde R^7 a R^8 sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca 7 až 11 atómov uhlíka alebo heteroarylalkylová skupina obsahujúca 7 až 11 atómov uhlíka.

Keď je Y alkylénová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, je to výhodne alkylénová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka, a je prípadne substituovaná, napríklad alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka (napríklad metylovou skupinou), atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkoxy skupinou obsahujú-

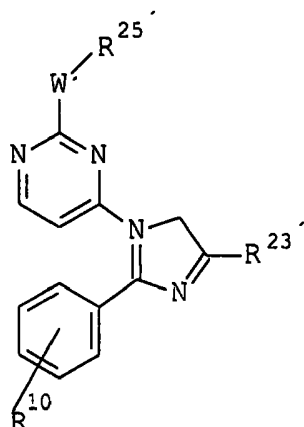
cou 1 až 4 atómy uhlíka alebo aminoskupinou.

Výhodnejšie je R^{22} fenylová skupina substituovaná, výhodne mono- alebo disubstituovaná atómom halogénu alebo skupinou obsahujúcou atóm halogénu, napríklad 4-fluórfenyl-1-ylová skupina, alebo 3-CF₃, 3-Cl, 3,4-difluór substituovaná fenylová skupina.

Výhodnejšie je R^{23} atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, vinylová skupina, fenylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina, benzofurylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina, morfolinylová skupina, piperidinylová skupina, nortropanylová skupina, piperazinylová skupina, metylénaminoguanidinylová skupina alebo N-mono- alebo dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, keď každá táto skupina je prípadne substituovaná, napríklad až 2 substituentami, nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina, prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou, prípadne obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupina, prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylovou skupinou obsahujúcou 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúcou ďalší heteroatóm.

X je výhodne skupina -NH-Y'-, -O- alebo -S-, kde Y' je skupina -CH₂-, skupina -CH₂-CH₂-, skupina -CH(CH₃)- alebo priama väzba. X je najmä skupina -NH-CH(CH₃)-.

Výhodné uskutočnenia podľa predloženého vynálezu teda poskytujú zlúčeniny všeobecného vzorca III'



(III')

kde

R^{25} je fenylová skupina alebo cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka, keď každá táto skupina je prípadne monosubstituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxylovou skupinou, trihalogénmetylovou skupinou alebo skupinou $-NR^7R^8$, kde R^7 a R^8 sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca 7 až 11 atómov uhlíka alebo heteroarylalkylová skupina obsahujúca 7 až 11 atómov uhlíka;

R^{10} je atóm halogénu, skupina CF_3 , kyanoskupina, amidoskupina, tioamidoskupina, aminoskupina alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka;

R^{23} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, vinylová skupina, fenylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina, benzofurylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina, morfolinylová skupina, piperidinylová skupina, nortropanylová skupina, piperazinylová skupina, metylénaminoguanidinylová skupina alebo N-mono- alebo dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, keď každá táto skupina je prípadne substituovaná, napríklad až 2 substituentami, nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú

tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina, prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou, prípadne obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupina, prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylovou skupinou obsahujúcou 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúcou ďalší heteroatóm a

W' je skupina -NH-Y'-, -O- alebo -S-, kde Y' je skupina -CH₂-, skupina -CH₂-CH₂-, skupina -CH(CH₃)- alebo priama väzba,

a ich farmaceuticky prijateľné a štiepitelné estery a kyslé adičné soli.

R^{25'} je výhodne nesubstituovaná alebo monosubstituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka (napríklad metylovou skupinou), alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka (napríklad metoxy skupinou), hydroxylovou skupinou alebo skupinou CF₃.

Výhodne je R^{23'} atóm halogénu, vinylová skupina, fenylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina, benzofurylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina, piperidinylová skupina, nortropanylová skupina alebo metylénaminoguanidinylová skupina, keď každá z nich je prípadne substituovaná, napríklad až 2 substituentami, nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina, prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupina, prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyk-



lylovou skupinou obsahujúcou 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúcou ďalší heteroatóm.

Výhodne je R^{10} atóm halogénu, napríklad atóm fluóru alebo skupina CF_3 .

Výhodne je W' skupina $-NH-Y'''$, ak Y''' je skupina $-CH-(CH_3)-$ alebo priama väzba.

Predložený vynález zahŕňa nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca III:

3-Bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)imidazol;

4-Bróm-2-(4-fluórmetylfenyl)-1-(2-cyklohexylamino-4-pyrimidyl)imidazol;

4-Bróm-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1-(2-cyklopentylamino-4-pyrimidyl)imidazol;

4-Bróm-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1-(2-cyklopropylamino-4-pyrimidyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-4-(1-metyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-vinylimidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(4-pyridyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-pyridyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(3-pyridyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-tienyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-furyl)imidazol;

- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-amino)pyrimidylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-hydroxy)pyrimidylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-N-morfolinyl)pyrimidylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(3-tienyl)imidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-benzofuryl)imidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(5-chlórtiofen-2-yl)imidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(4-metoxifenyl)imidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(4-fluórfenyl)imidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(3-chlór-4-fluórfenyl)imidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(3-chlórfenyl)imidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(metylénaminoguanidinylimidazol);
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-etoxykarbonyl)piperidin-1-ylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-piperidin-1-ylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-formyl)piperidin-1-ylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-(2-hydroxy-2-metyl)propyl)piperidin-1-ylimidazol;

- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-metyl)piperidin-1-ylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(1-hydroxy-4-terc-butyloxykarbonyl)piperidin-1-ylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(1-hydroxy)piperidin-1-ylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(3a-hydroxy-N-terc-butyloxykarbonylnortropan-3b-yl)imidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-4-(1-metyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(2-cyklohexylamino-4-pyrimidinyl)imidazol;
- 2-(3-Trifluórmetylfenyl)-4-(1-metyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(2-cyklopropylamino-4-pyrimidyl)imidazol;
- 2-(3-Trifluórmetylfenyl)-4-(1-metyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(2-cyklopentylamino-4-pyrimidyl)imidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-cyklopentyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-ylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(3a-hydroxynortropan-3b-yl)imidazol a
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-acetyl)piperidin-1-ylimidazol.

Je vhodné, ak je Y substituovaná alkylénová skupina, keď zlúčeniny všeobecného vzorca II a III obsahujú aspoň 1 asymetrický atóm uhlíka v tejto alkylénovej skupine. Predložený vynález zahŕňa vznikajúce diastereoizoméry a enantioméry. Výhodné ale je, keď napríklad na farmaceutické využitie podľa predloženého vynálezu, sú zlúčeniny všeobecného vzorca II a III v čistej alebo takmer čistej epimérnej forme, napríklad ako prostriedky, kde sú zlúčeniny prítomné vo forme tvorenej aspoň 90%, výhodne napríklad aspoň 95% jedného epiméru (to znamená, obsahujú menej ako 10%, napríklad menej ako 5% inej epimérnej formy). Výhodné epiméry zlúčenín všeobecného vzorca II a III sú opísané ďalej v príkladoch.

V predloženom opise označujú termíny ako "heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, heteroarylalkylová skupina obsahujúca 4 až 19 atómov uhlíka a heterocykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka" heteroarylové, heteroarylalkylové alebo heterocykloalkylové substituenty obsahujúce aspoň 3 kruhové atómy, z ktorých aspoň jeden je heteroatóm, napríklad atóm dusíka, kyslíka alebo síry a ktoré sú v prípade heteroarylalkylových skupín obsahujúcich 4 až 19 atómov uhlíka viazané cez alkylénovú skupinu obsahujúcu aspoň 1 atóm uhlíka. Termín "heteroarylová skupina" znamená v predloženom opise nenasýtené cyklické skupiny obsahujúce heteroatómy vrátane furylovej, benzofurylovej, tienylovej a podobných skupín.

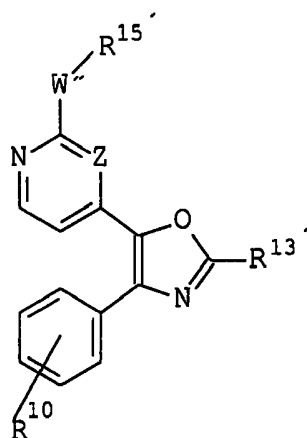
Nové oxazolony a imidazolony podľa predloženého vynálezu, najmä zlúčeniny všeobecných vzorcov II, II', III a III' a špecifické zlúčeniny uvedené skôr, sa tu označujú ako "čínidlá podľa predloženého vynálezu".

Čínidlá podľa predloženého vynálezu, ktoré obsahujú voľné hydroxylové skupiny môžu tiež existovať vo forme esterov, napríklad farmaceuticky upotrebitelných fyziologicky štiepateľných esterov a samotné sú zahrnuté v rámci vynálezu. Tieto farmaceuticky upotrebitelné estery sú výhodne esterové preliečivá, ktoré môžu prechádzať solvolýzou alebo štiepením za fyziologických podmienok na zodpovedajúce čínidlá podľa predloženého vynálezu, ktoré obsahujú voľné hydroxylové skupiny. Vhodné, farmaceuticky upotrebitelné esterové preliečivá sú odvodené od karboxylových kyselín, monoesterov uhličitej kyseliny alebo karbámových kyselín, výhodne od esterov odvodených od prípadne substituovaných nižších alkánových kyselín alebo arylkarboxylových kyselín.

Čínidlá podľa predloženého vynálezu môžu tiež existovať vo forme solí, napríklad farmaceuticky prijateľných solí a samotné sú zahrnuté do rozsahu vynálezu. Farmaceuticky prijateľné solí zahŕňajú kyslé adičné solí s konvenčnými kyselinami, ako sú

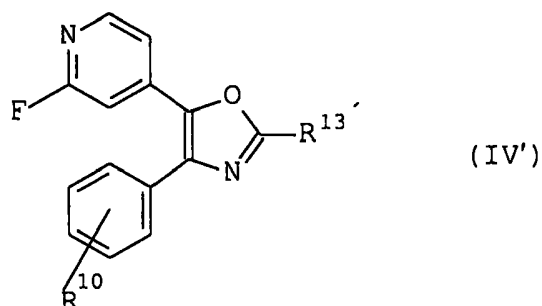
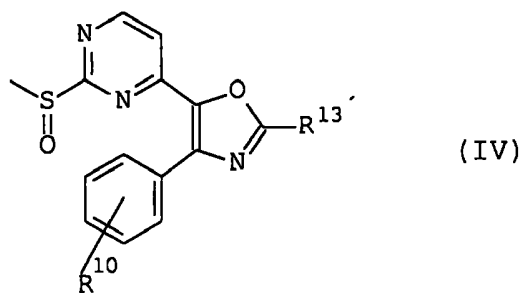
napríklad minerálne kyseliny, napríklad kyselina chlorovodíková, sírová alebo fosforečná; alebo organické kyseliny, napríklad alifatické alebo aromatické karboxylové alebo sulfónové kyseliny, napríklad octová, propiónová, jantárová, glykolová, mliečna, jablčná, vínná, citrónová, askorbová, maleínová, fumarová, hydroxymaleínová, pyrohroznová, pámová, metánsulfónová, toluénsulfónová, naftalénsulfónová, sulfanylová alebo cyklohexylsulfámová kyselina; a tiež aminokyselina, ako je arginín a lyzín. U zlúčenin podľa predloženého vynálezu, ktoré majú kyslé skupiny, napríklad voľnú karboxyskupinu, zahŕňajú farmaceuticky upotrebitelné soli, tiež soli kovov alebo amóniové soli, ako sú soli alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, napríklad sodné, draselné, horečnaté alebo vápenaté a amónne soli, ktoré sú tvorené amoniakom alebo vhodnými organickými amínmi.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca II'



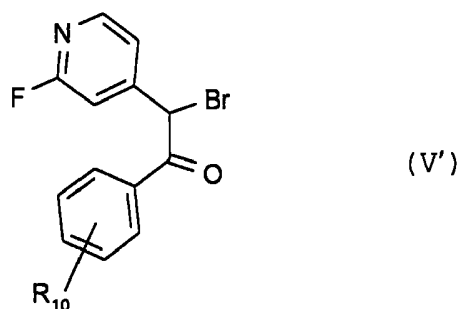
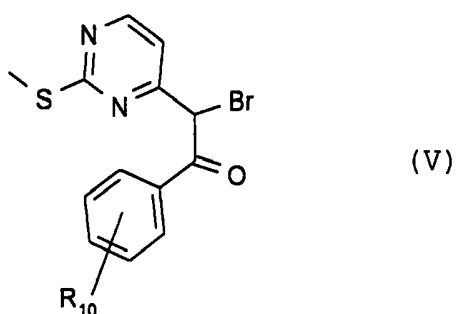
(II'')

kde R¹³, R¹⁵, R¹⁰ a Z sú definované skôr a W'' je skupina -NH-, je možné pripraviť reakciou zodpovedajúceho medziproduktu všeobecného vzorca IV alebo IV'



kde $R^{13'}$ a R^{10} sú definované skôr, so zodpovedajúcim derivátom $R^{15'}-NH_2$. Reakciu je možné uskutočniť napríklad za varu reaktantov v organickom rozpúšťadle, napríklad dichlóretáne, napríklad v prítomnosti dietoxytrifluórbóranu. Potom je možné v prípade potreby získanú zlúčeninu všeobecného vzorca II'' previesť na ďalšiu zlúčeninu všeobecného vzorca II'' alebo nechať inak reagovať.

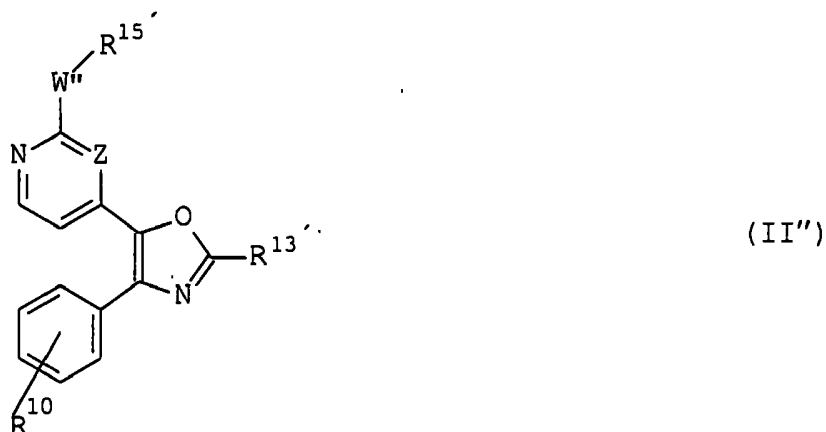
Medziprodukt všeobecného vzorca IV je možné pripraviť riadenou oxidáciou zodpovedajúceho 5-(2-metyltio-4-pyrimidyl)-4-fenylimidazolu, napríklad s použitím oxidačného činidla ako je mCPBA (metachlórperbenzoová kyselina), vhodne v organickom rozpúšťadle ako je metylénchlorid. Zodpovedajúci 5-(4-pyrimidyl/pyridyl)-4-fenylloxazol je možné pripraviť reakciou zodpovedajúceho acetofenónu všeobecného vzorca V alebo V'



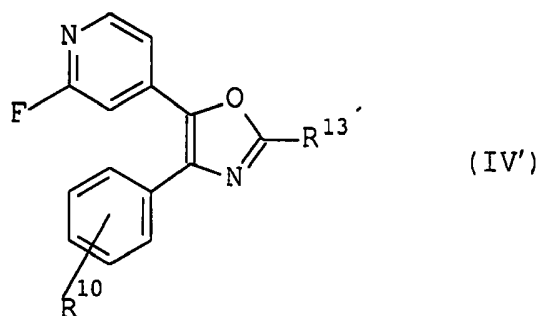
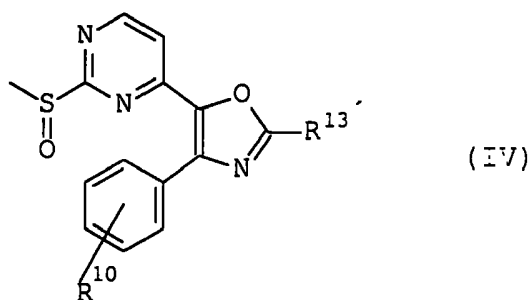
kde R^{10} je definované skôr, so zodpovedajúcim amidom vzorca $R^{13'}C-(O)NH_2$ typicky za zvýšenej teploty. Zlúčeniny všeobecného vzorca V a V' je možné pripraviť bromáciou zodpovedajúceho acetofenónu, napríklad 2-(2-metyltio-4-pyrimidyl)acetofenónu. Acetofenón je možné pripraviť reakciou zodpovedajúceho N-metoxy-N-me-

tylbenzamidu so zodpovedajúcim pyrimidínom, napríklad 4-metyl-2-(metyltio)pyrimidínom, napríklad za chladenia v organickom rozpúšťadle obsahujúcom tetrahydrofurán.

Predložený vynález tak v ďalšom aspekte poskytuje spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca II''

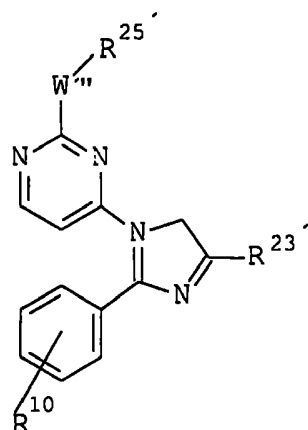


kde R^{13} , R^{15} , R^{10} a Z sú definované skôr a W'' je skupina $-NH-$, ktorý zahŕňa reakciu zodpovedajúceho medziproduktu všeobecného vzorca IV alebo IV'



kde R^{13} , R^{10} a Z sú definované skôr, so zodpovedajúcim aminos $R^{15}-NH_2$ a v prípade potreby prevedenie získanej zlúčeniny všeobecného vzorca II'' na ďalšiu zlúčeninu všeobecného vzorca II'' alebo jej farmaceuticky prijateľný a štiepateľný ester alebo jej kyslú adičnú soľ.

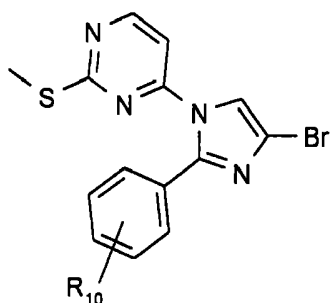
Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, všeobecného vzorca III''



(III'')

kde $R^{23'}$, $R^{25'}$ a R^{10} sú definované skôr a W''' je skupina $-NH-$ alebo $-O-$, je možné pripraviť reakciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca I'', v ktorej je $R^{23'}$ atóm halogénu, napríklad brómu, so zodpovedajúcim ketónom alebo medziproduktom $R^{23'}$, napríklad trialkylstanánovým medziproduktom $R^{23'}$. Reakciu je možné uskutočniť v prítomnosti redukčného činidla, ako je BuLi alebo $PdCl_2(PPh_3)_2$ za varu reaktantov a/alebo podľa potreby v organickom rozpúšťadle. Potom je možné v prípade potreby previesť získanú zlúčeninu všeobecného vzorca III'' na ďalšiu zlúčeninu všeobecného vzorca III'' alebo nechať inak reagovať.

Zlúčeninu všeobecného vzorca III'', kde $R^{23'}$ je atóm halogénu, napríklad brómu, je možné pripraviť reakciou zodpovedajúceho medziproduktu všeobecného vzorca VI

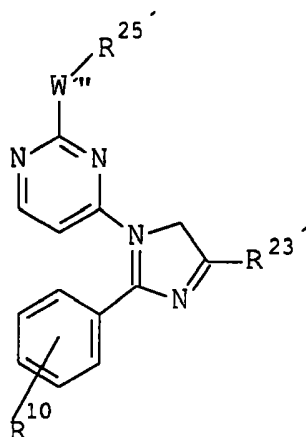


(VI)

kde R^{10} je definované skôr, so zodpovedajúcim derivátom vzorca $R^{25'}$ - NH_2 alebo $R^{25'}$ - OH . Reakciu je možné uskutočniť napríklad za varu reaktantov v organickom rozpúšťadle, napríklad dichlórétáne, napríklad v prítomnosti dietoxytrifluórbóranu.

Zodpovedajúci 1-(2-metyltio-4-pyrimidyl)-2-fenyl-4-brómimidazol je možné pripraviť reakciou zodpovedajúceho 2-fenyl-4-brómimidazolu so 4-chlór-2-metyltiopyrimidinom, napríklad v prítomnosti $\text{KN}(\text{TMS})_2$ v organickom rozpúšťadle ako je dimetylformamid. 2-Fenyl-4-brómimidazol je možné získať odstránením trimetylsilanyloxyetylovej skupiny zo zodpovedajúceho 1-trimetylsilanyloxyetyl-2-fenyl-4-brómimidazolu, ktorý je možné pripraviť zo 4,5-dibróm zlúčeniny, ktorú je možné pripraviť fenyláciou známeho 2,4,5-tribróm-1-(2-trimetylsilanyloxyetyl)-imidazolu (Tetrahedron Letters (1998), 39(29), 5171-5174); napríklad spôsobom opísaným ďalej v príkladoch.

Vynález v ďalšom aspekte zahŕňa spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca III''



(III'')

kde $\text{R}^{23'}$, $\text{R}^{25'}$ a R^{10} sú definovaná skôr a W''' je skupina $-\text{NH}-$ alebo $-\text{O}-$, ktorý zahŕňa reakciu zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca III'', v ktorej $\text{R}^{23'}$ je atóm halogénu, napríklad brómu so zodpovedajúcim ketónom $\text{R}^{23'}$ alebo aktivovaným prekursorom $\text{R}^{23'}$, napríklad trialkylstanánom aktivovaným prekursorom $\text{R}^{23'}$, a potom v prípade potreby prevedenie získanej zlúčeniny všeobecného vzorca I'' na ďalšiu zlúčeninu všeobecného vzorca III'' alebo na jej farmaceuticky prijateľný a štiepateľný ester alebo jej kyslú adičnú soľ.

Alternatívne spôsoby prípravy činidiel podľa predloženého

vynálezu sú opísané v príkladoch a patria do rámca predloženého vynálezu.

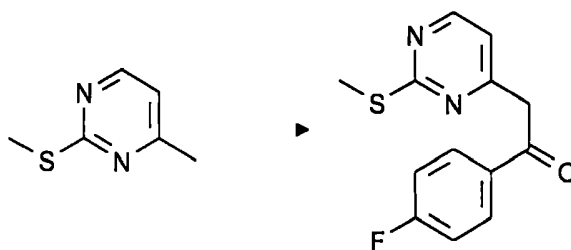
Syntéza činidiel podľa predloženého vynálezu je ďalej opísaná v nasledujúcich príkladoch.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

4-(4-Fluórfenyl-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-N-morfolinyloxazol

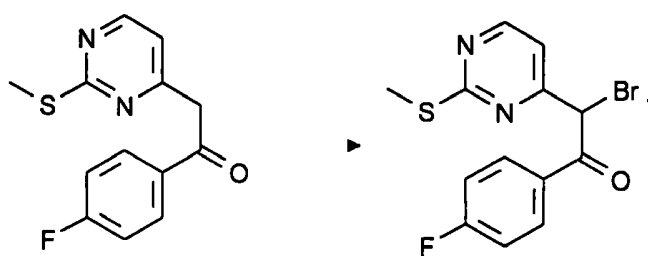
a) 4-Fluór-2-(2-metyltio-4-pyrimidyl)acetofenón



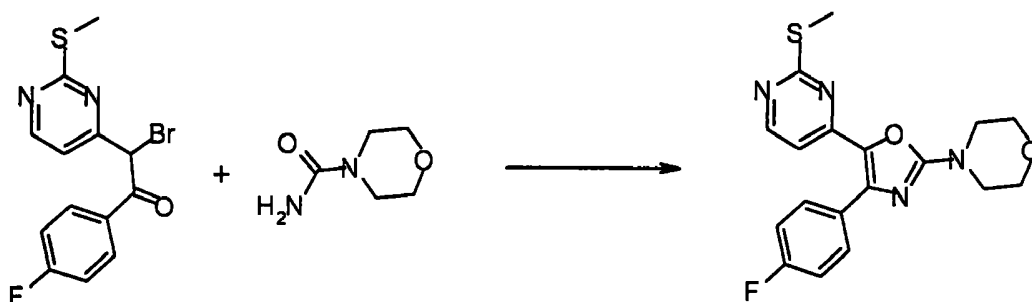
K roztoku 2,48 ml (17 mmol) diizopropylamínu v 15 ml tetrahydrofuránu sa pridá pri -78°C 10 ml 1,6 M roztoku (12 mmol) *n*-BuLi v hexáne. Zmes sa mieša 5 minút. V 2 ml tetrahydrofuránu sa rozpustia 2 g (14,5 mmol) 4-metyl-2-(metyltio)pyrimidínu a tento roztok sa pridá po kvapkách do skôr uvedenej zmesi, ktorá sa potom mieša 30 minút pri teplote -78°C . V 3 ml tetrahydrofuránu sa rozpustí 2,66 g (14,5 mmol) 4-fluór-*N*-metoxy-*N*-metylbenzamid a pomaly sa pridá do reakčnej zmesi. Zmes sa v priebehu 45 minút vytemperuje na teplotu miestnosti, naleje do vody a trikrát extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným a odparia do sucha a získa sa 2,5 g (65%) žltých kryštálov (po rekryštalizácii zo zmesi terc-butylmetyléter/hexán).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 3,00 (s,3H); 6,30 (s,1H; vinyl-H enol-formy); 7,00 (d,1H), 7,50 (dd,2H), 8,20 (dd,2H); 8,7 (d,2H). Vzhľadom ku keto-enol tautomerii závislej od pH môžu byť signály duplikované.

b) 4-Fluór-2-bróm-2-(2-metyltio-4-pyrimidyl)acetofenón



K roztoku 2 g (7,6 mmol) 4-fluór-2-(2-metyltio-4-pyrimidyl)acetofenónu v 40 ml octovej kyseliny sa pridá roztok 1,22 g (7,6 mmol) brómu v 5,6 ml octovej kyseliny. Pôvodne hustá zrazenina sa po 20 minútach takmer rozpustí, zmes sa filtruje a filtrát sa odparí do sucha. Zvyšok sa prevedie do nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a trikrát sa extrahuje *tert*-butylmetyléterom. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným a odparia do sucha, pričom sa získa 2,6 g (100%) hnedého oleja, ktorý sa použije v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

c) 4-(4-Fluórfenyl)-5-([2-metyltio]-4-pyrimidyl)-2-*N*-morfolinyl-oxazol

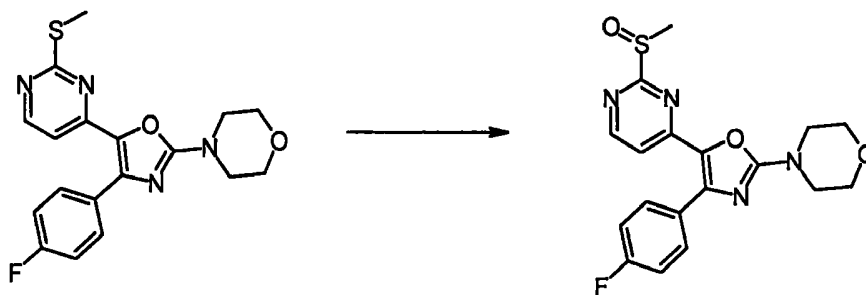
Zmieša sa 682 mg (2 mmol) 4-fluór-2-bróm-2-(2-metyltio-4-pyrimidyl)acetofenónu a 3,9 g (30 mmol) amidu morfolín-4-karboxylovej kyseliny (J. Org. Chem. 1987, 52, 3426) a zmes sa zahrieva ako tavenina 4 minúty na teplotu 150°C. Reakčná zmes sa roztrepe medzi metylénchlorid a 2N roztoku uhličitanu sodného. Vodná vrstva sa extrahuje dvakrát dichlórmetánom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa pevná látka, ktorá sa čistí rekryštalizáciou zo zmesi acetón/hexán a získa sa zlúčenina uvede-

ná v názve vo forme bezfarebných kryštálov (140 mg; 19%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3): 3,60 (dd, 4H); 3,78 (dd, 4H); 6,92 (d, 1H); 7,02 (dd, 2H), 7,90 (dd, 2H), 8,32 (d, 1H).

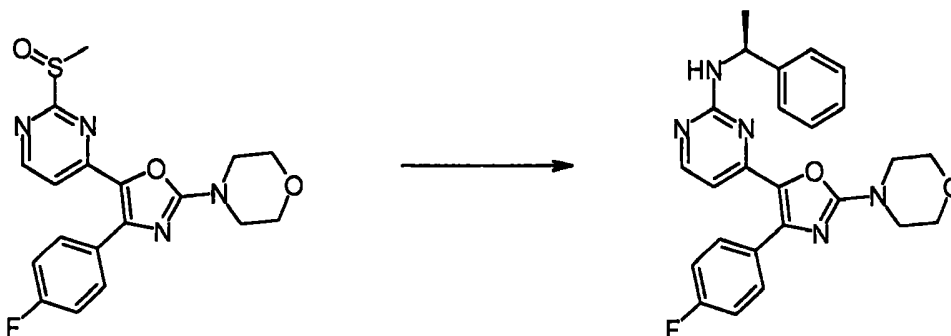
Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 372 (M^+ , 100).

d) 4-(4-Fluórfenyl)-5-([2-metylsulfinyl-4-pyrimidyl]-2-*N*-morfolinyloxazol



V dichlórmetáne sa rozpustí 135 mg (0,365 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-5-([2-metyltio]-4-pyrimidyl)-2-*N*-morfolinyloxazolu, zmes sa ochladí na teplotu 0°C a pridá sa 100 mg (0,49 mmol) mCPBA. Po 15 minútach sa reakčná zmes naleje do nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje sa trikrát etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa 140 mg (95%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltej peny, ktorá sa použije v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

e) 4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(*S*)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-*N*-morfolinyloxazol



Zmes 140 mg (0,36 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-5-([2-metylsulfinyl]-4-pyrimidyl)-2-*N*-morfolinyloxazolu a 0,7 ml 1-(*S*)-fenyl-

etylaminu sa 2 hodiny zahrieva na teplotu 120°C. Po odparení amínu sa zvyšok chromatograficky čistí preparatívnou HPLC na kolóne LiChrosfer RP-18 (Gilson HPLC-systém; kolóna: 125 mm x 25 mm ID) v gradiente zmesi MeCN/voda 40:60 až 100:0 s prietokom 10 ml/min.. Získa sa 75 mg (44%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebnej peny.

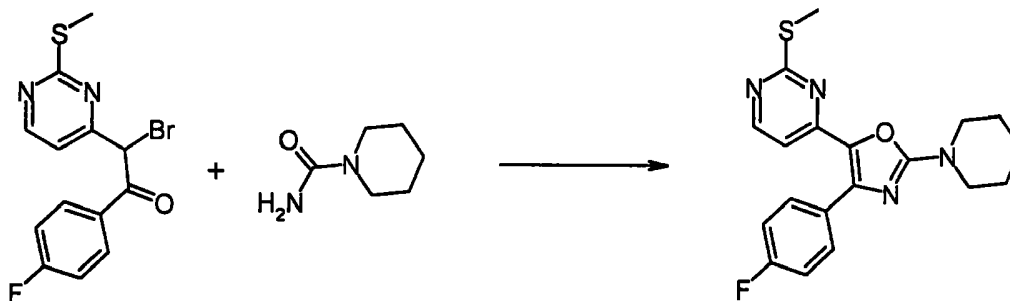
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): zmes rotamérov; 1,41 (šd, 3H); 3,50-3,60 (šs, 4H); 3,68-3,76 (šs, 4H); 4,81-5,10 (šs, 1H), 6,71 (d, 1H); 7,00-7,30 (m, 7H); 7,58 (šs, 1H, NH); 7,93-8,16 (šs, 2H); 8,23 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 445 (M^+ , 100); 430 (50); 359 (10).

Příklad 2

4-(4-Fluórfenyl)-S-(2-[1-(S)-fenyl]etylamo-4-pyrimidyl)-2-N-piperidinyloxazol

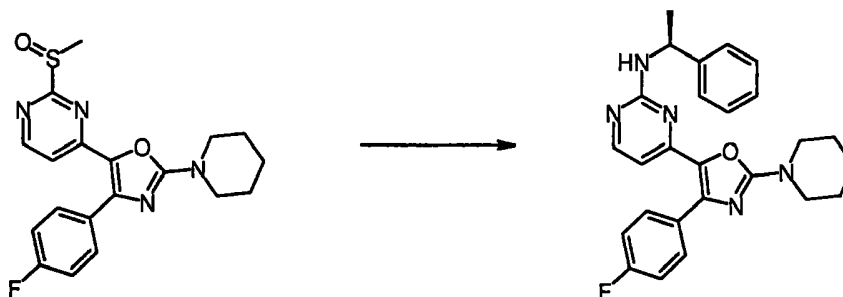
a) 4-(4-Fluórfenyl)-S-([2-metyltio]-4-pyrimidyl)-2-N-piperidinyloxazol



Zmes 682 mg (2 mmol) 4-fluór-2-bróm-2-(2-metyltio-4-pyrimidyl)acetofenónu a 3,9 g (30 mmol) amidu piperidín-N-karboxylovej kyseliny (Pharmazie 1989, 44, 225) sa 5 minút tavi pri teplote 155°C. Reakčná zmes sa extrahuje medzi metylénchlorid a 2N roztok uhličitanu sodného. Vodná vrstva sa dvakrát extrahuje metylénchloridom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia bezvodým síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa pevná látka, ktorá sa čistí rekryštalizáciou z TBME a získa sa 210 mg (28%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebných kryštálov.

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 370 (M^+ , 100).

b) 4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-N-piperidinyloxazol

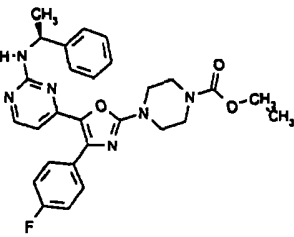
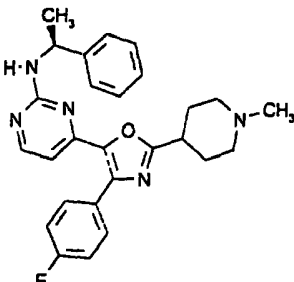
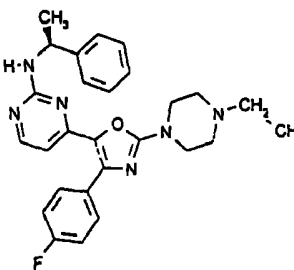


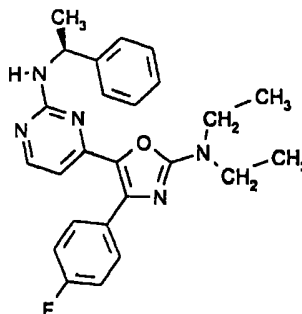
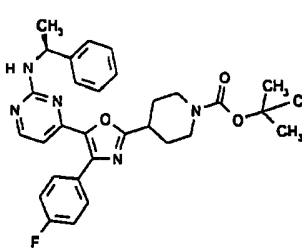
Zmes 220 mg (0,566 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-5-([2-metylsulfa-
myl-4-pyrimidyl)-2-N-piperidinyloxazolu (pripraví sa analogicky
ako medziprodukt 1b) a 0,9 ml 1-(S)-fenyletylamínu sa 1 hodinu
zahrieva na teplotu 120°C. Po odparení amínu sa zvyšok chromato-
graficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou acetón-cyklohexyl-
amín 5/95 a získa sa 135 mg (56%) zlúčeniny uvedenej v názve vo
forme žltých kryštálov.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): zmes rotamérov; 1,41 (d, 3H); 1,60 (s,
6H); 3,55 (s, 4H); 4,83-5,05 (šs, 1H); 6,65 (d, 1H); 7,03-7,31 (m,
7H); 7,53 (šs, 1H, NH); 7,92-8,15 (šs, 2H); 8,23 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 443 (M^+); 428 (40).

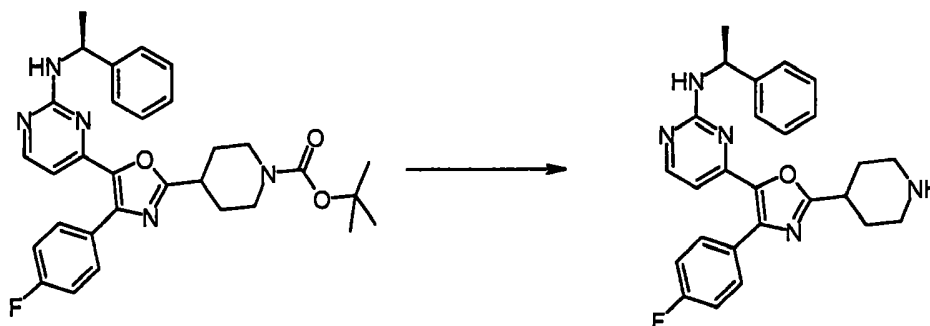
Nasledujúce zlúčeniny príkladov 3 až 7 sa pripravujú analógickým postupom ako u zlúčenín príkladov 1 a 2:

Príklad	Zlúčenina	NMR	Hmotnostné spektrum
3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): zmes rotamérov; 1,21 (t, 3H); 1,41 (šd, 3H); 3,55 (šd, 4H); 3,60 (šd, 4H); 4,09 (kv, 2H); 4,82-5,05 (šs, 1H); 6,70 (d, 1H); 7,02-7,31 (m, 7H); 7,58 (šs, 1H, NH); 7,93-8,15 (šs, 2H); 8,37 (d, 1H).	MS (e/z) EI : 457 (M^+ , 60); 442 (10); 401 (10); 387 (100); 105 (20).
4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6 , 120 °C): 1,47 (d, 3H); 1,82-1,96 (m, 2H); 2,01-2,20 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 2,75-2,95 (m, 3H); 5,02-5,11 (m, 1H); 6,81 (d, 1H); 7,06 (s, 1H, NH); 7,18 (dd, 2H); 7,23-7,30 (m, 5H); 8,02 (dd, 2H); 8,32 (d, 1H)	MS (e/z) EI : 457 (M^+ , 60); 442 (10); 401 (10); 387 (100); 105 (20).
5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): zmes rotamérov; 1,05 (t, 3H); 1,42 (šd, 3H); 2,40 (kv, 4H); 2,49 (št, 4H); 3,58 (št, 4H); 4,82-5,07 (šs, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,90-7,42 (m, 7H); 7,90-8,10 (m, 3H); 8,73 (d, 1H)	MS (e/z) EI : 472 (M^+ , 95); 457 (25); 401 (30); 388 (100); 375 (60); 360 (30); 105 (60)

Príklad	Zlúčenina	NMR	Hmotnostné spektrum
6		¹ H-NMR (400 MHz; DMSO-d ₆): zmes rotamérov, 1,20 (t, 6H); 1,42 (d, 3H); 3,53 (kv, 4H); 4,83-5,03 (šs, 1H); 6,65 (d, 1H); 7,05-7,45 (m, 7H); 7,53 (šs, 1H); 7,92-8,13 (m, 2H); 8,23 (d, 1H)	MS (e/z) EI: 431 (M+, 100); 416 (50); 359 (10); 120 (50); 105 (40) 95 (20)
7		¹ H-NMR (400 MHz; CDCl ₃): 1,43 (s, 9H); 1,53 (šs, 3H); 1,80 (škv, 2H); 2,05 (šd, 2H); 2,82-3,05 (m, 3H); 4,00-4,16 (m, 2H); 5,00 (šs, 1H); 6,71 (d, 1H); 6,98 (št, 2H); 7,11-7,28 (m, 5H); 7,83 (dd, 2H); 8,21 (d, 1H)	MS (e/z) EI: 543 (M+, 30); 442 (50); 387 (90); 105 (60),

Príklad 8

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)oxazol



Zmes 650 mg (1,19 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-terc-butyloxykarbonylpiperidin-1-yl)oxazolu (produkt príkladu 7) a 24 ml zmesi etanol-koncentro-

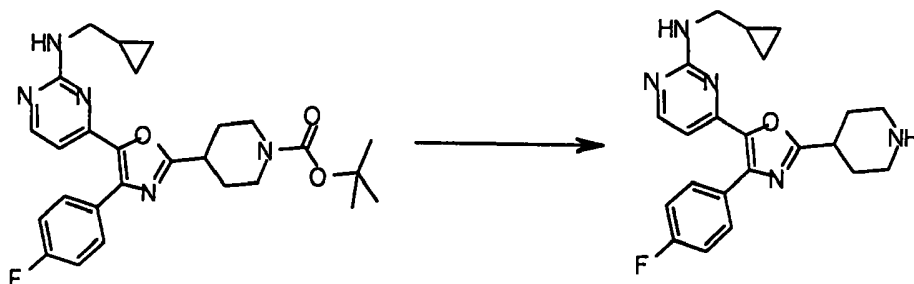
vaná kyselina chlorovodíková (1:1) sa mieša 30 minút, potom sa naleje do nasýteného roztoku uhličitanu sodného a trikrát sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa pevná látka, ktorá sa čistí rekryštalizáciou z TBME a získa sa 180 mg (33%) hydrochloridu zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebných kryštálov.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6) HCl soľ; zmes rotamérov: 1,42 (šs, 3H); 1,93-2,08 (m, 2H); 2,19-2,31 (m, 2H), 2,98-3,11 (m, 2H); 3,28-3,48 (ni, 3H); 4,75-5,25 (šs, 1H); 6,82 (šs, 1H); 6,98-7,43 (m, 7H); 7,82 (d, 1H); 7,90-8,22 (m, 2H); 8,38 (šs, 1H); 8,95 (šs, 2H, NH_2).

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 443 (M^+); 387 (80); 105 (100).

Príklad 9

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-cyklopropylmetylamino-4-pyrimidyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)oxazol



Pri teplote 0°C sa v 8 ml zmesi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CF}_3\text{COOH}$ (1:1) rozpustí 1,12 g (2,27 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-5-(2-cyklopropylmetylamino-4-pyrimidyl)-2-(4-terc-butyloxykarbonylpiperidin-1-yl)oxazolu (pripraví sa analogicky ako v príklade 7) a zmes sa mieša 10 minút pri teplote $10-15^\circ\text{C}$. Reakčná zmes sa naleje do chladného 2N roztoku hydroxidu sodného, vyzrážaná pevná látka sa oddelí filtráciou a rekryštalizuje sa zo zmesi etanol-hexán, pričom sa získa 775 mg (87%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebných kryštálov.

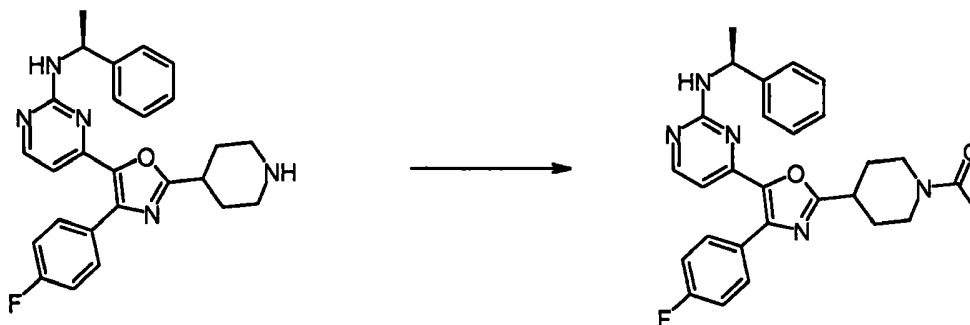
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): 0,20 (šs, 2H); 0,53 (šd, 2H); 1,03 (šs, 1H); 1,82-1,98 (m, 2H); 2,15 (šd, 2H); 2,80 (št, 2H); 3,02-3,12 (m, 1H); 3,12-3,30 (m, 4H); 5,24 (šs, 1H, NH); 6,86 (d, 1H); 7,12 (t,

2H); 8,05 (šs,2H); 8,32 (d,1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) Cm/ES-: 392,1 (M-H, 100); hmotnostné spektrum (e/z) Cm/ES+: 394,0 (MH+, 100).

Príklad 10

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-N-acetylpiperidin-1-yl)oxazol



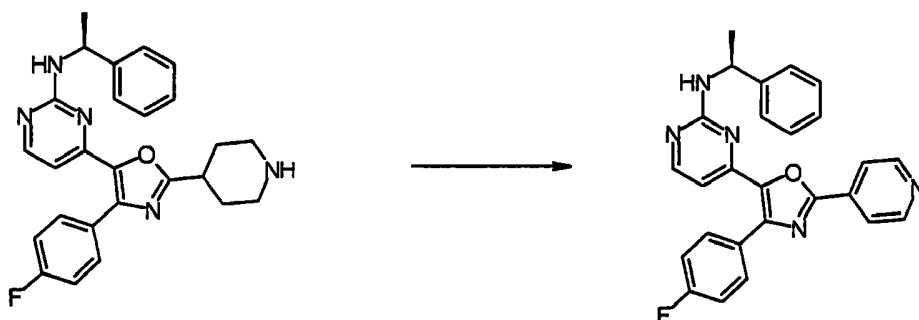
V zmesi tetrahydrofurán/pyridín (1,0 ml/0,5 ml) sa rozpustí 44,4 mg (0,1 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)oxazolu a 1 hodinu sa nechá reagovať pri teplote miestnosti s 0,007 ml (0,1 mmol) acetylchloridu. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa roztrepe medzi etylacetát a 2N roztok uhličitanu sodného. Vodná fáza sa extrahuje trikrát etylacetátom, spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa pena, ktorá sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou acetón/hexán 10/90 až 25/5 a získa sa 40 mg (90%) zlúčeniny uvedenej v názve.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6 , 120°C): 1,48 (d,3H); 1,71-1,97 (m,2H); 2,04 (s,3H); 2,07-2,15 (m,2H); 3,05-3,21 (šs,2H); 3,21-3,30 (m,1H); 3,95-4,15 (šs,2H); 5,03-5,11 (m,1H); 6,82 (d,1H); 7,10 (d,1H,NH); 7,18 (dd,2H); 7,23-7,30 (m,5H); 8,03 (dd,2H); 8,35 (d,1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 485 (M^+); 470 (60); 442 (20); 387 (80); 105 (55).

Príklad 11

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-pyridyl)oxazol

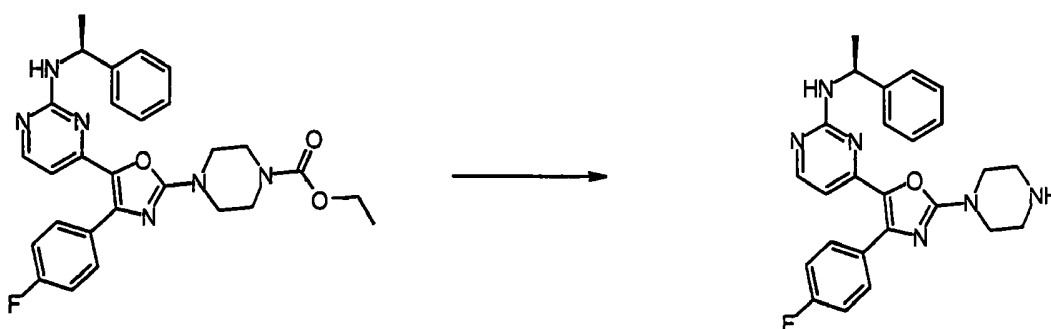


V 5 ml xylénu sa rozpustí 44,4 mg (0,1 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)oxazolu a nechá sa 2 hodiny reagovať pri 125°C s 20 mg 10% Pd/C za prepublávania reakčnej zmesi vzduchom. Zmes sa filtruje, odparí do sucha a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou acetón-cyklohexán 20/80 a získa sa 10 mg (23%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltej peny.

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 437 (M^+ ; 50); 422 (60).

Príklad 12

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(1-piperazinyl)oxazol



V 2,6 ml chloroformu sa rozpustí 130 mg (0,251 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletylamino-4-pyrimidyl)-2-(4-etoxykarbonylpiperazin-1-yl)oxazolu a pri teplote 60°C sa nechá reagovať s 0,113 ml (0,83 mmol) trimetylsilyljodidu. Po 3 hodinách sa pridá druhý podiel, čo znamená 0,113 ml (0,83 mmol) trimetylsilyljodidu a reakčná zmes sa 21 hodín zahrieva na teplote 60°C.

Potom sa pridajú 3 ml 6M HCl v 1-propanole a zmes sa mieša, pokiaľ sa nerozpustí a potom sa naleje do nasýteného roztoku uhličitanu sodného. Vodná fáza sa trikrát extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa pena, ktorá sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TEME-MeOH-koncentrovaný amoniak 90/9/1 až 85/15/1,5) a získa sa 30 mg (72%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltej peny.

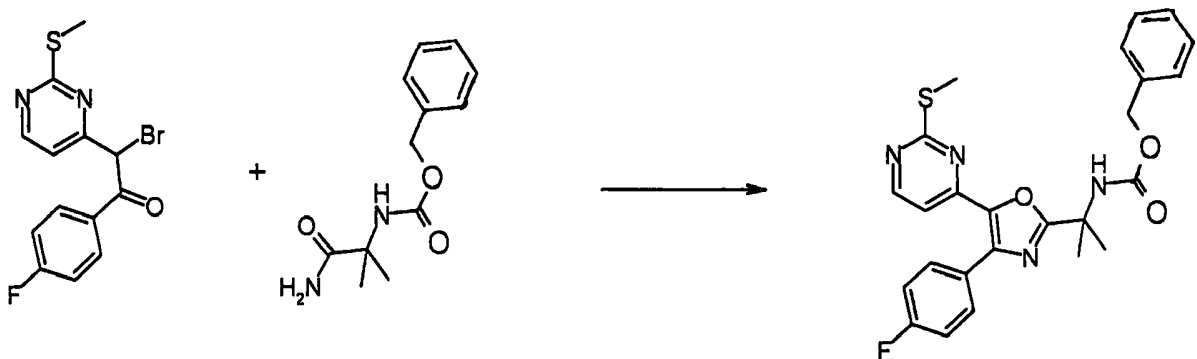
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6), zmes rotamérov: 1,40 (d, 3H); 2,79-2,83 (m, 4H); 3,52 (m, 4H); 4,80-5,05 (šs, 1H); 6,67 (d, 1H); 7,03-7,33 (m, 7H); 7,53 (šs, 1H, NH); 7,91-8,15 (šs, 2H); 8,23 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 445 (MH^+ , 75).

Príklad 13

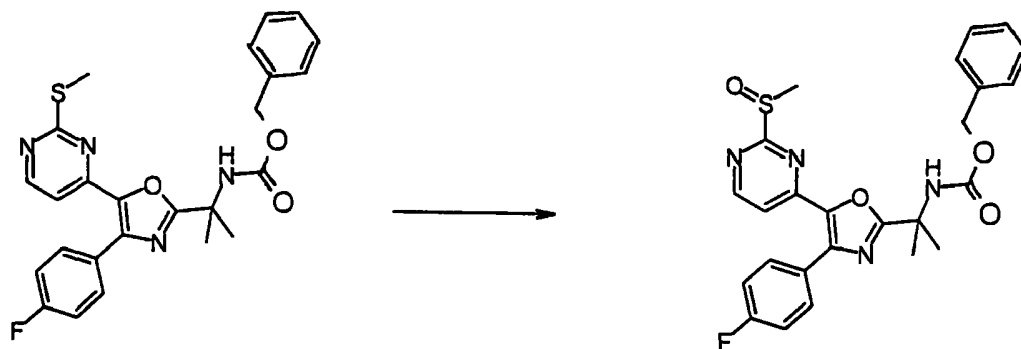
4-(4-Fluórfenyl)-S-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(1-amino-1-metyl)etyloxazol

a) 4-(4-Fluórfenyl)-S-(2-metyltio-4-pyrimidyl)-2-(1-N-benzylloxykarbonyl)amino-1-metyl)etyloxazol



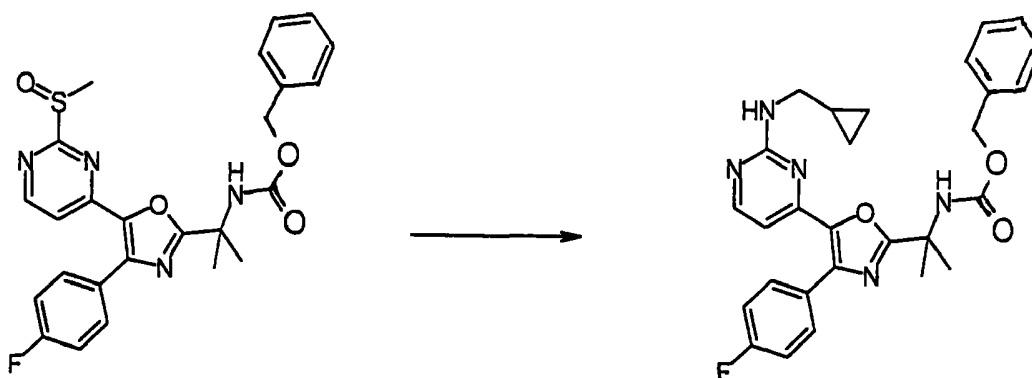
Zmes 2,39 g (7 mmol) 4-fluór-2-bróm-2-(2-metyltio-4-pyrimidyl)acetofenónu a 14 g (41 mmol) amidu N-karbobenzylloxy-2-metylalanínu sa 7 hodín zahrieva do varu v 35 ml xylénu. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou acetón/cyklohexán 10/90 a získa sa 900 mg (27%) zlúčeniny uvedenej v názve.

b) 4-(4-Fluórfenyl)-S-(2-metylsulfinyl-4-pyrimidyl)-2-(1-N-benzylloxykarbonyl)amino-1-metyl)etyloxazol



V 20 ml dichlórmetánu sa rozpustí 960 mg (2 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-5-(2-metyltio-4-pyrimidyl)-2-(1-*N*-benzyloxykarbonyl)-amino-1-metyl)etyloxazolu, ochladí na 0°C a nechá reagovať pri tejto teplote so 490 mg (2 mmol, 70% čistota) počas 30 minút. Reakčná zmes sa naleje do 2N roztoku uhličitanu sodného a trikrát extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa pena, ktorá sa použije v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

c) 4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-cyklopropylmetylamino-4-pyrimidyl)-2-(1-(*N*-benzyloxykarbonyl)amino-1-metyl)etyloxazol

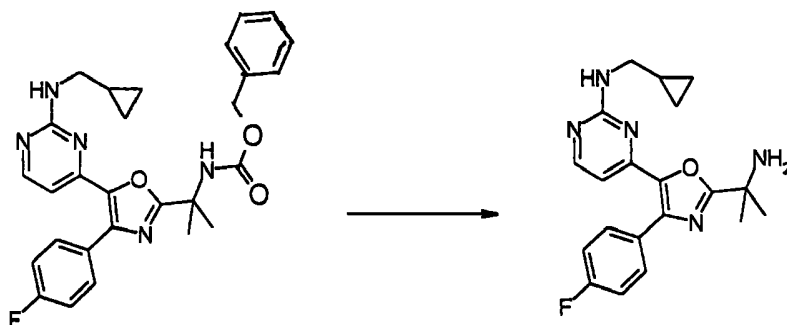


Zmes 900 mg (1,8 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-5-(2-metylsulfinyl-4-pyrimidyl)-2-(1-*N*-benzyloxykarbonyl)amino-1-metyl)etyloxazolu a 2 ml cyklopropylmetylamínu sa 1 hodinu zahrieva do varu. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou acetón/cyklohexán 10/90 až 20/80. Získa sa 670 mg (73%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltej peny.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6), zmes rotamérov: 0,03-0,18 (šs, 2H); 0,31-0,41 (šs, 2H); 0,87-1,01 (šs, 1H); 1,68 (s, 6H); 2,94-3,09 (tn, 2H); 5,03 (s, 2H); 6,70 (d, 1H); 7,20-7,40 (m, 8H); 8,04-8,22 (šs, 3H); 8,34 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 501 (M^+ , 20); 410 (20); 309 (50); 91 (100).

d) 4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(1-(1-amino-1-metyl)etyloxazol



V 100 ml etanolu sa rozpustí 620 mg (1,25 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-5-(2-cyklopropylmetylamino-4-pyrimidyl)-2-(1-(N-benzyl-oxycarbonyl)amino-1-metyl)etyloxazolu a hydrogenizuje sa pri tlaku 100 kPa (1 atm) s 1,3 g 10% Pd/C. Po 1 hodine skončí spotreba vodíka. Pd/C sa odstráni filtráciou, rozpúšťadlo sa odparí a výsledný produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou etylacetát/EtOH/konc. NH_3 95/4,5/0,5 až 80/18/2 a získa sa 260 mg (57%) zlúčeniny uvedenej v názve.

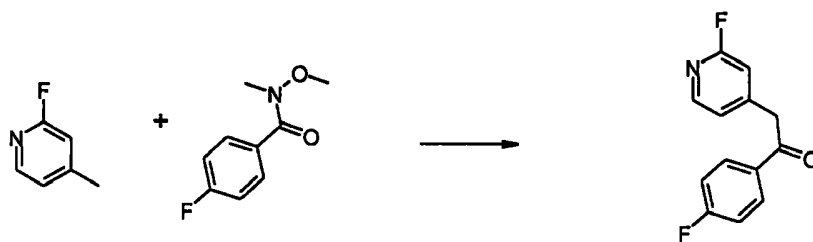
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6), zmes rotamérov: 0,03-0,13 (šs, 2H); 0,31-0,41 (šs, 2H); 0,86-1,03 (šs, 1H); 1,51 (s, 6H); 2,30 (šs, 2H, NH_2); 3,03 (šs, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,27 (dd, 2H); 7,33 (št, 1H, NH); 8,08-8,16 (šs, 2H); 8,47 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) ESI: 368,2 (MH^+ , 100).

Príklad 14

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(1-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)oxazol

a) 4-Fluór-2-(2-fluórpyridin-4-yl)acetofenón

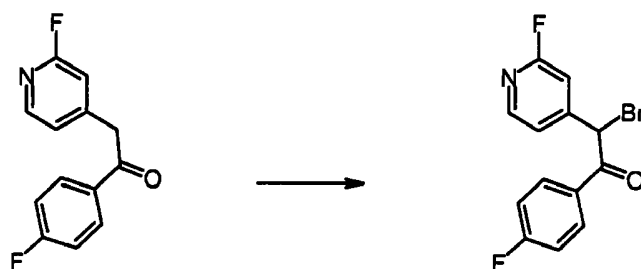


Zmes 0,93 ml (6,55 mmol) diizopropylamínu a 6 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na teplotu -78°C a pridá sa 3,8 ml 1,6 M roztoku $n\text{BuLi}$ v hexáne (6,08 mmol). Potom sa po kvapkách pridá 620 mg (5,4 mmol) 2-fluór-4-metylpyridínu a zmes sa mieša 30 minút v atmosfére argónu. Potom sa po kvapkách pridá roztok 1 g (5,46 mmol) 4-fluór-*N*-metoxy-*N*-metylbenzamidú v 0,5 ml tetrahydrofuránu a reakčná zmes sa v priebehu 10 minút vytemperuje na teplotu miestnosti. Zmes sa potom naleje do nasýteného roztoku chloridu sodného a trikrát sa extrahuje TBME. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia síranom sodným a odparia do sucha, pričom sa získa zlúčenina uvedená v názve vo forme svetlo žltých kryštálov. Čistenie rekryštalizáciou z horúceho TBME poskytne 630 mg (50%) požadovanej zlúčeniny vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): 4,35 (s, 2H); 6,88 (s, 1H); 7,08–7,30 (m, 3H); 7,99–8,15 (dd, 2H); 8,20 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) ESI: 233 (M^+ , 5); 123 (100).

b) 4-Fluór-2-bróm-(2-fluórpyridin-4-yl)acetofenón



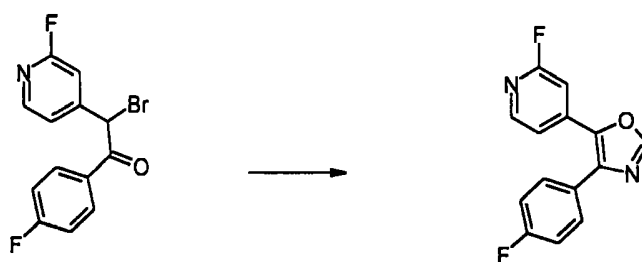
Zmes 0,5 g (2,1 mmol) 4-fluór-2-(2-fluórpyridin-4-yl)acetofenónu a 4 ml octovej kyseliny sa nechá 2,5 hodiny za miešania reagovať pri teplote miestnosti s 0,34 g (2,1 mmol) brómu. Svetlo hnedý roztok sa odparí do sucha, rozpustí v éteri a trikrát

sa extrahuje dietyléterom. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysušia síranom sodným a odparia do sucha, pričom sa získa 0,67 g (100%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme svetlo žltého oleja.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): 6,15 (s, 1H); 7,10–7,38 (m, 4H); 8,08 (dd, 2H); 8,23 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) ESI: 232 (M-Br); 204 (10); 203 (12); 123 (100).

c) 4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-fluórpyridin-4-yl)oxazol

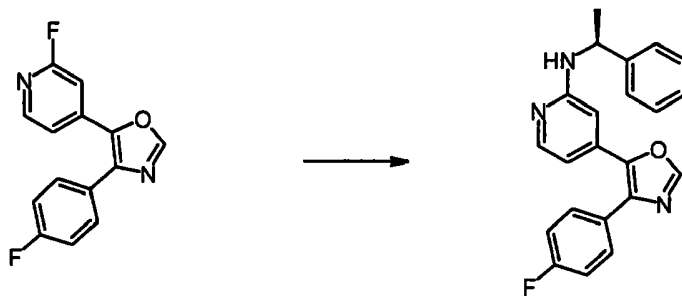


K zmesi 6 g (19,23 mmol) 4-fluór-2-bróm-(2-fluórpyridin-4-yl)acetofenónu a 100 ml dimetylformamidu sa pridá 60 kvapiek nasýtenej kyseliny sírovej a zmes sa zahrieva 6 minút na teplotu 145°C a potom 15 minút na teplotu 125°C. Reakčná zmes sa naleje do 2N roztoku uhličitanu sodného a extrahuje sa trikrát TBME. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou acetón/hexán 1/9 a získa sa 1,92 g (39%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): 7,29 (s, 1H); 7,48 (t, 2H); 7,45 (d, 1H), 7,69 (dd, 2H); 8,32 (d, 1H); 8,74 (s, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 258 (M^+ , 100); 230 (20); 202 (40).

d) 4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[(1S)-fenyletyl]aminopyridin-4-yl)-oxazol

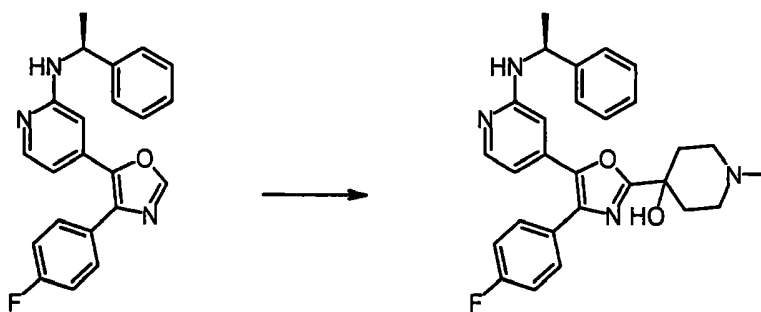


Zmes 50 mg (0,19 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-5-(2-fluórpyridin-4-yl)oxazolu a 0,5 ml *S*-(1)-fenylamínu sa zahrieva 1,5 hodiny na teplotu 180°C, odparí sa a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli, pričom sa získa 34 mg (50%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebnej peny.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): 1,40 (d, 3H); 4,96 (št, 1H); 6,53 (d, 1H), 6,68 (s, 1H); 7,11-7,40 (m, 8H); 7,63 (dd, 2H); 7,95 (d, 1H); 8,06 (s, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 359 (M⁺, 100); 344 (90); 272 (40); 120 (40); 105 (50).

e) 4-(4-Fluórfenyl)-*S*-(2-[1-(*S*)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(1-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)oxazol



Zmes 100 mg (0,278 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-5-(2-[1-(*S*)-fenyletyl]aminopyridin-4-yl)oxazolu a 1,4 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na teplotu -40°C. Za miešania v argónovej atmosfére sa pri tejto teplote po kvapkách pridá 0,48 ml 1M roztoku *n*BuLi v hexáne. Po 10 minútach sa pridá 0,09 ml (0,75 mmol) *N*-metyl-4-piperidónu a miešanie pokračuje 10 minút. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku chloridu sodného a trikrát sa extrahuje TBME.

Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME/MeOH/NH₃ konc. 100/0/0 až 80/20/1 a získa sa 26 mg (20%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme svetlo žltej peny.

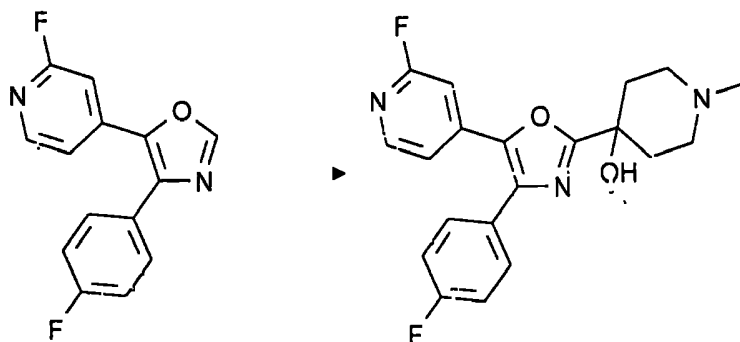
¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆), zmes rotamérov: 1,20-1,33 (m, 2H); 1,40 (d, 3H); 1,97-1,98 (šd, 2H); 2,12 (s, 0,9H); 2,17 (s, 2,1H); 2,30-2,53 (m, 4H); 4,91-5,03 (m, 1H); 5,67 (s, 1H, OH); 6,50 (d, 1H); 6,69 (s, 1H); 7,10-7,42 (m, 8H); 7,61 (dd, 2H); 7,93 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 472 (M⁺, 25); 454 (20); 71 (100).

Príklad 15

4-(4-Fluórfenyl)-2-(1-hydroxy-4-metyl)piperidin-1-yl)-5-(2-[cyklopropylmetyl]amino-4-pyridyl)oxazol

a) 4-(4-Fluórfenyl)-2-(1-hydroxy-4-metyl)piperidin-1-yl)-5-(2-fluór-4-pyridyl)oxazol

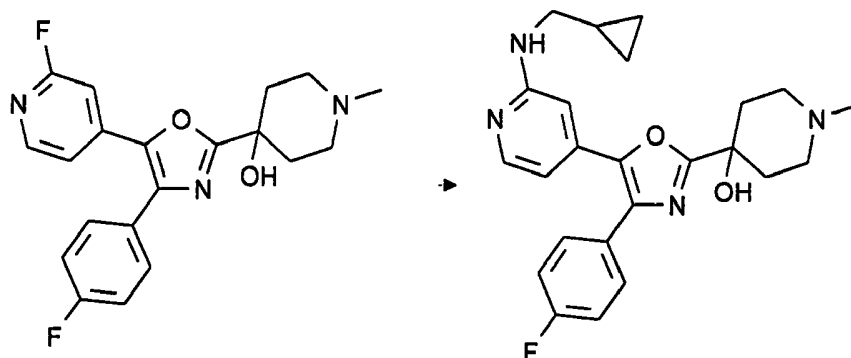


Zmes 100 mg (0,38 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-5-(2-fluórpyridin-4-yl)oxazolu a 1,4 ml tetrahydrofuránu sa ochladí v atmosfére argónu a za miešania na teplotu -40°C a v priebehu 5 minút sa pridá 0,242 ml 1,6M roztoku (0,387 mmol) nBuLi v hexáne. Potom sa pridá N-metyl-4-piperidón a reakčná zmes sa mieša ďalších 5 minút pri teplote -40°C. Potom sa naleje do nasýteného roztoku chloridu sodného a trikrát sa extrahuje TBME. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME/MeOH/NH₃ konc. 95/5/0,5 až 90/10/1 a získa sa 95 mg (67%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebných

kryštálov.

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 371 (M^+ , 20); 354 (10); 301 (20).

b) 4-(4-Fluórfenyl)-2-(1-hydroxy-4-metyl)piperidin-1-yl)-
-5-(2-[cyklopropylmetyl]amino-4-pyridyl)oxazol



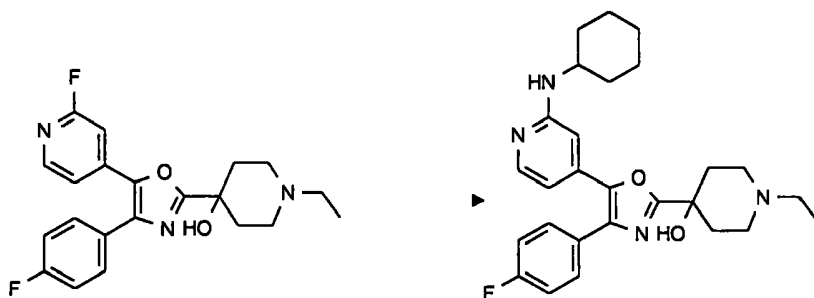
Zmes 90 mg (0,245 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-2-(1-hydroxy-4-metyl)piperidin-1-yl)-5-(2-fluór-4-pyridyl)oxazolu a 4 ml (aminometyl)cyklopropánu sa 1,5 hodiny zahrieva v oceľovom autokláve na teplotu 190°C. Amin sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME/MeOH/NH₃ konc. 90/10/1 a získa sa 61 mg (60%) zlúčeniny uvedenej v názve.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): 0,17 (škv, 2H); 0,43 (škv, 2H); 0,95-1,05 (m, 1H); 1,88-1,98 (bd, 2H); 2,07-2,18 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 2,46-2,50 (šs, 4H); 3,08-3,12 (m, 2H); 5,68 (s, 1H, OH); 6,51 (d, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,87 (t, 1H, NH); 7,32 (t, 2H); 7,65 (dd, 2H); 7,97 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 422 (M^+ , 30); 404 (30); 352 (30); 71 (100).

Príklad 16

4-(4-Fluórfenyl)-2-(1-hydroxy-4-etyl)piperidin-1-yl)-5-(2-cyklohexylamino-4-pyridyl)oxazol



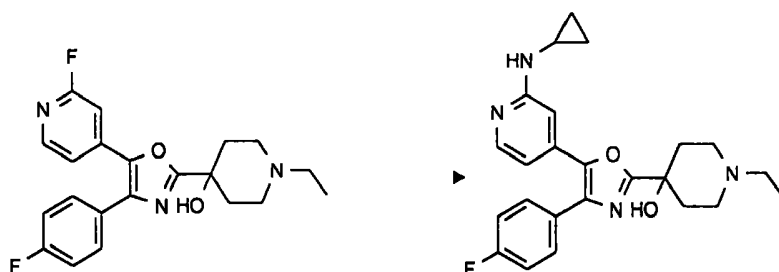
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr opísaným postupom a získajú sa bezfarebné kryštály v 83% výťažku.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): 1,16 (t, 3H); 1,16-1,40 (m, 6H); 1,61-1,81 (m, 2H); 1,92-2,06 (m, 4H); 2,40 (dt, 2H); 2,48-2,61 (m, 4H); 2,78 (šd, 2H); 2,92 (s, 1H, OH); 3,36 (m, 1H); 4,53 (d, 1H, NH); 6,45 (s, 1H); 6,67 (d, 1H); 7,13 (t, 2H); 7,63 (dd, 2H); 8,08 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 464 (M^+ , 60); 447 (50); 446 (55).

Príklad 17

4-(4-Fluórfenyl)-2-(1-hydroxy-4-etyl)piperidin-1-yl)-5-(2-cyklopropylamino-4-pyridyl)oxazol



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr opísaným postupom a získajú sa krémovo sfarbené kryštály v 48% výťažku.

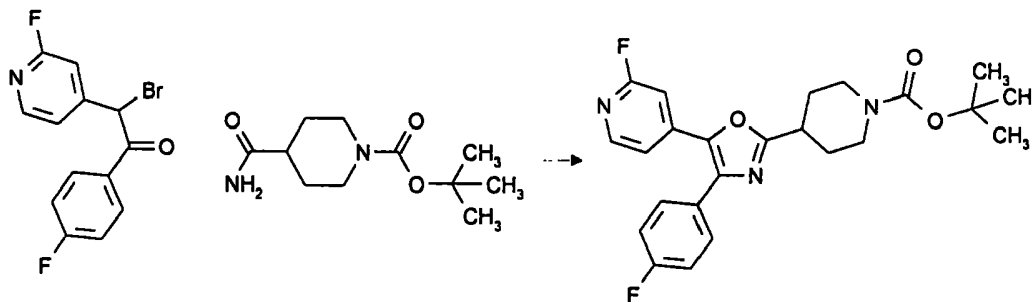
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): 0,48 (m, 2H); 0,66 (m, 2H); 1,13 (t, 3H); 2,02 (šd, 2H); 2,34-2,46 (m, 3H); 2,49-2,62 (m, 4H); 2,78 (šd, 2H); 3,06 (s, 1H, OH); 5,17 (s, 1H, NH); 6,79 (dd, 1H); 6,87 (s, 1H); 7,13 (t, 2H); 7,68 (dd, 2H); 8,08 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 422 (M^+ , 50); 405 (28); 404 (30); 338 (28); 85 (100).

Príklad 18

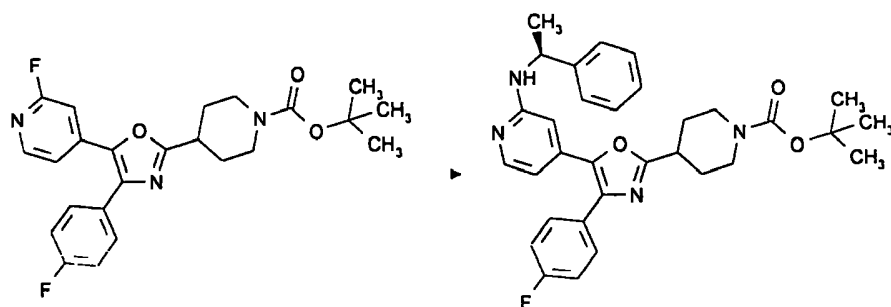
4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-(1-(S)-fenyletyl)-amino-4-pyridyl)oxazol

a) 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-terc-butyloxykarbonyl)piperidin-1-yl)-5-(2-fluór-4-pyridyl)oxazol



Zmes 2,1 g (4,76 mmol) 4-fluór-2-bróm-(2-fluórpyridin-4-yl)-acetofenónu a 6 g (26,3 mmol) amidu 1-terc-butyloxykarbonylpiperidín-4-karboxylovej kyseliny sa zahrieva 20 minút ako tavenina na teplotu 162°C. Reakčná zmes sa rozpustí v 10 ml metanolu a pridá sa 130 ml TBME. Zrazenina sa oddelí filtráciou, filtrát sa odparí do sucha a pridá sa k nemu zmes EtOH/HCl konc. (2 ml/2 ml). Po 10 minútach sa zmes naleje do vody a trikrát extrahuje TBME. pH vodnej fázy sa upraví na ~10 pridaním nasýteného roztoku uhličitanu sodného a zmes sa extrahuje trikrát etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia sa do sucha, pričom sa získa 177 mg (0,52 mmol; 8%) piperidín NH-analógu zlučieniny uvedenej v názve, ktorý sa nechá reagovať so 150 mg (0,68 mmol) (BOC)₂O 1 hodinu v 2 ml tetrahydrofuránu pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa odparí a získa sa 270 mg zlučieniny uvedenej v názve vo forme bezfarebnej peny, ktorá sa použije v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

b) 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-terc-butyloxykarbonyl)piperidin-1-yl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyridyl)oxazol

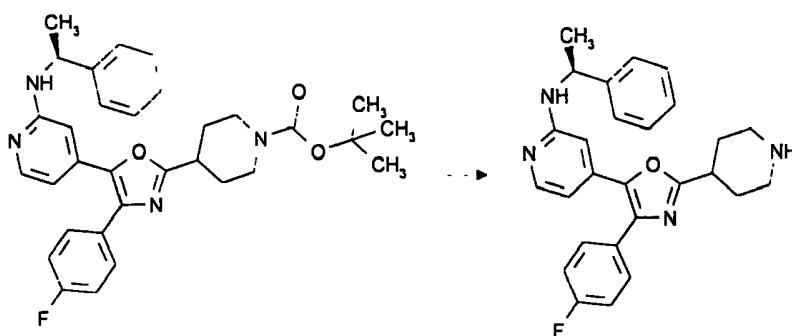


Zmes 270 mg 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-*N*-terc-butyloxykarbonyl)-piperidin-1-yl)-5-(2-fluór-4-pyridyl)oxazol a 3 ml 1-(*S*)-fenyletylamínu sa 2,5 hodiny zahrieva na teplotu 185°C. Potom sa zmes odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME/hexán 1/1 až 100/0 a získa sa 145 mg (52%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebnej peny.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6), zmes rotamérov: 1,40-1,45 (s, 12H); 1,56-1,71 (m, 2H); 2,00-2,08 (šd, 2H); 2,90-3,05 (šs, 2H); 3,08-3,19 (m, 1H); 3,90-4,02 (šd, 2H); 4,90-5,00 (šs, 1H); 6,49 (d, 1H); 6,66 (s, 1H); 7,13-7,32 (m, 8H); 7,60 (dd, 2H); 7,91 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 542 (M^+ , 100); 485 (30); 441 (30); 386 (60); 120 (60); 105 (60); 57 (75).

c) 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-(1-(*S*)-fenyletyl)amino-4-pyridyl)oxazol



V 4 ml zmesi 1:1 EtOH/HCl konc. sa rozpustí 140 mg (0,258 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-*N*-terc-butyloxykarbonyl)-piperidin-1-yl)-5-(2-[1-(*S*)-fenyletyl]amino-4-pyridyl)oxazolu a po 5 minútach pri teplote miestnosti sa pridá voda a reakčná zmes sa extrahuje dvakrát TBME. Spojené organické fázy sa zmiešajú s nasýteným roztokom uhličitanu sodného a zmes sa extrahuje tri-

krát etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným a odparia, pričom sa získa 90 mg (80%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebnej peny.

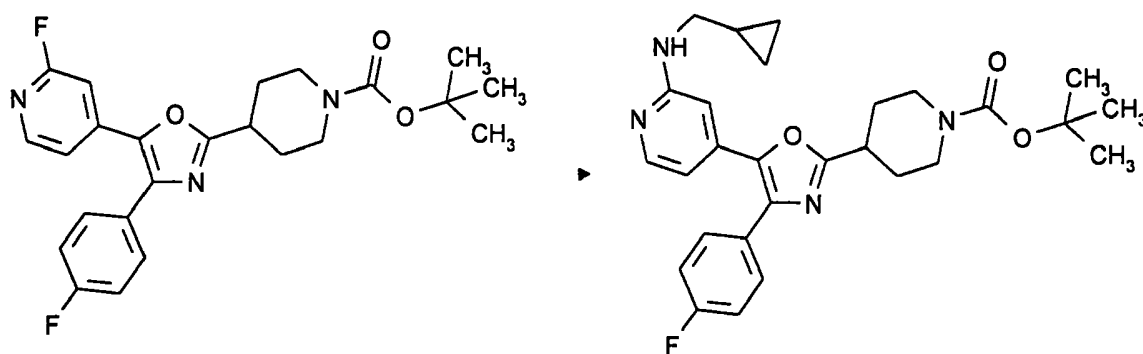
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6), zmes rotamérov: 1,42 (d, 3H); 1,58-1,70 (m, 2H); 1,92-2,03 (m, 2H); 2,08-2,30 (šs, 1H, NH); 2,55-2,65 (dd, 2H); 2,92-3,03 (m, 3H); 4,90-5,00 (m, 1H); 6,48 (d, 1H); 6,66 (s, 1H); 7,15-7,33 (m, 8H); 7,58 (dd, 2H); 7,90 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 442 (M^+ , 70); 386 (100); 105 (55).

Príklad 19

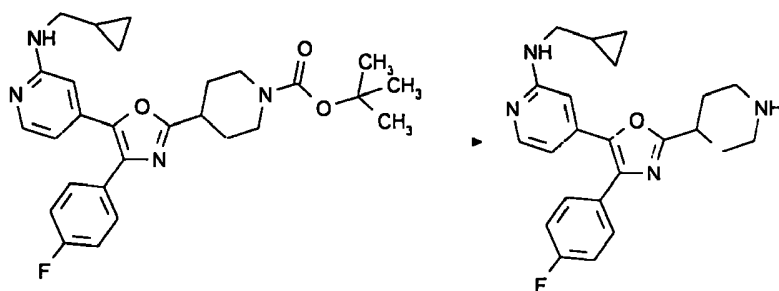
4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-cyklopropylmetyl-amino-4-pyridyl)oxazol

a) 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-*N*-terc-butyloxykarbonyl)piperidin-1-yl)-5-(2-cyklopropylmetyl)amino-4-pyridyl)oxazol



Zmes 200 mg (0,45 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-*N*-terc-butyl-oxykarbonyl)piperidin-1-yl)-5-(2-fluór-4-pyridyl)oxazolu a 2 ml (aminometyl)cyklopropánu sa 3,5 hodiny zahrieva do varu, potom sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME/hexán 4/6 a získa sa 190 mg (85%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebnej peny.

b) 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-cyklopropylmetyl-amino-4-pyridyl)oxazol



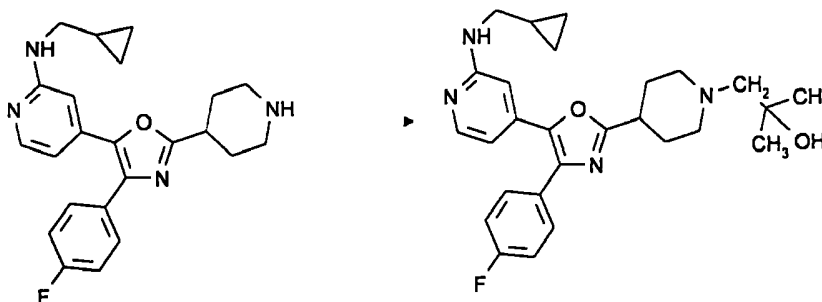
Uskutoční sa analogická reakcia so zmesou EtOH/HCl konc. ako u zlúčeniny 14.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): 0,19 (dd, 2H); 0,45 (dd, 2H); 0,95-1,06 (m, 1H); 1,58-1,71 (dkv, 2H); 1,92-2,01 (dd, 2H); 2,08-2,28 (šs, 1H, NH); 2,61 (dt, 2H); 2,93-3,03 (m, 3H); 3,10 (t, 2H); 6,50 (d, 1H); 6,67 (s, 1H); 6,82 (t, 1H, NH); 7,30 (t, 2H); 7,65 (dd, 2H); 7,97 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) ESI: 393,2 (MH^+ , 60).

Príklad 20

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-yl)-5-(2-cyklopropylmetylamino-4-pyridyl)oxazol



V etanole sa rozpustí 76 mg (0,19 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-[cyklopropylmetyl]amino-4-pyridyl)-oxazolu a 0,1 ml (1,4 mmol) izobutylénoxidu a zmes sa zahrieva v utesnenej nádobe 2 hodiny na teplotu 80°C. Zmes sa odparí do sucha a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli, pričom sa získa 51 mg (57%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): 0,18 (dd, 2H); 0,44 (dkv, 2H); 0,93-1,05 (m, 1H); 1,11 (s, 6H); 1,84 (dq, 2H); 1,99 (šd, 2H); 2,21 (s, 2H);

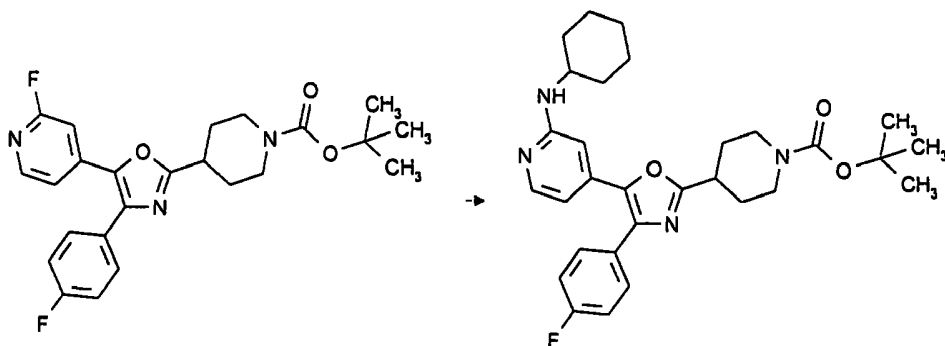
2,28 (št,1H); 2,82-2,91 (m,1H); 2,97 (šd,2H); 3,10 (t,2H); 4,07 (s,1H,OH); 6,49 (d,1H); 6,66 (s,1H); 6,82 (t,1H,NH); 7,31 (t,2H); 7,63 (dd,2H); 7,97 (d,1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) ESI: 465,3 (MH⁺).

Príklad 21

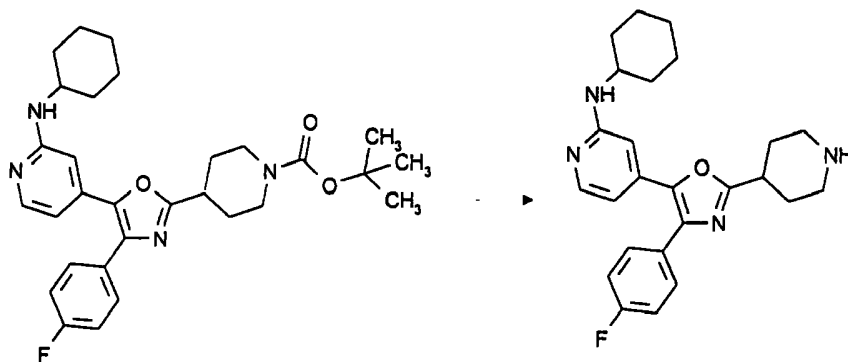
4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-cyklohexylamino-4-pyridyl)oxazol

a) 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-*N*-terc-butyloxykarbonyl)piperidin-1-yl)-5-(2-cyklohexyl)amino-4-pyridyl)oxazol



V 2 ml cyklohexylamínu sa 4 hodiny zahrieva do varu 100 mg (0,226 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-*N*-terc-butyloxykarbonyl)piperidin-1-yl)-5-(2-fluór-4-pyridyl)oxazolu. Zmes sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME/hexán 4/6 a získa sa 74 mg (63%) zlúčeniny uvedenej v názve.

b) 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-cyklohexylamino-4-pyridyl)oxazol



So 70 mg (0,13 mmol) 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-*N*-terc-butyloxy-

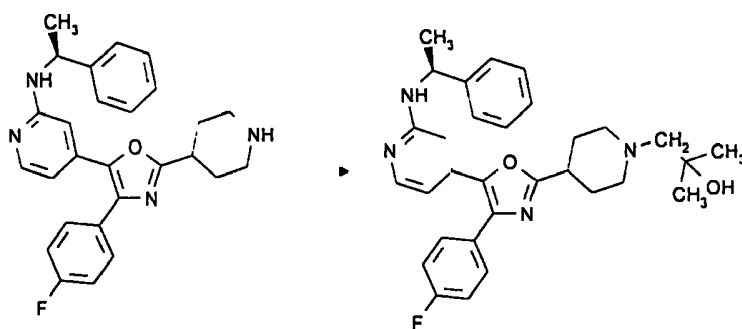
karbonyl)piperidin-1-yl)-5-(2-cyklohexyl)amino-4-pyridyl)oxazolu sa uskutoční rovnaká reakcia ako u zlúčeniny 14 a získa sa 41 mg (74%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme svetlo žltých kryštálov.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): 1,11-1,33 (m, 5H); 1,53-1,75 (m, 5H); 1,97 (šd, 2H); 1,96 (šd, 2H); 2,05-2,21 (šs, 1H, NH); 2,61 (dt, 2H); 2,92-3,03 (m, 3H); 3,53-3,65 (m, 1H); 6,47 (d, 1H); 6,58 (d, 1H, NH); 6,61 (s, 1H); 7,30 (t, 2H); 7,63 (dd, 2H); 7,95 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) ESI: 421,3 (MH^+ , 70).

Príklad 22

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-*N*-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-yl)-5-(2-(1-(*S*)-fenyletyl)amino-4-pyridyl)oxazol



So 45 mg (0,11 mol) 4-(4-fluórfenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-(1-(*S*)-fenyletyl)amino-4-pyridyl)oxazolu a izobutylén-oxidom sa uskutoční rovnaká reakcia ako u zlúčeniny 14 a získa sa 34 mg (66%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebnej perly.

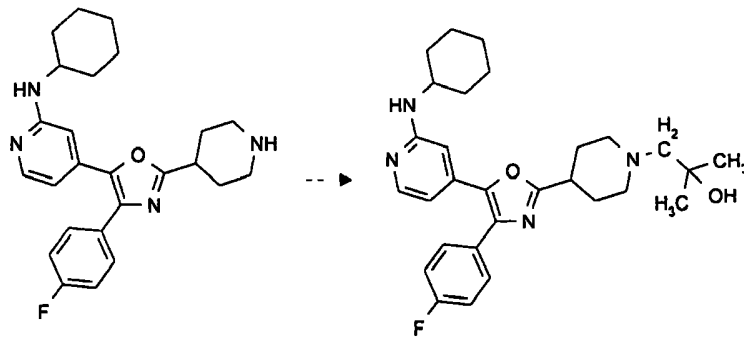
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): 1,11 (s, 6H); 1,42 (d, 3H); 1,83 (škv, 2H); 1,98 (šd, 2H); 2,22 (s, 2H); 2,28 (št, 2H); 2,81-2,91 (m, 1H); 2,99 (šd, 2H); 4,07 (s, 1H, OH); 4,90-5,02 (m, 1H); 6,48 (d, 1H); 6,67 (s, 1H); 7,15-7,24 (m, 2H); 7,25-7,33 (m, 6H); 7,60 (dd, 2H); 7,92 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) EI: 499 (M-CH_3 , 5); 455 (100).

Príklad 23

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-*N*-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-

-yl)-5-(2-cyklohexylamino-4-pyridyl)oxazol



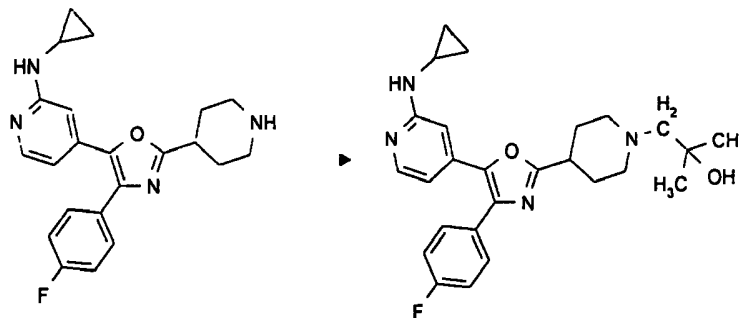
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr opísaným postupom a získajú sa bezfarebné kryštály v 95% výťažku.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): 1,21 (s, 6H); 1,12-1,42 (m, 6H); 1,62-1,71 (m, 1H); 1,71-1,81 (m, 2H); 1,95-2,16 (m, 5H); 2,39 (s, 2H); 2,52 (t, 2H); 2,85-2,95 (m, 1H); 3,05 (šd, 2H); 3,18 (s, 1H, OH); 3,31-3,42 (m, 1H); 4,50 (d, 1H, NH); 6,45 (s, 1H); 6,70 (d, 1H); 7,12 (t, 2H); 7,63 (dd, 2H); 8,05 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) ESI: 493,4 (MH^+ , 20); 247,3 (100).

Príklad 24

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-yl)-5-(2-cyklopropylamino-4-pyridyl)oxazol



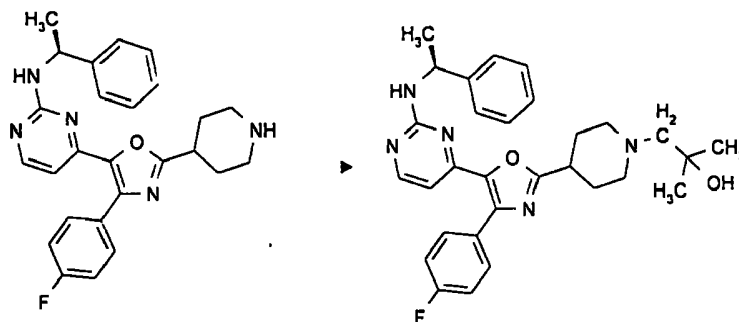
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr opísaným postupom a získajú sa bezfarebné kryštály v 95% výťažku.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): 0,52 (škv, 2H); 0,68 (škv, 2H); 1,21 (s, 6H); 2,00-2,20 (m, 4H); 2,40 (s, 3H); 2,53 (št, 2H); 2,88-2,98 (m, 1H); 3,04 (šd, 2H); 3,20 (s, 1H, OH); 5,03 (s, 1H, NH); 6,83 (d, 1H); 6,88 (s, 1H); 7,13 (t, 2H); 7,67 (dd, 2H); 8,08 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) ESI: 451,2 (MH⁺, 25); 226,1 (100); 217,2 (50).

Príklad 25

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-yl)-5-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)oxazol



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr opísaným postupom zo 4-(4-fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)oxazolu (príklad 7) a získa sa vo forme bezfarebných kryštálov v 85% výťažku.

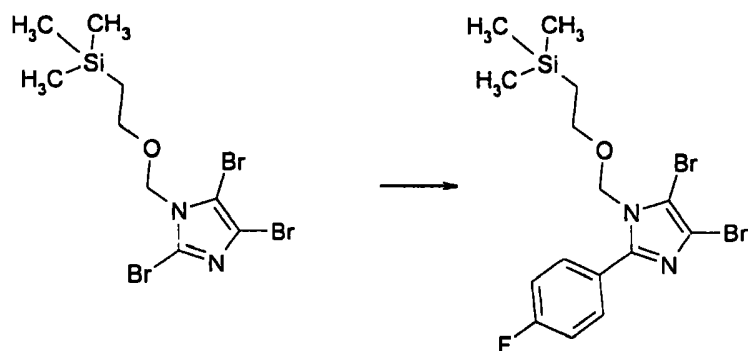
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): 1,18 (s, 6H); 1,52 (d, 3H); 1,98-2,17 (m, 4H); 2,38 (s, 2H); 2,52 (št, 2H); 2,87-2,97 (m, 1H); 3,05 (d, 2H); 3,16 (šs, 1H, OH); 5,08 (šs, 1H); 5,40 (d, 1H, NH); 6,85 (d, 1H); 7,07 (t, 2H); 7,23-7,36 (m, 5H); 7,95 (dd, 2H); 8,32 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (e/z) ESI: 516,3 (MH⁺, 75); 258,7 (100).

Príklad 26

3-Bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)imidazol

a) 4,5-Dibróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-trimetylsilanyletoxymetyl)imidazol

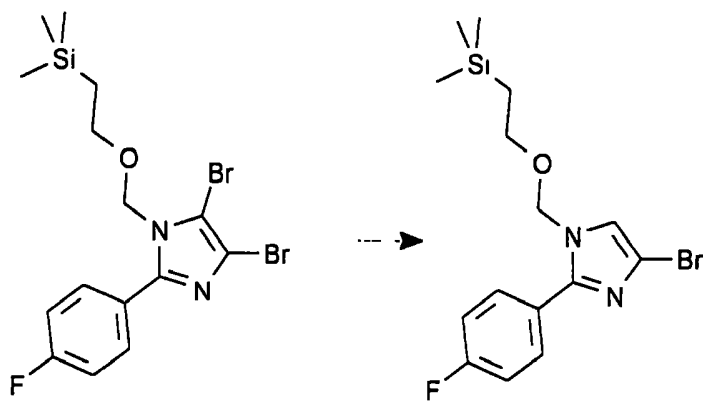


Zmes 12,2 g (28,2 mmol) 2,4,5-tribróm-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)imidazolu (Tetrahedron Lett. (1998), 39(29), 5171-5174), 4,34 g (31,02 mmol) 4-fluórfenylborónovej kyseliny a 1,6 g (1,4 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ v 122 ml 1,2-dimetoxyetánu a 36,5 ml nasýteného roztoku uhličitanu sodného sa zahrieva 24 hodín do varu. K reakčnej zmesi sa pridá voda a vodná fáza sa trikrát extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú 2N roztokom uhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou cyklohexán-EtOAc 99,7:0,3 až 90:10 a získa sa 9,9 g (78%) požadovaného produktu vo forme bielej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): 0,00 (s, 9H); 0,85 (t, 2H); 3,52 (t, 2H); 5,33 (s, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,78 (dd, 2H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 450 (MH^+ ; 20).

b) 4-Bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-trimetylsilanyletoxy-metyl)imidazol

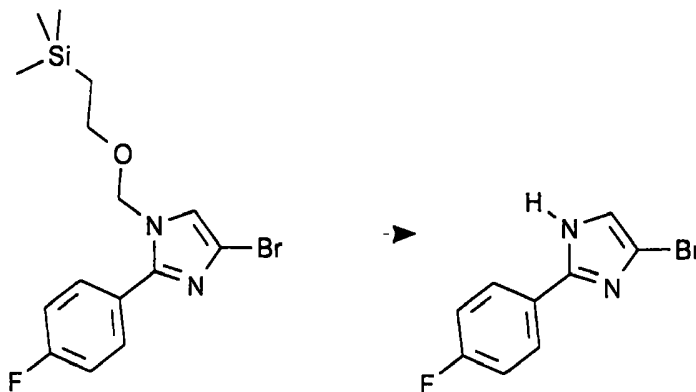


Roztok 10,8 g (25 mmol) 4,5-dibróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-trimetylsilanyloxyetyl)imidazolu v 108 ml tetrahydrofuránu sa ochladí v atmosfére argónu na teplotu -78°C . Potom sa za miešania v priebehu 15 minút pridá 15,6 ml 1,6 M roztoku *n*-BuLi. Po 30 minútach pri teplote -78°C sa prikvapká 7,8 ml (0,1 mol) izopropanolu a zmes sa vytemperuje na teplotu miestnosti. K reakčnej zmesi sa pridá voda a vodná fáza sa extrahuje trikrát etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa 9,1 g (95%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebného oleja.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): 0,00 (s, 9H); 0,86 (t, 2H); 3,58 (t, 2H); 5,33 (s, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,68 (s, 1H); 7,82 (dd, 2H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 372 (M^+).

c) 4-Bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-*H*-imidazol

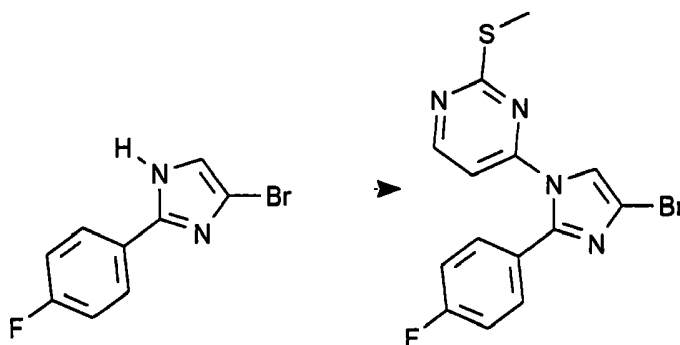


Roztok 3,4 g (9 mmol) 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-trimetylsilanyloxyetyl)imidazolu v 34 ml etanolu sa 1 hodinu zahrieva na teplotu 55°C s 34 ml 37% kyseliny chlorovodíkovej. K reakčnej zmesi sa pridá voda a vodná fáza sa trikrát extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú 2N roztokom uhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa 2,1 g (92%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebných kryštálov.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): 7,32 (dd, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,93 (dd, 2H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 242 (M^+ ; 90); 240 (90); 161 (75); 134 (100); 107 (60).

d) 4-Bróm-2-(4-fluórfenyl-1-(4-(2-metyltio)pyrimidyl)imidazol

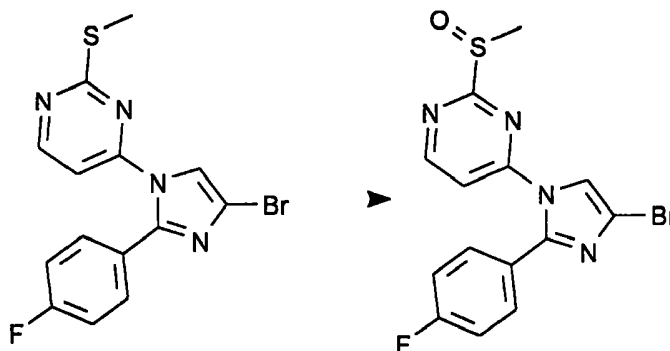


Roztok 1,2 g (4,9 mmol) 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-H-imidazolu v 20 ml dimetylformamidu sa v atmosfére argónu ochladí na teplotu 0°C . Potom sa po kvapkách za miešania pridá 10,5 ml 0,5 M roztoku $\text{KN}(\text{TMS})_2$ v toluéne (5,22 mmol). Zmes sa mieša 15 minút pri 0°C a potom sa po kvapkách pridá roztok 837 mg (5,22 mmol) 4-chlór-2-metyltiopirimidínu v 1 ml dimetylformamidu a reakčná zmes sa pomaly vytemperuje na teplotu miestnosti. Potom sa 12 hodín zahrieva na teplotu 80°C . Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku chloridu sodného a extrahuje sa trikrát TBME. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným, filtrujú, odparia sa do sucha a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME-hexán 2:8 až 3:7 a získa sa 1,35 g (74%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltých kryštálov.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): 2,15 (s, 3H); 7,18 (d, 1H); 7,27 (dd, 2H); 7,48 (dd, 2H); 8,10 (s, 1H); 8,72 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) CI: 365 (100); 363 (M^- ; 100).

e) 4-Bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(4-(2-metylsulfinyl)pyrimidyl)imidazol

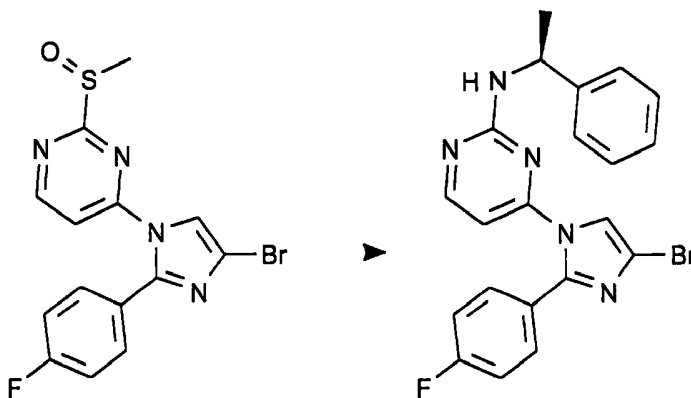


Roztok 1,35 g (3,7 mmol) 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(4-(2-metyltio)pyrimidyl)imidazolu v 20 ml dichlórmetánu sa ochladí na teplotu 0°C. Potom sa po kvapkách pridá roztok 1,18 g (4,8 mmol) mCPBA (70% roztok vo vode) v 10 ml dichlórmetánu a miešanie pokračuje pri 0°C ešte 5 minút. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku uhličitanu sodného a trikrát sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným, filtrujú sa a odparia do sucha, pričom sa získa 1,3 g (92%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme svetlo hnedej peny, ktorá sa použije v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): 2,70 (s, 3H); 7,28 (dd, 2H); 7,53 (dd, 2H); 7,58 (d, 1H); 8,19 (s, 1H); 9,10 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 382 (100; M^+); 380 (100).

f) 4-Bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)imidazol



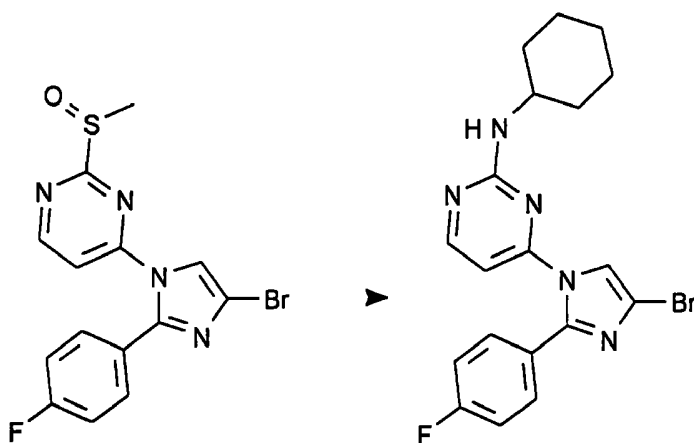
Roztok 1,3 g (3,4 mmol) 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(4-(2-metylsulfinyl)pyrimidyl)imidazolu v 6 ml S-(-)-1-fenyletylamínu sa 15 minút zahrieva na teplotu 120°C. Po odparení aminu sa zvyšok chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME/hexán 4:6 a získa sa 0,94 g (62%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme svetlo hnedej peny.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆), tautomérna zmes so širokými signálmi: 1,28 (šs, 1,8H); 1,42 (šs, 1,2H); 4,42 (šs, 0,7H); 5,13 (šs, 0,3H); 6,38 (šs, 0,3H); 6,5 (šs, 0,7H); 7,15-7,32 (m, 7H); 7,45 (št, 2H); 7,80 (šs, 1H); 8,10 (šd, 1H); 8,47 (šs, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 382 (100; M⁺); 380 (100).

Príklad 27

4-Bróm-2-(4-fluórmetylfenyl)-1-(2-cyklohexylamino-4-pyrimidyl)-imidazol

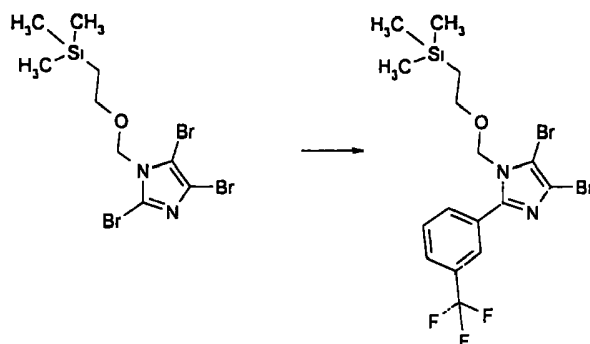


Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr opísaným postupom vo forme bezfarebných kryštálov v 76% výťažku.

Príklad 28

Spôsobom zodpovedajúcim postupu opísanému skôr sa podobne ako v príklade 26 a) až f) pripraví 2-(3-trifluórmetylfenyl)derivát a zodpovedajúce medziprodukty.

a) 4,5-Dibróm-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1-(2-trimetylsilyletoxy-metyl)imidazol

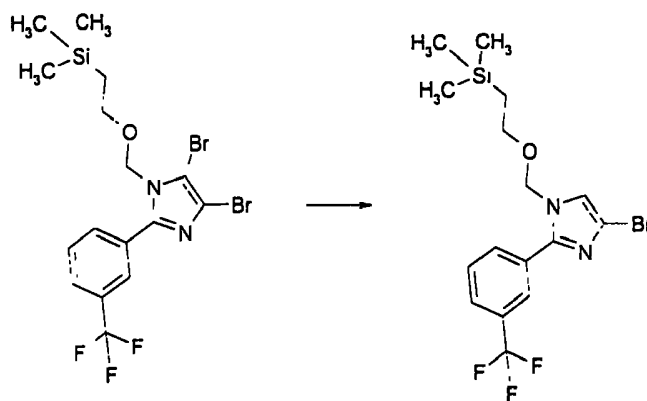


Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr uvedeným postupom s použitím 3-trifluórmetylfenylborónovej kyseliny a získa sa vo forme viskózneho oleja v 64% výťažku (po čistení na silikagéli).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): 0,00 (s, 9H); 0,98 (t, 2H); 3,70 (t, 2H); 5,25 (s, 2H); 7,57 (t, 1H); 7,69 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,12 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 500 (M^+ ; 20); 457 (70); 442 (50); 376 (25); 350 (20); 103 (35).

b) 4-Bróm-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1-(2-trimetylsilyloxyetyl)imidazol



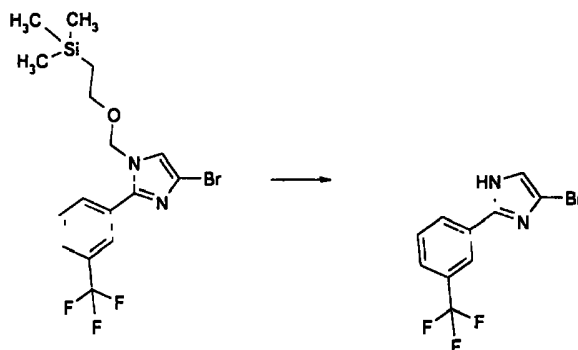
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr uvedeným postupom a získa sa vo forme viskózneho oleja v kvantitatívnom výťažku. Potom sa použije v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): 0,00 (s, 9H); 0,96 (t, 2H); 3,61 (t, 2H); 5,22 (s, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,57 (dd, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,10 (s, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) CI: 424 (20); 423 (90); 422 (40); 421 (MH^+ ; 90); 403 (100); 401 (95); 393 (80); 391 (60); 378,9 (80);

376,9 (80); 364,9 (100); 362,9 (100).

c) 4-Bróm-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1-*H*-imidazol

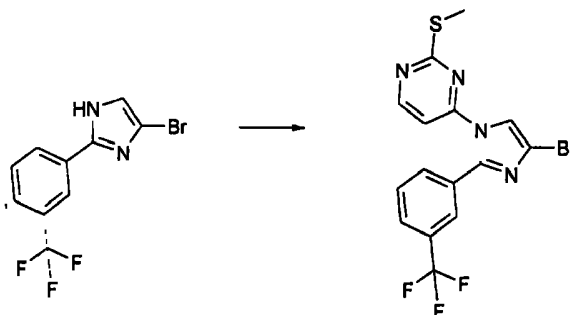


Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr opísaným postupom a získa sa vo forme svetlo žltých kryštálov v 94% výťažku.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): 7,17 (s,1H); 7,58 (dd,1H); 7,65 (d,1H); 8,02 (d,1H); 8,10 (s,1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 292 ($\text{M}+1$; 100); 291 (M^+ ; 100).

d) 4-Bróm-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1-(4-(2-metyltio)pyrimidyl)imidazol

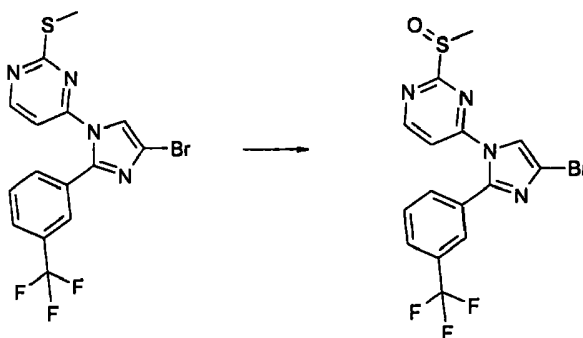


Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr uvedeným postupom a získa sa vo forme svetlo žltých kryštálov v 61,3% výťažku.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): 2,40 (s,3H); 6,58 (d,1H); 7,55 (dd,1H); 7,61 (d,1H); 7,67 (s,1H); 7,73 (d,1H); 7,85 (s,1H); 8,49 (d,1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 416 (M^+ ; 100); 414 (100); 335 (60); 164 (45).

e) 4-Bróm-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1-(4-(2-metylsulfinyl)pyrimidyl)imidazol

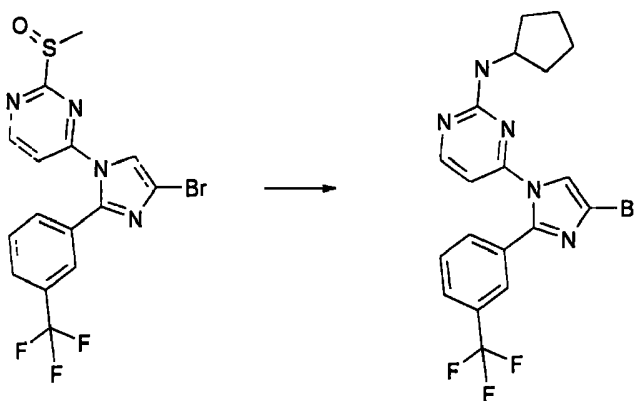


Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr uvedeným postupom a získa sa vo forme svetlo žltých kryštálov v 90% výťažku.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): 2,92 (s,3H); 6,97 (d,1H); 7,58-7,68 (m, 2H); 7,78 (d,1H); 7,83 (šs,2H); 8,84 (d,1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) CI: 433 (98); 431 (M⁺; 100); 413 (80); 411 (75).

f) 4-Bróm-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1-(2-cyklopentylamino-4-pyrimidyl)imidazol



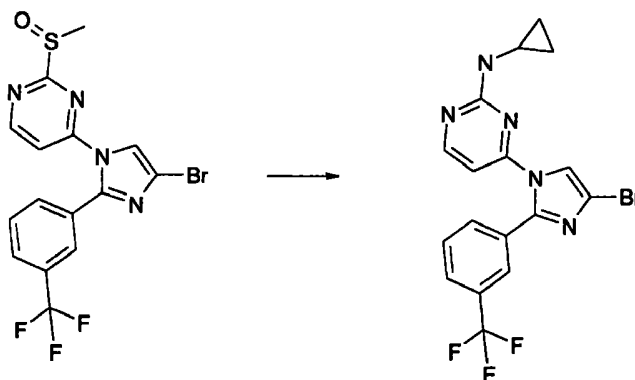
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr uvedeným postupom a získa sa vo forme svetlo žltých kryštálov v 78% výťažku.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): 1,30-2,22 (m,8H); 3,75-4,00 (šs,1H); 5,10-5,45 (šs,NH,1H); 6,17 (šs,1H); 7,51 (dd,1H); 7,55 (s,1H); 7,65 (d,1H); 7,69 (d,1H); 7,86 (s,1H); 8,23 (d,1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 452 (M⁺; 100); 450 (100); 384 (70); 382 (70); 372 (30); 304 (35); 94 (85).

Príklad 29

4-Bróm-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1-(2-cyklopropylamino-4-pyrimidyl)imidazol



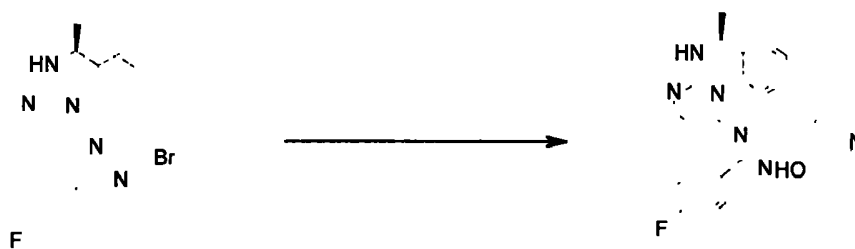
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr uvedeným postupom a získa sa vo forme svetlo žltých kryštálov v 73% výťažku.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): 0,50 (šs, 2H); 0,78 (šs, 2H); 2,52-2,77 (šs, 1H); 5,50 (šs, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,52 (dd, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,30 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) CI: 426 (98); 424 (M^+ ; 100); 406 (23); 404 (25).

Príklad 30

2-(4-Fluórfenyl)-4-(1-metyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)imidazol



Roztok 100 mg (0,228 mmol) 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)imidazolu v 1,4 ml tetrahydrofuránu sa v atmosfére argónu ochladí na teplotu -78°C . Potom sa pridá 0,29 ml 1,6 M roztoku BuLi (0,456 mmol) v hexáne a miešanie pokračuje 10 minút. Potom sa pri teplote -78°C pridá 0,027 ml (0,228 mmol) N-metyl-4-piperidónu a po 2 minútach sa reakčná zmes naleje do nasýteného roztoku chloridu sodného

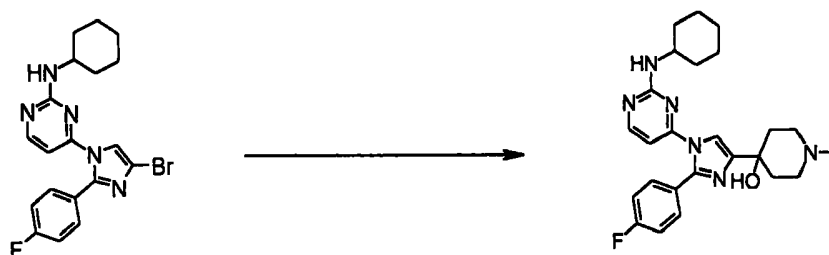
a trikrát sa extrahuje TBME. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným, filtrujú sa a odparia do sucha. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME-MeOH-NH₃ konc. 90/10/1 až 80/20/1 a získa sa 20 mg (19%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebných kryštálov (20 mg; 19%).

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, 120 C): 1,42 (d,3H); 2,00 (šd,2H); 2,23-2,35 (m,2H); 2,70 (s,3H,NMe); 3,12 (šs,4H); 4,78-4,91 (m,2H); 6,32 (d,2H); 7,11-7,50 (m,9H); 8,27 (d,1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 472 (M⁺); 454 (100); 402 (40); 359 (20); 105 (60); 71 (95).

Príklad 31

2-(4-Fluórfenyl)-4-(1-metyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(2-cyklohexylamino-4-pyrimidinyloxy)imidazol



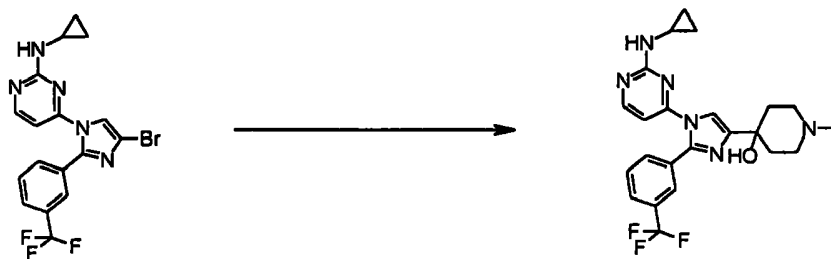
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr uvedeným postupom a získa sa vo forme svetlo žltých kryštálov v 46% výťažku.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, 120°C): 1,15-1,28 (m,6H); 1,48 (m,1H); 1,65-1,82 (m,6H); 2,08-2,18 (m,3H); 2,22 (s,3H); 2,30-2,40 (m,1H); 2,42-2,50 (m,1H); 3,42 (m,1H); 4,03 (šs,1H,OH); 6,37 (d,1H); 6,58 (šd,1H,NH); 7,15 (d,1H); 7,18 (d,1H); 7,43-7,49 (m,3H); 8,26 (d,1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 449 (M-1, 100).

Príklad 32

2-(3-Trifluórmetylfenyl)-4-(1-metyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(2-cyklopropylamino-4-pyrimidinyloxy)imidazol



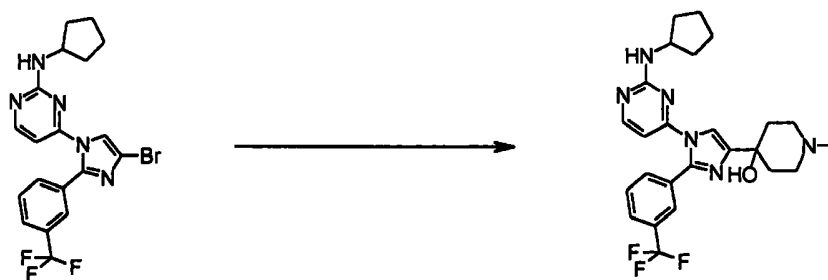
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr uvedeným postupom, ale ako rozpúšťadlo sa použije zmes 4:1 THF/izopentán a *n*-BuLi sa pridá pri teplote -100°C . Produkt sa získa vo forme bezfarebných kryštálov v 43% výťažku.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): 0,50 (šs, 2H); 0,78 (šs, 2H); 1,78 (šs, 1H); 2,05 (šd, 2H); 2,12-2,23 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 2,57 (št, 2H); 2,69-2,82 (m, 3H); 5,50 (šs, 1H, NH); 6,22 (d, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,67 (t, 2H); 7,83 (s, 1H); 8,28 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) Cm/ES $^-$: 457 (M-1; 100); (m/z) Cm/ES $^+$: 459 (MH $^+$; 100).

Príklad 33

2-(3-Trifluórmetylfenyl)-4-(1-metyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(2-cyklopentylamino-4-pyrimidyl)imidazol



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr uvedeným postupom, ale ako rozpúšťadlo sa použije zmes THF/izopentán a *n*-BuLi sa pridá pri teplote asi -100°C . Produkt sa získa vo forme bezfarebného viskózneho oleja v 42% výťažku. Kryštalizácia z acetónu vo forme kyseliny fumarovej poskytne bezfarebné kryštály s teplotou topenia $189-193^{\circ}\text{C}$.

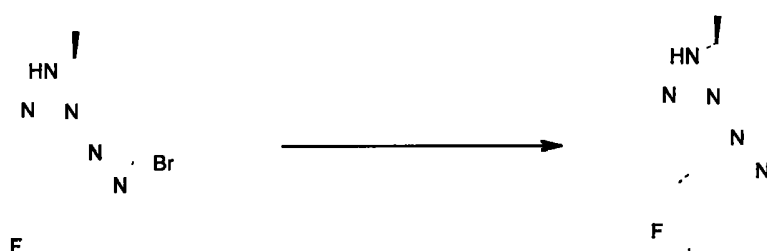
$^1\text{H-NMR}$ (fumarát; 400 MHz; DMSO-d_6 , 120°C): 1,32-1,50 (m, 3H);

1,60-1,77 (m, 3H); 1,85 (šd, 2H); 2,18 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,53-2,67 (m, 4H); 3,78 (m, 1H); 6,48 (d, 1H); 6,63 (s, 2H, CH fumarát); 6,78 (m, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,61 (št, 1H); 7,71 (št, 2H); 8,31 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) Cm/ES+: 487 (MH⁺, 40); 469 (100), 426 (15).

Príklad 34

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-vinylimidazol



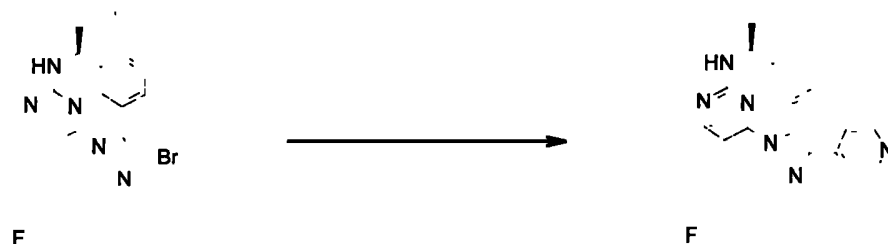
Roztok 109 mg (0,25 mmol) 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)imidazolu, 95 mg (0,3 mmol) vinyltributylstanánu a 17 mg (0,025 mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ v 5 ml xylénu sa 3 hodiny zahrieva do varu. Po filtrácii a odparení sa reakčná zmes čistí preparatívnou HPLC na LiChrospher RP-18 (Gilson HPLC-system; vnútorný priemer kolóny 125 mm x 25 mm) za elúcie gradientom MeCN/voda 40:60 až 100:0 a prietoku 10 ml/min.. Získa sa 35 mg (36%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej peny.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, 120°C): 1,41 (d, 3H); 4,88 (m, 1H); 5,19 (dd, 1H); 5,83 (dd, 1H); 6,32 (d, 1H); 6,65 (dd, 1H); 7,13-7,21 (m, 3H); 7,25-7,32 (m, 4H); 7,39 (šd, 1H); 7,47-7,51 (m, 2H); 7,58 (s, 1H); 8,27 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 386,2 (MH⁺).

Príklad 35

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(4-pyridyl)imidazol



Roztok 1,0 g (2,28 mmol) 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)imidazolu, 660 mg (2,74 mmol) 4-trimetylstanlypyridínu a 160 mg (0,228 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ v 23 ml xylénu sa 4 hodiny zahrieva do varu. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku uhličitanu sodného a trikrát sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným, filtrujú, odparia sa do sucha a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME/MeOH/ NH_3 konc. 99/9/0,1 a získa sa 780 mg (68%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltej peny.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6), zmes rotamérov, široké signály: 1,30 (šs, 2,1H); 1,45 (šs, 0,9H); 4,45 (šs, 0,7H); 5,18 (šs, 0,3H); 6,48 (0,3H); 6,56 (šs, 0,7H); 7,20 (šd, 2H); 7,26-7,32 (m, 5H); 7,53 (šs, 2H); 7,32 (šs, 2H); 8,15 (d, 1H); 8,40 (šs, 2H); 8,60 (d, 2H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 436 (M^+ , 100); 421 (95).

Zlúčeniny z príkladov 36 až 39 a medziprodukt a) príkladu 40 sa pripravujú podobne reakciou 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)imidazolu s heteroarylstanánom, ako je opísané skôr.

Príklad 36

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-pyridyl)imidazol

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6 , zmes rotamérov, teplota miestnosti): 1,25-1,36 (šd, 3H); 4,45 (šs, 1H); 6,62 (šs, 1H); 7,15-7,32 (m, 8H); 7,55 (šs, 2H); 7,86 (dt, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,20 (šs, 1H); 8,35 (šs, 1H); 8,58 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 436 (M^+ , 100); 421 (60); 240 (20);

225 (40); 211 (30); 105 (30).

Príklad 37

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(3-pyridyl)imidazol

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, 120°C): 1,48 (d, 3H); 4,88 (m, 1H); 6,42 (d, 1H); 7,19 (t, 3H); 7,23-7,33 (m, 4H); 7,41 (m, 2H); 7,50-7,53 (m, 2H); 8,08 (s, 1H); 8,16 (dd, 1H); 8,31 (d, 1H); 8,48 (dd, 1H); 9,06 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 436 (M⁺, 90); 421 (60).

Príklad 38

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-tienyl)imidazol

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, 120°C): 1,45 (d, 3H); 4,89 (m, 1H); 6,38 (d, 1H); 7,10 (dd, 1H); 7,20 (m, 3H); 7,28-7,36 (m, 3H); 7,38-7,48 (m, 3H); 7,50-7,55 (m, 2H); 7,82 (s, 1H); 8,30 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 442 (MH⁺, 100).

Príklad 39

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-furyl)imidazol

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, 120°C): 1,42 (d, 3H); 4,90 (m, 1H); 6,40 (d, 1H); 6,52 (s, dd, 1H); 6,68 (d, 1H); 7,20 (t, 3H); 7,25-7,35 (m, 4H); 7,52 (m, 2H); 7,61 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,30 (d, 1H).

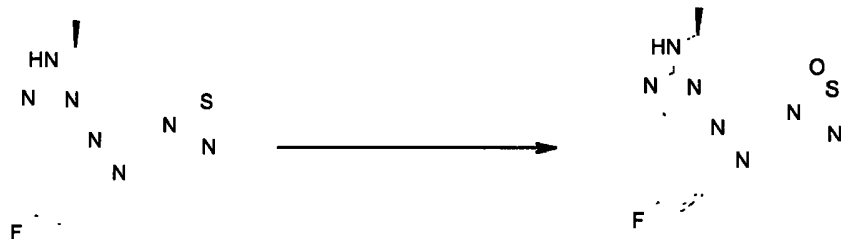
Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 426 (MH⁺, 100).

Príklad 40

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-amino)pyrimidylimidazol

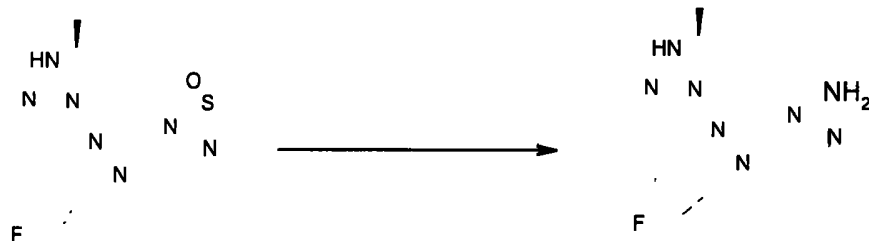
a) 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-metyltio)pyrimidylimidazol

b) 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-metylsulfinyl)pyrimidylimidazol



K roztoku 483 mg (1 mmol) 2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-metyltio)pyrimidylimidazolu v 24 ml dichlórmetánu sa pri 0°C pridá roztok 286 mg (1,4 mmol, 70% zmes vo vode) v 2,9 ml dichlórmetánu. Zmes sa 30 minút mieša pri 0°C a potom sa naleje do 2N roztoku uhličitanu sodného a trikrát sa extrahuje metylénchloridom. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa 530 mg sulfoxidu, ktorý sa použije v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

c) 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-amino)pyrimidylimidazol

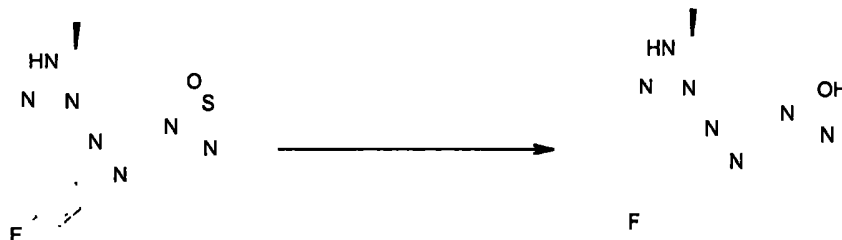


Do oceľového reaktora sa predloží 50 mg (0,1 mmol) 2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-metylsulfinyl)pyrimidylimidazolu, rozpustí sa v 10 ml tetrahydrofuránu, zmes sa ochladí na teplotu -78°C a nasýti sa amoniakom. Reakčná zmes sa 3 hodiny zahrieva na teplotu 80°C. Potom sa odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí HPLC (LiChrospher RP-18; Gilson HPLC-system; kolóna: 125 mm x 25 mm) za elúcie gradientom MeCN/voda 40:60 až 100:0 s prietokom 10 ml/min.. Získa sa 13 mg (31%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebných kryštálov.

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 453 (30); 452 (M⁺, 100); 437 (70).

Príklad 41

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(*S*)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-hydroxy)pyrimidylimidazol



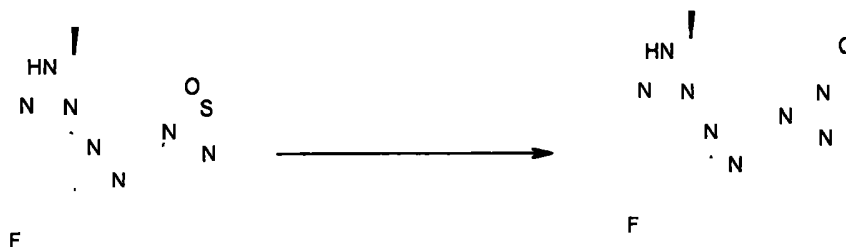
K roztoku 50 mg sulfoxidu (0,1 mmol) v 5 ml zmesi dioxán/voda (5/1) sa pri teplote miestnosti pridá 0,1 ml 3N roztoku KOH. Po 1 hodine sa reakčná zmes okyslí 2N kyselinou chlorovodíkovou a dvakrát sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným, filtrujú, odparia do sucha a zvyšok sa chromatograficky čistí preparatívnou HPLC (LiChrospher RP-18, Gilson HPLC-system; vnútorné rozmery kolóny: 125 mm x 25 mm) za elúcie gradientom MeCN/voda 40:60 až 100:0 s prietokom 10 ml/min.. Získa sa 20 mg (44%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebných kryštálov.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6 , 120 C): 1,44 (s, 3H); 4,85-4,92 (m, 1H); 6,48 (d, 1H); 6,97 (d, 1H); 7,17-7,23 (m, 3H); 7,28-7,35 (m, 4H); 7,48-7,58 (m, 3H); 7,96 (šd, 1H, NH); 8,33 (d, 2H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 453 (M^+ , 100); 438 (75).

Príklad 42

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(*S*)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-*N*-morfolinyl)pyrimidylimidazol



Zmes 50 mg (0,1 mmol) 2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(*S*)-fenyl-

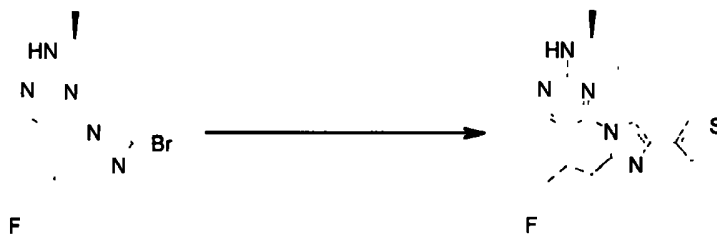
etyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-metylsulfinyl)pyrimidylimidazolu a 0,5 ml morfolínu sa 30 minút zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa odparí do sucha a zvyšok sa chromatograficky čistí preparatívnou HPLC (LiChrospher RP-18, Gilson HPLC-system; vnútorné rozmery kolóny: 125 mm x 25 mm) za elúcie gradientom MeCN/voda 40:60 až 100:0 s prietokom 10 ml/min.. Získa sa 25 mg (48%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebných kryštálov.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6), zmes rotamérov, široké signály: 1,31 (šs, 2,1H); 1,45 (šs, 0,9H); 3,72 (šs, 4H); 3,80 (šs, 4H); 4,48 (šs, 0,7H); 5,18 (šs, 0,3H); 6,29 (šs, 0,3H); 6,57 (šs, 0,7H); 7,13-7,43 (m, 8H); 7,50 (šs, 2H); 8,15 (d, 1H); 8,19-8,42 (m, 2H); 8,43 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 522 (M^+ , 100); 492 (70); 491 (70); 477 (60); 465 (50); 105 (20).

Príklad 43

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(3-tienyl)imidazol



Roztok 109 mg (0,25 mmol) 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)imidazolu, 35 mg (0,27 mmol) tiofén-3-borónovej kyseliny a 14 mg (0,0125 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ v 1,25 ml dioxánu sa 18 hodín zahrieva na teplotu 80°C s 0,33 ml (0,55 mmol) nasýteného roztoku uhličitanu sodného. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku uhličitanu sodného a trikrát sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia. Zvyšok sa chromatograficky čistí preparatívnou HPLC (LiChrospher RP-18, Gilson HPLC-system; vnútorné rozmery kolóny: 125 mm x 25 mm) za elúcie gradientom MeCN/voda 40:60 až 100:0 s prietokom 10 ml/min.. Získa sa 62 mg

(60%) zlučieniny uvedenej v názve vo forme bezfarebných kryštálov.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6 , 120°C): 1,41 (d, 3H); 4,82-4,93 (m, 1H); 6,40 (d, 1H); 7,16-7,22 (m, 3H); 7,26-7,35 (m, 4H); 7,40 (d, 1H, NH); 7,50-7,58 (m, 4H); 7,71 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 8,30 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 441 (M^+ , 100); 426 (40).

Podobne sa pripravujú nasledujúce zlučieniny príkladov 44 až 49, reakciou 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)imidazolu s aryl a heteroarylborónovými kyselínami:

Príklad 44

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-benzofuryl)imidazol.

Príklad 45

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(5-chlórtien-2-yl)imidazol.

Príklad 46

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(4-metoxyfenyl)imidazol.

Príklad 47

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(4-fluórfenyl)imidazol.

Príklad 48

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(3-chlór-4-fluórfenyl)imidazol.

Príklad 49

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(3-chlórfenyl)imidazol (AAL395).

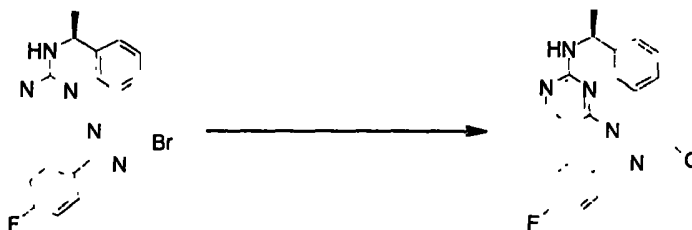
Príklad 50

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-me-



tylénaminoguanidinylimidazol.

- a) 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(*S*)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(3-formyl)imidazol

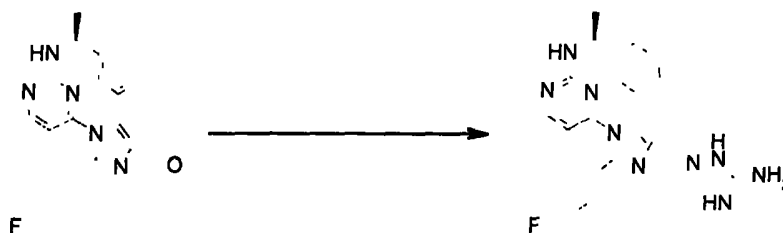


Roztok 200 mg (0,45 mmol) 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(*S*)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)imidazolu v 2,8 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na -78°C a pridá sa 0,57 ml 1,6 M roztoku (0,9 mmol) *n*BuLi v hexáne. Po 10 minútach sa pridá 0,039 ml (0,5 mmol) dimetylformamidu a zmes sa mieša 10 minút. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku uhličitanu sodného a trikrát sa extrahuje TBME. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia. Zvyšok sa chromatograficky čistí preparatívnou HPLC (LiChrospher RP-18, Gilson HPLC-system; vnútorné rozmery kolóny: 125 mm x 25 mm) za elúcie gradientom MeCN/voda 40:60 až 100:0 s prietokom 10 ml/min.. Získa sa 36 mg (20%) zlúčeniny uvedenej v názve.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6), zmes rotamérov, široké signály: 1,30 (šs, 2,1H); 1,45 (šs, 0,9H); 4,45 (šs, 0,7H); 5,15 (šs, 0,3H); 6,45 (šs, 0,3H); 6,58 (šs, 0,7H); 7,12-7,21 (šd, 2H); 7,24-7,40 (m, 4H); 7,50 (šs, 2H); 8,18 (šd, 1H); 8,4 (šd, 1H, NH); 9,88 (s, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 387 (M^+ , 100); 372 (85); 105 (25).

- b) 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(*S*)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-metylénaminoguanidinylimidazol



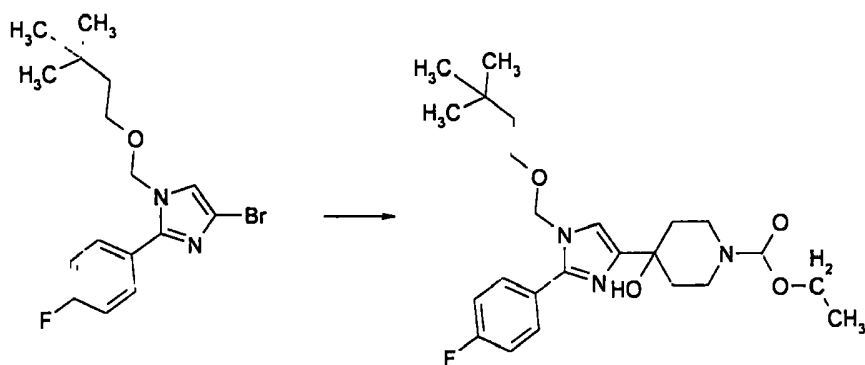
K roztoku 26 mg (0,068 mmol) 2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(3-formyl)imidazolu v 0,5 ml etanolu sa pridá 0,5 ml 5,5N roztoku HCl v izopropanole a potom 18,5 mg (0,13 mmol) aminoguanidínhydrogenkarbonátu. Reakčná zmes sa zriedi 1,5 ml metanolu a cez noc sa nechá stáť pri teplote miestnosti. Potom sa naleje do nasýteného roztoku uhličitanu sodného a trikrát sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME-MeOH-NH₃ konc. 80/20/2 a získa sa 7 mg (23%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielych kryštálov.

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 443 (M⁺, 100); 246 (50); 105 (65).

Príklad 51

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-etoxykarbonyl)piperidin-1-ylimidazol

a) 4-(4-Etoxykarbonyl-1-hydroxypiperidin-1-yl)-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-(trimetylsilyl)etoxymetyl)imidazol



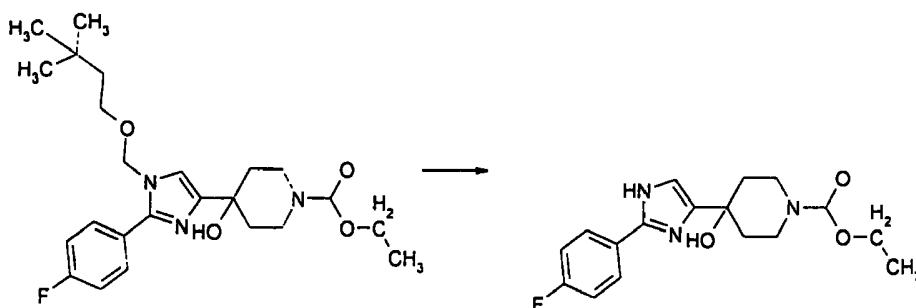
K miešanému a ochladenému roztoku (-78°C) 4,45 g (12 mmol) 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-(trimetylsilyl)etoxymetyl)imidazolu v 50 ml tetrahydrofuránu sa v priebehu 10 minút v atmosfére argónu pridá 8,25 ml 1,6 M roztoku nBuLi v hexáne. Miešanie pokračuje pri -78°C ďalších 15 minút. Potom sa v priebehu 2 minút pridá 2,35 ml (15,6 mmol) N-etoxykarbonyl-4-piperidónu. Po 30 minútach pri -78°C sa reakčná zmes v priebehu 30 minút vytemperuje na 0°C, naleje do vody a trikrát sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chlo-

ridu sodného, vysušia síranom sodným, filtrujú sa a odparia do sucha. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou cyklohexán/acetón 99/1 až 92/8 a poskytne 2,5 g (45%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebnej peny.

NMR: -0,03 (s,9H); 0,86 (t,2H); 1,19 (t,3H); 1,66 (šd,2H); 1,88-1,97 (m,2H); 3,19-3,37 (šd,2H); 3,58 (t,2H); 3,72 (šd,2H); 4,05 (kv,2H); 4,95 (s,1H,OH); 5,31 (s,2H); 7,30 (s,1H); 7,32 (t,2H); 7,80 (dd,2H).

Hmotnostné spektrum (m/z): 463 (M⁺, 60); 435 (45); 335 (70); 277 (70); 189 (40); 73 (100).

b) 4-(4-Etoxykarbonyl-1-hydroxypiperidin-1-yl)-2-(4-fluórfe-nyl)-1H-imidazol

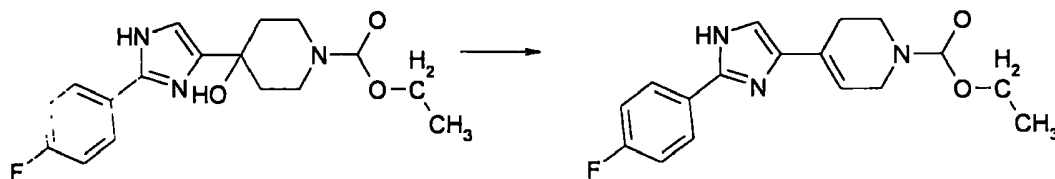


Roztok 13,2 g (28,6 mmol) 2-(4-fluórfe-nyl)-1-(2-(trimetylsilyl)etoxymetyl)-4-(4-etoxykarbonyl-1-hydroxypiperidin-1-yl)imidazolu v 290 ml 1:1 zmesi EtOH/HCl konc. sa 1 hodinu zahrieva na teplotu 50°C. Roztok sa potom naleje do 2N roztoku hydroxidu amónneho a trikrát sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa 11 g zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá po rekryštalizácii z TBME poskytne 4,7 g (49%) produktu vysokej čistoty.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆), Tautomérna zmes: 1,21 (t,3H); 1,68 (šd,2H); 1,80-1,98 (m,2H); 3,27 (šs,2H); 3,69-3,83 (m,2H); 4,06 (kv,2H); 4,85 (s,1H,OH); 7,09 (s,1H); 7,28 (dd,2H); 7,93 (dd,1,2H); 8,02 (dd,0,8H); 12,20 (s,0,6H,NH); 12,30 (s,0,4H,NH).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 334,2 (MH⁺, 100).

c) 4-(4-Etoxykarbonylpiperid-1-en-1-yl)-2-(4-fluórfenyl)-1H-imidazol

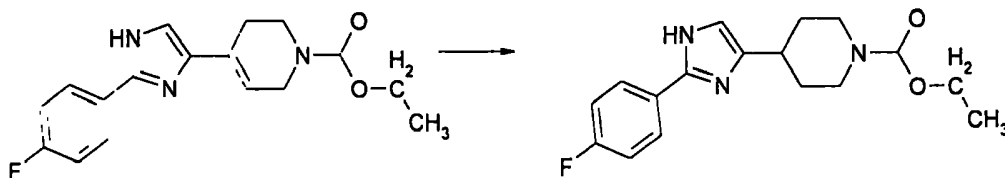


V 70 ml dimetylformamidu sa rozpustí 4,6 g (13,8 mmol) 4-(4-etoxykarbonyl-1-hydroxypiperidin-1-yl)-2-(4-fluórfenyl)-1H-imidazolu, 1,13 g (16,56 mmol) imidazolu a 2,5 g (16,56 mmol) terc-butyldimetylchlórsilanu a zmes sa 24 hodín zahrieva na 70°C. Zmes sa potom odparí, pridá sa voda a vodná fáza sa trikrát extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom sodným, filtrujú sa a odparia do sucha, pričom sa získa kryštalický produkt, ktorý sa čistí rekryštalizáciou z TBME a poskytne 3,1 g (71%) vysoko čistej zlúčeniny uvedenej v názve.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆), zmes tautomérov: 1,21 (t, 3H); 2,41 (šs, 2H); 3,60 (šc, 2H); 4,05 (št, 2H); 4,10 (kv, 2H); 6,24 (šs, 0,3H); 6,32 (šs, 0,7H); 7,30 (dd, 2H); 7,98 (dd, 1,4H); 8,05 (dd, 0,6H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 315 (M⁺, 65); 286 (100); 242 (45).

d) 4-(4-Etoxykarbonylpiperidin-1-yl)-2-(4-fluórfenyl)-1H-imidazol



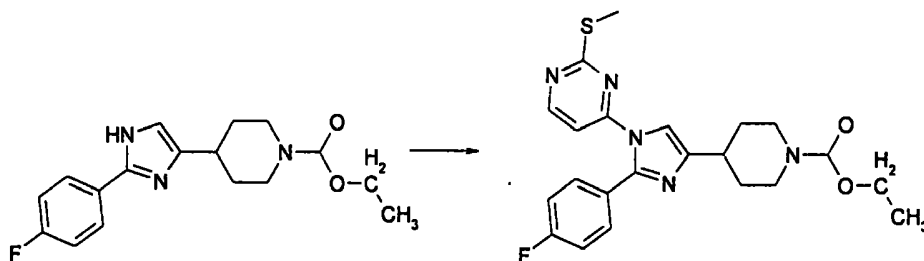
Roztok 3,7 g (11,7 mmol) 4-(4-etoxykarbonylpiperid-1-en-1-yl)-2-(4-fluórfenyl)-1H-imidazolu a 0,9 g 10% Pd/C v 117 ml octovej kyseliny sa 1 hodinu hydrogenizuje (pokiaľ neskončí spotreba vodíka). Reakčná zmes sa odparí, pridá sa 2N roztok hydroxidu amónneho a vodná fáza sa extrahuje trikrát etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu

sodného, vysušia sa síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa 3,5 g (96%) kryštalického produktu, ktorý sa použije v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): NMR: zmes tautomérov: 1,16-1,23 (m, 3H); 1,40-1,60 (m, 2H); 1,88-1,98 (m, 2H); 2,66-2,75 (m, 1H); 2,80-3,00 (m, 2H); 3,98-4,10 (m, 4H); 6,72 (s, 0,4H); 6,96 (s, 0,6H); 7,23-7,30 (m, 2H); 7,90-7,97 (m, 2H); 12,20 (s, 0,4H); 12,25 (s, 0,6H).

Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 317 (M^+ , 20); 244 (20); 189 (100).

e) 4-(4-Etoxykarbonylpiperidin-1-yl)-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-metyltio)-4-pyrimidyl)imidazol



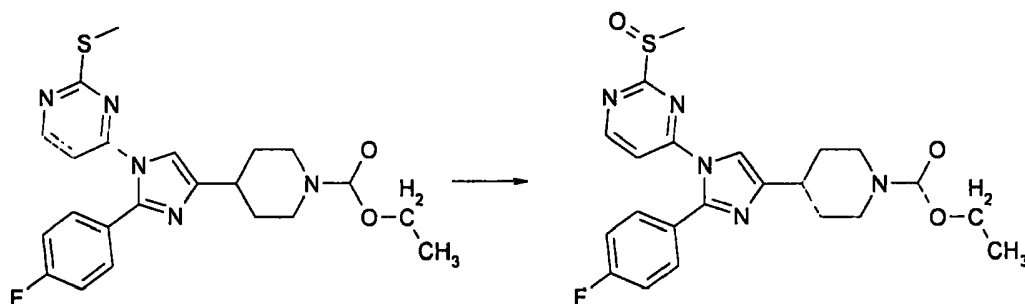
Roztok 2,65 g (8,4 mmol) 4-(4-etoxykarbonylpiperidin-1-yl)-2-(4-fluórfenyl)-1H-imidazolu v 53 ml dimetylformamidu sa ochladí na teplotu 0°C . Potom sa v priebehu 10 minút pridá 18,5 ml roztoku 1,68 g (9,24 mmol) $\text{KN}(\text{TMS})_2$ v toluéne (pri teplote 0 až 10°C). Zmes sa mieša 30 minút a potom sa v priebehu 10 minút pri 10°C pridá roztok 1,48 g (9,24 mmol) 4-chlór-2-metyltiopyrimidínu v 9 ml dimetylformamidu a reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a potom 18 hodín pri teplote 75°C . Zmes sa potom naleje do vody a trikrát sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou aceton/cyklohexán 1/9 až 3/7 a poskytne 2,6 g (70%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltej peny.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6 , 120°C): 1,20 (t, 3H); 1,46-1,59 (dkv, 2H); 1,95-2,03 (šd, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,72-2,82 (tt, 1H); 2,86-3,03 (šs, 2H); 4,06 (kv, 2H); 7,11 (d, 1H); 7,24 (t, 2H); 7,46 (dd,

2H); 7,63 (s,1H); 8,68 (d,1H).

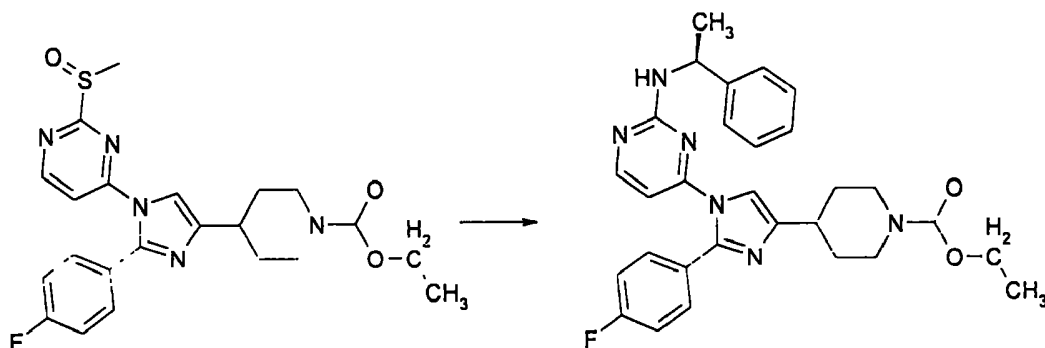
Hmotnostné spektrum (m/z) EI: 441 (30); 368 (20); 313 (100).

f) 4-(4-Etoxykarbonylpiperidin-1-yl)-2-(4-fluórfenyl)-1-((2-metylsulfinyl)-4-pyrimidyl)imidazol



Roztok 4,2 g (9,52 mmol) 4-(4-etoxykarbonylpiperidin-1-yl)-2-(4-fluórfenyl)-1-((2-metyltio)-4-pyrimidyl)imidazolu v 95 ml metylénchloridu sa ochladí na 0°C. Potom sa v priebehu 15 minút pridá roztok 2,6 g (12,85 mmol) mCPBA (70% vo vode) v 26 ml metylénchloridu a reakčná zmes sa mieša počas 15 minút pri 0°C. Potom sa pridá 100 ml 2N roztoku uhličitanu sodného a zmes sa trikrát extrahuje metylénchloridom. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa 4,3 g (98%) zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa použije v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

g) 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-etoxykarbonyl)piperidin-1-ylimidazol



Zmes 4,3 g (9,52 mmol) 4-(4-etoxykarbonylpiperidin-1-yl)-2-(4-fluórfenyl)-1-((2-metylsulfinyl)-4-pyrimidyl)imidazolu a

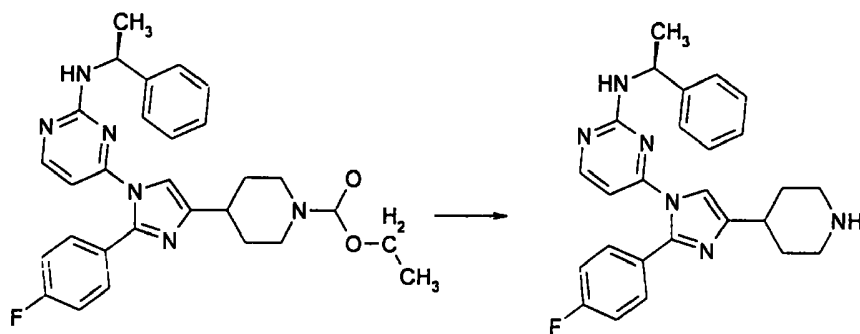
4,3 ml 1-(*S*)-fenyletylamínu sa 1 hodinu zahrieva na teplotu 120°C, potom sa odparí do sucha a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou acetón/cyklohexán 1/9 až 2/8 a získa sa 4,4 g (90%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebnej peny.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆), zmes rotamérov: 1,19 (t, 3H); 1,3 (šd, 3H); 1,40-1,54 (škv, 2H); 1,93-2,01 (šd, 2H); 2,68-2,80 (št, 1H); 2,96-3,03 (šs, 2H); 4,00-4,10 (m, 4H); 4,43 (šs, 0,7H); 5,13 (šs, 0,3H); 6,20 (šs, 0,3H); 6,48 (šs, 0,7H); 7,13-7,47 (m, 10H); 8,00 (d, 1H); 8,28 (šs, 1H, NH).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 515,3 (M⁺, 100).

Príklad 52

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(*S*)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-piperidin-1-ylimidazol



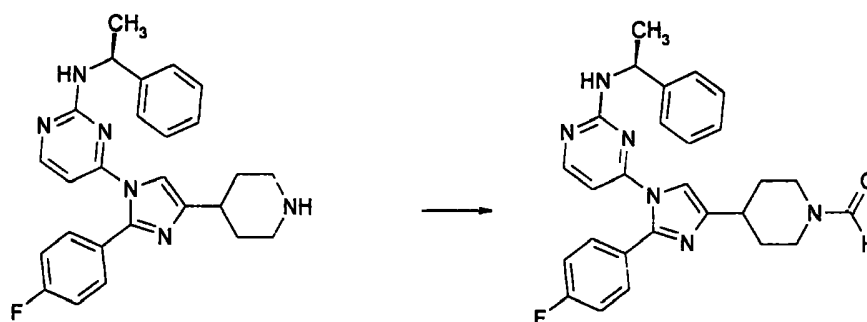
Roztok 4,4 g (8,56 mmol) 2-(4-fluórfenyl)-1-(2-(1-(*S*)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-etoxykarbonyl)piperidin-1-ylimidazolu a 4,4 ml (32,3 mmol) trimetylsilyljodidu v 85 ml chloroformu sa 3 hodiny zahrieva na 60°C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes okyslí 35 ml 6M HCl a vodná fáza sa dvakrát premyje TBME. Spojené vodné fázy sa neutralizujú nasýteným roztokom uhličitanu sodného a dvakrát extrahujú metylénchloridom. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME/MeOH/NH₃ konc. 90/9/1 až 79/27/3 a získa sa 3,1 g (82%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej peny.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6 , 120°C): 1,41 (d, 3H); 1,69–1,82 (dq, 2H); 2,08 (šd, 2H); 2,71–2,81 (št, 1H); 2,87 (t, 2H); 3,26 (šd, 2H); 4,30–4,40 (m, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,10–7,48 (m, 10H); 8,23 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 443,2 (MH^+).

Príklad 53

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-formyl)piperidin-1-ylimidazol



K roztoku 16,2 mg (0,237 mmol) imidazolu v 0,021 ml (0,277 mmol) dimetylformamidu sa pridá 0,03 ml (0,237 mmol) Me_3SiCl a 20 minút sa mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pripraví roztok 35 mg (0,079 mmol) 2-(4-fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-piperidin-1-ylimidazolu v 0,025 ml dimetylformamidu a pridá sa k vopred pripravenému formylačnému činidlu a zmes sa mieša 24 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom naleje do nasýteného roztoku uhličitanu sodného a extrahuje sa trikrát TBME. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha.

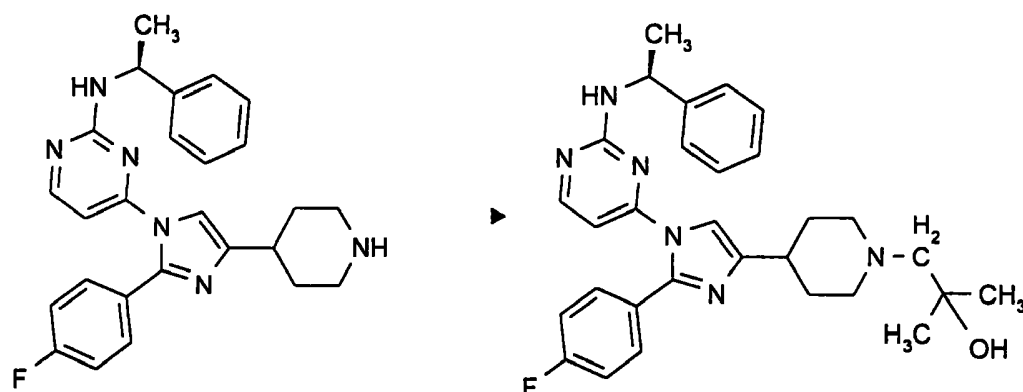
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6), zmes rotamérov: 1,24–1,58 (m, 5H); 1,97–2,10 (št, 2H); 2,79 (dt, 1H); 2,85 (št, 1H); 3,18 (dt, 1H); 3,75 (šd, 1H); 4,21 (šd, 1H); 4,45 (šs, 0,7H); 5,15 (šs, 0,3H); 6,20 (šs, 0,3H); 6,40 (šs, 0,7H); 7,15–7,32 (m, 8H); 7,42 (št, 2H); 8,01 (d, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,28 (šs, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 471,2 (MH^+).

Príklad 54

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-

- (2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-ylimidazol



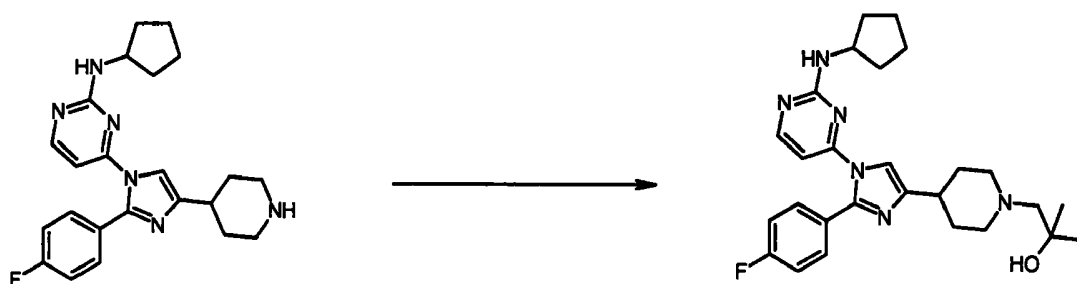
Roztok 35 mg (0,079 mmol) 2-(4-fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-piperidin-1-ylimidazolu v 0,5 ml etanolu sa zahrieva s 0,023 ml (0,31 mmol) izobutylénoxidu 3 hodiny na teplotu 90°C. Reakčná zmes sa odparí do sucha a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME/MeOH/NH₃ konc. 97/3/0,3 až 96/4/0,4 a získa sa 34 mg (83%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltej peny.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆), zmes rotamérov: 1,10 (s, 3H); 1,11 (s, 3H); 1,22-1,34 (m, 3H); 1,57-1,71 (m, 2H); 1,83-1,92 (šd, 2H); 2,22 (m, 4H); 3,00 (šd, 2H); 2,43-2,52 (št, 1H); 4,05 (s, 1H, OH); 4,45 (šs, 1H); 6,18 (šs, 0,3H); 6,40 (šs, 0,7H); 7,13-7,32 (m, 8H); 7,43 (št, 2H); 8,00 (d, 1H, NH); 8,28 (šs, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 515,3 (MH⁺, 100); 258 (80).

Príklad 55

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-cyklopentyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-ylimidazol



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví skôr opísaným postupom

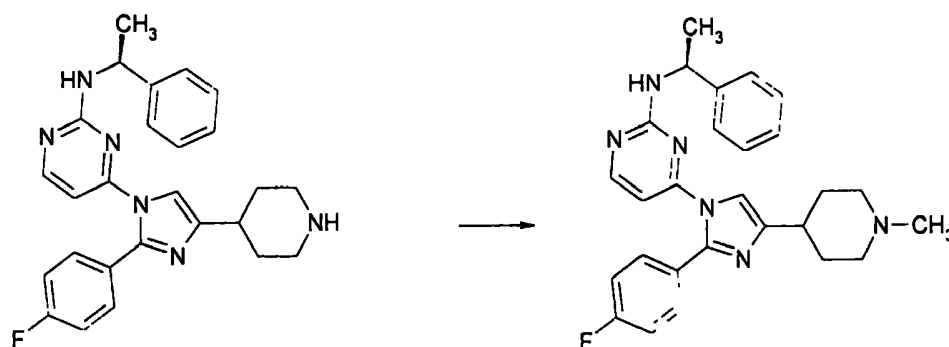
a získa sa vo forme bezfarebných kryštálov v 73% výťažku.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6 , 180°C): 1,28 (s, 6H); 1,40-1,60 (m, 4H); 1,66-1,76 (m, 2H); 1,80-1,91 (m, 2H); 1,95-2,20 (m, 4H); 2,55-3,00 (m, 5H); 3,30-3,40 (m, 2H); 3,95-4,05 (m, 1H); 6,33 (d, 1H); 7,11 (dd, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,48 (dd, 2H); 8,25 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 479 (MH^+ , 60); 240 (100); 231 (80).

Príklad 56

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-metyl)piperidin-1-ylimidazol



K roztoku 35 mg (0,079 mmol) 2-(4-fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-piperidin-1-ylimidazolu v 0,5 ml acetonitrilu a 0,1 ml (0,126 mmol) formaldehydu (35% vodný roztok) sa pridá 6 mg (0,095 mmol) NaCNBH_3 . Zmes sa mieša 5 minút, potom sa pridá 0,0045 ml (0,079 mmol) octovej kyseliny a miešanie pokračuje ďalšie 2 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa naleje do 1N HCl a premyje TBME. Vodná fáza sa upraví nasýteným roztokom uhličitanu sodného tak, že má zásadité pH, a trikrát sa extrahuje TBME. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME/MeOH/ NH_3 konc. 90/9/1 a poskytne 14,6 mg (40%) výťažok zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej peny.

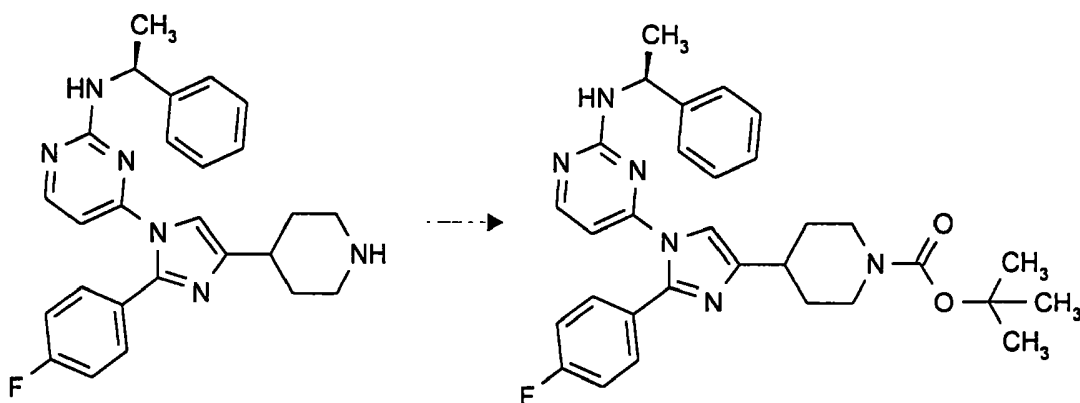
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6 , 120°C): 1,41 (d, 3H); 1,62-1,74 (dq, 2H); 1,92-2,00 (šd, 2H); 2,12-2,10 (dt, 2H); 2,21 (s, 3H); 2,43-2,52

(št, 1H); 2,79-2,90 (m, 2H); 4,82-4,91 (m, 1H); 6,29 (d, 1H); 7,11-7,48 (m, 8H); 7,45 (dd, 2H); 8,23 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 457,2 (MH⁺, 75); 229,2 (100).

Príklad 57

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(1-hydroxy-4-terc-butyloxykarbonyl)piperidin-1-ylimidazol



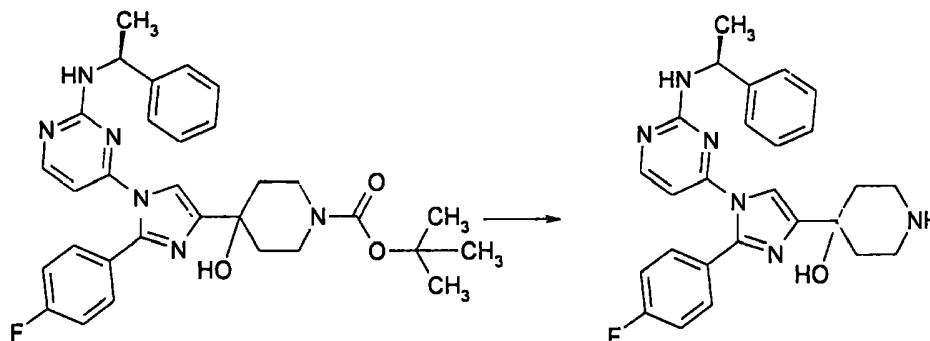
K roztoku 250 mg (0,57 mmol) 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)imidazolu v 3 ml tetrahydrofuránu ochladenému na -78°C sa pri tejto teplote pridá v atmosfére argónu 0,713 ml 1,6 M roztoku (1,14 mmol) *n*BuLi v hexáne. Po 10 minútach pri -78°C sa pridá roztok 114 mg (0,57 mmol) *N*-terc-butyloxyypiperidin-4-ónu v 0,8 ml tetrahydrofuránu. Miešanie pokračuje 5 minút pri -78°C , potom sa reakčná zmes naleje do nasýteného roztoku chloridu sodného a trikrát sa extrahuje TBME. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou TBME/hexán 1/1 až 8/2 a získa sa 154 mg (49%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebnej peny.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆, 120°C): 1,41 (d, 3H); 1,49 (s, 9H); 1,76 (šd, 2H); 2,00 (dt, 2H); 3,32 (dt, 2H); 3,60-3,71 (m, 2H); 4,49 (s, 1H, OH); 4,81-4,92 (m, 1H); 6,31 (d, 1H); 7,10-7,22 (m, 4H); 7,23-7,31 (m, 4H); 7,48 (šd, 1H, NH); 7,41-7,50 (m, 2H); 8,25 (d, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 559,3 (MH⁺, 100); 541 (15); 503,3 (70); 485,3 (20).

Príklad 58

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(*S*)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(1-hydroxy)piperidin-1-ylimidazol



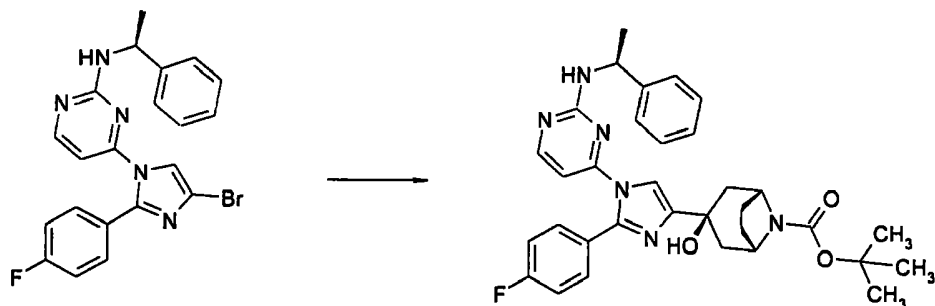
Pri teplote miestnosti sa nechá 10 minút reagovať 105 mg (0,188 mmol) 2-(4-fluórfenyl)-1-(2-(1-(*S*)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(1-hydroxy-4-*tert*-butyloxykarbonyl)piperidin-1-ylimidazolu so 4 ml 1:1 zmesi EtOH/HCl konc.. Reakčná zmes sa dvakrát premyje TBME, pH vodnej fázy sa upraví na zásadité pridaním nasýteného roztoku uhličitanu sodného a trikrát sa extrahuje TBME. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa 72 mg (84%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej peny.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6), zmes rotamérov: 1,25-1,36 (m, 3H); 1,61 (šd, 2H); 1,95 (št, 2H); 2,65-2,72 (m, 2H); 2,89 (št, 2H); 4,48 (šs, 1H); 4,71 (s, 1H, OH); 6,48 (s, 1H); 7,15-7,48 (m, 8H); 7,43 (šs, 2H); 8,02 (d, 1H, NH); 8,28 (s, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 459,2 (MH^+ , 100); 360,1 (10); 250,7 (50); 230,1 (60).

Príklad 59

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(*S*)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(3a-hydroxy-*N*-*tert*-butyloxykarbonylnortropan-3b-yl)imidazol



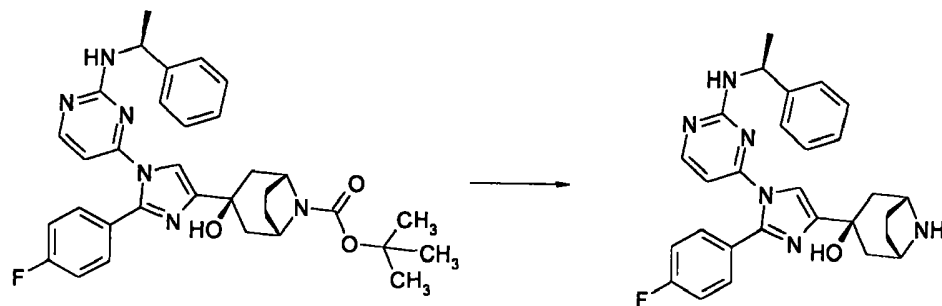
Roztok 150 mg (0,342 mmol) 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-(1-(*S*)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)imidazolu v 3 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na -78°C v atmosfére argónu a pri tejto teplote sa pridá 0,428 ml 1,6 M roztoku (0,685 mmol) *n*BuLi v hexáne. Zmes sa 10 minút mieša pri -78°C a potom sa pridá roztok 77 mg (0,34 mmol) *N*-*terc*-butyloxynortropinónu v 0,8 ml tetrahydrofuránu. Miešanie pokračuje 5 minút pri -78°C , potom sa reakčná zmes naleje do nasýteného roztoku chloridu sodného a trikrát sa extrahuje TBME. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou acetón/hexán 15/85 a získa sa 67 mg (34%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebnej peny.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6), NMR zmes rotamérov: 1,31 (šs, 3H); 1,43 (s, 9H); 1,68-1,88 (m, 4H); 2,21-2,49 (m, 4H); 4,11 (šs, 2H); 4,50 (šs, 1H); 4,97 (s, 1H, OH); 6,18 (šs, 0,3H); 6,48 (šs, 0,7H); 7,15-7,35 (m, 8H); 7,37-7,45 (m, št, 2H); 8,20 (šs, 1H); 8,28 (šs, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 585,3 (MH^+ , 100).

Príklad 60

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(*S*)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(3a-hydroxynortropan-3b-yl)imidazol



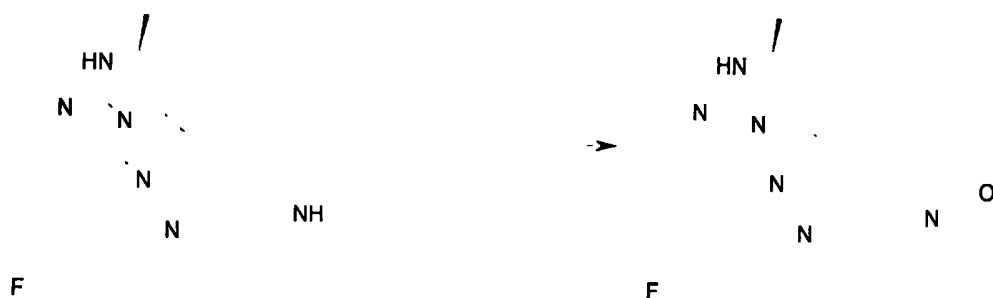
Roztok 54 mg (0,098 mmol) 2-(4-fluórfenyl)-1-(2-(1-(*S*)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(3a-hydroxy-*N*-terc-butyloxykarbo-nylnortropan-3b-yl)imidazolu v 4 ml 1:1 zmesi EtOH/HCl konc. sa 10 minút mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pridá voda a vodná fáza sa premyje TBME, pH sa upraví na > 10 pridaním nasýteného roztoku uhličitanu sodného a zmes sa extrahuje trikrát TBME. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha, pričom sa získa 44 mg (98%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej peny.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6), NMR zmes rotamérov: 1,23-1,48 (m, 3H); 1,58-1,66 (m, 2H); 1,77 (d, 2H); 2,18 (šd, 2H); 2,22 (d, 2H); 3,41 (šs, 2H); 4,48 (šs, 1H); 4,63 (s, 1H, OH); 6,13 (šs, 0,3H); 6,48 (šs, 0,7H); 7,16 (m, 8H); 7,40-7,47 (št, 2H); 8,00 (d, 1H); 8,26 (šs, 1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 485 (MH^+ , 100); 284,3 (20); 263,7 (10).

Príklad 61

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(*S*)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-acetyl)piperidin-1-ylimidazol



Zmes 20 mg (0,045 mmol) 2-(4-fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-piperidin-1-ylimidazolu, 0,5 ml tetrahydrofuránu, 0,006 ml (0,045 mmol) trietylamínu a 0,5 mg (0,0045 mmol) DMAP sa nechá 10 minút pri teplote miestnosti reagovať s 0,0032 ml (0,045 mmol) acetylchloridu. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku uhličitanu sodného a trikrát sa extrahuje TBME. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia do sucha. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou acetón/hexán 1/1 až 1/0 a získa sa 12 mg (57%) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebnej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6 , 120°C): 1,42 (d,3H); 1,51-1,67 (škv, 2H); 1,99 (šs,2H); 2,05 (s,3H); 2,88 (šs,1H); 3,02 (šs,2H); 3,95-4,20 (šs,2H); 4,30-4,40 (m,1H); 6,30 (d,1H); 7,10-7,32 (m, 8H); 7,35 (d,1H,NH); 7,45 (dd,2H); 8,25 (d,1H).

Hmotnostné spektrum (m/z) ESI: 485,3 (MH⁺).

Činidlá podľa predloženého vynálezu, napríklad všeobecného vzorca I a najmä tie, ktoré sú uvedené v príkladoch, vykazujú voľnej, alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej kyslej adičnej soli, farmakologickú aktivitu a sú vhodné ako liečivá, napríklad na liečenie ochorení a porúch uvedených ďalej.

Činidlá podľa predloženého vynálezu inhibujú najmä aktivitu p38 MAP kinázy (mitogénom aktivovaná proteínová kináza). Preto činidlá podľa predloženého vynálezu inhibujú produkciu zápalových cytokínov ako je TNF- α a IL-1 a tiež potenciálne blokujú účinky týchto cytokínov na ich cieľové bunky. Tieto a ďalšie farmakologické aktivity činidiel podľa predloženého vynálezu je možné preukázať štandardnými testami, napríklad testami opísanými ďalej.

Test p38 MAP kinázy

Na mikrotitračnú dosku (50 μl /jamka; 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ v PBS/0,02% Na azid) sa naniesie substrát (GST-ATF-2; fúzny proteín obsahujúci

aminokyseliny 1-109 ATF-2 a GST proteín získané expresiou v *E. coli*) a nechá sa cez noc pri teplote 4°C. Nasledujúci deň sa mikrotitračná doska štyrikrát premyje PBS/0,5% Tween 20/0,02% Na azid a blokuje sa PBS/2% BSA/0,02% Na azid 1 hodinu pri 37°C. Doska sa znova štyrikrát premyje PBS/0,5% Tween 20/0,02% Na azid. Potom sa zaháji reakčná kaskáda kinázy pridaním nasledujúcich reaktantov v 10 µl alikvotách, takže je výsledný objem reakčnej zmesi 50 µl:

1. Činidlo podľa predloženého vynálezu titrované od 10 do 0,001 µM v 10-násobných zriedeniach alebo rozpúšťadlo (DMSO) alebo voda.
2. Kinázový pufor (5x); pH 7,4; 125 mM Hepes (1M zásobný roztok; Gibco #15630-056), 125 mM β-glycerofosfát (Sigma #G-6251); 125 mM MgCl₂ (Merck #5833); 0,5 mM ortovanadičnan sodný (Sigma #5-6508), 10 mM DTT (Boehringer Mannheim #708992). Pufor kinázy (5x) sa musí pripraviť čerstvý v deň testu z 5 zásobných roztokov skladovaných pri teplote miestnosti. Ako posledné činidlo sa pridá DTT, ktorý sa skladuje pri -20°C.
3. His-p38 MAP kináza (10 ng/wel; Novartis - fúzny proteín obsahujúci celú dĺžku myšie p38 MAP kinázy a His privesok, získaná expresiou v *E. coli*).
4. Chladný ATP (výsledná koncentrácia 120 µM; Sigma #A-9187).
5. Voda.

Po 1 hodine pri 37°C sa meria reakcia kinázy. Doska sa štyrikrát premyje, ako je opísané skôr. Fosforylovaný GST-ATF-2 sa potom stanoví pridaním:

1. FosfoPlus ATF-2 (Thr71) protilátka (50 µl/jamka; výsledné zriedenie 1/1000 v PBS/2% BSA/0,02% Na azid; New England Biolabs #9221L) na 90 minút pri teplote miestnosti.
2. Biotínom značený koza-anti-králik IgG (50 µl/jamka; výsledné

zriedenie 1/3000 v PBS/2% BSA/0,02% Na azid; Sigma #B-9642) na 90 minút pri teplote miestnosti.

3. Streptavidín-alkalická fosfatáza (50 μ l/jamka; 1/5000 zriedenie v PBS/2% BSA/0,02% Na azid; Jackson Immunoresearch #016-050-084) na 30 minút pri teplote miestnosti.
4. Substrát (100 μ l/jamka; Sigma 104 tablety fosfatázového substrátu, 5 mg/tableta; #104-105; 1 mg/ml v substrátovom pufrí, dietanolamín (97 ml/l; Merck #803116) + $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (100 mg/l; Merck #5833) + Na azid (0,2 g/l) + HCl 1M do pH 9,8) na 30 minút pri teplote miestnosti.

Po krokoch 1, 2 a 3 sa mikrotitračné dosky premyjú štyrikrát PBS/0,5% Tween 20/0,02% Na azid. Po kroku 4 sa dosky merajú pomocou čítačky Bio-Rad v duálnom móde vlnovej dĺžky (filter na meranie 405 nm a referenčný filter 490 nm). Odpočítajú sa hodnoty pozadia (bez ATP) a vypočítajú sa hodnoty IC_{50} s použitím počítačového programu Origin (4 parametrová logistická funkcia).

Činidlá podľa predloženého vynálezu majú podľa skôr uvedeného testu hodnoty IC_{50} pre inhibíciu p38 MAP kinázy typicky v rozsahu od 100 nM do 10 nM alebo menej. Napríklad zlúčeniny z príkladu 9, 14, 15, 18-23, 30-33, 35, 49, 51, 52 a 55-57 majú hodnoty IC_{50} pre inhibíciu p38 MAP kinázy podľa skôr uvedeného testu v rozsahu od 1 nM do 10 nM.

Test inhibície uvoľňovania TNF z hPBMC

Od zdravých darcov periférnej krvi sa získajú ľudské periférne krvné mononukleárne bunky (hPBMC). Použije sa spôsob delenia podľa ficoll-hypaque hustoty (Hansel a kol., J. Imm. Methods (1991) 145: 105). Pracuje sa pri koncentrácii 10^5 buniek/jamka v RPMI 1640 plus 10% FCS. Bunky sa inkubujú so sériovými zriedeniami testovanej zlúčeniny 30 minút pri 37°C. Potom sa pridá IFN γ (100 U/ml) a LPS (5 mg/ml) a inkubácia pokračuje ďalšie 3 hodiny. Inkubácia sa ukončí odstredeníím pri 1400 ot./min. po-

čas 10 minút. Potom sa meria obsah TNF- v roztoku nad usadeninou s použitím komerčného systému ELISA (Innotest hTNFa, od firmy Innogenetics N.V., Zwijnaarde, Belgium). Činidlá podľa predloženého vynálezu sa merajú pri koncentráciách od 0 do 10 mM. Činidlá z príkladov uskutočnení vynálezu typicky potláčajú TNF uvoľňovanie podľa tohto testu pri IC_{50} od 500 nM do 10 nM alebo menej. Napríklad zlúčeniny z príkladov 4, 8, 9, 19, 20, 23, 31-33, 35 a 49-57, 59 a 60 majú IC_{50} v rozsahu 10 nM až 1 nM.

Test inhibície produkcie TNF- u LPS stimulovaných myši

Injekcia lipopolysacharidu (LPS) vyvolá rýchle uvoľnenie rozpustného faktora nádorovej nekrózy (TNF- α) do periférie. Tento model sa používa na *in vivo* analýzu prípadných blokátorov uvoľňovania TNF.

OF1 myšiam (8 týždňov staré samice) sa podá injekcia LPS (20 mg/kg) i.v.. Po 1 hodine sa odoberie zvieratám krv a stanoví sa množstvo TNF v plazme (ELISA test s použitím protilátky proti TNF- α). 20 mg/kg LPS vyvolá obvykle uvoľnenie až 15 ng TNF- α /ml plazmy. Testované zlúčeniny sa podávajú buď perorálne alebo podkožne, 1 až 4 hodiny pred LPS injekciou. Výsledkom je inhibícia LPS-indukovaného uvoľnenia TNF.

Činidlá podľa predloženého vynálezu typicky inhibujú produkciu TNF až o 50% alebo viac (podľa skôr uvedeného testu pri perorálnom podávaní 10 mg/kg).

Ako ukazujú skôr uvedené testy, sú činidlá podľa predloženého vynálezu silnými inhibítormi uvoľňovania TNF- α . Preto majú nové zlúčeniny nasledujúce farmaceutické využitie.

Činidlá podľa predloženého vynálezu sú vhodné na profylaxiu a liečenie ochorení alebo patologických stavov, ktoré ovplyvňujú cytokíny ako TNF α a IL-1, napríklad zápalové ochorenia, autoimúnne poruchy, ťažké infekcie a odmietnutie transplantovaných orgánov - napríklad liečenie príjemcov transplantovaného srdca,

plúc, srdca a plúc, pečene, obličiek, pankreasu, kože alebo rohovky - a na prevenciu ťažkostí štep verzus hostiteľ po transplantácii kostnej drene.

Činidlá podľa predloženého vynálezu sú vhodné najmä na liečenie, prevenciu alebo zlepšenie stavu pri autoimúnnych poruchách a zápalových ochoreniach, najmä zápalových ochoreniach, ktorých etiológia zahŕňa autoimúnnu zložku ako je artritída (napríklad reumatoidná artritída, *arthritis chronica progrediente* a *arthritis deformans*) a reumatické ochorenia. Medzi špecifické autoimúnne ochorenia, pre ktoré je možné použiť činidlá podľa predloženého vynálezu patria autoimúnne hematologické ochorenia (vrátane napríklad hemolytickej anémie, aplastickej anémie, anémie červených krviniek a idiopatickej trombocytopenie), systemická *lupus erythematosus*, polychondritída, sklerodoma, Wegenerova granulomatóza, dermatomyozitída, chronická aktívna hepatitída, myasténiá gravis, psoriáza, Steven-Johnsonov syndróm, idiopatický malabsorpčný syndróm, autoimúnne zápalové ochorenie vnútorností (vrátane napríklad vredovej kolitídy a Crohnovej choroby), endokrinné oftalmopatie, Gravesova choroba, sarkoidóza, skleróza multiplex, primárna žľčová cirhóza, juvenilný diabetes (*diabetes melitus typ I*), uveitída (*anterior* a *posterior*), suchá keratokonjunktivitída a jarná keratokonjunktivitída, intersticiálna pľúcna fibróza, psoriatická artritída a glomerulonefritída (s aj bez nefrotického syndrómu vrátane napríklad idiopatického nefrotického syndrómu alebo nefropatie s minimálnou zmenou).

Činidlá podľa predloženého vynálezu sú vhodné tiež na liečenie, prevenciu alebo zlepšenie stavu pri astme, bronchitíde, pneumokonióze, pľúcnom emfýsemate a ďalších obštruktívnych alebo zápalových ochoreniach dýchacích ciest.

Činidlá podľa predloženého vynálezu sú vhodné na liečenie nežiaducich a hyperakútnych zápalových reakciách za účasti TNF, najmä TNFa ako je napríklad akútna infekcia, napríklad septický

šok (napríklad endotoxický šok a dýchací syndróm úzkosti dospelých), meningitída, pneumónia; ťažké popáleniny; a na liečenie kachexie alebo syndrómu plytvania spojeného s morbidným uvoľňovaním TNF následkom infekcie, rakoviny alebo disfunkcie orgánov, najmä akachexia spojená s AIDS, napríklad v súvislosti alebo následkom HIV infekcie.

Činidlá podľa predloženého vynálezu sú vhodné najmä na liečenie ochorení metabolizmu kostí, vrátane osteoartritídy, osteoporózy a ďalších zápalových artritíd.

Pri skôr uvedených indikáciách sa vhodné dávkovanie samozrejme líši, napríklad podľa konkrétnej použitej zlúčeniny, liečeného pacienta, spôsobu podávania a povahy a závažnosti liečeného stavu. Všeobecne sa ale uspokojujú výsledky u zvierat dosahujú pri perorálnej dennej dávke od 1 do 10 mg/kg/deň. U väčších cicavcov, napríklad ľudí, je indikovaná denná dávka od 50 do 750 mg novej zlúčeniny podávanej jednorázovo alebo výhodnejšie v rozdelených dávkach dva až štyrikrát denne.

Nové zlúčeniny je možné podávať akoukoľvek bežnou cestou, napríklad perorálne, napríklad vo forme roztoku na pitie, tabliet alebo kapsúl, alebo parenterálne, napríklad vo forme injekčných roztokov alebo suspenzií. Normálne sú pre systemické podávanie vhodné perorálne dávkové formy, ale v niektorých prípadoch je možné nové zlúčeniny podávať tiež topicky alebo dermálne, napríklad vo forme dermálnych krémov alebo gélov a pod., alebo na aplikáciu do očí vo forme očnej masti, gélu alebo kvapiek; alebo inhalačne, napríklad pri liečení astmy. Vhodná jednotka dávky na perorálne podávanie obsahuje napríklad od 25 do 250 mg novej zlúčeniny v jednej jednotke dávky.

V súlade s už uvedeným, poskytuje predložený vynález v ďalších uskutočneniach:

A. spôsob inhibície tvorby rozpustnej TNF, najmä TNF α , alebo redukcie zápalu u jedinca (to znamená cicavca, najmä človeka),

ktorý také liečenie potrebuje, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva činidla podľa predloženého vynálezu uvedenému jedincovi; alebo spôsob liečenia všetkých skôr uvedených stavov, najmä spôsob liečenia zápalových alebo autoimúnnych ochorení alebo stavov, napríklad reumatoidnej artritídy; alebo zmiernenie jedného alebo niekoľkých symptómov všetkých už uvedených stavov.

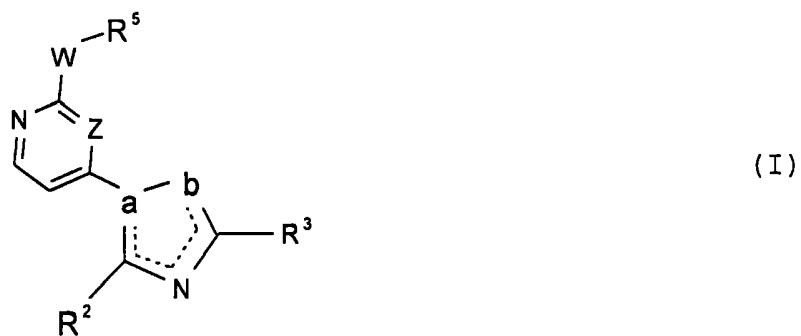
B. Činidlo podľa predloženého vynálezu na použitie ako liečiva, napríklad na použitie ako imunosupresíva alebo protizápalového činidla alebo na použitie pri prevencii, zlepšení alebo liečení všetkých už opísaných ochorení, napríklad autoimúnnych alebo zápalových ochorení alebo stavov.

C. Farmaceutická kompozícia obsahujúca činidlo podľa predloženého vynálezu v spojení s farmaceuticky upotrebitelným riedidlom alebo nosičom, napríklad na použitie ako imunosupresíva alebo protizápalového činidla alebo na použitie pri prevencii, zlepšení alebo liečení všetkých ochorení alebo stavov opísaných skôr, napríklad autoimúnnych alebo zápalových ochorení alebo stavov.

D. Použitie činidla podľa predloženého vynálezu pri výrobe liečiv na použitie ako imunosupresív alebo protizápalových činidiel alebo na použitie pri prevencii, zlepšení alebo liečení všetkých ochorení alebo stavov opísaných skôr, napríklad autoimúnnych alebo zápalových ochorení alebo stavov.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



kde

a je atóm dusíka alebo atóm uhlíka;

b je skupina CH, keď a je atóm dusíka, alebo atóm kyslíka, keď a je atóm uhlíka;

----- znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu v závislosti od toho, či azolovým kruhom je imidazolový alebo oxazolový kruh;

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

W je skupina $-NR^6-Y-$, $-O-$ alebo $-S-$,

kde R^6 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v cykloalkylovej časti 3 až 8 atómov uhlíka a v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca 7 až 19 atómov uhlíka alebo heteroarylalkylová skupina obsahujúca 4 až 19 atómov uhlíka a $-Y-$ je alkylénová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo priama väzba;

R^2 je fenylová skupina, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami, keď každý z nich je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, skupina CF_3 , kyanoskupina,

amidorskupina alebo tioamidorskupina, karboxylát alebo tiokarboxylát, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo skupina NH_2 , ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka;

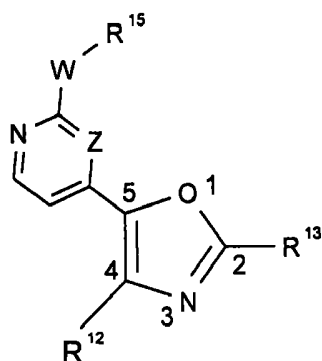
R^3 je atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 10 atómov uhlíka, heterocykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, alebo metylénamino-guanidinylová skupina, to znamená skupina $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})\cdot\text{NH}_2$, keď každá z týchto skupín je prípadne substituovaná až 4 substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka substituovaná atómom halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupina prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylová skupina obsahujúca 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúca ďalší heteroatóm;

R^5 je arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka alebo cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 12 atómov uhlíka, keď každá táto skupina je prípadne substituovaná až 4 substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka substituovaná atómom halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlí-

ka, alkyliioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alebo amino-
skupina prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka al-
kylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-hetero-
cyklylová skupina obsahujúca 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne
obsahujúca ďalší heteroatóm;

alebo jej ester a kyslá adičná soľ.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

kde

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

W je skupina $-NR^6-Y-$, $-O-$ alebo $-S-$,

kde R^6 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v cykloalkylovej časti 3 až 8 atómov uhlíka a v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca 7 až 19 atómov uhlíka alebo heteroarylalkylová skupina obsahujúca 4 až 19 atómov uhlíka a $-Y-$ je alkylénová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo priama vazba;

R^{12} je fenylová skupina, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami, keď každý je nezávisle vybraný zo skupiny ktorú tvorí atóm halogénu, skupina CF_3 , kyanoskupina, amidoskupina alebo tioamidoskupina, karboxylát alebo tiokarboxylát, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylová skupina

obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo skupina NH_2 , ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka;

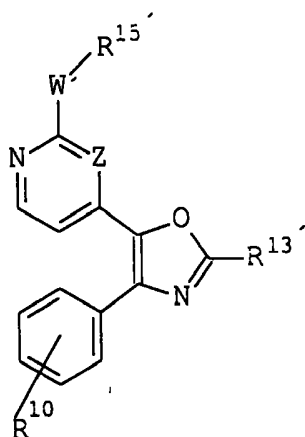
R^{13} je atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 10 atómov uhlíka, heterocykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka alebo metylénamino-guanidinylová skupina, to znamená skupina $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})\cdot\text{NH}_2$, keď každá z týchto skupín je prípadne substituovaná až 4 substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka substituovaná atómom halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupina prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylová skupina obsahujúca 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúca ďalší heteroatóm;

R^{15} je arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka alebo cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 12 atómov uhlíka, keď každá z nich je prípadne substituovaná až 4 substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka substituovaná atómom halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alebo aminoskupina prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka al-

kylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylová skupina obsahujúca 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúca ďalší heteroatóm;

a jej farmaceuticky prijateľné a štiepateľné estery a kyslé adičné soli.

3. Zlúčenina podľa nároku 2, všeobecného vzorca II'



(II')

kde

R^{15} je fenylová skupina alebo cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka, keď každá táto skupina je prípadne monosubstituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxylovou skupinou, trihalometylovou skupinou alebo skupinou $-NR^7R^8$, kde R^7 a R^8 sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca 7 až 11 atómov uhlíka alebo heteroarylalkylová skupina obsahujúca 7 až 11 atómov uhlíka;

R^{10} je atóm halogénu, skupina CF_3 , kyanoskupina, amidoskupina, tioamidoskupina, aminalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka;

R^{13} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, fenylo-

vá skupina, pyridylová skupina, morfolinylová skupina, piperidinylová skupina, piperazinylová skupina, N-mono- alebo dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylóvej časti 1 až 4 atómy uhlíka, keď každá táto skupina je prípadne substituovaná, napríklad až 2 substituentami, nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina, prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxykupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, alebo aminoskupina, prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka,

Z je atóm dusíka alebo skupina CH a

W' je skupina -NH-Y'-, -O- alebo -S-, kde Y' je skupina -CH₂-, skupina -CH₂-CH₂-, skupina -CH(CH₃)- alebo priama väzba,

a jej farmaceuticky prijateľné a štiepateľné estery a kyslé adičné soli.

4. Zlúčenina podľa nároku 2, vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-N-morfolinyloxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-N-piperidinyloxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-etoxykarbonylpiperazin-1-yl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-etyl-piperazin-1-yl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-N,N-diethylaminoxazol;

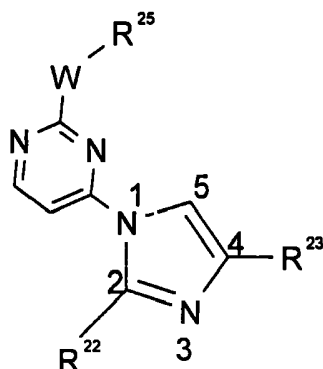
- 4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)oxazol;
- 4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-N-acetylpiperidin-1-yl)oxazol;
- 4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(4-pyridyl)oxazol;
- 4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(1-piperazinyl)oxazol;
- 4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(1-amino-1-metyl)etyloxazol;
- 4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-2-(1-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)oxazol;
- 4-(4-Fluórfenyl)-2-(1-hydroxy-4-metyl)piperidin-1-yl)-5-(2-[cyklopropylmetyl]amino-4-pyridyl)oxazol;
- 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-(1-(S)-fenyletyl)-amino-4-pyridyl)oxazol;
- 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-cyklopropylmetyl-amino-4-pyridyl)oxazol;
- 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-yl)-5-(2-cyklopropylmetylaminoc-4-pyridyl)oxazol;
- 4-(4-Fluórfenyl)-5-(2-cyklopropylmetylaminoc-4-pyrimidyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)oxazol;
- 4-(4-Fluórfenyl)-2-(1-hydroxy-4-etyl)piperidin-1-yl)-5-(2-cyklohexylamino-4-pyridyl)oxazol;
- 4-(4-Fluórfenyl)-2-(1-hydroxy-4-etyl)piperidin-1-yl)-5-(2-cyklopropylamino-4-pyridyl)oxazol;
- 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-yl)-5-(2-cyklohexylamino-4-pyridyl)oxazol;
- 4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-yl)-5-(2-cyklopropylamino-4-pyridyl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-yl)-5-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)oxazol;

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-cyklohexylamino-4-pyridyl)oxazol a

4-(4-Fluórfenyl)-2-(4-N-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-yl)-5-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyridyl)oxazol.

5. Zlúčenina podľa nároku 1, všeobecného vzorca III



(III)

kde

W je skupina $-NR^6-Y-$, $-O-$ alebo $-S-$,

kde R^6 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v cykloalkylovej časti 3 až 8 atómov uhlíka a v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca 7 až 19 atómov uhlíka alebo heteroarylalkylová skupina obsahujúca 4 až 19 atómov uhlíka a $-Y-$ je alkylénová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo priama väzba;

R^{22} je fenylová skupina, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami, keď každý je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, skupina CF_3 , kyanoskupina, amidoskupina alebo tioamidoskupina, karboxylát alebo tiokarboxylát, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylová skupina

obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo skupina NH_2 , ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka;

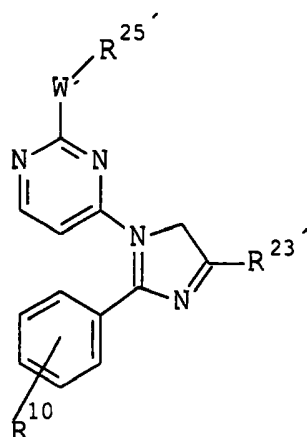
R^{23} je atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 10 atómov uhlíka, heterocykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka, alebo metylénamino-guanidinylová skupina, to znamená skupina $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})\cdot\text{NH}_2$, keď každá je prípadne substituovaná až 4 substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka substituovaná atómom halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupina prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylová skupina obsahujúca 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúca ďalší heteroatóm;

R^{25} je arylová skupina obsahujúca 6 až 18 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 3 až 18 atómov uhlíka alebo cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 12 atómov uhlíka, keď každá táto skupina je prípadne substituovaná až 4 substituentami nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka substituovaná atómom halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo aminoskupina prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-hetero-

cyklylová skupina obsahujúca 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúca ďalší heteroatóm;

alebo jej farmaceuticky prijateľné a štiepiteľné estery a kyslé adičné soli.

6. Zlúčenina podľa nároku 1, všeobecného vzorca III'



(III')

kde

R^{25} je fenylová skupina alebo cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka, keď každá táto skupina je prípadne monosubstituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxylovou skupinou, trihalogénmetylovou skupinou alebo skupinou $-NR^7R^8$, kde R^7 a R^8 sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka, heteroarylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca 7 až 11 atómov uhlíka alebo heteroarylalkylová skupina obsahujúca 7 až 11 atómov uhlíka;

R^{10} je atóm halogénu, skupina CF_3 , kyanoskupina, amidoskupina, tioamidoskupina, aminoskupina alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka;

R^{23} je atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, vinylová skupina, fenylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina, benzofurylová skupina,

furylová skupina, tienylová skupina, morfolinylová skupina, piperidinylová skupina, nortropanylová skupina, piperazinylová skupina, metylénaminoguanidinylová skupina alebo N-mono- alebo dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, keď každá táto skupina je prípadne substituovaná, napríklad až 2 substituentami, nezávisle od seba vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou, atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karbonylová skupina, prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupina, prípadne mono- alebo disubstituovaná na atóme dusíka alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo N-heterocyklylová skupina obsahujúca 5 až 7 atómov v kruhu a prípadne obsahujúca ďalší heteroatóm a

W' je skupina -NH-Y'-, -O- alebo -S-, kde Y' je skupina -CH₂-, skupina -CH₂-CH₂-, skupina -CH(CH₃)- alebo priama väzba, alebo jej farmaceuticky prijateľné a štiepateľné estery a kyslé adičné soli.

7. Zlúčenina podľa nároku 5, vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:

3-Bróm-2-(4-fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)imidazol;

4-Bróm-2-(4-fluórmetylfenyl)-1-(2-cyklohexylamino-4-pyrimidyl)imidazol;

4-Bróm-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1-(2-cyklopentylamino-4-pyrimidyl)imidazol;

4-Bróm-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1-(2-cyklopropylamino-4-pyrimidyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-4-(1-metyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-vinylimidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(4-pyridyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-pyridyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(3-pyridyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-tienyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-furyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-amino)pyrimidylimidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-hydroxy)pyrimidylimidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-N-morfolinyl)pyrimidylimidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(3-tienyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(2-benzofuryl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(5-chlórtiofen-2-yl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(4-metoxifenyl)imidazol;

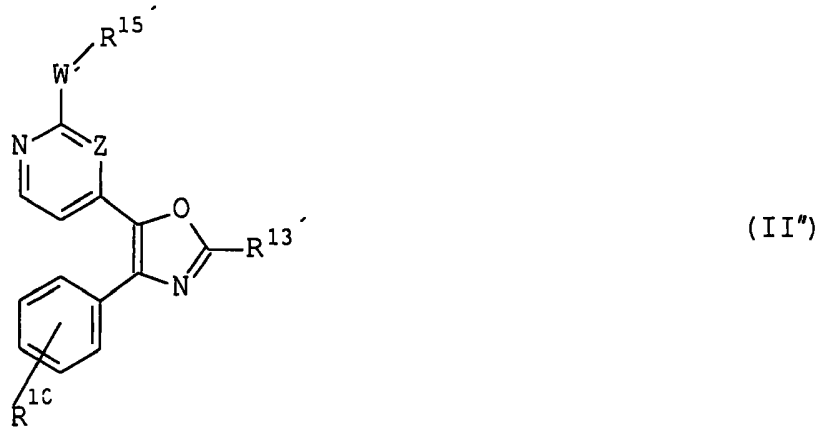
2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(4-fluórfenyl)imidazol;

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(3-chlór-4-fluórfenyl)imidazol;

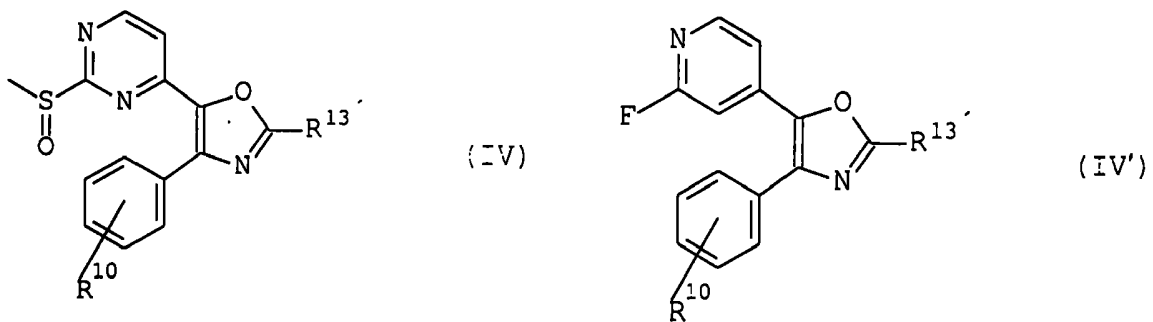
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(3-chlórfenyl)imidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-[1-(S)-fenyletyl]amino-4-pyrimidyl)-4-(metylénaminoguanidinylimidazol);
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-etoxykarbonyl)piperidin-1-ylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-piperidin-1-ylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-formyl)piperidin-1-ylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-ylimidazol);
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-metyl)piperidin-1-ylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(1-hydroxy-4-terc-butyloxykarbonyl)piperidin-1-ylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(1-hydroxy)piperidin-1-ylimidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(3a-hydroxy-N-terc-butyloxykarbonylnortropan-3b-yl)imidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-4-(1-metyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(2-cyklohexylamino-4-pyrimidinyl)imidazol;
- 2-(3-Trifluórmetylfenyl)-4-(1-metyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(2-cyklopropylamino-4-pyrimidyl)imidazol;
- 2-(3-Trifluórmetylfenyl)-4-(1-metyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(2-cyklopentylamino-4-pyrimidyl)imidazol;
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-cyklopentyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-(2-hydroxy-2-metyl)propylpiperidin-1-ylimidazol);
- 2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(3a-hydroxynortropan-3b-yl)imidazol a

2-(4-Fluórfenyl)-1-(2-(1-(S)-fenyletyl)amino-4-pyrimidyl)-4-(4-acetyl)piperidin-1-ylimidazol.

8. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca II''

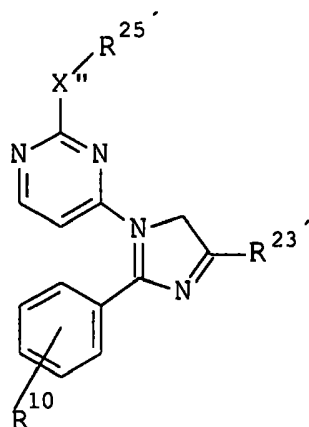


kde R^{13} , R^{15} , R^{10} a Z sú rovnaké ako je definované v nároku 3 a W' je skupina -NH-, vyznačujúci sa tým, že reaguje zodpovedajúca prekursorná zlúčenina všeobecného vzorca IV alebo IV'



kde R^{13} , R^{10} a Z sú rovnaké, ako je definované v nároku 3, so zodpovedajúcim amínom R^{15} -NH₂, a potom, ak je to vhodné, sa prevedie získaná zlúčenina všeobecného vzorca II' na inú zlúčeninu všeobecného vzorca II' alebo jej farmaceuticky prijateľný a štiepateľný ester alebo kyslú adičnú soľ.

9. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca III''



(III'')

kde $R^{23'}$, $R^{25'}$ a R^{10} sú rovnaké, ako je definované v nároku 3 a X'' je skupina $-NH-$ alebo $-O-$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že reaguje zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca III'', kde $R^{23'}$ je atóm halogénu, napríklad atóm brómu, so zodpovedajúcim $R^{23'}$ ketónom alebo aktivovaným $R^{23'}$ prekursorom, napríklad trialkylstanylovou skupinou aktivovaným $R^{23'}$ prekursorom, a potom sa, ak je to vhodné, prevedie získaná zlúčenina všeobecného vzorca III'' na inú zlúčeninu všeobecného vzorca III'' alebo na jej farmaceuticky prijateľný a štiepateľný ester alebo kyslú adičnú soľ.

10. Zlúčenina podľa nároku 1, na použitie ako liečivo.

11. Spôsob inhibície produkcie rozpustného TNF, najmä TNF α , alebo redukcie zápalu u pacienta, ktorý takú liečbu potrebuje, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa podávanie účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 1, tomuto pacientovi.

12. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1, spolu s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.

13. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1, pri výrobe liečiva na použitie ako imunosupresívum alebo protizápalové činidlo.