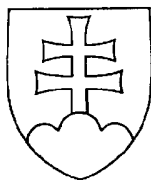


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **4. 2. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/268 375**
60/334 654
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **12. 2. 2001**
30. 11. 2001
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 10. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/01106**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/064594**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1132-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D487/04,
C07D471/04,
C07D519/00**

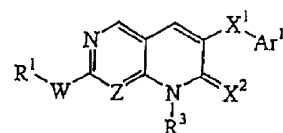
(71) Prihlasovateľ: **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;**

(72) Pôvodca: **Chen Jian Jeffrey, Santa Clara, CA, US;
Dunn James Patrick, Los Altos, CA, US;
Goldstein David Michael, San Jose, CA, US;
Stahl Christopher Martin, Freiburg, DE;**

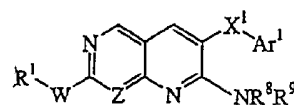
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **6-Substituované pyridopyrimidíny**

(57) Anotácia:
Opísané sú zlúčeniny všeobecných vzorcov (I) a (II), spôsoby ich prípravy, medziprodukty na ich prípravu a ich použitie pri liečbe ochorení sprostredkovaných p38 MAP kinázami.



(I)



(II)

6-Substituované pyridopyrimidíny

Oblasť techniky

Vynález sa týka pyridopyrimidínov a ich derivátov. Vynález sa najmä týka 2,6-disubstituovaných 7-oxopyrido[2,3-d]pyrimidínov, spôsobu ich prípravy, farmaceutických kompozícií, ktoré ich obsahujú, a spôsobov ich použitia.

Doterajší stav techniky

Mitogénom aktivované proteínkinázy (MAP) - intracelulárne signálne transdukčné enzýmy - sú skupinou serín/treonínových kináz, ktoré v reťazci pred prolínom aktivujú substrát duálnou fosforyláciou. Kinázy sú aktivované rôznymi signálmi, medzi ktoré patrí nutričný a ozmotický stres, UV žiarenie, rastové faktory, endotoxíny a prozápalové cytokíny. Jednou skupinou MAP kináz sú p38 kinázy, zahŕňajúce rad izoforiem (napríklad p38 α , p38 β , p38 γ a p38 δ). Podobne ako ostatné kinázy sú aj p38 kinázy zodpovedné za fosforylačné a aktivačné faktory pri transkripcii a sú aktivované fyzikálnym a chemickým stresom, prozápalovými cytokínmi a bakteriálnym lipopolysacharidom.

Bolo zistené, že produkty p38 fosforylácie sprostredkovávajú tvorbu zápalových cytokínov, vrátane TNF (tumor nekrotizujúceho faktora) a IL-2 (interleukínu 2), a cyklooxygenáz-2. Každý z týchto cytokínov hrá preukázateľne významnú úlohu pri rade chorobných procesov a stavov. TNF- α je napríklad cytokín produkovaný primárne aktivovanými monocytmi a makrofágmi. Bolo zistené, že jeho nadmerná alebo neregulovaná tvorba hrá významnú úlohu pri rozvoji

reumatoidnej artritídy. V nedávnej dobe bolo preukázané, že sa inhibícia produkcie TNF významne uplatňuje pri liečbe zápalov, zápalového črevného ochorenia (IBD), roztrúsenej sklerózy a astmy.

Prítomnosť TNF bola tiež preukázaná pri vírusových infekciách, napríklad v prípade HIV, chrípkového vírusu, herpetického vírusu, vrátane vírusu herpes simplex - typ 1 (HSV-1), herpes simplex - typ 2 (HSV-2), cytomegalovírusu (CMV), vírusu varicella-zoster (VZV), vírusu Epsteina-Barrovej (EB vírusu), ľudského herpes vírusu 6 (HHV-6), ľudského herpes vírusu 7 (HHV-7), ľudského herpes vírusu 8 (HHV-8), vírusu pseudobesnoty (Aujeszkiho choroby) a rinotracheitídy.

Podobným spôsobom sa IL-1 tvoria aktiváciou monocytov a makrofágov a hrajú úlohu pri mnohých patofyziologických procesoch, vrátane reumatoidnej artritídy, horúčkového ochorenia a zníženej kostnej resorpcie.

Úloha p38 kináz bolo navyše preukázaná pri záchvate mŕtvice, Alzheimerovej chorobe, osteoartritíde, traumách pľúc, septickom šoku, angiogénzii, dermatitíde, psoriáze a atopickej dermatitíde (pozri napríklad *J.Exp.Opin.Ther.Patents*, 2000, 10(1)).

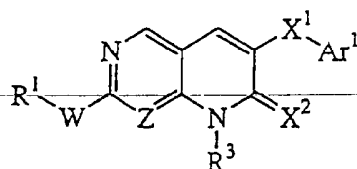
Inhibícia uvedených cytokínov inhibíciou p38 kinázy je výhodná pri potlačovaní, zmierňovaní a celkovom ovplyvňovaní mnohých vyššie uvedených ochorení.

MPP 96/34867 opisuje niektoré 6-arylprido[2,3-d]pyrimidin-7-óny, -7-imíny a -7-tióny ako inhibítory bunkovej prolyferácie sprostredkovanej tyrosín kinázou. Ďalšie 6-

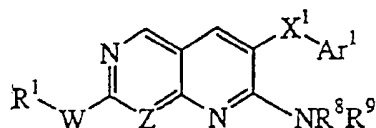
arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny a naftyridíny sú ako inhibítory tyrosín kinázy opísané v MPP 96/15128. Ako inhibítory cyklín-dependentných kináz sú v MPP 93/33798 opísané 6-alkylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-óny. Niektoré 4-aminopyridopyrimidíny sú ako inhibítory dihydrofolátových reduktáz opísané v EP 0 278 686A1.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka zlúčenín všeobecných vzorcov I a II



všeobecný vzorec I



všeobecný vzorec II

alebo ich farmaceuticky prijateľných solí,
pričom

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

W je skupina NR²;

X¹ je atóm kyslíka, skupina NR⁴ (kde R⁴ je atóm vodíka alebo alkyllová skupina), atóm síry, skupina CR⁵R⁶ (kde R⁵ a R⁶ sú

nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina) alebo skupina $C=O$;

X^2 je atóm kyslíka alebo skupina NR^7 ;

Ar^1 je arylová alebo heteroarylová skupina;

R^2 je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroaralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylsubstituovaná cykloalkylová skupina, heterosubstituovaná cykloalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, heterocyklylová skupina, heterocyklylalkylová skupina, $R^{12}-SO_2$ -heterocykloamínoskupina (kde R^{12} je halogénalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, heteroarylová skupina alebo heteroaralkylová skupina), skupina $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (kde Y^1 a Y^2 sú nezávisle neprítomné alebo alkylénová skupina a R^{11} je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), (heterocyklyl)(cykloalkyl)alkylová skupina alebo (heterocyklyl)(heteroaryl)alkylová skupina;

R^3 je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, halogénalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, skupina alkylén- $C(O)-R^{31}$ (kde R^{31} je atóm vodíka, alkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), aminoskupina, monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina, skupina $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (kde Y^3 je skupina $-C(O)$, skupina $-C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{34}$, skupina $S(O)_2$ alebo skupina $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} a R^{35} sú nezávisle atóm vodíka alebo

alkylová skupina; a R^{33} je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina) alebo acylová skupina;

R^7 je atóm vodíka alebo alkylová skupina; a

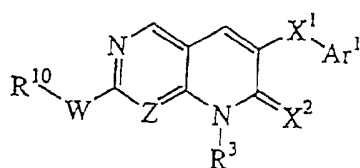
R^8 a R^9 sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)R^{81}$ (kde R^{81} je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkoxy skupina, aryloxy skupina, aminoskupina, mono- alebo dialkylaminoskupina, arylaminoskupina alebo aryl(alkyl)aminoskupina) alebo R^8 a R^9 spoločne tvoria skupinu $=CR^{82}R^{83}$ (kde R^{82} a R^{83} sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina).

Vynález ďalej zahŕňa farmaceutický prípravok obsahujúci zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo II a jeho farmaceuticky prijateľný nosič, riediaci roztok alebo excipient.

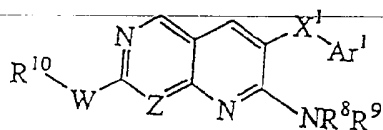
Zlúčeniny všeobecných vzorcov I a II a ich vyššie uvedené soli sú inhibitory proteínkináz a *in vivo* vykazujú veľkú účinnosť proti p38 kinázam. Z hľadiska selektivity sú zlúčeniny podľa vynálezu prekvapivo selektívne voči p38 kinázam, a to v porovnaní s cyklín-dependentnými kinázami a tyrosín kinázami. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť preto použité pri liečbe ochorení sprostredkovaných prozápalovými cytokínmi, akými sú TNF a IL-1. Vynález preto zahŕňa tiež

spôsob liečby ochorení alebo stavov sprostredkovaných p38 MAP kinázami, pri ktorom sa pacientovi, ktorého stav takú liečbu vyžaduje, podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II.

Vynález ďalej zahŕňa spôsob prípravy vyššie opísaných zlúčenín a medziproduktov všeobecných vzorcov I' a II''



všeobecný vzorec I'



všeobecný vzorec II''

pričom

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

W je atóm síry, skupina S(O), skupina S(O)₂ alebo atóm kyslíka;

X¹ je atóm kyslíka, skupina NR⁴ (kde R⁴ je atóm vodíka alebo alkylová skupina), atóm síry, skupina CR⁵R⁶ (kde R⁵ a R⁶ sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina) alebo skupina C=O;

X² je atóm kyslíka alebo skupina NR⁷;

Ar¹ je arylová alebo heteroarylová skupina;

R¹⁰ je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina alebo cykloalkylalkylová skupina alebo R¹⁰W spoločne tvoria odstupujúcu skupinu alebo hydroxyskupinu;

R^3 je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, halogénalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, skupina alkylén- $C(O)-R^{31}$ (kde R^{31} je atóm vodíka, alkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), aminoskupina, monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina, skupina $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (kde Y^3 je skupina $-C(O)$, skupina $-C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{34}$, skupina $S(O)_2$ alebo skupina $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} a R^{35} sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina; a R^{33} je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina) alebo acylová skupina;

R^7 je atóm vodíka alebo alkylová skupina; a R^8 a R^9 sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)R^{81}$ (kde R^{81} je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkoxyskupina, aryloxyskupina, aminoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, arylamínoskupina alebo aryl(alkyl)amínoskupina) alebo R^8 a R^9 spoločne tvoria skupinu $=CR^{82}R^{83}$ (kde R^{82} a R^{83} sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina).

Pokiaľ nie je uvedené inak, majú nasledujúce výrazy v opisnej časti vynálezu a v patentových nárokoch nižšie uvedené významy:

Výraz „acylová skupina“ znamená radikál $-C(O)R$, v ktorom R je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, fenylová skupina alebo fenylalkylová skupina, pričom alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina a fenylalkylová skupina majú nižšie uvedený význam, alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady acylových skupín zahŕňajú formylovú skupinu, acetylovú skupinu, cyklohexylkarbonylovú skupinu, cyklohexylmetylkarbonylovú skupinu, benzoylovú skupinu, benzylkarbonylovú skupinu, a podobne.

Výraz „acylamínoskupina“ znamená radikál $-NR'C(O)R$, v ktorom R' je atóm vodíka alebo alkylová skupina a R je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, fenylová skupina alebo fenylalkylová skupina, pričom alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina a fenylalkylová skupina majú nižšie uvedený význam, alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady acylamínoskupín zahŕňajú formylamínoskupinu, acetylaminoskupinu, cyklohexylkarbonylskupinu,

cyklohexylmetylkarbonylskupinu, benzoylamínoskupinu,
benzylkarbonylamínoskupinu, a podobne.

Výraz „alkoxyskupina“ znamená radikál -OR, v ktorom R má vyššie uvedený význam alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady alkoxyskupín zahŕňajú metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu, butoxyskupinu, a podobne.

Výraz „alkylová skupina“ znamená priamy nasýtený jednoväzný uhľovodíkový radikál obsahujúci jeden až šesť atómov uhlíka alebo rozvetvený nasýtený jednoväzný uhľovodíkový radikál obsahujúci tri až šesť atómov uhlíka alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady alkylových skupín zahŕňajú metylovú skupinu, etylovú skupinu, propylovú skupinu, 2-propylovú skupinu, n-butylovú skupinu, izobutylovú skupinu, terc.butylovú skupinu, pentylovú skupinu, a podobne.

Výraz „alkylénová skupina“ znamená priamy nasýtený dvojväzný uhľovodíkový radikál obsahujúci jeden až šesť atómov uhlíka alebo rozvetvený nasýtený dvojväzný uhľovodíkový radikál obsahujúci tri až šesť atómov uhlíka alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín

uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady alkylových skupín zahŕňajú metylénovú skupinu, etylénovú skupinu, 2,2-dimetyletylénovú skupinu, propylénovú skupinu, 2-metylpropylénovú skupinu, butylénovú skupinu, pentylénovú skupinu, a podobne.

Výraz „alkyltioskupina“ znamená radikál $-SR$, v ktorom R má vyššie uvedený význam alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady alkyltioskupín zahŕňajú metyltioskupinu, etyltioskupinu, propyltioskupinu, butyltioskupinu, a podobne.

Výraz „arylová skupina“ znamená jednoväzný monocyklický alebo bicyklický aromatický uhľovodíkový radikál alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Radikály môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentmi, výhodne jedným, dvoma alebo tromi substituentmi výhodne zvolenými z množiny obsahujúcej alkylovú skupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, halogénalkylovú skupinu, halogénalkoxyskupinu, skupinu $Y-C(O)-R$ (pričom Y je alkylénová skupina alebo nie je prítomný a R je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová

skupina, halogénalkoxyskupina, hydroxyskupina, alkokxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), heteroalkylovú skupinu, heteroalkyloxyskupinu, heteroalkylamínoskupinu, atóm halogénu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, monoalkylamínoskupinu, dialkylamínoskupinu, alkylsulfonylamínoskupinu, heteroalkylsulfonylamínoskupinu, sulfonamidovú skupinu, metyléndioxyskupinu, etyléndioxyskupinu, heterocyklylovú skupinu alebo heterocyklylalkylovú skupinu alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady arylových skupín zahŕňajú fenylovú skupinu, chlórffenylovú skupinu, metoxyffenylovú skupinu, 2-fluórffenylovú skupinu, 2,4-difluórffenylovú skupinu, 1-naftylovú skupinu, 2-naftylovú skupinu a ich deriváty.

Výraz „aryloxyskupina“ znamená radikál -OR, v ktorom R má vyššie uvedený význam alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príkladom aryloxyskupiny je fenoxyskupina.

Výraz „aryloxykarbonylová skupina“ znamená radikál R-C(=O)-, v ktorom R je aryloxyskupina alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených

tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príkladom aryloxykarbonylovej skupiny je fenoxycarbonylová skupina.

Výraz „cykloalkylová skupina“ znamená nasýtený jednoväzný cyklický uhľovodíkový radikál obsahujúci tri až sedem atómov uhlíka alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady cykloalkylových skupín zahŕňajú cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, 4-metylcyklohexylovú skupinu, a podobne.

Výraz „cykloalkylalkylová skupina“ znamená radikál $-R^aR^b$, v ktorom R^a je alkylénová skupina a R^b je cykloalkylová skupina alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príkladom cykloalkylalkylovej skupiny je cyklohexylmetylová skupina, a podobne.

Výraz „substituovaná cykloalkylová skupina“ znamená cykloalkylový radikál, v ktorom sú jeden, dva alebo tri (výhodne jeden) atómy vodíka nezávisle nahradené kyanoskupinou alebo skupinou $-Y-C(O)R$ (pričom Y je alkylénová

skupina alebo nie je prítomný a R je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina) alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok.

Výraz „dialkylamínoskupina“ znamená radikál $-NRR'$, v ktorom R a R' nezávisle predstavujú alkylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu alebo cykloalkylalkylovú skupinu alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady dialkylamínoskupín zahŕňajú dimetylaminoskupinu, metyletylamínoskupinu, di(1-metyletyl)aminoskupinu, (metyl)(hydroxymetyl)aminoskupinu, (cyklohexyl)(metyl)aminoskupinu, (cyklohexyl)(etyl)aminoskupinu, (cyklohexyl)(propyl)aminoskupinu, (cyklohexylmetyl)(metyl)aminoskupinu, (cyklohexylmetyl)(etyl)aminoskupinu, a podobne.

Výraz „atóm halogénu“ znamená atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu, výhodne atóm fluóru a atóm chlóru.

Výraz „halogénalkylová skupina“ znamená alkylovú skupinu substituovanú jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi atómami halogénu alebo konkrétnejšie takú skupinu, ktorá je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady halogénalkylových skupín zahŕňajú $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, a podobne.

Výraz „heteroalkylová skupina“ znamená vyššie uvedený alkylový radikál, v ktorom sú jeden, dva alebo tri atómy vodíka nahradené substituentom nezávisle zvoleným z množiny obsahujúcej $-\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{O})_n\text{R}^b\text{R}^c$ (keď R^b a R^c sú každý nezávisle alkylová skupina, cykloalkylová skupina alebo cykloalkylalkylová skupina, je n 0 alebo 1; keď nie je táto podmienka splnená, n sa rovná 0) a skupina $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ (kde n je celé číslo od 0 do 2), pričom sa rozumie, že heteroalkylový radikál je pripojený cez atóm uhlíka, pričom R^a je atóm vodíka, acylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylová skupina, cykloalkylová skupina alebo cykloalkylalkylová skupina; R^b a R^c sú nezávisle na sebe atóm vodíka, acylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, alkylsulfonylová skupina, aminosulfonylová skupina, mono- alebo di-alkylamínosulfonylová skupina, amínoalkylová skupina, mono- alebo di-alkylamínoalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, hydroxyalkylsulfonylová skupina alebo alkoxyalkylsulfonylová skupina; a pokiaľ sa n rovná 0, R^d je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina alebo prípadne

substituovaná fenylová skupina, a pokiaľ sa n rovná 1 alebo 2, R^d je alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, prípadne substituovaná fenylová skupina, aminoskupina, acylamínoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady heteroalkylových skupín zahŕňajú 2-hydroxyetylovú skupinu, 3-hydroxypropylovú skupinu, 2-hydroxy-1-hydroxymetyletylovú skupinu, 2,3-dihydroxypropylovú skupinu, 1-hydroxymetyletylovú skupinu, 3-hydroxybutylovú skupinu, 2,3-dihydroxybutylovú skupinu, 2-hydroxy-1-metylpropylovú skupinu, 2-aminoetylovú skupinu, 3-aminopropylovú skupinu, 2-metylsulfonyletylovú skupinu, aminosulfonylmetylovú skupinu, aminosulfonyletylovú skupinu, aminosulfonylpropylovú skupinu, metylamínosulfonylmetylovú skupinu, metylamínosulfonyletylovú skupinu, metylamínosulfonylpropylovú skupinu, a podobne.

Výraz „heteroalkylkarbonylová skupina“ znamená skupinu $R_a-C(=O)-$, v ktorej R_a je heteroalkylová skupina alebo konkrétnejšie taká skupina, ktorá je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady heteroalkylkarbonylových skupín zahŕňajú acetyloxymetylkarbonylovú skupinu, aminometylkarbonylovú skupinu, 4-acetyloxy-2,2-dimetylbutan-2-

oylovú skupinu, 2-amino-4-metylpentan-2-oylovú skupinu, a podobne.

Výraz „heteroalkyloxyskupina“ znamená skupinu R_a-O , v ktorej R_a je heteroalkylová skupina alebo konkrétnejšie taká skupina, ktorá je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príkladom heteroalkyloxyskupiny je skupina $Me-C(=O)-O-CH_2-O-$, a podobne.

Výraz „heteroalkyloxykarbonylová skupina“ zahŕňa skupinu $R_a-C(=O)$, v ktorej R_a je heteroalkyloxyskupina alebo konkrétnejšie taká skupina, ktorá je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príkladom heteroalkyloxykarbonylovej skupiny je 1-acetyloxymetoxycarbonylová skupina $(Me-C(=O)-O-CH_2-O-C(=O)-)$, a podobne.

Výraz „heteroarylová skupina“ znamená jednoväzný monocyklický alebo bicyklický radikál obsahujúci 5 až 12 atómov, ktoré sú súčasťou kruhu, a prínajmenšom jeden aromatický kruh obsahujúci jeden, dva alebo tri heteroatómy, zvolené z množiny obsahujúcej atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry, pričom zostávajúce atómy, ktoré sú súčasťou kruhu, sú atómy uhlíka. Miesto pripojenia heteroarylového radikálu je pritom na aromatickom kruhu. Konkrétnejšie je taký radikál

súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Heteroarylový kruh je prípadne nezávisle substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, výhodne jedným alebo dvoma substituentmi, zvolenými z množiny obsahujúcej alkylovú skupinu, halogénalkylovú skupinu, heteroalkylovú skupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, atóm halogénu, nitroskupinu alebo kyanoskupinu alebo konkrétnejšie takéto substituenty, ktoré sú súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady heteroarylových skupín zahŕňajú pyridylovú skupinu, furanylovú skupinu, tienylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, izotiazolylovú skupinu, triazolylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, izoxazolylovú skupinu, pyrrolylovú skupinu, pyrazolylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, benzofuranylovú skupinu, tetrahydrobenzofuranylovú skupinu, izobenzofuranylovú skupinu, benzotiazolylovú skupinu, benzoizotiazolylovú skupinu, benzotriazolylovú skupinu, indolylovú skupinu, izoindolylovú skupinu, benzoxazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, tetrahydrochinolinylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, benzimidazolylovú skupinu, benzizoxazolylovú skupinu alebo benzotienylovú skupinu, imidazo[1,2-a]pyridinylovú skupinu, imidazo[2,1-b]tiazolylovú skupinu a ich deriváty.

Výraz „heteroaralkylová skupina“ znamená radikál $-R^aR^b$, v ktorom R^a je alkylénová skupina a R^b je heteroarylová skupina,

alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady heteroaralkylových skupín zahŕňajú pyridin-3-ylmetylovú skupinu, imidazolyletylovú skupinu, pyridinyletylovú skupinu, 3-(benzofuran-2-yl)propylovú skupinu, a podobne.

Výraz „cykloalkylová skupina substituovaná heteroalkylovou skupinou“ znamená cykloalkylový radikál, v ktorom jeden, dva alebo tri atómy vodíka sú nahradené heteroalkylovou skupinou, pričom heteroalkylový radikál je k cykloalkylovému radikálu pripojený väzbou C-C. Konkrétnejšie je taký radikál súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady cykloalkylových skupín substituovaných heteroalkylovou skupinou zahŕňajú 1-hydroxymetylcyklopentylovú skupinu, 2-hydroxymetylcyklohexylovú skupinu, a podobne.

Výraz „cykloalkylová skupina substituovaná heteroskupinou“ znamená vyššie definovaný cykloalkylový radikál, v ktorom sú jeden, dva alebo tri atómy vodíka nahradené substituentom nezávisle zvoleným z množiny obsahujúcej hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupinu, monoalkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, oxoskupinu ($C=O$), iminoskupinu, hydroxyiminoskupinu ($=NOH$), skupinu $NR'SO_2R^d$ (kde R' je atóm vodíka alebo alkylová skupina

a R^d je alkylová skupina, cykloalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), skupinu $-X-Y-C(O)R$ (kde X je atóm kyslíka alebo skupina NR' , Y je alkylénová skupina alebo nie je prítomný, R je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina a R' je atóm vodíka alebo alkylová skupina) alebo skupinu $-S(O)_nR$ (kde n je celé číslo od 0 do 2), pričom pokiaľ n je 0, R je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, prípadne substituovaná fenylová skupina alebo tienylová skupina, a pokiaľ n je 1 alebo 2, R je alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, prípadne substituovaná fenylová skupina, tienylová skupina, aminoskupina, acylamínoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina, alebo konkrétnejšie takú skupinu, ktorá je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo oboch prioritných prihlášok. Príklady cykloalkylových skupín substituovaných heteroskupinou zahŕňajú 2-, 3- alebo 4-hydroxycyklohexylovú skupinu, 2-, 3- alebo 4-aminocyklohexylovú skupinu, 2-, 3- alebo 4-metánsulfonamidocyklohexylovú skupinu, a podobne, výhodne 4-hydroxycyklohexylovú skupinu, 2-aminocyklohexylovú skupinu alebo 4-metánsulfonamidocyklohexylovú skupinu.

Výraz „cykloalkylalkylová skupina substituovaná heteroskupinou“ znamená radikál R^aR^b- , v ktorom R^a je cykloalkylový radikál substituovaný heteroskupinou a R^b je

alkylenový radikál alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok.

Výraz „heterocykloamínoskupina“ znamená nasýtenú jednoväznú cyklickú skupinu obsahujúcu 4 až 8 atómov, ktoré sú súčasťou kruhu, pričom jedným takým atómom je atóm dusíka a zostávajúce atómy sú atómy uhlíka, alebo konkrétnejšie takú skupinu, ktorá je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady heterocykloamínoskupín zahŕňajú piperidínovú skupinu a pyrrolidínovú skupinu.

Výraz „heterocyklylová skupina“ znamená nasýtený alebo nenasýtený nearomatický cyklický radikál obsahujúci 3 až 8 atómov, ktoré sú súčasťou kruhu, pričom jeden alebo dva takéto atómy sú heteroatómy zvolené z množiny obsahujúcej atóm dusíka, atóm síry alebo skupinu $S(O)_n$ (kde n je celé číslo od 0 do 2) a zostávajúce atómy sú atómy uhlíka, pričom jeden alebo dva atómy uhlíka môžu byť prípadne nahradené karbonylovou skupinou. Konkrétnejšie je taký radikál súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Heterocyklylový kruh môže byť

prípadne substituovaný nezávisle jedným, dvoma alebo tromi
 substituentmi zvolenými z množiny obsahujúcej alkylovú skupinu,
 halogénalkylovú skupinu, heteroalkylovú skupinu, atóm
 halogénu, nitroskupinu, kyanoskupinu, kyanoalkylovú skupinu,
 hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, aminoskupinu,
 monoalkylamínoskupinu, dialkylamínoskupinu, aralkylovú
 skupinu, skupinu $-(X)_n-C(O)R$ (kde X je atóm kyslíka alebo
 skupina NR' , n je 0 alebo 1, R je atóm vodíka, alkylová
 skupina, halogénalkylová skupina, hydroxyskupina (pokiaľ n je
 0), alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina,
 dialkylamínoskupina alebo prípadne substituovaná fenylová
 skupina a R' je atóm vodíka alebo alkylová skupina), skupinu
 $-alkylén-C(O)R^a$ (kde R^a je alkylová skupina, skupina OR alebo
 skupina $NR'R''$ a R je atóm vodíka, alkylová skupina alebo
 halogénalkylová skupina a R' a R'' sú nezávisle atóm vodíka
 alebo alkylová skupina) alebo skupinu $-S(O)_nR$ (kde n je celé
 číslo od 0 do 2), pričom pokiaľ je n rovné 0, R je atóm
 vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina alebo
 cykloalkylalkylová skupina a pokiaľ sa n rovná 1 alebo 2, R je
 alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová
 skupina, aminoskupina, acylamínoskupina,
 monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina alebo
 heteroalkylová skupina alebo konkrétnejšie taká skupina, ktorá
 je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo
 opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály
 môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré
 nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo
 obidvoch prioritných prihlášok. Príklady heterocyklylových
 skupín zahŕňajú tetrahydropyranylovú skupinu, piperidínovú
 skupinu, N-metylpiperidin-3-yllovú skupinu, piperazínovú
 skupinu, N-metylpyrrolidin-3-yllovú skupinu, 3-pyrrolidínovú
 skupinu, morfolínovú skupinu, tiomorfolínovú skupinu,

tiomorfolín-1-oxidovú skupinu, tiomorfolín-1,1-dioxidovú skupinu, 4-(1,1-dioxotetrahydro-2H-tiopyranyl)ovú skupinu, pyrrolínylovú skupinu, imidazolínylovú skupinu, N-metánsulfonylpiperidín-4-yllovú skupinu a ich deriváty alebo konkrétnejšie takéto skupiny, ktoré sú súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok.

Výraz „heterocyklylalkylová skupina“ znamená radikál $-R^aR^b$, kde R^a je alkylénová skupina a R^b je vyššie definovaná heterocyklylová skupina, alebo konkrétnejšie taká skupina, ktorá je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady heterocyklylalkylových skupín zahŕňajú tetrahydropyran-2-ylmetylovú skupinu, 2- alebo 3-piperidínymetylovú skupinu, 3-(4-metylpiiperazin-1-yl)propylovú skupinu, a podobne.

Výraz „(heterocyklyl)(cykloalkyl)alkylová skupina“ znamená alkylový radikál, v ktorom sú dva atómy vodíka nahradené heterocyklylovou skupinou a cykloalkylovou skupinou, alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok.

Výraz „(heterocyklyl)(heteroaryl)alkylová skupina“ znamená alkylový radikál, v ktorom sú dva atómy vodíka nahradené heterocyklylovou skupinou a heteroarylovou skupinou alebo konkrétnejšie takou skupinou, ktorá je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok.

Výraz „heterocyklylspirocykloalkylová skupina“ znamená spioradikál obsahujúci cykloalkylový kruh a heterocyklický kruh, pričom každý obsahuje 5 až 8 atómov, ktoré sú súčasťou kruhu, a tieto kruhy majú len jeden spoločný uhlíkový atóm, pričom heterocyklylspirocykloalkylový radikál je pripojený cez cykloalkylový kruh. Spioradikál vzniká nahradením dvoch atómov vodíka z rovnakého uhlíkového atómu cykloalkylového radikálu vyššie uvedenou heterocyklylovou skupinou. Konkrétnejšie je taký radikál súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Radikály môžu byť prípadne substituované alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, hydroxyalkylovou skupinou alebo oxoskupinou alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch

prioritných	prihlášok.	Príklady
heterocyklylspirocykloalkylových skupín	zahŕňajú	1,4-
dioxaspiro[4,5]dekan-8-ylovú	skupinu,	1,3-
diazaspiro[4,5]dekan-8-ylovú	skupinu,	2,4-dion-1,3-
diazaspiro[4,5]dekan-8-ylovú	skupinu,	1,5-
dioxaspiro[5,5]undekan-9-ylovú	skupinu,	(3-hydroxymetyl-3-
metyl)-1,5-dioxaspiro[5,5]undekan-9-ylovú	skupinu, a podobne.	

Výraz „hydroxyalkylová skupina“ znamená vyššie definovaný alkylový radikál substituovaný jednou alebo viacerou, výhodne jednou, dvoma alebo tromi hydroxyskupinami, a to pod podmienkou, že jeden uhlíkový atóm nenesie viac ako jednu hydroxyskupinu. Konkrétnejšie je taký radikál súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok. Príklady hydroxyalkylových skupín zahŕňajú hydroxymetylovú skupinu, 2-hydroxyetylovú skupinu, 2-hydroxypropylovú skupinu, 3-hydroxypropylovú skupinu, 1-(hydroxymetyl)-2-metylpropylovú skupinu, 2-hydroxybutylovú skupinu, 3-hydroxybutylovú skupinu, 4-hydroxybutylovú skupinu, 2,3-dihydroxypropylovú skupinu, 2-hydroxy-1-hydroxymetyletylovú skupinu, 2,3-dihydroxybutylovú skupinu, 3,4-dihydroxybutylovú skupinu a 2-(hydroxymetyl)-3-hydroxypropylovú skupinu, výhodne 2-hydroxyetylovú skupinu, 2,3-dihydroxypropylovú skupinu a 1-(hydroxymetyl)-2-hydroxyetylovú skupinu.

Výraz „odstupujúca skupina“ má význam bežne užívaný v odbore syntetickej organickej chémie, to je jedná sa o atóm alebo skupinu, ktoré je možné substituovať nukleofilným

činidlom. Medzi „odstupujúce skupiny“ patrí atóm halogénu (napríklad atóm chlóru, brómu a jodu), alkánsulfonyloxyskupina, arénsulfonyloxyskupina, alkylkarbonyloxyskupina (napríklad acetoxyskupina), arylkarbonyloxyskupina, mesyloxyskupina, tosyloxyskupina, trifluórmetylsulfonyloxyskupina, aryloxyskupina (napríklad 2,4-dinitrofenoxyskupina), metoxyskupina, N,O-dimetylhydroxylamínoskupina, a podobne, výhodne takéto skupiny, ktoré sú súčasťou zlúčenín opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu.

Výraz „monoalkylamínoskupina“ znamená radikál -NHR, v ktorom R je vyššie definovaná alkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, cykloalkylová skupina alebo cykloalkylalkylová skupina alebo konkrétnejšie taká skupina, ktorá je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo oboch prioritných prihlášok. Príklady monoalkylamínoskupín zahŕňajú metylamínoskupinu, (1-metyletyl)-amínoskupinu, hydroxymethylamínoskupinu, cyklohexylamínoskupinu, cyklohexylmethylamínoskupinu, cyklohexyletylamínoskupinu, a podobne.

Výraz „prípadne substituovaná fenylová skupina“ znamená fenylový kruh, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, výhodne jedným alebo dvoma substituentmi, nezávisle zvolenými z množiny obsahujúcej

alkylovú skupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, halogénalkylovú skupinu, halogénalkoxyskupinu, heteroalkylovú skupinu, atóm halogénu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, metyléndioxyskupinu, etyléndioxyskupinu a acylovú skupinu alebo konkrétnejšie taká skupina, ktorá je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu alebo konkrétnejšie taký radikál, ktorý je súčasťou zlúčenín uvedených v priložených tabuľkách alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Tieto radikály môžu byť súčasťou množiny obsahujúcej len také radikály, ktoré nie sú súčasťou prvej alebo druhej prioritnej prihlášky alebo obidvoch prioritných prihlášok.

Výraz „farmaceuticky prijateľné vehikulum“ znamená takéto vehikulum, ktoré je možné bezpečne použiť pri príprave farmaceutickej kompozície a ktoré je všeobecne netoxické a nie je biologicky ani inak nežiadúce, pričom tento výraz zahŕňa takéto vehikulum, ktoré je vhodné na zverolekárске aj humánne farmaceutické použitie. Výraz „farmaceuticky prijateľné vehikulum“, použitý v opisnej časti tohto vynálezu aj v patentových nárokoch, zahŕňa jedno aj viacero takých vehikul.

Výraz „farmaceuticky prijateľná soľ“ zlúčeniny znamená soľ, ktorá je farmaceuticky prijateľná a ktorá vykazuje požadovanú farmakologickú účinnosť zlúčeniny, od ktorej bola odvodená. Tieto soli zahŕňajú (1) adičné soli kyselín, vzniknuté z anorganických kyselín, napríklad kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny bromovodíkovej, kyseliny sírovej, kyseliny dusičnej, kyseliny fosforečnej, a podobne.; alebo vzniknuté z organických kyselín, napríklad kyseliny octovej,

kyseliny propiónovej, kyseliny hexánovej, kyseliny
cyklopentánpropiónovej, kyseliny glykólovej, kyseliny
pyrohroznovej, kyseliny mliečnej, kyseliny malónovej, kyseliny
jantárovej, kyseliny jablčnej, kyseliny maleinovej, kyseliny
fumarovej, kyseliny vínnej, kyseliny citrónovej, kyseliny
benzoovej, kyseliny 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoovej, kyseliny
škoricovej, kyseliny mandľovej, kyseliny metánsulfónovej,
kyseliny etánsulfónovej, kyseliny 1,2-etándisulfónovej,
kyseliny 2-hydroxyetánsulfónovej, kyseliny benzénsulfónovej,
kyseliny 4-chlórbenzénsulfónovej, kyseliny 2-
naftalénsulfónovej, kyseliny 4-toluénsulfónovej, kyseliny
gáforsulfónovej, kyseliny 4-metylbicyklo[2,2,2]okt-2-én-1-
karboxylovej, kyseliny glukohéptónovej, kyseliny 3-
fenylpropiónovej, kyseliny trimetyloctovej, kyseliny
terc.butyloctovej, kyseliny laurylsírovej, kyseliny
glukónovej, kyseliny glutamovej, kyseliny hydroxynaftoovej,
kyseliny salicylovej, kyseliny stearovej, kyseliny mukónovej,
apod; alebo (2) soli vzniknuté substitúciou kyslého protónu v
zlúčenine buď iónom kovu, napríklad iónom alkalického kovu,
iónom kovu alkalických zemín alebo iónom Al^{3+} ; alebo
koordináčnou zlúčeninou s organickou bázou, napríklad
etanolamínom, dietanolamínom, trietanolamínom, trometamínom,
N-metylglukamínom, a podobne.

Výraz „prekurzor“ znamená akúkoľvek zlúčeninu, ktorá pri
podaní cicavcovi uvoľňuje v prostredí *in vivo* účinnú zlúčeninu
všeobecného vzorca I alebo II. Prekurzory zlúčeniny
všeobecného vzorca I alebo II sa pripravujú úpravou jednej
alebo viacerých funkčných skupín v zlúčenine všeobecného vzorca
I alebo II takým spôsobom, že upravená zlúčenina sa *in vivo*
rozštiepi a uvoľní pôvodnú zlúčeninu. Prekurzory zahŕňajú
zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, v ktorom je

amínoskupina, sulfhydrylová skupina, karboxyskupina alebo karbonylová skupina zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II viazaná na akúkoľvek skupinu, ktorá sa môže in vivo rozštiepiť za opätovného vytvorenia voľnej hydroxylovej skupiny, amínoskupiny, resp. sulfhydrylovej skupiny. Príklady prekursorov zahŕňajú estery (napríklad deriváty acetátu, dialkylaminoacetátu, formátu, fosfátu, sulfátu a benzoátu) a karbamáty (napríklad N,N-dimetylkarbonylovú skupinu) hydroxylových funkčných skupín, esterové skupiny (etylsterov, morfolínetanolesterov) karboxylových funkčných skupín, N-acetové deriváty (napríklad N-acetylové deriváty) N-Mannichových báz, Shiffových báz a enamínónov amínových funkčných skupín, oxímy, acetaly, ketaly a enolestery ketónových a aldehydových funkčných skupín v zlúčeninách všeobecných vzorcov I alebo II a podobne. Pozri Bundegaard, H., *Design of Prodrugs*, str. 1-92, Elsevier, New York - Oxford (1985).

Výraz „chrániaca skupina“ znamená skupinu atómov, ktorá po pripojení k reaktívnej skupine v molekule znižuje reaktivitu alebo reaktivite zabráňuje. Príklady chrániacich skupín sú uvedené v publikáciách T.W. Green a P.G. Futs, „*Protective Groups in Organic Chemistry*“, Wiley, 2.vyd., 1991, a Harrison a Harrison a kol., „*Compendium of Synthetic Organic Methods*“, sv. 1-8, John Wiley and Sons, 1971-1996. Príklady chrániacich skupín pre amínoskupiny zahŕňajú formylovú skupinu, acetylovú skupinu, trifluóracetylovú skupinu, benzylovú skupinu, benzyloxykarbonylovú skupinu (CBZ), terc.butoxykarbonylovú skupinu (Boc), trimetylsilylovú skupinu (TMS), 2-trimetylsilyletánsulfonylovú skupinu (SES), tritylové a substituované tritylové skupiny, allyloxykarbonylovú skupinu, 9-fluórenylmetyloxykarbonylovú skupinu (Fmoc), nitro-

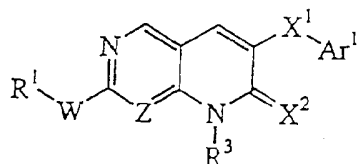
veratryloxykarbonylovú skupinu (NVOC), a podobne. Príklady ochrانيacích skupín pre hydroxyskupiny zahŕňajú takéto skupiny, v ktorých je hydroxyskupina acylovaná alebo alkylovaná, napríklad benzylovú skupinu, a tritylétery a alkylétery, tetrahydropyranylétery, trialkylsilylétery a allylétery.

Výraz „liečenie“ alebo „liečba“ ochorenia zahŕňa: (1) prevenciu ochorenia, to je zabránenie tomu, aby sa rozvinuli klinické príznaky u cicavca, ktorý je ochoreniu vystavený alebo k nemu má predispozície, pre ktorého sa ale príznaky ochorenia ešte neprejavili; (2) potlačenie ochorenia, to je zastavenie alebo spomalenie rozvoja ochorenia alebo jeho klinických príznakov; alebo (3) zmiernenie ochorenia, to je spôsobenie regresie ochorenia alebo jeho klinických príznakov.

Výraz „terapeuticky účinné množstvo“ znamená takéto množstvo zlúčeniny, ktoré je pri podaní cicavcovi dostačujúce na účinné ovplyvnenie liečeného ochorenia. „Terapeuticky účinné množstvo“ závisí na type zlúčeniny, liečenom ochorení a jeho závažnosti, rovnako tak ako na veku a hmotnosti pacienta a ďalších faktoroch.

V štruktúrnych vzorcoch je symbol „N“ znázornený len s jednou (-N) alebo dvoma väzbami (-N-) a symbol „O“ je znázornený len s jednou väzbou (-O). Odborník jednoducho pozná, že v prípade „N“ sú vo vzorci v skutočnosti prítomné dva, respektíve jeden atóm vodíka „H“ a v prípade „O“ jeden atóm vodíka „H“. Preto „-N“ predstavuje „-NH₂“, „-N-“ znamená „-NH-“ a „-O“ je v skutočnosti „-OH“.

Vynález sa týka zlúčeniny všeobecného vzorca I



všeobecný vzorec I

v ktorom

R¹, R³, W, Z, X¹ a Ar¹ majú vyššie uvedený význam.

W je výhodne skupina NR², výhodnejšie skupina NH.

Z je výhodne atóm dusíka.

X¹ je výhodne atóm kyslíka alebo skupina CH₂, výhodnejšie atóm kyslíka.

Ar¹ je prípadne substituovaná fenylová skupina, prípadne substituovaná furylová skupina alebo prípadne substituovaná tienylová skupina. Výhodnejšie je Ar¹ prípadne substituovaná fenylová skupina, najmä 2-substituovaná, 4-substituovaná alebo 2,4-disubstituovaná fenylová skupina. Najvýhodnejšie je Ar¹ monohalogén-substituovaná fenylová skupina (napríklad 2-chlórfenylová, 2-fluórfenylová alebo 4-fluórfenylová skupina), monoalkylfenylová skupina (napríklad 2-metylfenylová skupina), dihalogén-substituovaná fenylová skupina (napríklad 2,4-difluórfenylová skupina), dialkylfenylová skupina (napríklad 2,4-dimetylfenylová skupina alebo 2,6-dimetylfenylová skupina), 2,4-disubstituovaná fenylová skupina (napríklad 4-fluór-2-metylfenylová skupina, 2-fluór-4-metylfenylová skupina) alebo výhodne tiež monohalogén- a monoalkyl-substituovaná fenylová skupina.

Výhodne je R¹ arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina,

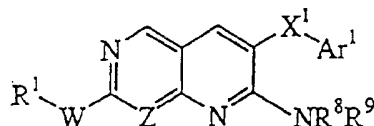
heteroalkylsubstituovaná cykloalkylová skupina, heterosubstituovaná cykloalkylová, heteroalkylová, heterocyklylová alebo heterocyklylalkylová skupina. Výhodnejšie je R^1 heteroalkylsubstituovaná cykloalkylová skupina, heterosubstituovaná cykloalkylová, heteroalkylová alebo heterocyklylová skupina. Výhodné príklady heteroalkylovej R^1 skupiny zahŕňajú hydroxyalkylovú skupinu, napríklad (1-hydroxy-2-metyl)prop-2-yllovú skupinu, 1-hydroxypentan-2-yllovú skupinu, (S)-2-hydroxy-1,2-dimetylpropylovú skupinu, (R)-2-hydroxy-1,2-dimetylpropylovú skupinu, (S)-2-hydroxy-1-metyletylovú skupinu, 1-hydroxymetylcyklopentan-1-yllovú skupinu a 2-hydroxy-2-metylpropylovú skupinu alebo 1,3-dimetyl-3-hydroxybutylovú skupinu a výhodnejšie 3-hydroxy-1(R)-3-dimetylbutylovú skupinu alebo 3-hydroxy-1(S)-3-dimetylbutylovú skupinu alebo radikály uvedené v tabuľkách alebo príkladoch uskutočnenia vynálezu. Najmä výhodné heterocyklyl R^1 skupiny zahŕňajú tetrahydro-2H-pyran-4-yllovú skupinu, 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yllovú skupinu a 1,1-dioxydotetrahydro-2H-tiopyran-4-yllovú skupinu alebo radikály uvedené v tabuľkách alebo príkladoch uskutočnenia vynálezu. Výhodnými príkladmi skupiny R^1 sú 4-hydroxycyklohexylová skupina, tetrahydro-2H-pyran-4-yllová skupina, 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yllová skupina, cyklopentylová skupina, (S)-(2-hydroxy-1,2-dimetyl)propylová skupina, 2,2-dietoxyetylová skupina, 2,2-dimetoxetylová skupina, 3-hydroxypyridin-2-yllová skupina, (S)-(1-hydroxymetyl-2-metyl)propylová skupina, 4-(2-(N,N-dietylamino)etoxy)fenylová skupina, benzylová skupina, fenylová skupina, butylová skupina, dodecylová skupina, 2-hydroxyetylová skupina, 3-metylbutylová skupina, 2-metylpropylová skupina, (2-hydroxy-1,1-dimetyl)etylová skupina, 2,3-dihydroxypropylová skupina, 3-hydroxypropylová

skupina, hexylová skupina, pyridin-2-ylová skupina, 2-morfolínetylová skupina, 2-(pipiridin-1-yl)etylová skupina, cyklohexylmetylová skupina, 1-(hydroxymetyl)butylová skupina, 4-fluórfenylová skupina, cyklopropylmetylová skupina, 2-metoxetylová skupina, 3-(N,N-dimetylamino)propylová skupina, izopropylová skupina, metylová skupina, 2-morfolíno-2-(pyridin-4-yl)etylová skupina, 3-furylmetylová skupina, 1-oxidotetrahydro-2H-tiopyran-4-ylová skupina, 1,1-dioxydotetrahydro-2H-tiopyran-4-ylová skupina, 1-fenylpropylová skupina, fenetylová skupina, 4-(2-hydroxyetyl)fenylová skupina, 3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylová skupina, 4-hydroxybutylová skupina, 3-morfolínopropylová skupina, 3-(2-pyrrolidinon-1-yl)propylová skupina, 2-acetamidoetylová skupina, 2-(pyridin-2-yl)etylová skupina, pentylová skupina, 2-(N,N-dimetylamino)etylová skupina, 2-(pyrrolidin-1-yl)etylová skupina, 3-(pyrrolidin-1-yl)propylová skupina, etylová skupina, 5-metylpyridin-2-ylová skupina, propylová skupina, metylová skupina, cyklopropylová skupina, (1-hydroxymetyl-3-metyltio)propylová skupina, (1-hydroxymetyl)cyklopentylová skupina, 1,1-dimetylpropylová skupina, 3-etoxy-3-oxopropylová skupina, (1-(piperidin-1-yl)cyklohexyl)metylová skupina, 3-metoxypropylová skupina, cyklobutylová skupina, 1-(oxoetoxymetyl)piperidin-4-ylová skupina, 4-metoxycyklohexylová skupina, 2-cyklohexyletylová skupina, (2-metyltiazol-5-yl)metylová skupina, imidazo[2,1-b]tiazol-6-ylmetylová skupina, atóm vodíka, 4-fenylbutylová skupina, 2-(4-aminofenyl)etylová skupina, pyridin-3-ylová skupina, tetrahydro-2H-tiopyran-4-ylová skupina a (1-hydroxymetyl)butylová skupina.

Výhodne je R^3 alkylová skupina, arylová skupina, cykloalkylová skupina alebo heteroalkylová skupina, výhodnejšie alkylová skupina alebo cykloalkylová skupina,

najvýhodnejšie metylová skupina, propylová skupina alebo cyklopropylová skupina.

Vynález ďalej zahŕňa zlúčeniny všeobecného vzorca II



všeobecný vzorec II

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, pričom

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

W je skupina NR²;

X¹ je atóm kyslíka, skupina NR⁴ (kde R⁴ je atóm vodíka alebo alkylová skupina), atóm síry, skupina CR⁵R⁶ (kde R⁵ a R⁶ sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina) alebo skupina C=O;

Ar¹ je arylová skupina alebo heteroarylová skupina;

R¹ je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylsubstituovaná cykloalkylová skupina, heterosubstituovaná cykloalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, heterocyklylová skupina, heterocyklylalkylová skupina, skupina -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (kde Y¹ a Y² sú nezávisle alkylénová skupina alebo nie sú prítomné a R¹¹ je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo

dialkylamínoskupina), (heterocyklyl)(cykloalkyl)alkylová skupina alebo (heterocyklyl)(heteroaryl)alkylová skupina;

R^2 je atóm vodíka alebo alkylová skupina;

R^7 je atóm vodíka alebo alkylová skupina; a

R^3 a R^9 sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)-R^{81}$ (kde R^{81} je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkoxy skupina, aryloxy skupina, aminoskupina, mono- alebo di-alkylamínoskupina, arylamínoskupina alebo aryl(alkyl)amínoskupina);

pričom

R^1 , R^3 , W , Z , X^1 a Ar^1 majú vyššie uvedený význam.

W je výhodne skupina NR^2 , výhodnejšie skupina NH .

Z je výhodne atóm dusíka.

X^1 je výhodne atóm kyslíka alebo skupina CH_2 , výhodnejšie atóm kyslíka.

Ar^1 je prípadne substituovaná fenylová skupina, prípadne substituovaná furylová skupina alebo prípadne substituovaná tienylová skupina. Výhodnejšie je Ar^1 prípadne substituovaná fenylová skupina, najmä 2-substituovaná, 4-substituovaná alebo 2,4-disubstituovaná fenylová skupina. Najvýhodnejšie je Ar^1 monohalogén-substituovaná fenylová skupina (napríklad 2-chlórfenylová, 2-fluórfenylová alebo 4-fluórfenylová skupina),

monoalkylfenylová skupina (napríklad 2-metylfenylová skupina), dihalogén-substituovaná fenylová skupina (napríklad 2,4-difluórfenylová skupina), dialkylfenylová skupina (napríklad 2,4-dimetylfenylová skupina alebo 2,6-dimetylfenylová skupina), 2,4-disubstituovaná fenylová skupina (napríklad 4-fluór-2-metylfenylová skupina, 2-fluór-4-metylfenylová skupina) alebo výhodne tiež monohalogén- a monoalkyl-substituovaná fenylová skupina.

Výhodne je R^1 arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylsubstituovaná cykloalkylová skupina, heterosubstituovaná cykloalkylová, heteroalkylová, heterocyklylová alebo heterocyklylalkylová skupina.

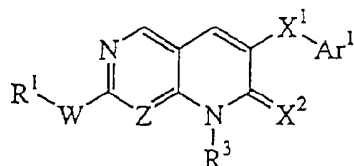
Výhodnejšie je R^1 heteroalkylsubstituovaná cykloalkylová skupina, heterosubstituovaná cykloalkylová, heteroalkylová alebo heterocyklylová skupina. Výhodné príklady heteroalkylovej R^1 skupiny zahŕňajú 4-hydroxycyklohexylovú skupinu, tetrahydro-2H-pyran-4-ylovú skupinu, 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-ylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, (S)-(2-hydroxy-1,2-dimetyl)propylovú skupinu, 2,2-dietoxyetylovú skupinu, 2,2-dimetoxetylovú skupinu, 3-hydroxypyridin-2-ylovú skupinu, (S)-(1-hydroxymetyl-2-metyl)propylovú skupinu, 4-(2-(N,N-dietylamino)etoxy)fenylovú skupinu, benzylovú skupinu, fenylovú skupinu, butylovú skupinu, dodecylovú skupinu, 2-hydroxyetylovú skupinu, 3-metylbutylovú skupinu, 2-metylpropylovú skupinu, (2-hydroxy-1,1-dimetyl)etylovú skupinu, 2,3-dihydroxypropylovú skupinu, 3-hydroxypropylovú skupinu, hexylovú skupinu, pyridin-2-ylovú skupinu, 2-morfolínytylovú skupinu, 2-(piperidin-1-yl)etylovú skupinu, cyklohexylmetylovú skupinu, 1-(hydroxymetyl)butylovú skupinu, 4-fluórfenylovú skupinu, cyklopropylmetylovú skupinu,

2-metoxyetylovú skupinu, 3-(N,N-dimetylamino)propylovú skupinu, izopropylovú skupinu, metylovú skupinu, 2-morfolino-2-(pyridin-4-yl)etylovú skupinu, 3-furylmetylovú skupinu, 1-oxidotetrahydro-2H-tiopyran-4-ylovú skupinu, 1,1-dioxydotetrahydro-2H-tiopyran-4-ylovú skupinu, 1-fenylpropylovú skupinu, fenetylovú skupinu, 4-(2-hydroxyetyl)fenylovú skupinu, 3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylovú skupinu, 4-hydroxybutylovú skupinu, 3-morfolinopropylovú skupinu, 3-(2-pyrrolidinon-1-yl)propylovú skupinu, 2-acetamidoetylovú skupinu, 2-(pyridin-2-yl)etylovú skupinu, pentylovú skupinu, 2-(N,N-dimetylamino)etylovú skupinu, 2-(pyrrolidin-1-yl)etylovú skupinu, 3-(pyrrolidin-1-yl)propylovú skupinu, etylovú skupinu, 5-metylpyridin-2-ylovú skupinu, propylovú skupinu, metylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu, (1-hydroxymetyl-3-metyltio)propylovú skupinu, (1-hydroxymetyl)cyklopentylovú skupinu, 1,1-dimetylpropylovú skupinu, 3-etoxy-3-oxopropylovú skupinu, (1-(piperidin-1-yl)cyklohexyl)metylovú skupinu, 3-metoxypropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, 1-(oxoetoxymetyl)piperidin-4-ylovú skupinu, 4-metoxycyklohexylovú skupinu, 2-cyklohexyletylovú skupinu, (2-metyltiazol-5-yl)metylovú skupinu, imidazo[2,1-b]tiazol-6-ylmetylovú skupinu, atóm vodíka, 4-fenylbutylovú skupinu, 2-(4-amínofenyl)etylovú skupinu, pyridin-3-ylovú skupinu, tetrahydro-2H-tiopyran-4-ylovú skupinu a (1-hydroxymetyl)butylovú skupinu.

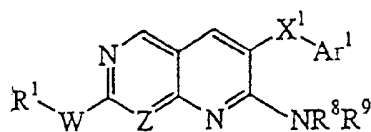
Výhodne sú R^8 a R^9 nezávisle atóm vodíka, alkylsulfomylová skupina alebo skupina $-C(O)-R^{81}$, pričom R^{81} je monoalkylamínoskupina.

Ďalšie výhodné uskutočnenia podľa vynálezu zahŕňajú

(i) Zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo II



všeobecný vzorec I



všeobecný vzorec II

alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ,

pričom

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

W je skupina NR²;

X¹ je atóm kyslíka, skupina NR⁴ (kde R⁴ je atóm vodíka alebo alkylová skupina), atóm síry, skupina CR⁵R⁶ (kde R⁵ a R⁶ sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina) alebo skupina C=O;

X² je atóm kyslíka alebo skupina NR⁷;

Ar¹ je arylová alebo heteroarylová skupina;

R² je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroaralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylsubstituovaná cykloalkylová skupina, heterosubstituovaná cykloalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina,

heterocyklylová skupina, heterocyklylalkylová skupina, R^{12} -SO₂-heterocykloamínoskupina (kde R^{12} je halogénalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, heteroarylová skupina alebo heteroaralkylová skupina), skupina $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (kde Y^1 a Y^2 sú nezávisle neprítomné alebo alkylénová skupina a R^{11} je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, amínoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), (heterocyklyl)(cykloalkyl)alkylová skupina alebo (heterocyklyl)(heteroaryl)alkylová skupina;

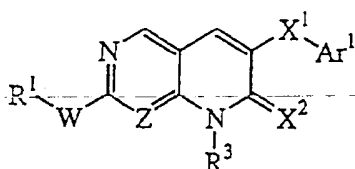
R^3 je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, halogénalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, skupina alkylén-C(O)- R^{31} (kde R^{31} je atóm vodíka, alkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, amínoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), amínoskupina, monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina, skupina $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (kde Y^3 je skupina -C(O), skupina -C(O)O-, skupina -C(O)NR³⁴, skupina S(O)₂ alebo skupina S(O)₂NR³⁵; R^{32} , R^{34} a R^{35} sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina; a R^{33} je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina) alebo acylová skupina;

R^7 je atóm vodíka alebo alkylová skupina; a

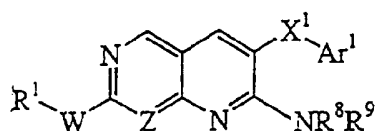
R^8 a R^9 sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina

$-C(O)R^{81}$ (kde R^{81} je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkoxyskupina, aryloxyskupina, aminoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, arylamínoskupina alebo aryl(alkyl)amínoskupina) alebo R^8 a R^5 spoločne tvoria skupinu $=CR^{82}R^{83}$ (kde R^{82} a R^{83} sú nezávislé atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina).

(ii) Zlúčeninu opisanú v (i) všeobecného vzorca I alebo II



všeobecný vzorec I



všeobecný vzorec II

alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ,
pričom

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

W je skupina NR^2 ;

X^1 je atóm kyslíka, skupina NR^4 (kde R^4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina), atóm síry alebo skupina CR^5R^6 (kde R^5 a R^6 sú nezávisle atóm vodíka);

X^2 je atóm kyslíka;

Ar^1 je arylová skupina;

R^2 je atóm vodíka, alkylová skupina alebo acylová skupina;

R^1 je atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroaralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylsubstituovaná cykloalkylová skupina, heterosubstituovaná cykloalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, heterocyklylová skupina, heterocyklylalkylová skupina, R^{12} -SO₂-heterocykloamínoskupina (kde R^{12} je halogénalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, heteroarylová skupina alebo heteroaralkylová skupina), skupina $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (kde Y^1 a Y^2 sú nezávisle neprítomné alebo alkylénová skupina a R^{11} je alkoxy skupina), (heterocyklyl)(cykloalkyl)alkylová skupina alebo (heterocyklyl)(heteroaryl)-alkylová skupina;

R^3 je alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylová skupina, amínoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina;

R^8 a R^9 sú nezávisle atóm vodíka, alkylsulfonylová skupina alebo skupina $-C(O)R^{81}$ (kde R^{81} je monoalkylamínoskupina;

(iii) Zlúčeninu opísanú v (i)

pričom

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

W je skupina NR^2 alebo atóm kyslíka;

X^1 je atóm kyslíka, skupina NR^4 (kde R^4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina), atóm síry, skupina CR^5R^6 (kde R^5 a R^6 sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina) alebo skupina $\text{C}=\text{O}$;

X^2 je atóm kyslíka alebo skupina NR^7 ;

Ar^1 je arylová alebo heteroarylová skupina;

R^2 je atóm vodíka alebo alkylová skupina;

R^1 je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, heterocyklylová skupina, heterocyklylalkylová skupina, skupina $-\text{Y}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^2-\text{R}^{11}$ (kde Y^1 a Y^2 sú nezávisle neprítomné alebo alkylénová skupina a R^{11} je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), (heterocyklyl)(cykloalkyl)alkylová skupina alebo (heterocyklyl)(heteroaryl)-alkylová skupina;

R^3 je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, halogénalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, skupina alkylén- $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{31}$ (kde R^{31} je atóm vodíka, alkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), aminoskupina, monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina, skupina $\text{NR}^{32}-\text{Y}^3-\text{R}^{33}$ (kde Y^3 je skupina $-\text{C}(\text{O})$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, skupina $\text{S}(\text{O})_2$ alebo skupina $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}$; R^{32} , R^{34} a R^{35} sú nezávisle atóm vodíka alebo

alkylová skupina; a R^{33} je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina) alebo acylová skupina;

R^7 je atóm vodíka alebo alkylová skupina; a

R^8 a R^9 sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)R^{81}$ (kde R^{81} je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkoxy skupina, aryloxy skupina, aminoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, arylamínoskupina alebo aryl(alkyl)amínoskupina) alebo R^8 a R^9 spoločne tvoria skupinu $=CR^{82}R^{83}$ (kde R^{82} a R^{83} sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina).

(iv) Zlúčeninu opísanú v (ii), pričom Ar^1 nie je arylová skupina, ale heteroarylová skupina.

(v) Zlúčeninu opísanú v (iii) všeobecného vzorca I, pričom

Z je atóm dusíka;

W je skupina NR^2 ;

X^1 je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina CR^5R^6 (kde R^5 a R^6 sú nezávisle atóm vodíka);

X^2 je atóm kyslíka;

Ar^1 je arylová skupina;

R^2 je atóm vodíka alebo alkylová skupina;

R^1 je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylsubstituovaná cykloalkylová skupina, heterosubstituovaná cykloalkylová skupina, heteroalkylová skupina, heterocyklylová skupina, heterocyklylalkylová skupina, skupina $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (kde Y^1 a Y^2 sú nezávisle neprítomné alebo alkylénová skupina a R^{11} je alkoxy skupina), (heterocyklyl)(cykloalkyl)alkylová skupina alebo (heterocyklyl)(heteroaryl)-alkylová skupina;

R^3 je alkylová skupina, cykloalkylová skupina alebo arylová skupina.

(vi) Zlúčeninu opísanú v (i) až (v) všeobecného vzorca I alebo II, výhodne všeobecného vzorca I.

(vii) Zlúčeninu opísanú v (i) až (vi), pričom Z je atóm dusíka.

(viii) Zlúčeninu opísanú v (i) až (vii), pričom W je skupina NH.

(ix) Zlúčeninu opísanú v (i) až (viii), pričom Ar^1 je prípadne substituovaná fenylová skupina.

(x) Zlúčeninu opísanú v (i) až (ix), pričom X^1 je atóm kyslíka alebo skupina CH_2 .

(xi) Zlúčeninu opísanú v (i) až (x), pričom X^1 je atóm kyslíka.

- (xii) Zlúčeninu opísanú v (i) až (x), pričom R^1 je arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylsubstituovaná cykloalkylová skupina, heterosubstituovaná cykloalkylová skupina, heteroalkylová skupina, heterocyklylová skupina alebo heterocyklylalkylová skupina.
- (xiii) Zlúčeninu opísanú v (i) až (xii), pričom R^1 je heteroalkylsubstituovaná cykloalkylová skupina, heterosubstituovaná cykloalkylová skupina, heteroalkylová skupina alebo heterocyklylová skupina.
- (xiv) Zlúčeninu opísanú v (i) až (xiii), pričom R^1 je heterocyklylová skupina.
-
- (xv) Zlúčeninu opísanú v (i) až (xiii), pričom R^1 je heteroarylová skupina.
- (xvi) Zlúčeninu opísanú v (i) až (xv), pričom R^1 je hydroxyalkylová skupina.
- (xvii) Zlúčeninu opísanú v (i) až (xvi), pričom Ar^1 je 2-substituovaná fenylová skupina, 4-substituovaná fenylová skupina alebo 2,4-disubstituovaná fenylová skupina.
- (xviii) Zlúčeninu opísanú v (i) až (xvii), pričom Ar^1 je 2-chlórfenylová skupina, 2-fluórfenylová skupina, 2-metylfenylová skupina, 4-fluór-2-metylfenylová skupina alebo 2,4-difluórfenylová skupina.
- (xix) Zlúčeninu opísanú v (i) až (xviii), pričom X^2 je atóm kyslíka.

(xx) Zlúčeninu opísanú v (i) až (xviii), pričom X^2 je skupina NR^7 .

(xxi) Zlúčeninu opísanú v (i) až (xx), pričom R^3 je metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, cyklopropylová skupina, aminoskupina, dimetylamínoskupina, metylizobutylamínoskupina, propylamínoskupina, helogénsubstituovaná fenylová skupina, napríklad fluórfenylová skupina, výhodne metylová, propylová skupina alebo cyklopropylová skupina, najvýhodnejšie metylová skupina.

(xxii) Zlúčeninu opísanú v (i) až (xxi) všeobecného vzorca II, pričom R^8 je atóm vodíka a R^9 je alkylová skupina, alkylsulfonylová skupina alebo skupina $-C(O)-R^{81}$ (kde R^{81} je alkylová skupina, alkoxykupina, aryloxykupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), výhodne R^9 je atóm vodíka, alkylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)-R^{81}$ je monoalkylamínoskupina.

(xxiii) Zlúčeninu opísanú v (xxi), pričom Ar^1 je 2,4-difluórfenylová skupina a R^1 je tetrahydro-2H-pyran-4-ylová skupina, teda 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ón.

(xxiv) Zlúčeninu opísanú v (xxi), pričom Ar^1 je 2,4-difluórfenylová skupina a R^1 je tetrahydro-2H-pyran-4-ylová skupina, teda 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-propyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ón.

- (xxv) Zlúčeninu opísanú v (xxi), pričom Ar^1 je 2,4-difluórfenylová skupina a R^1 je tetrahydro-2H-pyran-4-yllová skupina, teda 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-cyklopropyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ón.
- (xxvi) Zlúčeninu opísanú v (xxi), pričom Ar^1 je 2,4-difluórfenylová skupina a R^1 je 1,3-dimetyl-3-hydroxybutylová skupina, teda 6-(2,4-difluórfenoxy)-2-(3-hydroxy-1,3-dimetylbutylamino)-8-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón.
- (xxvii) Zlúčeninu opísanú v (xxvi), ktorou je 6-(2,4-difluórfenoxy)-2-(3-hydroxy-1(S),3-dimetylbutylamino)-8-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón.
- (xxviii) Zlúčeninu opísanú v (xxvi), ktorou je 6-(2,4-difluórfenoxy)-2-(3-hydroxy-1(R),3-dimetylbutylamino)-8-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón.
- (xxix) Zlúčeninu opísanú v (i) alebo (ii) všeobecného vzorca I, pričom R^2 je acylová skupina, acyloxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, heteroalkylkarbonylová skupina, heteroalkyloxykarbonylová skupina alebo skupina $-R^{21}-R^{22}$, kde R^{21} je alkylénová skupina alebo skupina $-C(=O)-$ a R^{22} je alkylová skupina alebo alkoxyskupina.
- (xxx) Zlúčeninu opísanú v (xxix), pričom R^1 je heteroalkylová skupina alebo heterocyklylová skupina.

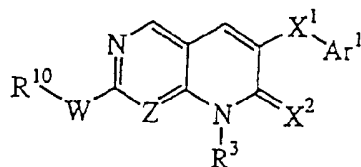
(xxxi) Zlúčeninu opísanú v (xxx), pričom R^1 je heterocyklylová skupina.

(xxxii) Zlúčeninu opísanú v (xxix) až (xxxi), pričom X^1 je atóm kyslíka, X^2 je atóm kyslíka a R^3 je metylová skupina.

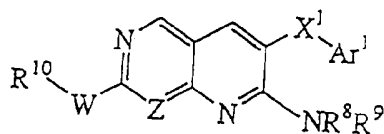
(xxxiii) Zlúčeninu opísanú v (xxx) až (xxxii), pričom R^2 je acylová skupina.

(xxxiv) Zlúčeninu opísanú v (xxix) až (xxxiii), pričom Ar^1 je difluórfenylová skupina, R^1 je tetrahydro-2H-pyran-4-ylová skupina a R^2 je acetylová skupina.

(xxxv) Zlúčeninu všeobecného vzorca I' alebo II'



všeobecný vzorec I'



všeobecný vzorec II'

pričom

Z je atóm dusíka alebo skupina CH ;

W je atóm síry, skupina $S(O)$, skupina $S(O)_2$ alebo atóm kyslíka;

X^1 je atóm kyslíka, skupina NR^4 (kde R^4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina), atóm síry, skupina CR^5R^6 (kde R^5 a R^6 sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina) alebo skupina $C=O$;

X^2 je atóm kyslíka alebo skupina NR^7 ;

Ar^1 je arylová alebo heteroarylová skupina;

R^{11} je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina alebo cykloalkylalkylová skupina alebo $R^{10}W$ spoločne tvoria odstupujúcu skupinu alebo hydroxyskupinu;

R^3 je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, halogénalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, skupina alkylén- $C(O)-R^{31}$ (kde R^{31} je atóm vodíka, alkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), aminoskupina, monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina, skupina $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (kde Y^3 je skupina $-C(O)$, skupina $-C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{34}$, skupina $S(O)_2$ alebo skupina $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} a R^{35} sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina; a R^{33} je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina) alebo acylová skupina;

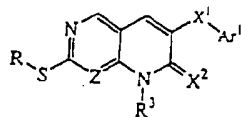
R^7 je atóm vodíka alebo alkylová skupina; a

R^8 a R^9 sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina

-C(O)R³¹ (kde R³¹ je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkoxyskupina, aryloxyskupina, aminoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, arylamínoskupina alebo aryl(alkyl)amínoskupina) alebo R⁸ a R⁹ spoločne tvoria skupinu =CR⁸²R⁸³ (kde R⁸² a R⁸³ sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina).

(xxxvi) Kompozíciu obsahujúcu farmaceuticky prijateľné vehikulum a jednu alebo viacej zlúčenín opísaných v (i) až (xxxiv) alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

(xxxvii) Spôsob prípravy sulfidovej zlúčeniny všeobecného vzorca



pričom

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

X¹ je atóm kyslíka, skupina NR⁴ (kde R⁴ je atóm vodíka alebo alkylová skupina), atóm síry, skupina CR⁵R⁶ (kde R⁵ a R⁶ sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina) alebo skupina C=O;

X² je atóm kyslíka;

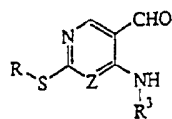
Ar¹ je arylová alebo heteroarylová skupina;

R je alkylová skupina alebo arylová skupina;

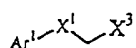
R³ je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová

skupina, halogénalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, skupina alkylén-C(O)-R³¹ (kde R³¹ je atóm vodíka, alkylová skupina, hydroxyskupina, alkokyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), aminoskupina, monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina, skupina NR³²-Y³-R³³ (kde Y³ je skupina -C(O), skupina -C(O)O-, skupina -C(O)NR³⁴, skupina S(O)₂ alebo skupina S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ a R³⁵ sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina; a R³³ je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina);

pričom tento spôsob zahŕňa reakciu aldehydu všeobecného vzorca



s arylovou zlúčeninou všeobecného vzorca



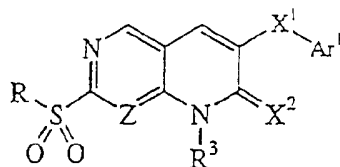
pričom

X³ je skupina -C(=O)-OR' a R' je alkylová skupina, a to za podmienok dostatočných na vznik uvedenej sulfidovej zlúčeniny.

(xxxviii) Spôsob opísaný v (xxxvii), pričom Z, X¹, Ar¹ alebo R³ majú význam uvedený v (i) až (xxxiv).

(xxxix) Spôsob opísaný v (xxxviii), pričom R³ je atóm vodíka.

(xl) Spôsob opísaný v (xxxvii) až (xxxix), ktorý ďalej zahŕňa vznik sulfonylovej zlúčeniny všeobecného vzorca



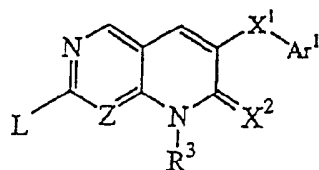
pričom

R, Z, R³, X¹, X² a Ar¹ majú význam uvedený v (xxxvii) až (xxxix), pričom je uvedená sulfidová zlúčenina vystavená oxidačným podmienkam za vzniku uvedenej sulfonylovej zlúčeniny.

(xli) Spôsob opísaný v (xl), pričom uvedené oxidačné podmienky zahŕňajú MCPBA, Oxone®, periodát alebo peroxid rénia.

(xlii) Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I opísaný v (i) až (xxxiv), pričom tento spôsob zahŕňa:

reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IV



kde Z, R³, X¹, X² a Ar¹ majú význam uvedený v (i) až (xxxiv); a L je odstupujúca skupina;

s aminom R¹R²NH, pričom R¹ a R² majú rovnaký význam ako R¹ a R² v (i) až (xxxiv), a to za podmienok nukleofilnej substitúcie.

(xliii) Spôsob opísaný v (xlii), pričom L je skupina $RS(O)_n-$, kde R je alkylová skupina alebo fenylová skupina a n je celé číslo od 0 do 2.

(xliv) Zlúčeninu opísanú v (i) až (xxxiv) pripravenú spôsobom opísaným v (xlii).

(xlv) Zlúčeninu opísanú v (xxxv) pripravenú spôsobom opísaným v (xxxvii) až (xl).

(xlvi) Použitie zlúčeniny opísanej v (i) až (xxxiv) alebo v (xliv) pri príprave liečiva na liečenie ochorení sprostredkovaných p38, pričom medzi také ochorenia patrí artritída, Crohnova choroba, syndróm dráždivej časti hrubého čreva, syndróm respiračnej insuficiencie dospelých, chronické obštruktívne ochorenie pľúc a Alzheimerova choroba.

(xlvii) Spôsob liečenia ochorení sprostredkovaných p38, najmä artritídy, Crohnovej choroby, syndrómu dráždivej časti hrubého čreva, syndrómu respiračnej insuficiencie dospelých, chronického obštruktívneho ochorenia pľúc a Alzheimerovej choroby, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva zlúčeniny opísanej v (i) až (xxxiv) alebo (xliv) pacientovi, ktorého stav takéto liečenie vyžaduje.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť v nesolvátových, rovnako tak ako solvátových formách, vrátane foriem hydrátových. Všeobecne sa solváty, vrátane hydrátov, rovnajú nesolvátovým formám a spadajú do rozsahu vynálezu. Okrem vyššie opísaných zlúčenín zahŕňajú zlúčeniny podľa vynálezu všetky tautomérne formy. Navyše vynález zahŕňa aj všetky farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín, rovnako tak ako

všetky ich prekursorzy a stereoizoméry, a to v čistej chirálnej forme alebo racemickej alebo inej forme zmesi.

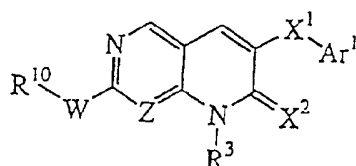
Zlúčeniny všeobecných vzorcov I a II sú schopné tvoriť farmaceuticky prijateľné adičné soli kyselín. Všetky tieto formy spadajú do rozsahu vynálezu.

Farmaceuticky prijateľné adičné soli kyselín zahŕňajú soli odvodené od anorganických kyselín, napríklad kyseliny chlorovodíkovej, dusičnej, fosforečnej, sírovej, bromovodíkovej, jodovodíkovej, fosforitej, a podobne, rovnako tak ako soli odvodené od kyselín organických, napríklad alifatických mono- a dikarboxylových kyselín, fenyl-substituovaných alkánových kyselín, hydroxyalkánových kyselín, alkándiových kyselín, aromatických kyselín, alifatických a aromatických sulfónových kyselín, a podobne. Medzi tieto soli preto patria sírany, pyrosírany, hydrogénsírany, siričitany, hydrogénsiričitany, dusičnany, fosforečnany, monohydrogénfosforečnany, dihydrogénfosforečnany, metafosforečnany, pyrofosforečnany, chloridy, bromidy, jodidy, octany, propionáty, kapryláty, izobutyryáty, oxaláty, malonáty, sukcináty, suberáty, sebakáty, fumaráty, maleáty, mandlány, benzoáty, chlórbenzoáty, metylbenzoáty, dinitrobenzoáty, ftaláty, benzénsulfonáty, toluénsulfonáty, fenylacetáty, citráty, laktáty, maleáty, vínany, metánsulfonáty, a podobne. Tiež sú zahrnuté soli aminokyselín, napríklad argináty, glukonáty a galakturonáty (pozri napríklad Berge S.M. a kol., „*Pharmaceutical Salts*“, J. of Pharmaceutical Science, 1977, 66, str. 1-19).

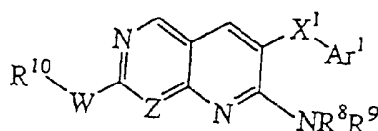
Adičné soli kyselín základných zlúčenín sa jednoducho pripravujú reakciou voľnej bázy s dostatočným množstvom

príslušnej kyseliny. Voľná báza znovu vzniká reakciou soli s bázou a následnou izoláciou voľnej bázy. Voľná báza sa od príslušnej soli líši v určitých fyzikálnych vlastnostiach, napríklad rozpustnosťou v polárnych rozpúšťadlách. Inak sú ale na účely tohto vynálezu soli celkom rovnocenné príslušným voľným bázam.

Vynález ďalej zahŕňa medziprodukty všeobecných vzorcov I' a II' na prípravu zlúčenín všeobecných vzorcov I a II



všeobecný vzorec I



všeobecný vzorec II'

pričom

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

W je atóm síry, skupina S(O), skupina S(O)₂ alebo atóm kyslíka;

X¹ je atóm kyslíka, skupina NR⁴ (kde R⁴ je atóm vodíka alebo alkylová skupina), atóm síry, skupina CR⁵R⁶ (kde R⁵ a R⁶ sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina) alebo skupina C=O;

X² je atóm kyslíka alebo skupina NR⁷;

Ar^1 je arylová alebo heteroarylová skupina;

R^{10} je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina alebo cykloalkylalkylová skupina alebo $R^{12}W$ spoločne tvoria odstupujúcu skupinu alebo hydroxyskupinu;

R^3 je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, halogénalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, skupina alkylén- $C(O)-R^{31}$ (kde R^{31} je atóm vodíka, alkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), aminoskupina, monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina, skupina $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (kde Y^3 je skupina $-C(O)$, skupina $-C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{34}$, skupina $S(O)_2$ alebo skupina $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} a R^{35} sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina; a R^{33} je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina) alebo acylová skupina;

R^7 je atóm vodíka alebo alkylová skupina; a

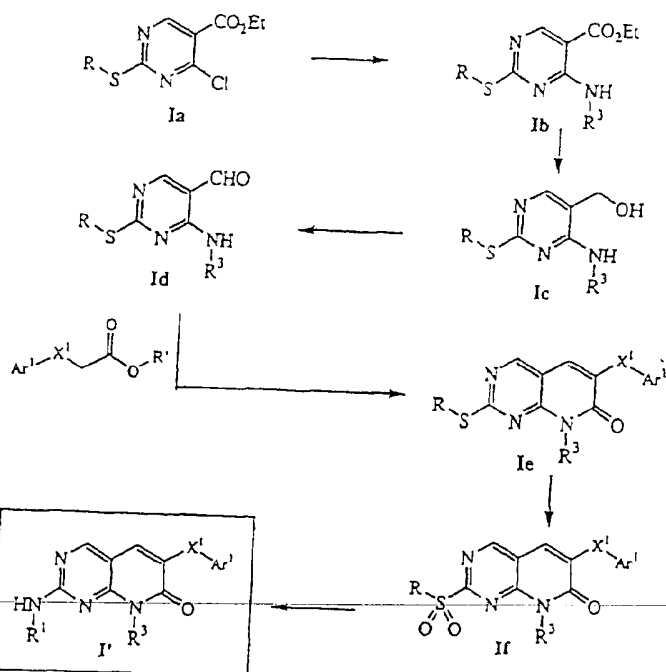
R^8 a R^9 sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)R^{81}$ (kde R^{81} je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkoxyskupina, aryloxyskupina, aminoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, arylamínoskupina alebo aryl(alkyl)amínoskupina) alebo R^8 a R^9

spoločne tvoria skupinu $=CR^{82}R^{83}$ (kde R^{82} a R^{83} sú nezávislé atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenyllová skupina).

Zlúčeniny všeobecných vzorcov I'' a II'', v ktorých W predstavuje atóm kyslíka, môžu byť pripravené hydrolýzou sulfónov ako prekursorov, napríklad If, 2e, IIIg uvedených v nasledujúcich reakčných schémach 1 - 4, pričom sa vo vodnom roztoku kyseliny octovej alebo vodnom roztoku hydroxidu zahrievajú na teplotu varu pod spätným chladičom za vzniku hydroxylovej zlúčeniny (to je zlúčenín všeobecných vzorcov I' a II'', v ktorých $R^{10}W$ je hydroxyskupina). Vzniknutá hydroxylová zlúčenina môže byť alkylovaná $R^{10}L$, kde L je odstupujúca skupina, za vzniku zlúčenín všeobecných vzorcov I' a II'', v ktorých W je atóm kyslíka a R^{10} má vyššie uvedený význam. Sulfónová skupina v prekuzore môže byť prípadne priamo odstránená alkoholom $R^{10}OH$, ako je opísané v MPP 96/33798, za vzniku zlúčenín všeobecných vzorcov I a II, v ktorých W je atóm kyslíka a R^{10} má vyššie uvedený význam. Zlúčeniny všeobecných vzorcov I' a II'', v ktorých $R^{10}W$ tvorí odstupujúcu skupinu, napríklad atóm halogénu, môžu byť pripravené reakciou prekursoru, v ktorom $R^{10}W$ je hydroxyskupina, s halogenačným činidlom, napríklad oxychloridom fosforečným alebo oxybromidom fosforečným. Zlúčeniny všeobecných vzorcov I' a II'', v ktorých $R^{10}W$ tvorí odstupujúcu skupinu, napríklad acetoxyskupinu, tosyloxyskupinu, a podobne, môžu byť pripravené reakciou prekursoru, v ktorom $R^{10}W$ je hydroxyskupina, s acylačným, resp. sulfonylačným činidlom.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť pripravené radom postupov. Nižšie uvedené reakčné schéma 1 znázorňuje spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom Z je atóm dusíka. Je nutné poznamenať, že aj keď reakčné schémy často znázorňujú presné chemické štruktúry, spôsoby podľa vynálezu zahŕňajú tiež zlúčeniny analogické k zlúčeninám všeobecných vzorcov I a II, pričom je nutné vziať do úvahy najmä chránenie a odchránenie reaktívnych funkčných skupín, a to postupmi bežnými v oblasti organickej chémie. Aby nedochádzalo na nežiadúce bočné reakcie, je napríklad niekedy nutné počas reakcie hydroxyskupiny previesť na étery alebo estéry. Ochranná skupina hydroxyskupiny je potom odstránená za vzniku voľnej hydroxyskupiny. Podobným spôsobom sa nežiadúcim bočným reakciám zabráni pri derivatizácii aminoskupín a karboxylových kyselín. Bežné ochranné skupiny a spôsoby ich pripojenia a odštiepenia sú detailne opísané v T.W.Greene a P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.vydanie, John Wiley & Sons, New York, 1999, a v Harrison and Harrison a kol., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, 1 - 8 (John Wiley and Sons, 1971 - 1996).

Reakčná schéma 1



Reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca Ia s primárnym aminom (R^3-NH_2) vzniká zlúčenina všeobecného vzorca Ib. Reakcia výhodne prebieha v inertnom rozpúšťadle, výhodne halogénovanom alifatickom uhľovodíku, najmä dichlórmetáne, prípadne halogénovanom aromatickom uhľovodíku alebo v éteri s otvoreným reťazcom alebo cyklickom éteri, napríklad tetrahydrofuráne, vo formamide alebo nižšom alkanole. Výhodne reakcia prebieha pri teplotách od asi $-20^\circ C$ do asi $120^\circ C$.

Redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca Ib vzniká alkohol všeobecného vzorca Ic. Redukcia sa obvykle uskutočňuje za použitia hydridu lítno-hlinitého v odbore bežne známym postupom (napríklad v inertnom rozpúšťadle, výhodne cyklickom éteri alebo éteri s otvoreným reťazcom, najmä tetrahydrofuráne, a to pri teplotách od asi $-20^\circ C$ do asi $70^\circ C$, výhodne od asi $0^\circ C$ do asi teploty okolia).

Oxidáciou alkoholu všeobecného vzorca Ic vzniká karboxaldehyd všeobecného vzorca Id. Oxidácia obvykle prebieha s oxidom manganičitým, aj keď môžu byť využité aj iné postupy (pozri napríklad *Advanced Organic Chemistry*, 4.vyd., March, John Wiley & Sons, New York, 1992). V závislosti na použitom oxidačnom činidle reakcia výhodne prebieha v inertnom rozpúšťadle, výhodne halogénovanom alifatickom uhľovodíku, najmä dichlórmetáne, alebo prípadne halogénovanom aromatickom uhľovodíku. Oxidácia sa výhodne uskutočňuje pri teplotách od asi 0°C do asi 60°C.

Reakciou karboxaldehydu všeobecného vzorca Id s esterom $\text{Ar}^1\text{-X}^1\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{R}'$ (kde R' je alkylová skupina a Ar^1 a X^1 majú vyššie uvedený význam) za prítomnosti bázy vzniká zlúčenina všeobecného vzorca Ie. Je možné použiť akúkoľvek relatívne nenukleofilnú bázu, vrátane uhličitanov, napríklad uhličitanu draselného, uhličitanu litného a uhličitanu sodného; hydrogénuhličitanov, napríklad hydrogénuhličitanu draselného, hydrogénuhličitanu litného a hydrogénuhličitanu sodného; aminov, napríklad sekundárnych a terciárnych aminov; a aminov s živičnou väzbou, napríklad 1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidínu. Výhodne reakcia prebieha v rozpúšťadle, ktoré je relatívne polárne a zároveň inertné, výhodne v amide, napríklad dimetylformamide, N-substituovanom pyrrolidinóne, najmä 1-metyl-2-pyrrolidinóne, pričom teplota sa pohybuje v rozmedzí od asi 25°C do asi 150°C.

Oxidáciou zlúčeniny všeobecného vzorca Ie s oxidačným činidlom, napríklad peroxokyselinou, akou je kyselina 3-chlórperbenzoová (MCPBA), alebo s Oxone®, vzniká sulfón If, ktorý môže byť prevedený na rad zlúčenín. Obvykle sa oxidácia

Ie uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle. Keď sa napríklad ako oxidačné činidlo použije vyššie uvedená MCPBA, je rozpúšťadlom výhodne halogénovaný alifatický uhľovodík, najmä chlórform. Keď sa ako oxidačné činidlo použije Oxone®, rozpúšťadlom je výhodne metanol, vodný etanol alebo vodný tetrahydrofurán. Reakčná teplota závisí na type rozpúšťadla. Pri použití organického rozpúšťadla sa reakčná teplota pohybuje v rozmedzí od asi -20°C do asi 50°C , výhodne od asi 0°C do asi teploty okolia. V prípade, že sa použije ako rozpúšťadlo voda, pohybuje sa reakčná teplota od asi 0°C do asi 50°C , výhodne od asi 0°C do asi teploty okolia. Oxidácia môže prípadne prebiehať za katalytických podmienok za použitia činidiel na báze rénium/peroxid, pozri Lahti, David W.; Espenson, James H., *Oxidation of Sulfoxides by Hydrogen Peroxide, Catalyzed by Metyltrioxorhenium(VII)*, Inorg. Chem., 2000, 39(10), str. 2164-2167; Coperet, Christophe; Adolfsson, Hans; Khuong, Tinh-Alfredo V.; Yudin, Andrei K.; Sharpless, K. Barry, *Rhenium Oxo Complexes in Catalytic Oxidations*, Catal. Today, 2000, 55(4), str. 317-363, a *A Simple and Efficient method for the Preparation of Pyridine N-Oxides*, J.Org.Chem., 1998, 63(5), str. 1740-1741.

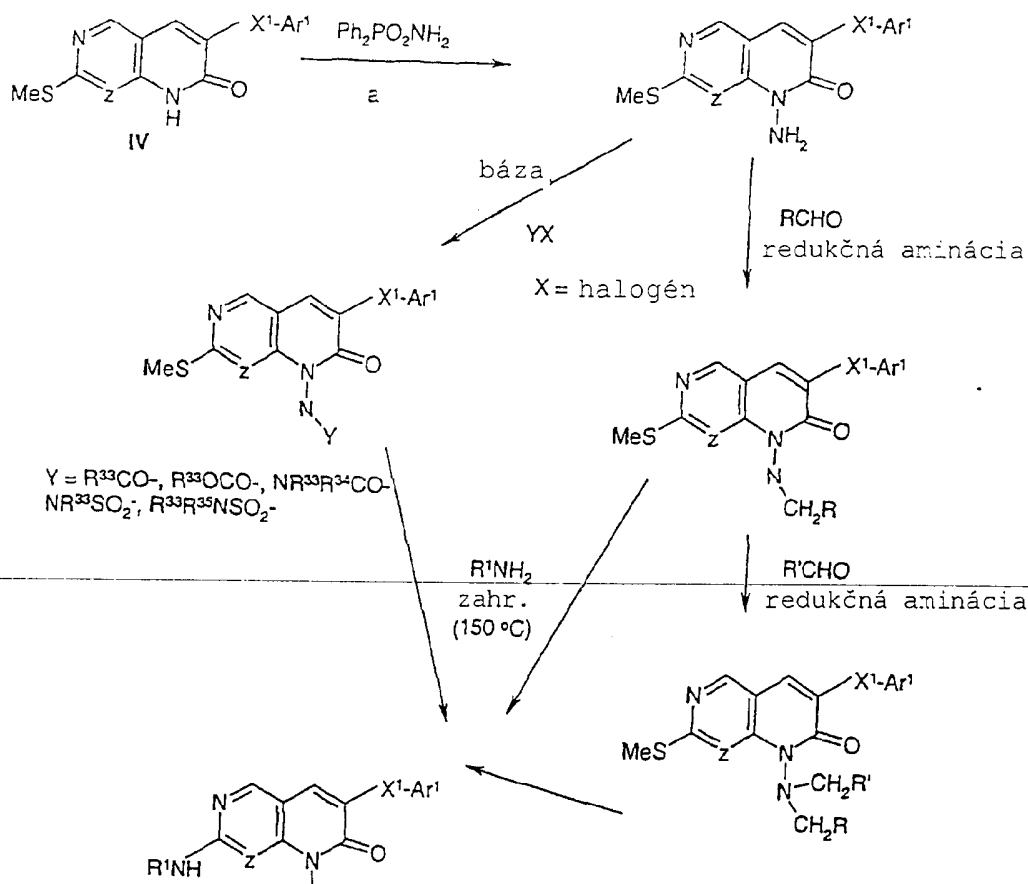
Reakciou zlúčeniny If s aminos $\text{R}^1\text{-NH}_2$ vznikajú zlúčeniny všeobecného vzorca I' (to je zlúčeniny I, kde W je skupina NH). Ďalšou alkyláciou zlúčenín I' vznikajú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom W je skupina NR^2 , kde R^2 je alkylová skupina. Reakcia môže prebiehať za prítomnosti alebo bez prítomnosti rozpúšťadla. Výhodne reakcia prebieha pri teplotách od asi 0°C do asi 200°C , výhodnejšie pri teplotách od asi teploty okolia do teploty asi 150°C . V niektorých prípadoch miesto použitia sulfónu If reaguje sulfid Ie alebo

príslušný sulfoxid priamo s aminosom R^1-NH_2 za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca I'.

Vynález tak zahŕňa spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I reakciou zlúčeniny všeobecných vzorcov Ie, If alebo príslušného sulfoxidu s aminosom R^1-NH_2 a prípadnou reakciou vzniknutého produktu s R^2-L , kde R^2 je alkylová skupina a L je odstupujúca skupina.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^3 je aminoskupina, monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina alebo skupina $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ môžu byť pripravené postupom znázorneným v reakčnej schéme 2, a to z príslušného 2-alkyltio-8-amino-[2,3-d]pyridopyrimidin-7(8H)-ónu (IV, $Z=N$) alebo 7-alkyltio-1-amino-1,6-naftyridin-2-ónu (IV, $Z=CH$) amináciou s O-difenylfosfínylhydroxylamínom.

Reakčná schéma 2



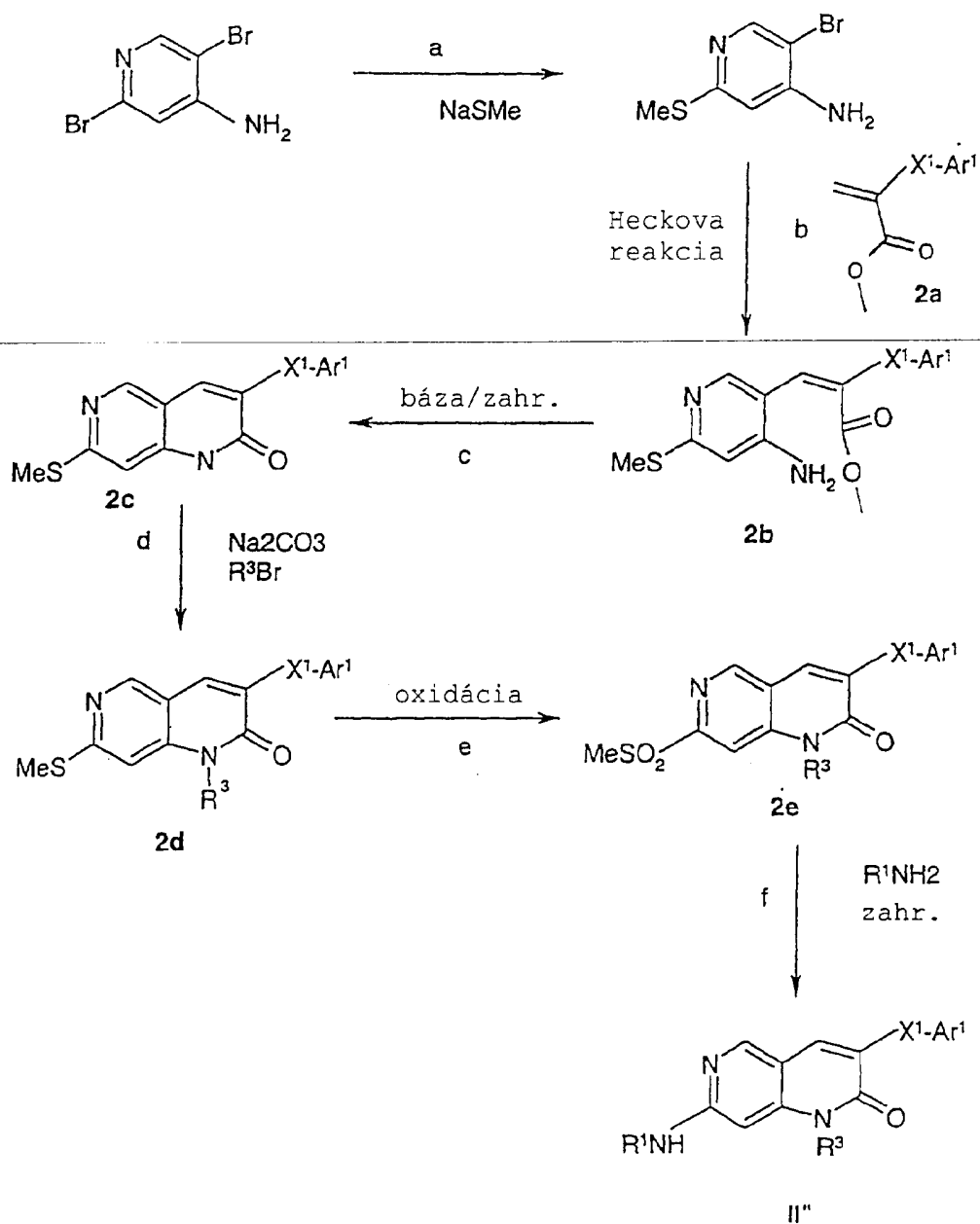
a. Aminačné činidlo (O-difenylfosfínylhydroxylamín) sa pripraví postupom opísaným v Colvin, E.W.; Kirby, G.W.; Wilson, A.C. *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, str. 3835. Použitie pozri Klottzer, W; Stadlwieser, J.; Raneburger, J., *J.Org.Synth.*, 1986, 64, str.96-103.

Odstránením sulfidu (alebo príslušného sulfoxidu alebo sulfónu) za použitia amínu R^1NH_2 (ako je opísané vyššie v reakčnej schéme 1 pre zlúčeninu 1e) vznikajú zlúčeniny všeobecného vzorca I (zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde Z je CH a R^2 je atóm vodíka). Reakciou vzniknutého produktu s R^2-L ,

kde R^2 je alkylová skupina L je odstupujúca skupina, vznikajú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^2 je alkylová skupina.

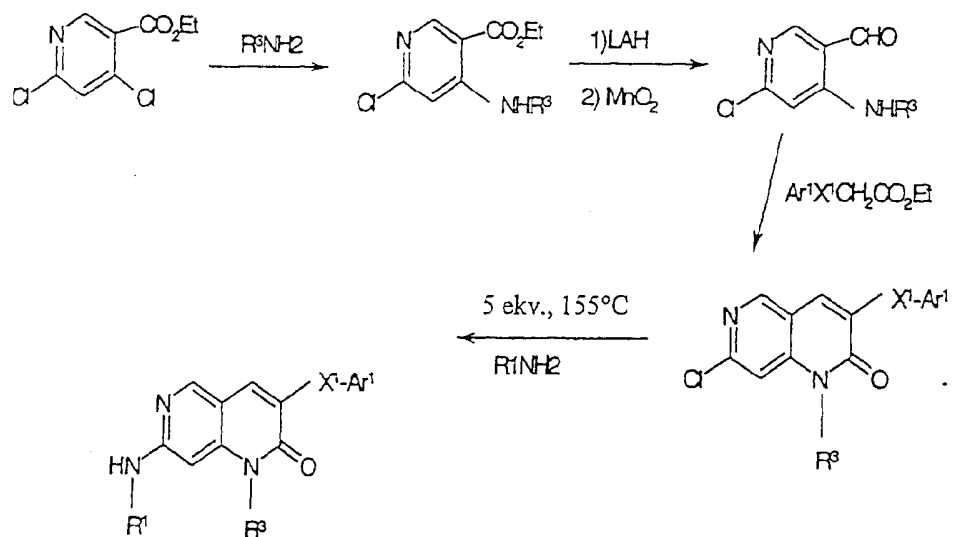
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde Z je skupina CH, môžu byť pripravené postupom znázorneným v reakčnej schéme 3.

Reakčná schéma 3



4-Amino-3,6-dibrómpyridín (Den Hertog a kol., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 64, str. 85-100, 1945) reaguje s metyltiolátom sodným za vzniku 4-amino-3-bróm-6-metyltiopyridínu (stupeň a, pozri Windscheif, P.; Voegtler, F.; *Synthesis*, 87092, 1994). Metyltiopyridín potom reaguje kondenzačnou Heckovou reakciou za použitia katalyzátora (napríklad octanu palladnatého) za prítomnosti bázy (napríklad octanu draselného alebo tributylamínu) s vinylestrom 2a za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca 2b (pozri Dong, Y.; Busacca, C.A., *J.Org.Chem.*, 62, str. 6464-65, 1997). Uzavretím kruhu za zásaditých podmienok vzniká 1,6-naftyridón všeobecného vzorca 2c. Alkyláciou 2c alkylhalogenidom (alebo iným alkylačným činidlom R^3-X , kde X je odstupujúca skupina) vzniká 1-alkylovaný naftyridón všeobecného vzorca 2d. Oxidáciou 2d a odstránením sulfónu aminosom R^1NH_2 (ako je opísané vyššie v reakčnej schéme 1 pre zlúčeninu 1e) vznikajú zlúčeniny všeobecného vzorca I'' (zlúčeniny všeobecného vzorca, kde Z je skupina CH a R^2 je atóm vodíka). Reakciou vzniknutého produktu s R^2-L , kde R^2 je alkylová skupina a L je odstupujúca skupina, vznikajú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^2 je alkylová skupina. Alternatívny spôsob prípravy je znázornený v reakčnej schéme 3A.

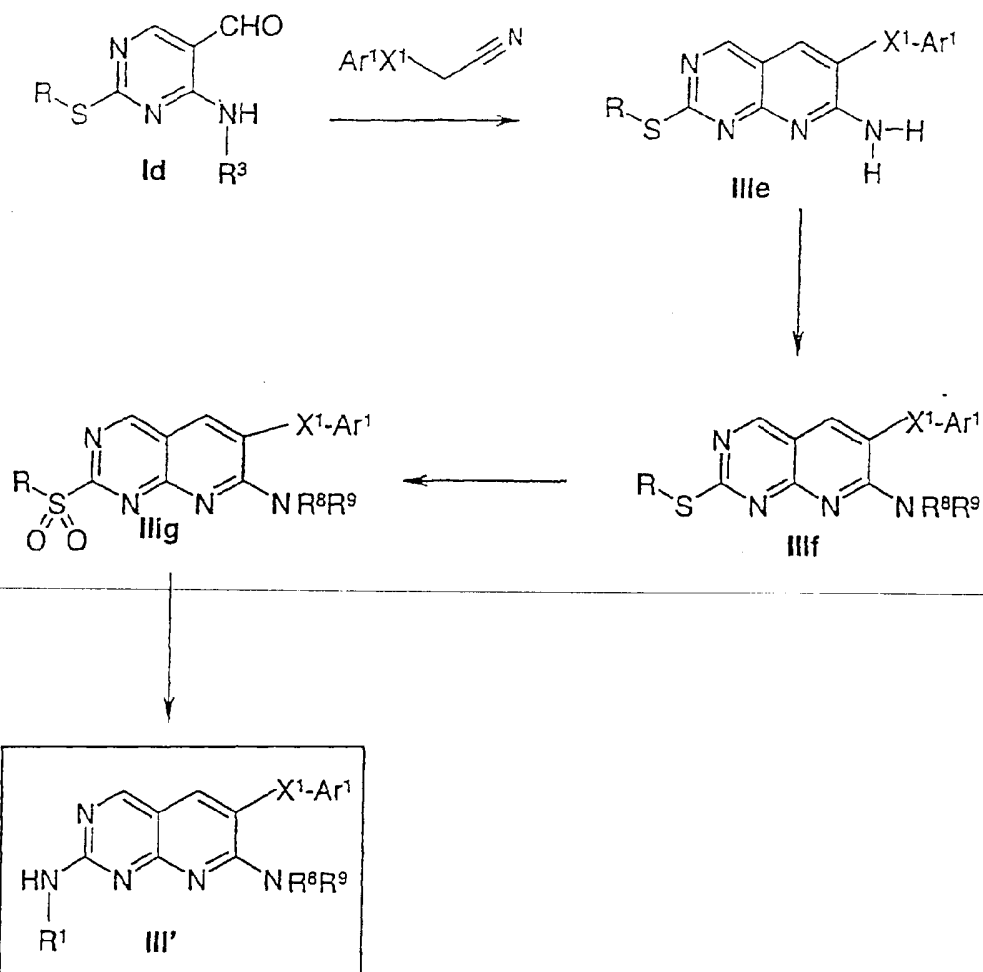
Reakčná schéma 3A



Prikladom tohto postupu je postup opísaný v príklade 88.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II môžu byť pripravené postupom opísaným v reakčnej schéme 4.

Reakčná schéma 4



Reakciou karboxaldehydu všeobecného vzorca Id (R³ je atóm vodíka) s nitrilom Ar¹-X¹CH₂-CN (kde Ar¹ a X¹ majú vyššie uvedený význam) za prítomnosti bázy a za podmienok podobných podmienkam opísaným v reakčnej schéme 1 na prevedenie Id na Ie vzniká zlúčenina všeobecného vzorca IIIe. Zlúčeniny všeobecného vzorca IIIe môžu byť nasledovne alkylované, acylované alebo sulfonylované alkylačnými činidlami, acylhalogenidmi, izokyanátmi, anhydridmi a sulfonylhalogenidmi za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca IIIf, v ktorom R⁸ a R⁹

majú vyššie uvedený význam. Následnou oxidáciou IIIf a odstránením sulfónu aminosom R^1NH_2 , ako je opísané vyššie v reakčnej schéme 1 pre zlúčeninu Ie, vznikajú zlúčeniny všeobecného vzorca III'. Ďalšou reakciou vzniknutého produktu s R^2-L , kde R^2 je alkylová skupina a L je odstupujúca skupina, vznikajú zlúčeniny všeobecného vzorca II, v ktorom R^2 je alkylová skupina.

Odborník v odbore jednoducho rozpozná, že do rozsahu vynálezu spadajú aj isté modifikácie vyššie uvedených reakčných schém. Niektoré funkčné skupiny tak budú v závislosti na konkrétnych reakčných podmienkach napríklad vyžadovať použitie ochranných skupín.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov I a II a farmaceuticky prijateľné soli zásaditých zlúčenín všeobecných vzorcov I a II s kyselinami môžu byť použité ako liečivá, to je vo forme farmaceutických prípravkov. Farmaceutické prípravky môžu byť podávané enterálne, napríklad perorálne vo forme tabliet, potahovaných tabliet, dražé, tvrdých a mäkkých želatínových kapsulí, roztokov, emulzií alebo suspenzií, nazálne, napríklad vo forme nosného spreja, alebo rektálne, napríklad vo forme čapíkov. Môžu byť ale tiež podávané parenterálne, napríklad vo forme injekčných roztokov.

Na prípravu farmaceutických prípravkov je možné použiť zlúčeniny všeobecných vzorcov I a II a ich vyššie uvedené farmaceuticky prijateľné soli, a to spoločne s farmaceuticky inertnými, organickými či anorganickými nosičmi. Na prípravu tabliet, potahovaných tabliet, dražé a tvrdých želatínových kapsulí je napríklad vhodné použitie laktózy, kukuričného škrobu alebo jeho derivátov, mastenca, kyseliny stearovej

alebo jej solí, a podobne. Vhodnými nosičmi pre mäkké želatínové kapsule sú rastlinné oleje, vosky, tuky, polotuhé a kvapalné polyóly, a podobne; v závislosti na povahe účinnej zložky nie je ale v prípade mäkkých želatínových kapsulí použitie nosičov obvykle nutné. Vhodnými nosičmi na prípravu roztokov a sirupov sú napríklad voda, polyóly, sacharóza, invertný cukor, glukóza, a podobne. V prípade čapíkov sú vhodnými nosičmi napríklad prírodné alebo stužené oleje, vosky, tuky, polotuhé alebo kvapalné polyóly, a podobne.

Farmaceutické prípravky môžu tiež obsahovať konzervačné prostriedky, solubilizátory, stabilizátory, zvlhčovacie činidlá, emulzifikátory, sladidlá, farbivá, chuťové prísady, soli na úpravu ozmotického tlaku, pufrovacie činidlá, maskovacie činidlá alebo antioxidanty. Okrem zlúčenín všeobecných vzorcov I a II a ich vyššie uvedených farmaceuticky prijateľných solí môžu farmaceutické prípravky tiež obsahovať ďalšie terapeuticky účinné látky.

Predmetom vynálezu sú tiež liečivá obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo II alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ s kyselinou, a to spoločne s prijateľným farmaceutickým nosičom. Rovnako tak do rozsahu vynálezu spadá spôsob prípravy takých liečiv, ktorý zahŕňa uvedenie jednej alebo viacerých takých zlúčenín alebo solí alebo, keď je to žiadúce, ďalších terapeuticky cenných látok, do galenickej dávkovacej formy, a to spoločne s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Ako už bolo uvedené, zlúčeniny všeobecných vzorcov I a II a ich vyššie uvedené farmaceuticky prijateľné soli môžu byť podľa vynálezu použité ako terapeuticky účinné látky, najmä

ako protizápalové činidlá alebo pri prevencii odmietnutia štepu pri transplantačnom chirurgickom zákroku. Dávkovanie samozrejme závisí na individuálnych požiadavkách a stave daného pacienta. Všeobecne sa dávky u dospelých pohybujú v rozmedzí od asi 0,1 mg/kg do asi 100 mg/kg, výhodne od asi 0,5 mg/kg do asi 5 mg/kg. Denná dávka môže byť aplikovaná v jednej dávke alebo môže byť rozdelená do viacerých čiastkových dávok, pričom keď je to žiadúce, môže byť vyššie uvedená horná hranica dávky prekročená.

Konečne do rozsahu vynálezu spadá aj použitie zlúčenín všeobecných vzorcov I a II a ich vyššie uvedených farmaceuticky prijateľných solí na prípravu liečiv určených na liečbu alebo profylaxiu zápalových, imunologických, onkologických, bronchopulmonárnych, dermatologických a kardiovaskulárnych ochorení, na liečbu astmy, ochorenia centrálnej nervovej sústavy alebo diabetických komplikácií alebo na prevenciu odmietnutia štepu po transplantačnom chirurgickom zákroku.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov I a II sú účinné, okrem iného, pri liečbe poruchy alebo ochorenia, ktoré je u človeka alebo iného cicavca aktivované alebo spôsobené nadmernou alebo neregulovanou tvorbou TNF alebo p38 kinázy. Vynález tak zahŕňa spôsob liečby ochorení sprostredkovaných cytokínmi, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo tautoméru.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov I a II sú účinné, okrem iného, pri liečbe zápalových ochorení a sú tiež účinnými antipyretikmi pri liečbe horúčkových ochorení. Zlúčeniny podľa

vynálezu sú účinné pri liečbe reumatickej artritídy, spondyloartropatie, artritídy spôsobenej dnou, osteoartritídy, systemickej lupus erythromatosus, juvenilnej artritídy, juvenilnej osteoartritídy, juvenilnej artritídy spôsobenej dnou, a podobne. Zlúčeniny podľa vynálezu sú účinné pri liečbe pulmonárnych ochorení alebo zápalu pľúc, vrátane syndrómu respiračnej insuficiencie dospelých, pulmonárnej sarkoidózy, astmy, silikózy a chronického obštruktívneho ochorenia pľúc. Zlúčeniny podľa vynálezu sú tiež účinné pri liečbe vírusových a bakteriálnych ochorení, vrátane sepsie, septického šoku, gram-negatívnej sepsie, malárie, meningitídy, kachexie ako vedľajšieho príznaku infekčného alebo nádorového ochorenia, kachexie ako vedľajšieho príznaku syndrómu získaného zlyhania imunity (AIDS), AIDS, ARC (AIDS Related Complex), pneumónie a herpetického vírusového ochorenia. Zlúčeniny podľa vynálezu sú ďalej účinné pri liečbe porúch kostnej resorpcie, napríklad osteoporózy, endotoxického šoku, toxického šoku, reperfúzneho poranenia, autoimunitných ochorení, vrátane odmietnutia štep po transplantačnom chirurgickom zákroku, kardiovaskulárnych ochorení, vrátane aterosklerózy, trombózy, kongestívneho zlyhania srdca, a reperfúzneho poranenia srdca a obličiek, ochorenia pečene, nefritídy a myalgie spôsobenej infekčným ochorením.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú ďalej účinné pri liečbe Alzheimerovej choroby, chrípky, roztrúsenej sklerózy, rakoviny, diabetes, systemickej lupus erythrematosus (SLE), kožných ochorení, napríklad psoriázy, ekzémov, popálenín, dermatitídy, tvorbe keloidov a jaziev. Navyše sú zlúčeniny podľa vynálezu účinné pri liečbe gastrointestinálnych ochorení, napríklad zápalového črevného ochorenia, Crohnovej choroby, gastritídy, syndrómu dráždivej časti hrubého čreva a

vredovitej kolitíde. Zlúčeniny sú ďalej účinné pri liečbe oftalmologických ochorení, napríklad retinitídy, retinopatie, uveitídy, očnej fotofóbie a akútneho poranenia očného tkaniva. Zlúčeniny môžu byť tiež použité pri liečbe angiogenézie, vrátane neoplazie; metastáz; oftalmologických ochorení, napríklad odmietnutia rohovkového štepu, očnej neovaskularizácie, retinálnej neovaskularizácie, vrátane neovaskularizácie po poranení alebo infekčnom ochorení, diabetickej retinopatie, retrolentálnej fibroplasie a neovaskulárneho glaukómu; vredovitých ochorení, napríklad žalúdočného vredu; patologických nezhubných ochorení, napríklad hemangiomát, vrátane detských hemangiomát, angiofibrómu nosohltanu a avaskulárnej kostnej nekrózy; diabetickej nefropatie a kardiomyopatie; a ochorenia ženského reprodukčného systému, napríklad endometriózy. Zlúčeniny môžu byť ďalej použité pri prevencii tvorby cyklooxygenázy-2.

Okrem použitia v humánnom lekárstve môžu byť zlúčeniny podľa vynálezu použité tiež v oblasti zverolekárskeho odboru, a to pri liečbe domácich, exotických a chovných zvierat, vrátane cicavcov, hlodavcov, a podobne. Výhodne sú takými zvieratmi kone, psi a mačky.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť použité pri kombinovanej terapii, a to čiastočne alebo celkom miesto iných bežných protizápalových liečiv, napríklad spoločne so steroidmi, inhibítormi cyklooxygenáz-2, NSAID, DMARDS, imunosupresívnymi činidlami, inhibítormi 5-lipoxxygenáz, antagonistami LTB_4 a inhibítormi LTA_4 hydroláz.

Výraz „ochorenie sprostredkované TNF“ znamená akékoľvek alebo všetky ochorenia, pri ktorých hrá TNF úlohu, a to

pôsobením samotného TNF alebo mechanizmom, pri ktorom TNF spôsobuje uvoľňovanie iného monokínu, napríklad IL-1, IL-6, IL-8, a podobne. Ochorenie, pri ktorom hlavnú úlohu hrá napríklad IL-1, ktorého tvorba alebo účinok sú aktivované, resp. uvoľňovanie ako odpoveď na TNF, bude tak považované za ochorenie sprostredkované TNF.

Výraz „ochorenie sprostredkované p38“ znamená akékoľvek alebo všetky ochorenia, pri ktorých hrá úlohu p38, a to pôsobením samotnej p38 alebo mechanizmom, pri ktorom p38 spôsobuje uvoľňovanie iného faktora, napríklad IL-1, IL-6, IL-8, a podobne. Ochorenie, pri ktorom hlavnú úlohu hrá napríklad IL-1, ktorého tvorba alebo účinok sú aktivované, resp. uvoľňované ako odpoveď na p38, bude tak považované za ochorenie sprostredkované p38.

Pretože vykazuje TNF- β blízku štrukturálnu homológiu s TNF- α (inak tiež kachektinom) a pretože obidva tieto faktory vyvolávajú podobné biologické odpovedi a viažu sa na rovnaký bunkový receptor, inhibujú zlúčeniny podľa vynálezu syntézu obidvoch faktorov, teda TNF- α i TNF- β . Pokiaľ nie je výslovne uvedené inak, sú preto obidva faktory súhrnne označované ako „TNF“.

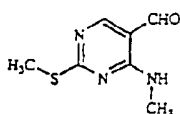
Vynález bude v nasledujúcej časti opísaný pomocou príkladov jeho uskutočnenia, ktoré majú len ilustratívny charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený formuláciou patentových nárokov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Pokiaľ nie je uvedené inak, sú všetky hodnoty teploty, vrátane teplôt tavenia (to je t.t.), uvádzané v stupňoch Celsia (°C).

Príklad 1

Príprava 4-metylamino-2-metylthiopyrimidín-5-karboxyaldehydu



Stupeň A

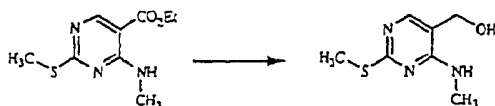
Príprava 4-metylamino-2-metyltiopyrimidín-5-karboxylátu



Do roztoku 4-chlór-2-metyltiopyrimidín-5-karboxylátu (Aldrich , 20 g, 86 mmol) v 250 ml dichlórmetánu sa pri teplote 0°C pomaly pridáva roztok metylamínu v etanole (33%, 35 ml, 281 mmol). Po 30 minútach miešania sa pridá voda (150 ml) a fázy sa oddelia. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým a prefiltruje. Filtrát sa odparí za zníženého tlaku za vzniku 19 g etyl-4-metylamino-2-metyltiopyrimidín-5-karboxylátu vo forme bieleho pevného produktu.

Stupeň B

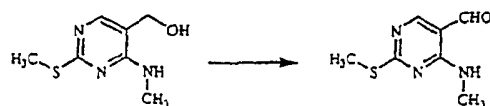
Príprava 4-metylamino-2-metyltiopyrimidín-5-metanolu



V suchom tetrahydrofuráne (300 ml) sa pri teplote 5°C mieša hydrid litno-hlinitý (8,2 g, 215 mmol), hneď potom sa po kvapkách pridá roztok etyl-4-metylasmino-2-metyltioprimidín-5-karboxylátu (46 g, 215 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (450 ml). Reakčná zmes sa mieša počas 15 minút a potom sa opatrne po kvapkách pridá voda (18 ml). Reakčná zmes sa mieša počas 30 minút, hneď potom sa po kvapkách pridá vodný roztok hydroxidu sodného (15%, 8,5 ml) a voda (25,5 ml). Vzniknutá suspenzia sa počas 17 hodín mieša pri teplote okolia a potom sa prefiltruje. Filtračný zvyšok sa premyje tetrahydrofuránom (2x 100 ml) a zlúčené filtráty sa odparia za zníženého tlaku. Pevný podiel sa suspenduje v zmesi etylacetát/hexán (1/2, 200 ml a pevný produkt sa prefiltruje a vysuší za vzniku 32,7 g 4-metylamino-2-metyltioprimidín-5-metanolu vo forme žltého pevného produktu.

Stupeň C

Príprava 4-metylamino-2-metyltioprimidín-5-karboxaldehydu

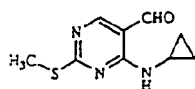


Za stáleho miešania sa zlúči 4-metylamino-2-metyltioprimidín-5-metanol (20 g, 108 mmol) a 1 l dichlórmetánu a pridá sa oxid manganičitý (87 g, 1 mol). Vzniknutá suspenzia sa mieša počas 24 hodín a potom prefiltruje cez celitovú vložku. Filtračný zvyšok sa premyje dichlórmetánom (100 ml) a zlúčené filtráty sa odparia za zníženého tlaku za vzniku 15,8 g 4-metylamino-2-metyltioprimidín-5-karboxaldehydu vo forme bieleho pevného produktu.

Príklad 2

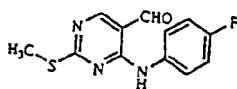
Príprava 4-(cyklopropylamino)-2-(metyltio)pyrimidín-5-karboxyaldehydu

4-Cyklopropylamino-2-metyltioprimidín-5-karboxyaldehyd sa pripraví postupom z príkladu 1 (stupne A až C), pričom východzími zlúčeninami sú etyl-4-chlór-2-metyltioprimidín-5-karboxylát (Aldrich Chemical Co.) a cyklopropylamín (Aldrich Chemical Co.).



Príklad 3

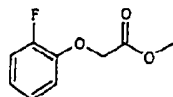
Príprava 4-[(4-fluórfenyl)amino]-2-(metyltio)pyrimidín-5-karboxyaldehydu



4-[(4-Fluórfenyl)amino]-2-(metyltio)pyrimidín-5-karboxyaldehyd sa pripraví postupom z príkladu 1 (stupne A až C), pričom východzími zlúčeninami sú etyl-4-chlór-2-metyltioprimidín-5-karboxylát (Aldrich Chemical Co.) a 4-fluóranilín (Aldrich Chemical Co.).

Príklad 4

Príprava metyl-2-fluórfenoxyacetátu

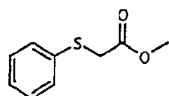


Do roztoku 2-fluórfenolu (6,72 g, 60 mmol) v 50 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pridá metylbromacetát (6,24 ml, 65,92

mmol) a uhličitan draselný (9,9 g, 72 mmol). Reakčná zmes sa mieša počas 12 hodín pri teplote okolia a potom sa prevedie do vody. Vodný roztok sa extrahuje etylacetátom, premyje vodou a vysuší (solanka, síran sodný). Po odparení organických rozpúšťadiel vzniká 10,5 g príslušného acetátu (spektrálne údaje zodpovedajú známej zlúčenine).

Príklad 5

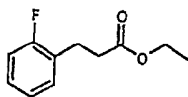
Príprava metyl(fenyltio)acetátu



Do roztoku tiofenolu (1,09 g, 9,9 mmol) v 25 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pridá metylbromacetát (1,1 ml, 12 mmol) a uhličitan draselný (2,0 g, 14,5 mmol). Reakčná zmes sa mieša počas 12 hodín pri teplote okolia a potom sa prevedie do vody. Vodný roztok sa extrahuje etylacetátom, premyje vodou a vysuší (solanka, síran sodný). Po odparení organických rozpúšťadiel vzniká 1,2 g príslušného acetátu (spektrálne údaje zodpovedajú známej zlúčenine).

Príklad 6

Príprava etyl-3-(2-fluórfenyl)propanoátu



Stupeň A:

Do roztoku kyseliny (2E)-3-(2-fluórfenyl)prop-2-énovej (10,0 g, 9,9 mmol) v 100 ml etanolu sa pridá kyselina sírová (0,2 ml). Reakčná zmes sa počas 5 hodín zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom a potom sa ochladí na teplotu okolia. Reakčný roztok sa odparí na 1/4 pôvodného objemu a

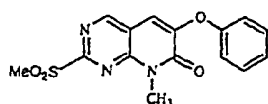
prevedie do vody. Zmes sa extrahuje etylacetátom, vysuší (solanka, síran sodný) a úplne odparí za vzniku esteru, ktorý sa použije v stupni B.

Stupeň B:

Ester zo stupňa A sa rozpustí v 50 ml etanolu a apridá sa katalytické množstvo palládia na uhlí. Reakčná zmes sa počas 6 hodín hydrogenuje pri teplote okolia v Parrovom prístroji. Po prefiltrovaní reakčnej zmesi cez celitovú vložku a odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku vzniká 9,8 g fluórropanoátu (spektrálne údaje zodpovedajú známej zlúčenine).

Príklad 7

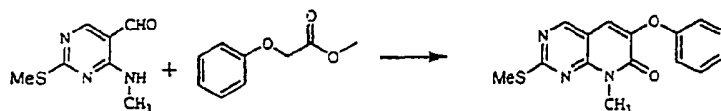
Príprava 6-fenoxy-8-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 1)



Sulfón 1

Stupeň A:

Príprava 6-fenoxy-8-metyl-2-(tiometyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

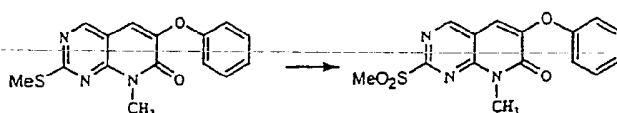


Do zmesi 4-metylamino-2-metyltiopyrimidín-5-karboxaldehydu (10 g, 54,6 mmol) a metylfenoxyacetátu (Aldrich, 11,4 g, 68,6 mmol) v 150 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pridá uhličitan draselný (14 g, 101,4 mmol). Reakčná zmes

sa zahreje na teplotu 120°C a po 12 hodinách sa znovu pridá fenoxycetát (3x, 6,0 g, 36,1 mmol) a uhličitan draselný (6,0 g, 44 mmol). Po 6 hodinách miešania pri teplote 120°C sa reakčná zmes ochladí na teplotu okolia a pridá sa voda (300 ml.). Roztok sa mieša počas 1 hodiny a potom prefiltruje. Vzniknutý pevný produkt sa spracuje chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: etylacetát/hexán, 50/50 až 100 % etylacetátu) a potom izoluje po odparení rozpúšťadiel za vzniku 5 g sulfidu (hmot.spektr. M+1=300).

Stupeň B:

Príprava 6-fenoxy-8-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 1)

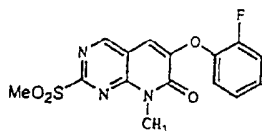


Sulfid (5,07 g, 17,8 mmol) sa rozpustí v 100 ml metylénchloridu a pridá sa kyselina 3-chlórperbenzoová (77%, 5,9 g, 24 mmol). Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 12 až 16 hodín, hneď potom sa prefiltruje a premyje vodným roztokom siričitanu sodného (2x, 75 ml) a nasledovne nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (2x 75 ml). Organický roztok sa potom vysuší (solanka, síran sodný) a odparí za zníženého tlaku. Vzniknutý pevný produkt sa spracuje chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: etylacetát/hexán, 80/20) a potom izoluje po odparení rozpúšťadiel za vzniku 3,0 g sulfónu (hmot.spektr. M+1=332).

Príklad 8

Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-2-

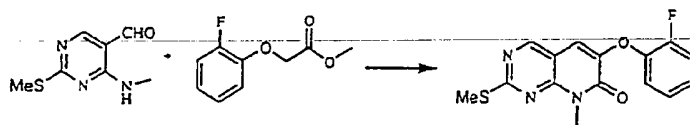
(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 2)



Sulfón 2

Stupeň A

Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-2-(metyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

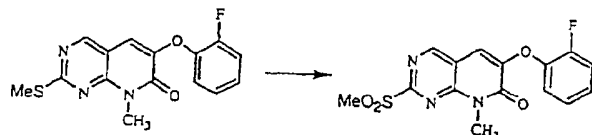


Do zmesi 4-metylamíno-2-metyltioprimidín-5-karboxaldehydu (4,8 g, 26,2 mmol) a metyl-2-fluórfenoxyacetátu (5,9 g, 32 mmol) v 50 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pridá uhličitan draselný (6,0 g, 43,5 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 120°C a po 12 hodinách sa znovu pridá fenoxycetát (2,0 g, 10,8 mmol) a uhličitan draselný (2,0 g, 15mmol). Po 6 hodinách miešania pri teplote 120°C sa reakčná zmes ochladí na teplotu okolia a pridá sa voda (700 ml.). Roztok sa mieša počas 45 minút a potom sa prefiltruje. Vzniknutý pevný produkt sa premyje vodou (2x 100 ml), pridá sa etylacetát (100 ml) a mieša počas 1 hodiny. Pevný produkt sa potom izoluje po prefiltrovaní a vysušení za vzniku 6,4 g sulfidu (hmot.spektr. M+1=318, t.t. =234 až 236°C).

Stupeň B:

Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-2-

(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 2)

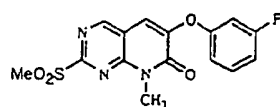


Sulfid (6,3 g, 20,5 mmol) sa rozpustí v 50 ml metylénchloridu a pridá sa kyselina 3-chlórperbenzoová (77%, 9,9 g, 44,2 mmol). Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 12 až 16 hodín, hneď potom sa premyje vodným roztokom siričitanu sodného (2x, 75 ml) a nasledovne nasýteným vodným roztokom uhoičitanu sodného (3x 75 ml). Organický roztok sa potom vysuší (solanka, síran sodný) a odparí. Vzniknutý pevný produkt sa počas 1 hodiny mieša s éterom a potom prefiltruje za vzniku sulfónu (hmot.spektr. $M+1=350$, t.t.=158 až 162°C).

Príklad 9

Príprava 6-(3-fluórfenoxy)-8-metyl-2-

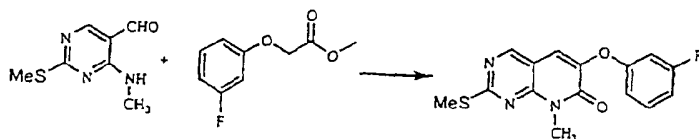
(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 3)



Sulfón 3

Stupeň A:

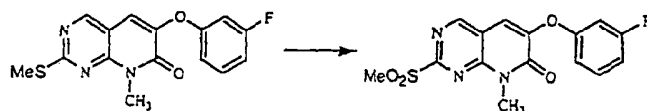
Príprava 6-(3-fluórfenoxy)-8-metyl-2-(metyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Do zmesi 4-metylamino-2-metyltioprimidín-5-karboxaldehydu (0,55 g, 26,2 mmol) a metyl-3-fluórfenoxyacetátu (0,61 g, 3,3 mmol) v 5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pridá uhličitan draselný (0,6 g, 4,3 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 120°C a po 12 hodinách sa znovu pridá fenoxycetát (0,3 g, 1,5 mmol) a uhličitan draselný (0,4 g, 2,9 mmol). Po 6 hodinách miešania pri teplote 120°C sa reakčná zmes ochladí na teplotu okolia a pridá sa voda (100 ml.). Reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom (2x, 75 ml) a vzniknutý organický roztok sa premyje vodou (5x, 50 ml) a potom sa vysuší (solanka, síran horečnatý). Po odparení roztoku vzniká pevný produkt, ktorý sa rekryštalizuje zo zmesi etylacetát/hexán za vzniku 1,0 g sulfidu (hmot.spektr. $M+1=317$).

Stupeň B:

Príprava 6-(3-fluórfenoxy)-8-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 3)

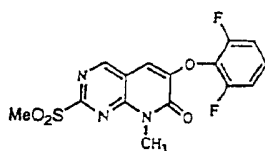


Sulfid (1,0 g, 3,2 mmol) sa rozpustí v 25 ml metylénchloridu a pridá sa kyselina 3-chlórperbenzoová (77%, 1,7 g, 9,6 mmol). Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 16 hodín, hneď potom sa zriedi metylomchloridom (25 ml) a premyje vodným roztokom siričitanu sodného (3x, 50 ml) a nasledovne nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (3x, 50 ml). Organický roztok sa potom vysuší (solanka, síran horečnatý) a odparí za vzniku 0,64 g sulfónu (hmot.spektr. $M+1=349$).

Príklad 10

Príprava 6-(2,6-difluórfenoxy)-8-metyl-2-

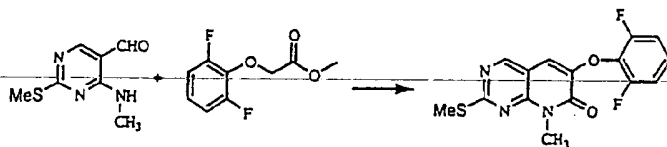
(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 4)



Sulfón 4

Stupeň A:

Príprava 6-(2,6-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(metyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

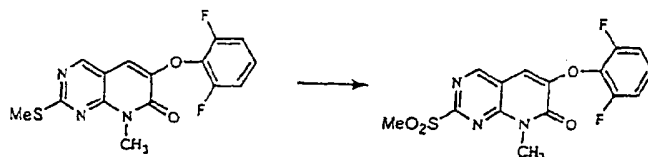


Do zmesi 4-metylamíno-2-metyltioprimidín-5-karboxaldehydu (4,8 g, 26,2 mmol) a metyl-2,6-difluórfenoxyacetátu (príprava ako v príklade 4 za použitia 2,6-difluórfenylu; 5,9 g, 32 mmol) v 50 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pridá uhličitan draselný (6,0 g, 43,5 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 120°C a po 12 hodinách sa znovu pridá fenoxycetát (2x, 2,0 g, 10,8 mmol) a uhličitan draselný (2,0 g, 15 mmol). Po 6 hodinách miešania pri teplote 120°C sa reakčná zmes ochladí na teplotu okolia a pridá sa voda (70 ml). Roztok sa mieša počas 30 minút a potom prefiltruje. Vzniknutý pevný produkt sa premyje vodou (2x), etylacetátom a éterom. Pevný produkt sa vysuší za vzniku 7,0 g sulfidu (hmot.spektr.M+1= 336, t.t. 247 až 250,7°C).

Stupeň B:

Príprava 6-(2,6-difluórfenoxy)-8-metyl-2-

(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 4)

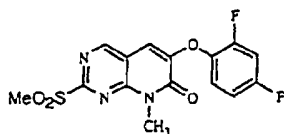


Sulfid (7,0 g, 20,8 mmol) sa rozpustí v 50 ml metylénchloridu a pridá sa kyselina 3-chlórperbenzoová (77%, 11,5 g, 51,5 mmol). Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 16 hodín, hneď potom sa prefiltruje vodným roztokom siričitanu sodného (2x, 75 ml) a nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (3x 75 ml). Organický roztok sa potom vysuší (solanka, ~~síran sodný~~) a odparí. Vzniknutý pevný produkt sa počas 1 hodiny mieša s éterom a prefiltruje za vzniku 5,5 g sulfónu (hmot.spektr.M+1= 368, t.t. 215,2 až 216,4°C).

Príklad 11

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-

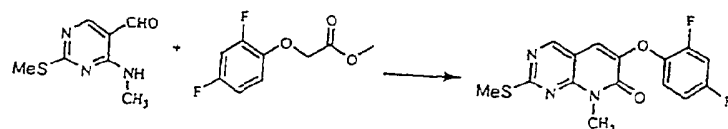
(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 5)



Sulfón 5

Stupeň A:

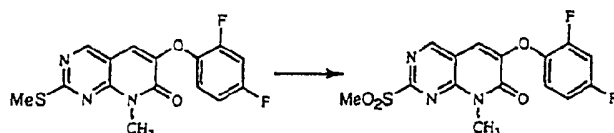
Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(metyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Do zmesi 4-metylamino-2-metyltioprimidín-5-karboxaldehydu (4,8 g, 26,2 mmol) a metyl-2,4-difluórfenoxyacetátu (príprava ako v príklade 4 za použitia 2,4-difluórfenyly; 5,4 g, 29 mmol) v 50 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pridá uhličitan draselný (6,0 g, 43,5 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 120°C a po 12 hodinách sa znovu pridá fenoxycetát (2,5 g, 13,4 mmol) a uhličitan draselný (2,5 g, 18 mmol). Po 6 hodinách miešania pri teplote 120°C sa reakčná zmes ochladí na teplotu okolia a pridá sa voda (100 ml). Roztok sa mieša počas 45 minút a potom prefiltruje. Vzniknutý pevný produkt sa premyje vodou (3x) a pridá sa k etylacetátu (75 ml) a mieša sa počas 1 hodiny. Pevný produkt sa filtračne izoluje a vysuší za vzniku 6,1 g sulfidu (hmot.spektr.M+1= 336, t.t. 175,2 až 176,9°C).

Stupeň B:

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 5)

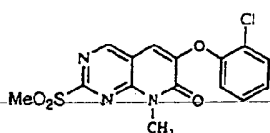


Sulfid (6,0 g, 20,5 mmol) sa rozpustí v 50 ml metylénchloridu a pridá sa kyselina 3-chlórperbenzoová (77%, 9,3 g, 41,5 mmol). Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 16

hodín, hneď potom sa premyje vodným roztokom siričitanu sodného (2x, 75 ml) a nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (3x, 75 ml). Organický roztok sa potom vysuší (solanka, síran sodný) a odparí. Vzniknutý pevný produkt sa počas 1 hodiny mieša s éterom a prefiltruje za vzniku sulfónu (hmot.spektr.M+1= 368, t.t. 177,2 až 178,5°C).

Príklad 12

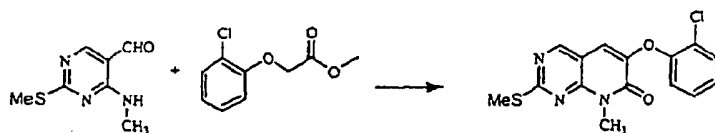
Príprava 6-(2-chlórfenoxy)-8-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 6)



Sulfón 6

Stupeň A:

Príprava 6-(2-chlórfenoxy)-8-metyl-2-(metyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



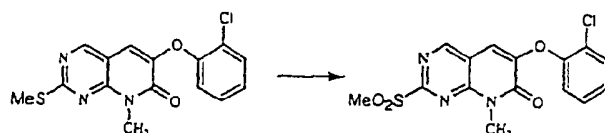
Do zmesi 4-metylamino-2-metyltioprimidín-5-karboxaldehydu (5,5 g, 30 mmol) a metyl-2-chlórfenoxyacetátu (príprava ako v príklade 4 za použitia 2-chlórfenolu; 7,0 g, 35 mmol) v 80 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pridá uhličitan draselný (9,0 g, 65,2 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 120°C a po 12 hodinách sa znovu pridá fenoxycetát (2x, 0,5 g, 2,5 mmol) a uhličitan draselný (2x, 2,0 g, 15 mmol). Po 6 hodinách miešania pri teplote 120°C sa reakčná

zmes ochladí na teplotu okolia a pridá sa voda (100 ml). Roztok sa mieša počas 45 minút a potom prefiltruje. Vzniknutý pevný produkt sa prefiltruje a premyje vodou (2x) a éterom (2x). Pevný produkt sa vysuší vo vákuovej sušiarni za vzniku 9,0 g sulfidu (hmot.spektr.M+1= 334).

Stupeň B:

Príprava 6-(2-chlórfenoxy)-8-metyl-2-

(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 6)

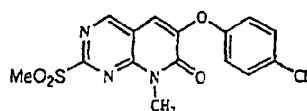


Sulfid (8,9 g, 26,7 mmol) sa rozpustí v 70 ml metylénchloridu a pridá sa kyselina 3-chlórfenylperbenzoová (77%, 13 g, 58 mmol). Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 16 hodín, hneď potom sa prefiltruje a premyje vodným roztokom siričitanu sodného (2x, 75 ml) a nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (3x, 75 ml). Organický roztok sa potom vysuší (solanka, síran sodný) a odparí. Vzniknutý pevný produkt sa počas 18 hodín mieša s éterom a prefiltruje za vzniku 8,5 g sulfónu (hmot.spektr.M+1= 366).

Príklad 13

Príprava 6-(4-chlórfenoxy)-8-metyl-2-

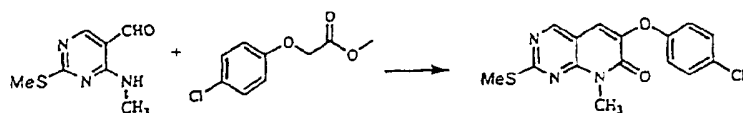
(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 7)



Sulfón 7

Stupeň A:

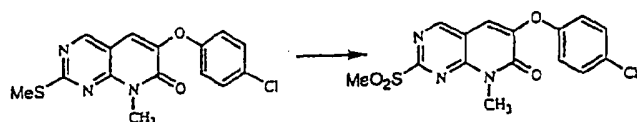
Príprava 6-(4-chlórphenoxy)-8-metyl-2-(metyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Do zmesi 4-metylamino-2-metyltiopyrimidín-5-karboxaldehydu (0,55 g, 3,0 mmol) a metyl-4-chlórphenoxyacetátu (príprava ako v príklade 4 za použitia 4-chlórphenolu; 0,66 g, 3,3 mmol) v 5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pridá uhličitan draselný (0,5 g, 3,6 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 120°C a po 12 hodinách sa znovu pridá fenoxycetát (0,3 g, 1,5 mmol) a uhličitan draselný (0,4 g, 2,9 mmol). Po 6 hodinách miešania pri teplote 120°C sa reakčná zmes ochladí na teplotu okolia a prevedie do vody (100 ml). Reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom (2x, 75 ml) a vzniknutý organický roztok sa premyje vodou (5x, 50 ml) a potom vysuší (solanka, síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla vzniká pevný produkt, ktorý sa rekryštalizuje zo zmesi etylacetátu/hexán za vzniku 0,55 g sulfidu (hmot.spektr.M+1= 334).

Stupeň B:

Príprava 6-(4-chlórphenoxy)-8-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 7)

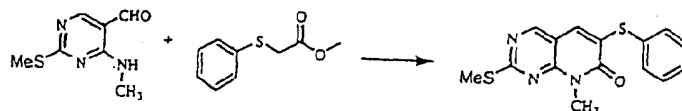


Sulfid (1,44 g, 4,3 mmol) sa rozpustí v 50 ml metylénchloridu a pridá sa kyselina 3-chlórperbenzoová (77%, 2,2 g, 12,8 mmol). Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 16 hodín, hneď potom sa prefiltruje a potom premyje vodným

roztokom siričitanu sodného (3x, 75 ml) a nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (3x, 50 ml). Organický roztok sa potom vysuší (solanka, síran horečnatý) a odparí. Vzniknutý pevný produkt sa počas 18 hodín mieša s éterom a prefiltruje za vzniku 0,7 g sulfónu (hmot.spektr.M+1= 366).

Príklad 14

Príprava 8-metyl-2-(metyltio)-6-(fenyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfidu 1)

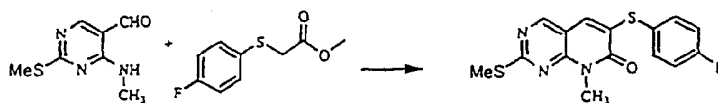


Sulfid 1

Do zmesi 4-metylamino-2-metyltioprimidín-5-karboxaldehydu (549 ml, 3 mmol) a metyl(fenyltio)acetátu (600 mg, 3,3 mmol) v 25 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pridá uhličitan draselný (750 mg, 5,4 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 120°C a po 12 hodinách ochladí na teplotu okolia a pridá sa voda (50 ml). Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (75 ml) za vzniku organického roztoku, ktorý sa premyje vodou (2x, 50 ml) a vysuší (solanka, síran sodný). Po odparení rozpúšťadla vzniká pevný produkt, ktorý sa počas 1 hodiny mieša s éterom a hexánom. Po prefiltrovaní pevného produktu vzniká 0,67 g sulfidu (hmot.spkt. M+1 = 316).

Príklad 15

Príprava 6-[(4-fluórfenyl)tio]-8-metyl-2-(metyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfidu 2)

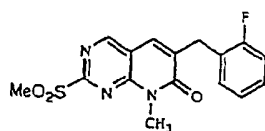


Sulfid 2

Do zmesi 4-metylamino-2-metyltioprimidín-5-karboxaldehydu (0,55 g, 3 mmol) a metyl(4-fluórfenyltio)acetátu (príprava ako v príklade 5 za použitia 4-fluórtiofenolu; 0,65 g, 3,3 mmol) v 25 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pridá 1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-pyrimido(1,2-a)pyrimidínová polymérová živica (Aldrich, 200 mg). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 120°C a po 12 hodinách ochladí na teplotu okolia a pridá sa voda (50 ml). Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (75 ml) za vzniku organického roztoku, ktorý sa premyje vodou (2x, 50 ml) a vysuší (solanka, síran sodný). Po odparení rozpúšťadla vzniká 0,95 g sulfidu (hmot.spkt. $M+1 = 334$).

Príklad 16

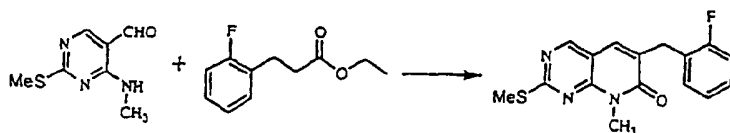
Príprava 6-(2-fluórbenzyl)-8-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 8)



Sulfón 8

Stupeň A:

Príprava 6-(2-fluórbenzyl)-8-metyl-2-(metyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



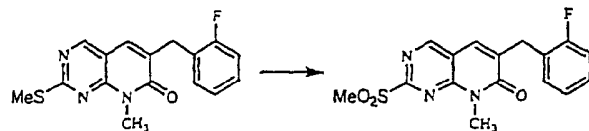
Do zmesi 4-metylamino-2-metyltioprimidín-5-karboxaldehydu (4,8 g, 26,2 mmol) a etyl-3-(2-fluórfenyl)propanoátu (5,7 g, 29 mmol) v 50 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pridá uhličitan draselný (6,0 g, 43,5 mmol).

Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 120°C a po 12 hodinách sa znovu pridá propanoát (1,5 g, 7,6 mmol) a uhličitan draselný (3,0 g, 22 mmol). Po 6 hodinách miešania pri teplote 120°C sa reakčná zmes ochladí na teplotu okolia a pridá sa voda (700 ml). Roztok sa počas 45 minút mieša a potom sa prefiltruje. Vzniknutý pevný produkt sa premyje vodou (3x, 50 ml) a pridá k etylacetátu (75 ml) a zmes sa mieša počas 1 hodiny. Pevný produkt sa potom izoluje filtráciou a vysuší za vzniku 7,5 g sulfidu (hmot.spektr.M+1= 316, t.t. = 156 až 159°C).

Stupeň B:

Príprava 6-(2-fluórbenzyl)-8-metyl-2-

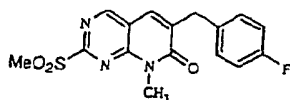
(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 8)



Sulfid (7,4 g, 23,5 mmol) sa rozpustí v 50 ml metylénchloridu a pridá sa kyselina 3-chlórperbenzoová (77%, 11,5 g, 51 mmol). Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 16 hodín, hneď potom sa prefiltruje a potom premyje vodným roztokom siričitanu sodného (2x, 75 ml) a nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (3x, 75 ml). Organický roztok sa potom vysuší (solanka, síran horečnatý) a odparí. Vzniknutý pevný produkt sa počas 1 hodiny mieša s éterom a prefiltruje za vzniku sulfónu (hmot.spektr.M+1= 348, t.t. = 153,8 až 154,4°C).

Príklad 17

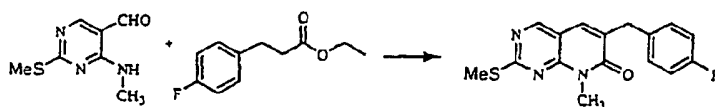
Príprava 6-(4-fluórbenzyl)-8-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu (sulfónu 9)



Sulfón 9

Stupeň A:

Príprava 6-(4-chlórphenoxy)-8-metyl-2-(metyltio)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu

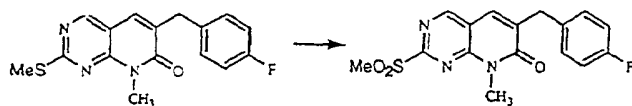


Do zmesi 4-metylamino-2-metyltiopyrimidín-5-karboxaldehydu (4,8 g, 26,2 mmol) a etyl-3-(4-fluórphenyl)propanoátu (príprava ako v príklade 6, 5,7 g, 29 mmol) v 50 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pridá uhličitan draselný (6,0 g, 43,5 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 120°C a po 12 hodinách sa znovu pridá propanoát (1,5 g, 7,6 mmol) a uhličitan draselný (3,0 g, 22 mmol). Po 6 hodinách miešania pri teplote 120°C sa reakčná zmes ochladí na teplotu okolia a pridá sa voda (100 ml). Roztok sa mieša počas 45 minút, prefiltruje sa, vzniknutý pevný produkt sa premyje vodou (2x). Pevný produkt sa izoluje filtráciou a potom vysuší za vzniku 6,5 g sulfidu (hmot.spektr.M+1= 316).

Stupeň B:

Príprava 6-(4-fluórbenzyl)-8-metyl-2-

(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 9)

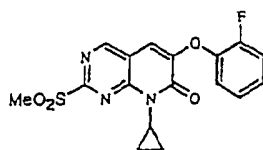


Sulfid (6,5 g, 20,6 mmol) sa rozpustí v 50 ml metylénchloridu a pridá sa kyselina 3-chlórperbenzoová (77%, 10,1 g, 45 mmol). Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 16 hodín, hneď potom sa prefiltruje a potom premyje vodným roztokom siričitanu sodného (2x, 75 ml) a nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (3x, 75 ml). Organický roztok sa potom vysuší (solanka, síran sodný) a odparí. Vzniknutý pevný produkt sa počas 1 hodiny mieša s éterom a prefiltruje za vzniku 6,7 g sulfónu (hmot.spektr.M+1= 348).

Príklad 18

Príprava 8-cyklopropyl-6-(2-fluórphenoxy)-2-

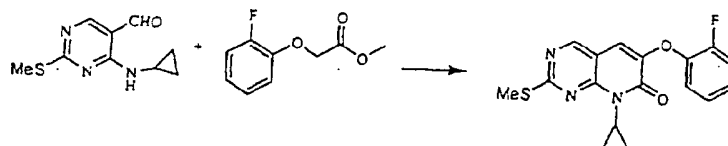
(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 10)



Sulfón 10

Stupeň A

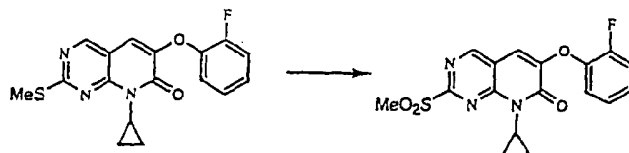
Príprava 8-cyklopropyl-6-(2-fluórfenoxy)-2-(metyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Cyklopropylsulfid sa pripraví postupom opísaným v príklade 8 (stupeň A), pričom východnou zloženinou je 4-(cyklopropylamino)-2-(metyltio)pyrimidín-5-karboxaldehyd (príklad 2, 1,814 g, 8,67 mmol) a 2-fluórfenoxyacetát (príklad 4, 1,756 g, 9,53 mmol). Táto zložčenina sa použije v stupni B.

Stupeň B:

Príprava 8-cyklopropyl-6-(2-fluórfenoxy)-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 10)

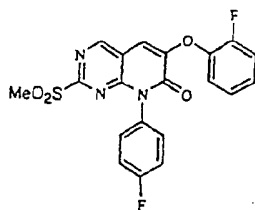


Sulfid (3,02 g, 8,8 mmol) sa rozpustí v 50 ml tetrahydrofuránu, zmes sa ochladí na teplotu 0°C a pri udržiavaní konštantnej teploty sa po kvapkách pridá oxón (Aldrich, 10,8 g, 17,6 mmol) v 50 ml vody. Potom sa nechá reakčná zmes zahriať na teplotu okolia a mieša sa počas 4 hodín. Potom sa pridá voda (50 ml) a etylacetát (75 ml) a reakčná zmes sa rozdelí medzi 2 fázy. Organická vrstva sa vysuší (solanka, síran horečnatý) a po odparení rozpúšťadla vzniká 2,26 g sulfónu (hmot.spektr.M+1= 376).

Príklad 19

Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-(4-fluórfenyl)-2-

(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 11)

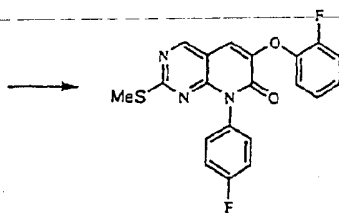


Sulfón 11

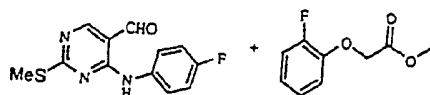
Stupeň A

Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-(4-fluórfenyl)-2-

(metyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

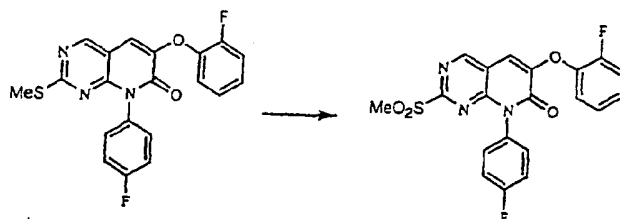


Fluórfenylsulfid sa pripraví postupom opísaným v príklade 8 (stupeň A), pričom východnou zloženinou je 4-[(4-fluórfenyl)amino]-2-(metyltio)pyrimidín-5-karbaldehyd (príklad 3, 1,22 g, 4,6 mmol) a 2-fluórfenoxyacetát (príklad 4, 0,93 g, 5,7 mmol). Táto zlúčenina sa použije v stupni B.



Stupeň B

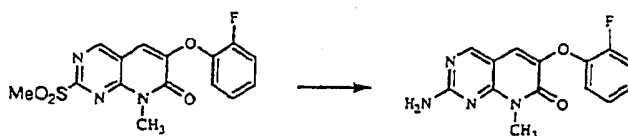
Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-(4-fluórfenyl)-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (sulfónu 11)



Sulfid (0,75 g, 1,88 mmol) sa rozpustí v 20 ml tetrahydrofuránu, zmes sa ochladí na teplotu 0°C a pri udržiavaní konštantnej teploty sa po kvapkách pridá oxón (Aldrich, 2,38 g, 3,88 mmol) v 20 ml vody. Potom sa nechá reakčná zmes zahriať na teplotu okolia a mieša sa počas 4 hodín. Potom sa pridá voda (100 ml) a etylacetát (100 ml) a reakčná zmes sa rozdelí medzi dve fázy. Organická vrstva sa vysuší (solanka, síran horečnatý) a po odparení rozpúšťadla vzniká 0,77 g sulfónu (hmot.spektr.M+1= 414, t.t. = 82,3 až 91,5°C).

Príklad 20

Príprava 2-amino-6-(2-fluórfenoxy)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

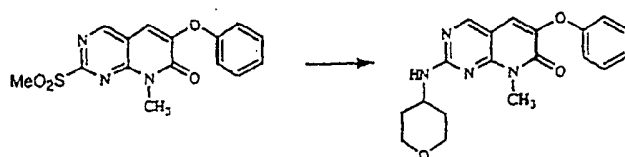


Zmes sulfónu 2 (0,315 g, 0,9 mmol) a amoniaku (0,5M v 1,4-dioxáne, 2 ml, 1 mmol) v 1 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 4 hodín zahrieva pod atmosférou dusíka na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí, odparí za zníženého tlaku a prečistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 99/1). Po odparení rozpúšťadiel a

vysušení vzniká 0,33 g amínu (hmot.spektr. $M+1=287$, t.t. = 240,8 až 242,6°C).

Príklad 21

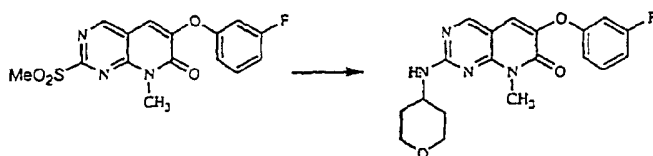
Príprava 6-(fenoxy)-8-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 1 (0,20 g, 0,6 mmol) a 4-amínotetrahydropyránu (Combi-Blocks-vendor, 0,183 g, 1,81 mmol) v 0,2 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 3 hodín ~~zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí, prevedie do~~ vody a extrahuje etylacetátom (2x, 50 ml). Organický roztok sa premyje vodou (5x, 50 ml) a vysuší (solanka, síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla, pridaní metanolu a okyslení (1M, HCl/Et₂O, 1 ekv.) vzniká hydrochloridová soľ, ktorá sa izoluje filtráciou ako pevný produkt (0,166 g, hmot.spektr. $M+1=353$).

Príklad 22

Príprava 6-(3-fluórfenoxy)-8-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

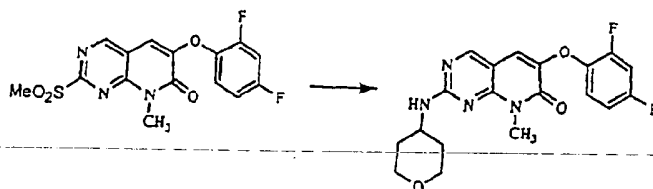


Zmes sulfónu 3 (0,20 g, 0,57 mmol) a 4-amínotetrahydropyránu (Combi-Blocks-vendor, 0,173 g, 1,72 mmol) v 0,2 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 3 hodín

zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí a pridá sa metanol (0,2 - 0,5 ml). Produkt sa vyzráža a izoluje filtráciou. Žltý pevný produkt sa prevedie do banky s metanolom (5 ml). Po kvapkách sa pridá kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,5 ekv.), zmes sa mieša počas 15 hodín a potom sa izoluje hydrochloridová soľ ako pevný produkt (0,129 g, hmot.spektr. $M+1=371$).

Príklad 23

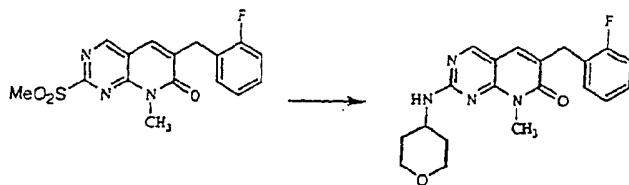
Príprava 6-(2,4-difluórphenoxy)-8-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 5 (0,20 g, 0,54 mmol) a 4-aminotetrahydropyránu (Combi-Blocks-vendor, 0,165 g, 1,63 mmol) v 0,3 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 3 hodín zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí, prevedie do vody a extrahuje etylacetátom (2x, 50 ml). Organický roztok sa premyje vodou (5x, 25 ml) a vysuší (solanka, síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla, pridaní metanolu a okyslení kyselinou chlorovodíkovou v éteri (1M, 1,5 ekv.) vzniká hydrochloridová soľ, ktorá sa izoluje filtráciou ako pevný produkt (0,180 g, hmot.spektr. $M+1=389$).

Príklad 24

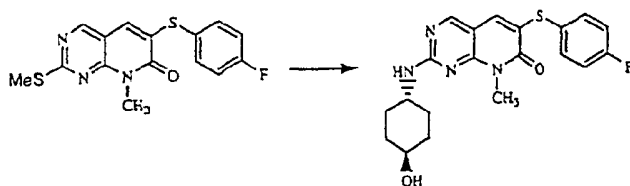
Príprava 6-(3-fluórfenoxy)-8-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 8 (0,35 g, 1,01 mmol) a 4-aminotetrahydropyránu (Combi-Blocks-vendor, 0,35 g, 3,47 mmol) v 0,3 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 3 hodín zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí, prevedie do vody a extrahuje etylacetátom (2x, 50 ml). Organický roztok sa premyje vodou (5x, 25 ml) a vysuší (solanka, síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla a spracovaní stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 95/5) vzniká produkt, ktorý sa prevedie do banky s metanolom (5 ml). Po kvapkách sa pridá kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1 ekv.) a zmes sa mieša počas 1 hodiny za vzniku hydrochloridovej soli, ktorá sa izoluje filtráciou ako pevný produkt (0,299 g, hmot.spektr. M+1= 369, t.t.= 198,4 až 201,6°C).

Príklad 25

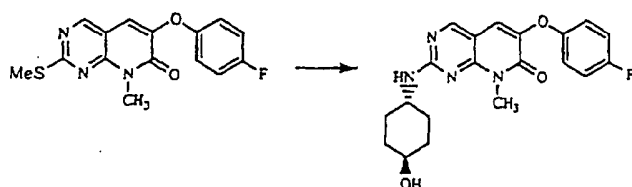
Príprava 6-[(4-fluórfenyl)tio]-2-[(4-hydroxycyklohexyl)amino]-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfidu 2 (0,333 g, 1,0 mmol) a trans-4-amínocyklohexanolu (0,345 g, 3,0 mmol) v 0,3 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 24 hodín zahrieva na teplotu 120°C. Reakčná zmes sa ochladí, prevedie do vody a mieša počas 2 hodín. Vzniknutý pevný produkt sa prefiltruje, prepláchne vodou (2x) a vysuší. Produkt sa prevedie do banky s metanolom (5 ml) a po kvapkách sa pridá kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,5 ekv.). Organické rozpúšťadlá sa odparia za zníženého tlaku a pridá sa zmes éter/metanol. Zmes sa počas 2 hodín mieša, hneď potom sa prefiltruje a vysuší za vzniku hydrochloridovej soli, ktorá sa izoluje ako pevný produkt (0,286 g, hmot.spektr. $M+1 = 401$, t.t. = 246,2 až 247,5°C).

Príklad 26

Príprava 6-(4-fluórfenoxy)-2-[(4-hydroxycyklohexyl)amino]-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

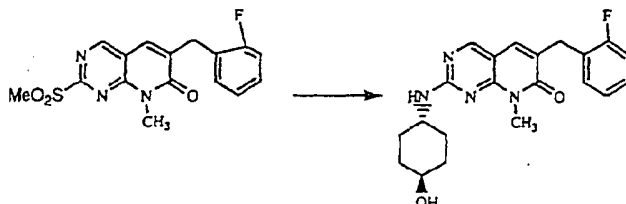


Zmes 4-fluórfenoxysulfidu (pozri príklad 8-stupeň A, 0,4 g, 1,26 mmol) a trans-4-amínocyklohexanolu (0,7 g, 6,0 mmol) v 0,5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 24 hodín zahrieva na teplotu 120°C. Reakčná zmes sa ochladí, prevedie do vody a extrahuje etylacetátom (2x, 50 ml). Organický roztok sa premyje vodou (5x, 25 ml) a vysuší (solanka, síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla a spracovaní stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 95/5) vzniká produkt, ktorý sa prevedie do banky s metanolom (5 ml). Po kvapkách sa pridá kyselina

chlorovodíková v éteri (1M, 1,5 ekv.) a zmes sa mieša počas 1 hodiny za vzniku hydrochloridovej soli, ktorá sa izoluje filtráciou ako pevný produkt (0,286 g, hmot.spektr. $M+1=385$, t.t.= 253,2 až 253,9 °C).

Príklad 27

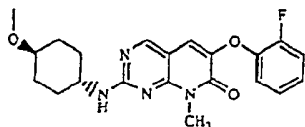
Príprava 6-(2-fluórbenzyl)-2-[(4-hydroxycyklohexyl)amino]-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 8 (0,348 g, 1,0 mmol) a trans-4-aminocyklohexanolu (0,35 g, 3,0 mmol) v 0,35 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 30 minút zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí a za stáleho miešania sa pridá metanol (0,2 až 0,5 ml). Produkt sa vyzráža a izoluje filtráciou. Pevný produkt sa prevedie do banky s metanolom (5 ml). Po kvapkách sa pridá kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,5 ekv.), zmes sa mieša počas 30 minút a potom sa izoluje hydrochloridová soľ ako pevný produkt (0,233 g, hmot.spektr. $M+1=383$, t.t. = 229,5 až 230,2°C).

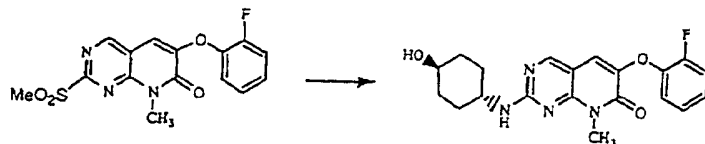
Príklad 28

Príprava 6-(2-fluórbenzoxy)-2-[(4-metoxycyklohexyl)amino]-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Stupeň A

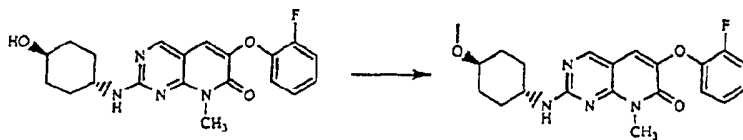
Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-2-[(4-hydroxycyklohexyl)amino]-8-metylpýrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu **2** (0,20 g, 1,15 mmol) a trans-4-aminocyklohexanolu (0,123 g, 1,15 mmol) v 2 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 17 hodín zahrieva na teplotu 120°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu okolia, odparí za zníženého tlaku a prečistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: dichlórmetanol, 95/5). Frakcie obsahujúce produkt sa zlúčia a odparia za vzniku 0,20 g produktu, ktorý sa použije v stupni B.

Stupeň B

Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-2-[(4-metoxycyklohexyl)amino]-8-metylpýrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

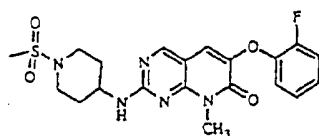


Do suspenzie práve pripraveného oxidu strieborného (filtrácia a vysušenie z vodnej zmesi dusičnanu strieborného, 0,44 g, 2,70 mmol) a hydroxidu sodného (0,21 g, 5,20 mmol) v 2 ml tetrahydrofuránu sa pridá pyrimidin-7(8H)-ón (stupeň A, 0,20 g, 0,52 mmol) a metyljodit (0,065 ml, 1,4 mmol). Potom, čo sa zmes počas troch dní mieša pri teplote 50°C, sa znovu pridá oxid strieborný a metyljodit (0,98 ml, 15,7 mmol); teplota sa zvýši na teplotu varu pod spätným chladičom a reakcia prebieha počas dvoch týždňov. Potom sa zmes ochladí na

teplotu okolia, odparí a prečistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: dichlórmetán/metanol/hydroxid amónny 90/9/1). Frakcie obsahujúce produkt sa zlúčia a odparia za zníženého tlaku za vzniku voľného amínu, ktorý sa rozpustí v metanole (1 až 2 ml) a pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,0 ekv.). Pevný produkt sa izoluje filtráciou, prepláchne éterom a vysuší za vzniku 0,030 g hydrochloridovej soli (hmotn.spektr. $M+1=399$, t.t. 135,0 až 145,0°C).

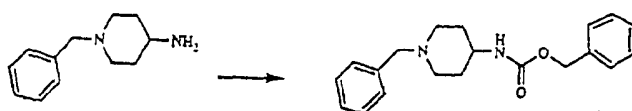
Príklad 29

Príprava 6-(2-fluórphenoxy)-8-metyl-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Stupeň A

Príprava benzyl-1-benzylpiperidin-4-ylkarbamátu

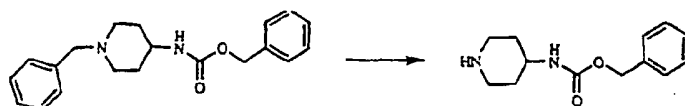


Do roztoku 4-amino-1-benzylpiperidínu (41,2 g, 216,5 mmol) a trietylamónu (51,3 ml, 369 mmol) v 600 ml tetrahydrofuránu (roztok má teplotu 0°C) sa počas 30 až 45 minút po kvapkách pridáva benzylchlórformát (31 ml, 217 mmol), a to s takou rýchlosťou, aby sa teplota reakčnej zmesi pohybovala v rozmedzí 5 až 10°C. Potom sa reakčná zmes nechá zahriať na teplotu okolia a mieša sa počas 12 hodín. Rozpúšťadlo a prchavé zložky sa odstránia za zníženého tlaku.

Pridá sa voda (500 ml) a etylacetát (1,2 l) a reakčná zmes sa rozdelí medzi dve fázy. Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (2x, 150 ml) a potom vysuší (solanka, síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla vzniká svetlohnedá kvapalina, ktorá sa prečistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: etylacetát/hexán, 30/70 až etylacetát, 100) za vzniku 27,8 g amínu vo forme bieleho pevného produktu (hmotn. spektr. $M+1=324$, t.t. = 79,1 až 79,6 °C).

Stupeň B

Príprava benzylpiperidín-4-ylkarbamátu



Pri teplote okolia sa benzylamín (27,8 g, 85,7 mmol) rozpustí v 400 ml metylénchloridu a po kvapkách sa pridá 1-chlóretylchlórformát (25,4 g, 178 mmol) v 50 ml metylénchloridu. Reakčná zmes sa potom počas 3 hodín mieša pri teplote okolia. Rozpúšťadlo a prchavé zložky sa odstránia za zníženého tlaku a pridá sa metanol (500 ml). Reakčná zmes sa za stáleho miešania zahrieva počas 1 hodiny na teplotu varu pod spätným chladičom, hneď potom sa ochladí na teplotu okolia. Po odparení rozpúšťadla vzniká 26,3 g piperidínu vo forme šedobieleho pevného produktu (hmotn. spektr. $M+1=235$, t.t. = 190,7 až 190,2 °C).

Stupeň C

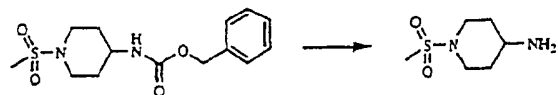
Príprava benzyl-1-(metylsulfonyl)piperidín-4-ylkarbamátu



Chránený piperidín (10 g, 42,7 mmol) a trietylamin (12 ml, 86,7 mmol) sa pri teplote okolia rozpustí v 500 ml metylénchloridu. Po kvapkách sa pridá metánsulfonylchlorid (4,3 ml, 55,5 mmol) v 20 ml metylénchloridu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote okolia počas 3 hodín. Rozpúšťadlo a prchavé zložky sa odstránia za zníženého tlaku. Pridá sa etylacetát (500 ml) a vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (0,5M, 350 ml). Reakčná zmes sa rozdelí medzi 2 fázy a vodná vrstva sa odstráni. Organická vrstva sa znovu premyje vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej (0,5M, 2x, 100 ml) a potom nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (3x, 100 ml). Reakčné rozpúšťadlo sa potom vysuší (solanka, síran horečnatý) a odparí za zníženého tlaku za vzniku 9,2 g metánsulfonamidu (t.t. = 148,6 až 152,8°C).

Stupeň D

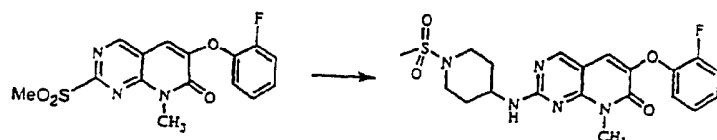
Príprava 1-(metylsulfonyl)piperidín-4-amínu



Pri teplote okolia sa v 200 ml tetrahydrofuránu rozpustí metánsulfonamid (9,2 g, 29,5 mmol), a to pod atmosférou dusíka v banke s guľatým dnom s objemom 500 ml. Potom sa pridá palládium na uhlí (10%, 2-3 g) a reakčná nádoba sa naplní plynným vodíkom (3x). Balón plynného vodíka sa položí na reakčnú nádobu a roztok sa mieša počas 15 hodín (v prípade nutnosti sa pridá viac katalyzátora a vodíkový balón naplní). Do reakčnej zmesi sa pridá metylénchlorid (100 ml) a zmes sa prefiltruje cez celitovú vložku. Po odparení rozpúšťadiel za zníženého tlaku vzniká 4,63 g požadovaného amínu (hmotn.spektr. M+1=179, t.t. = 65,3 až 65,7°C).

Stupeň E

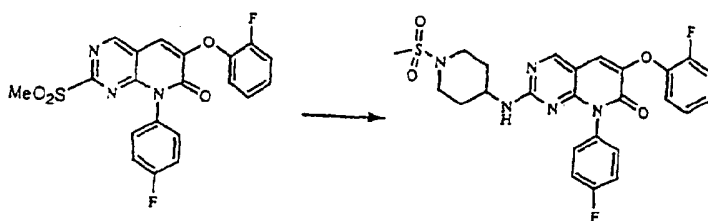
Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,2 g, 0,57 mmol) a 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amino (příklad 29, stupne A - D, 0,243 g, 1,36 mmol) v 0,45 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 3 hodín zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí a pridá sa metanol (0,2 -0,5 ml). Produkt sa vyzráža a izoluje filtráciou. Pevný produkt sa prevedie do banky s metanolom (5 ml). Po kvapkách sa pridá kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,5 ekv.), zmes sa mieša a vzniká soľ kyseliny chlorovodíkovej, ktorá sa izoluje ako pevný produkt (0,143 g, hmotn.spektr. M+1=448).

Príklad 30

Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-(4-fluórfenyl)-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

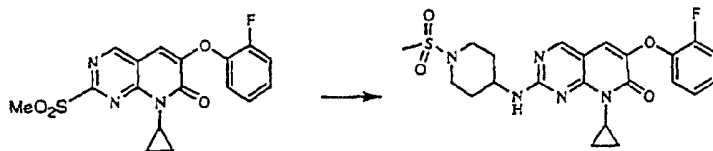


Zmes sulfónu 11 (0,2 g, 0,46 mmol) a 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amino (příklad 29, stupne A - D,

0,112 g, 0,62 mmol) v 0,2 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 1 hodiny zahrieva na teplotu 110°C. Reakčná zmes sa ochladí a pridá sa etylacetát (40 ml). Reakčná zmes sa vysuší (solanka, síran horečnatý) a vyzráža za vzniku surového produktu, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli (plát TLC, elučná sústava etylacetát/hexán, 80/20). Voľný amín sa izoluje po odparení za zníženého tlaku. Tento produkt sa rozpustí v metylénchloride, hneď potom sa pridá kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 0,4 ml). Soľ kyseliny chlorovodíkovej sa po prefiltrovaní a vysušení izoluje ako pevný produkt (0,13 g, hmotn.spektr. M+1=528, t.t. 223,4 až 225°C).

Príklad 31

Príprava 8-cyklopropyl-6-(2-fluórfoxy)-8-metyl-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

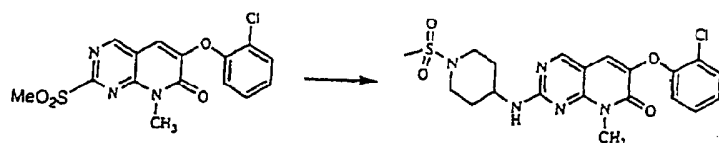


Zmes sulfónu 10 (0,361 g, 0,97 mmol) a 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amino (príklad 29, stupne A - D, 0,262 g, 1,47 mmol) v 0,4 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 2 hodín zahrieva na teplotu 110°C. Reakčná zmes sa ochladí a pridá sa etylacetát (40 ml) a voda (40 ml). Reakčná zmes sa rozdelí medzi dve vrstvy a vodná vrstva sa odstráni. Organická vrstva sa potom vysuší (solanka, síran sodný) a odparí za vzniku surového produktu, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéli (plát TLC, elučná sústava etylacetát/hexán, 80/20). Voľný amín sa izoluje po odparení za zníženého tlaku. Tento produkt sa rozpustí v metylénchloride, hneď potom sa pridá kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,5 ekv.). Soľ kyseliny

chlorovodíkovej sa po prefiltrovaní a vysušení izoluje ako pevný produkt (0,27 g, hmotn.spektr. $M+1 = 474$).

Príklad 32

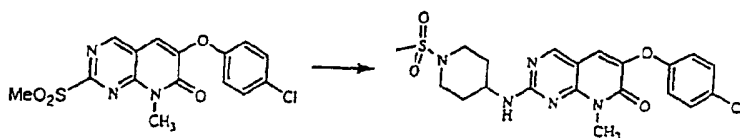
Príprava 6-(2-chlórfenoxy)-8-metyl-2-{{1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 6 (0,2 g, 0,55 mmol) a 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amíno (príklad 29, stupne A - D, 0,195 g, 1,09 mmol) v 0,2 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 3 hodín zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí a pridá sa metanol (1 ml). Produkt sa vyzráža a izoluje filtráciou. Pevný produkt sa prevedie do banky s metanolom (5 ml). Po kvapkách sa pridá kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,5 ekv.), zmes sa mieša a vzniká soľ kyseliny chlorovodíkovej, ktorá sa izoluje ako pevný produkt (0,145 g, hmotn.spektr. $M+1 = 465$).

Príklad 33

Príprava 6-(4-chlórfenoxy)-8-metyl-2-{{1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 7 (0,17 g, 0,46 mmol) a 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amíno (príklad 29, stupne A - D,

0,164 g, 0,92 mmol) v 0,2 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 3 hodín zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí a pridá sa metanol (1 ml). Produkt sa vyzráža (3 dny) a izoluje filtráciou. Pevný produkt sa prevedie do banky s metanolom (5 ml). Po kvapkách sa pridá kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,5 ekv.), zmes sa mieša a vzniká soľ kyseliny chlorovodíkovej, ktorá sa izoluje ako pevný produkt (0,2 g, hmotn.spektr. $M+1 = 465$).

Príklad 34

Príprava 2-(cyklopropylamino)-6-(2-fluórfenoxy)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,35 g, 1,0 mmol) a cyklopropylamínu (1 ml, 14 mmol) sa počas 8 hodín zahrieva pod atmosférou dusíka na teplotu 60°C. Reakčná zmes sa ochladí, odparí za zníženého tlaku a prečistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: hexán/etylacetát, 3/2). Produkt sa suspenzuje v metanole, pridá sa kyselina chlorovodíková (1M, 1,5 ekv.) a reakčná zmes sa mieša počas 30 minút. Izoláciou pevného produktu, filtráciou a vysušením vzniká soľ kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 327$, t.t. = 178,2 až 179,6°C).

Príklad 35

Príprava 2-(cyklopentylamino)-6-(4-fluórfenoxy)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes 4-fluórfenoxysulfónu (pozri príklad 8, substitúcia metyl-4-florfenoxyacetátu metyl-2-fluórfenoxycetátom, stupne A a B, 0,4 g, 1,26 mmol) a cyklopentylamínu (Aldrich, 0,146 g, 1,71 mmol) v 0,3 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 3 hodín zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí a pridá sa metanol (1 ml). Produkt sa vyzráža a izoluje filtráciou. Pevný produkt sa prevedie do banky s metanolom (5 ml). Po kvapkách sa pridá kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,5 ekv.), zmes sa mieša a vzniká soľ kyseliny chlorovodíkovej (0,165 g, hmotn.spektr. $M+1 = 355$).

Príklad 36

Príprava 2-(cyklopentylamino)-6-(3-fluórfenoxy)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

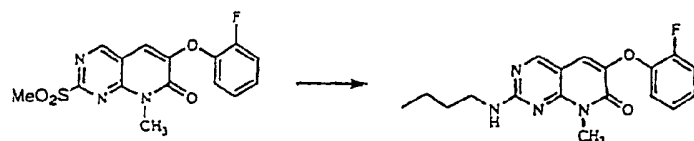


Zmes sulfónu 3 (0,2 g, 0,57 mmol) a cyklopentylamínu (0,146 g, 1,71 mmol) v 0,3 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 4 hodín zahrieva pod atmosférou dusíka na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí a pridá sa metanol (1 ml). Produkt sa vyzráža a izoluje filtráciou. Pevný produkt sa prevedie do banky s metanolom (5 ml). Po kvapkách sa pridá kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,5 ekv.), zmes sa mieša a vzniká

sol kyseliny chlorovodíkovej (0,105 g, hmotn.spektr. $M+1 = 355$).

Príklad 37

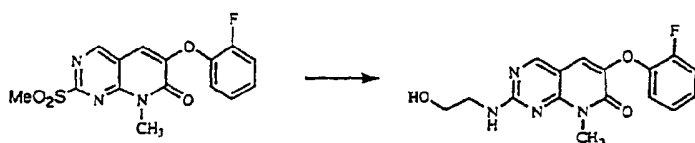
Príprava 2-(butylamino)-6-(2-fluórfenoxy)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a butylamínu (0,017 g, 0,17 mmol) v 0,2 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí a pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Vzniknutá zrazenina sa premyje vodou, rozpustí v metylénchloride a odparí za zníženého tlaku za vzniku amínu (0,019 g, hmotn.spektr. $M+1 = 343$).

Príklad 38

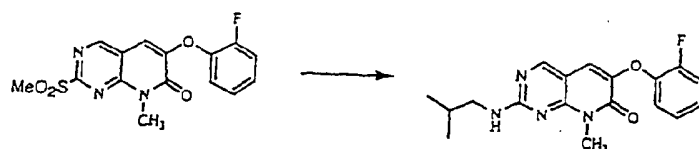
Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-2-[(2-hydroxyetyl)amino]-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 2-aminoetanolu (0,015 g, 0,2 mmol) v 0,2 ml chlórformu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí, chlórform sa odparí a pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Vzniknutá zrazenina sa premyje vodou, rozpustí v metylénchloride a odparí za zníženého tlaku za vzniku amínu (0,027 g, hmotn.spektr. $M+1 = 331$).

Příklad 39

Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-2-(izobutylamino)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a izobutylamínu (0,013 g, 0,18 mmol) v 0,2 ml chlóróformu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí, chlóróform sa odparí a pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Vzniknutá zrazenina sa premyje vodou, rozpustí v metylénchloride a odparí za zníženého tlaku za vzniku amínu (0,038 g, hmotn.spektr. $M+1 = 343$).

Příklad 40

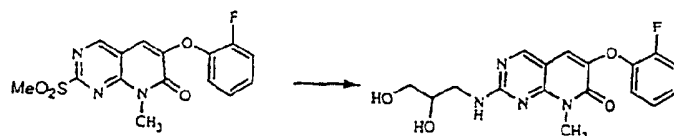
Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-2-[[1(1S)-1-(hydroxymetyl)-2-metylpropyl]amino]-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a (2S)-2-amino-3-metylbutan-1-olu (0,044 g, 0,43 mmol) v 0,1 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 3 hodín zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí a pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Vzniknutá zrazenina sa premyje vodou, rozpustí v metylénchloride, prefiltruje cez vysušovacie činidlo (síran horečnatý) a odparí za zníženého tlaku za vzniku amínu (0,047 g, hmotn.spektr. $M+1 = 373$).

Príklad 41

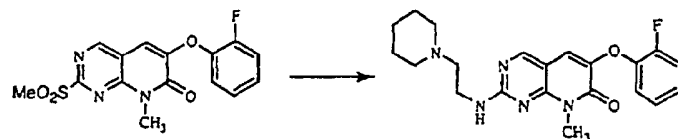
Príprava 2-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-6-(2-fluórfenoxy)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a 3-aminopropan-1,2-diolu (0,016 g, 0,18 mmol) v 0,1 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 3 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí a pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Nevzniká zrazenina, preto sa všetky rozpúšťadlá odstránia odparením za zníženého tlaku. Pridá sa voda (1 ml) a etylacetát (1 ml) a produkt sa rozdelí do organickej vrstvy. Vodná vrstva sa odstráni, etylacetát sa vysuší (síran horečnatý) a odparí za vzniku amínu (0,034 g, hmotn.spektr. $M+1 = 361$).

Príklad 42

Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-2-[(2-piperidin-1-yletyl)amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

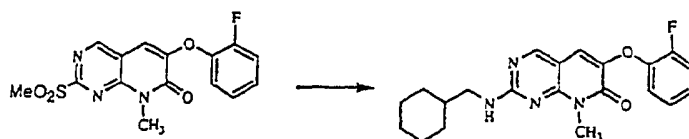


Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a 2-piperidin-1-yletylamínu (0,022 g, 0,17 mmol) v 0,2 ml chlórformu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí, rozpúšťadlá sa odparia a pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Vzniknutá zrazenina sa premyje vodou, rozpustí v

metylénchloride a odparí za vzniku amínu (0,041 g, hmotn.spektr. $M+1 = 398$).

Príklad 43

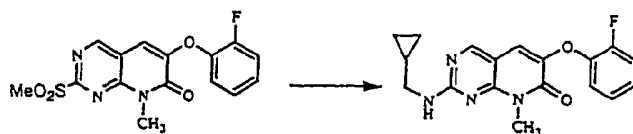
Príprava 2-[(cyklohexylmetyl)amino]-6-(2-fluórfenoxy)-8-metylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a cyklohexylmetylaminu (0,019 g, 0,17 mmol) v 0,2 ml chlóróformu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí, rozpúšťadlá sa odparia a pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Vzniknutá zrazenina sa premyje vodou, rozpustí v metylénchloride a odparí za vzniku amínu (0,045 g, hmotn.spektr. $M+1 = 383$).

Príklad 44

Príprava 2-[(cyklopropylmetyl)amino]-6-(2-fluórfenoxy)-8-metylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu

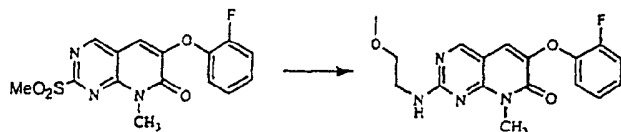


Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a cyklopropylmetylaminu (0,02 g, 0,28 mmol) v 0,2 ml chlóróformu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí, rozpúšťadlá sa odparia a pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Vzniknutá zrazenina sa premyje vodou, rozpustí

v metylénchloride a odparí za zníženého tlaku za vzniku amínu (0,03 g, hmotn.spektr. $M+1 = 341$).

Príklad 45

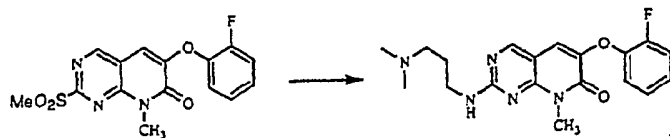
Priprava 6-(2-fluórferoxy)-2-[(2-metoxetyl)amino]-8-metylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a 2-metoxetylaminu (0,02 g, 0,27 mmol) v 0,2 ml chlórformu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí, rozpúšťadlá sa odparia a pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Vzniknutá zrazenina sa premyje vodou, rozpustí v metylénchloride a odparí za zníženého tlaku za vzniku amínu (0,04 g, hmotn.spektr. $M+1 = 345$).

Príklad 46

Priprava 2-{[3-(dimetylaminó)propyl]amino}-6-(2-fluórferoxy)-8-metylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu

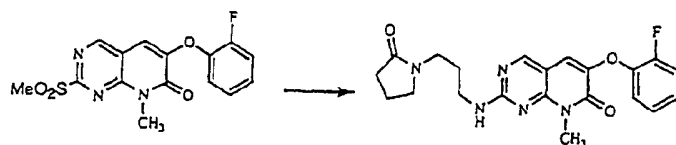


Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a N,N-dimetylpropan-1,3-diamínu (0,018 g, 0,18 mmol) v 0,2 ml chlórformu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí, rozpúšťadlá sa odparia a pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Vzniknutá zrazenina sa premyje vodou, rozpustí v

metylénchloride a odparí za vzniku amínu (0,045 g, hmotn.spektr. $M+1 = 372$).

Príklad 47

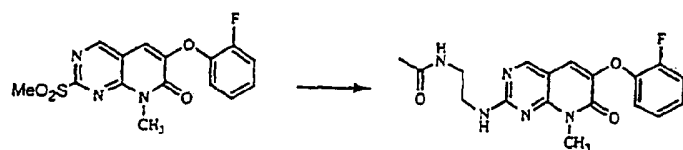
Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-2-{[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a 1-(3-aminopropyl)pyrrolidin-2-ónu (0,024 g, 0,17 mmol) v 0,2 ml chlóróformu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí, rozpúšťadlá sa odparia a pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Vzniknutá zrazenina sa premyje vodou, rozpustí v metylénchloride a odparí za vzniku amínu (0,033 g, hmotn.spektr. $M+1 = 412$).

Príklad 48

Príprava N-(2-{[6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]amino}etyl)acetamidu

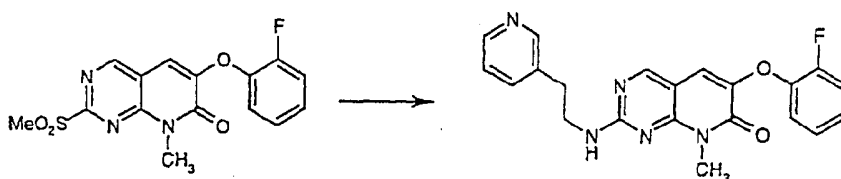


Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a N-(2-aminoetyl)acetamidu (0,024 g, 0,18 mmol) v 0,2 ml chlóróformu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí, rozpúšťadlá sa odparia a pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Vzniknutá zrazenina sa premyje vodou, rozpustí

v metylénchloride a odparí za vzniku amínu (0,035 g, hmotn.spektr. $M+1 = 373$).

Príklad 49

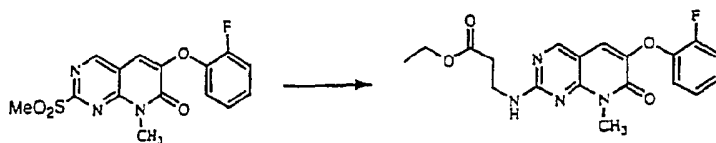
Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-2-[(2-pyridin-3-yletyl)amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a 2-pyridin-3-yletylamínu (0,021 g, 0,17 mmol) v 0,2 ml chlóróformu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí, rozpúšťadlá sa odparia a pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Vzniknutá zrazenina sa premyje vodou, rozpustí v metylénchloride a odparí za vzniku amínu (0,039 g, hmotn.spektr. $M+1 = 392$).

Príklad 50

Príprava etyl-*N*-[6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-β-alaninátu

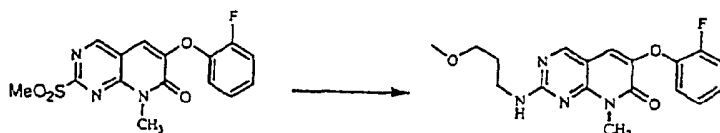


Do roztoku etyl-β-alaninátu-soli kyseliny chlorovodíkovej (0,053 g, 0,34 mmol) v 3 ml chlóróformu sa pri teplote okolia pridá karbonátová živica MP (Argonaut Technologies Inc.; Foster City, CA; USA, 0,45 g). Zmes sa počas 1 hodiny mieša a potom sa pridá sulfón 2 (0,05 g, 0,143 mmol). Teplota reakčnej zmesi sa zvýši na hodnotu 65°C, reakčná zmes sa mieša počas 24

hodín, hneď potom sa ochladí a živica sa odstráni filtráciou. Odparením rozpúšťadla, chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán/metanón, 95/5) a následným odparením príslušných frakcií vzniká amín (0,027 g, hmotn. spektr. $M+1 = 387$).

Príklad 51

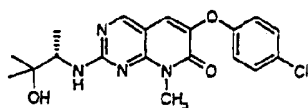
Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-2-[(3-metoxypropyl)amino]-8-metylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a 3-metoxypropylamínu (0,015 g, 0,17 mmol) v 1,5 ml chlórformu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí, rozpúšťadlá sa odparia a surová reakčná zmes sa prečistí stĺpcovou chromatografiou (Supelco (Sigma Aldrich, St.Louis, Missouri, USA) 3 ml, SiO₂, elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 95/5) a nasledovne odparí za vzniku amínu (0,027 g, hmotn.spektr. $M+1 = 359$).

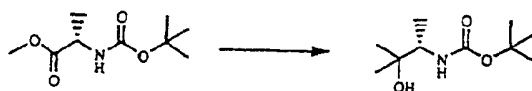
Príklad 52

Príprava 6-(4-chlórfenoxy)-2-[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimetylpropyl]amino}-8-metylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



Stupeň A

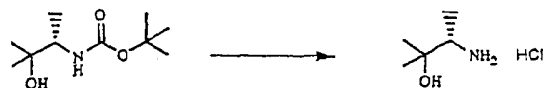
Príprava terc.butyl (1*S*) 2-hydroxy-1,2-dimetylpropylkarbamátu



Pod atmosférou dusíka sa do roztoku metyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-L-alaninátu (10,0 g, 49,3 mmol) v 70 ml tetrahydrofuránu s teplotou 0°C počas 30 až 45 minút po kvapkách pridáva metylmagnéziumchlorid (3,0M v THF, 70 ml, 210 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu okolia a mieša počas 2 hodín. Rozpúšťadlo a prchavé zložky sa odstránia za zníženého tlaku. Potom sa pridá voda (500 ml) a etylacetát (1,2 l) a reakčná zmes sa rozdelí medzi 2 fázy. Organická vrstva sa vysuší (solanka, síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla vzniká kvapalný produkt, ktorý sa spracuje chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 90/10) za vzniku 9,6 g chráneného amínu vo forme kvapalného produktu (hmotn. spektr. $M+1 = 204$).

Stupeň B

Príprava (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-olu

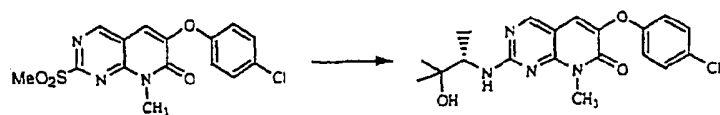


Pod atmosférou dusíka sa do roztoku karbamátu (9,6 g, 47,3 mmol) v 96 ml metylénchloridu s teplotou 0°C po kvapkách pridáva kyselina trifluóroctová (4 ml, 51,9 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu okolia a mieša počas 2 hodín. Do reakčnej zmesi sa pridá t-butanol (2-3 ml) a za zníženého tlaku sa odstráni rozpúšťadlo a prchavé zložky. Do zmesi sa pridá toluén (3x, 75 ml), zmes sa odparí a vysuší vo vákuovej sušiarňi za vzniku pevného surového amínu. Táto zlúčenina sa prevedie do banky a za stáleho miešania sa k nej pridá metanol (10 ml) a kyselina chlorovodíková (12M, 5-7 ml). Po 30 minútach vzniká hydrochloridová soľ amínu ako zrazenina, ktorá

sa prepláchne toluénom (50 ml a Et₂O (2x, 150 ml) a potom vysuší za zníženého tlaku (hmotn. spektr. M+1 = 104, t.t. = 128,1 až 130,1°C). Pozn.: Tento amín je hydroskopický a musí sa zaistiť, aby nebol počas izolácie vystavený nadmernému pôsobeniu vzduchu alebo vody.

Stupeň C

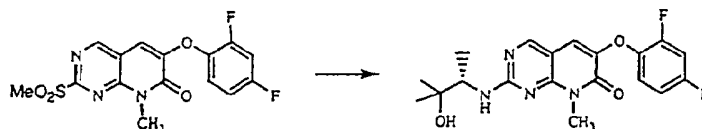
Príprava 6-(4-chlórphenoxy)-2-[[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimetylpropyl]amino]-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Pri teplote okolia sa do roztoku (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-olu-soli kyseliny chlorovodíkovej (0,077 g, 0,55 mmol) v 3 ml chlórformu pridá karbonátová živica MP (Argonaut Technologies Inc., 0,75 g). Zmes sa mieša počas 1 hodiny a potom sa pridá sulfón 7 (0,1 g, 0,28 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 60°C a mieša sa počas 24 hodín. Zmes sa potom ochladí a živica sa odstráni filtráciou. Po odparení rozpúšťadla a spracovaní stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučné činidlo: dichlórmetán) vzniká surový produkt, ktorý sa druhýkrát spracuje chromatografiou na silikagéli (elučná sústava dichlórmetán/hexán, 1/1; dichlórmetán/metanol, 99/1). Po izolácii príslušných frakcií a odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku vzniká amín (0,032 g, hmotn. spektr. M+1 = 389).

Příklad 53

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-2-[[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimetylpropyl]amino]-8-metylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



Pri teplote okolia sa do roztoku (3*S*)-3-amino-2-metylbutan-2-olu-soli kyseliny chlorovodíkovej (0,24 g, 1,77 mmol) v 3 ml acetonitrilu pridá trimetylsilylkyanid (Aldich, 0,7 ml, 5,2 mmol). Zmes sa počas 30 minút zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom, hneď potom sa ochladí na teplotu okolia a pridá sa sulfón 5 (0,367 g, 1,0 mmol). Reakčná zmes sa počas 2 hodín zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom a potom sa ochladí na teplotu okolia. Pridá sa metanol (2 ml) a vodný roztok hydroxidu sodného (2*N*, 1 až 3 ml) a zmes sa zahrieva počas 30 minút na teplotu varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa odparí a pridá sa etylacetát (25 ml). Po vysušení organického roztoku (solanka, 3x), odparení za zníženého tlaku a chromatografickom spracovaní (silikagél, plát TLC, elučná sústava: etylacetát/hexán, 75/25) vzniká surový produkt, ktorý sa rozpustí v metylénchloride (1 až 2 ml) a pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1*M*, X). Po izolácii pevného produktu filtráciou a vysušení vzniká 0,16 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 391$, t.t. = 104,3 až 107,5°C).

Príklad 54

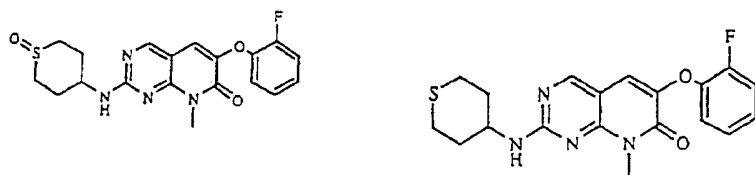
Príprava 6-(2-fluórbenzyl-2-[[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimetylpropyl]amino]-8-metylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



Pri teplote okolia sa do roztoku (3*S*)-3-amíno-2-metylbutan-2-olu-soli kyseliny chlorovodíkovej (0,31 g, 2,21 mmol) v 3 ml acetonitrilu pridá *N,N*-diizopropyletylamín (0,7 ml, 4 mmol). Zmes sa počas 30 minút zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom, hneď potom sa ochladí na teplotu okolia a pridá sa sulfón 8 (0,4 g, 1,15 mmol). Reakčná zmes sa počas 2 hodín zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom a potom sa ochladí na teplotu okolia. Pridá sa etylacetát (25 ml) a tento roztok sa vysuší (solanka, 3x, síran horečnatý). Reakčná zmes sa odparí za zníženého tlaku a po chromatografickom spracovaní (silikagél, plát TLC, elučná sústava: etylacetát/hexán, 75/25) vzniká surový produkt, ktorý sa rozpustí v metylénchloride (1 až 2 ml) a pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1*M*, *X*). Po izolácii pevného produktu filtráciou a vysušením vzniká 0,25 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 371$ t.t. = 162,9 až 170,5°C).

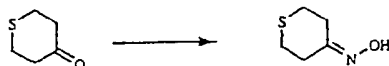
Príklad 55

Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-2-[(1-oxidotetrahydro-2*H*-tiopyran-4-yl)amín]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



Stupeň A

Príprava tetrahydro-4H-tiopyran-4-on-oxímu



Suspenzia tetrahydrotiopyran-4-ónu (5 g, 43 mmol), trihydrátu octanu sodného (29,26 g, 215 mmol) a hydroxylamínhydrochloridu (14,9 g, 215 mmol) v 200 ml etanolu sa počas 6 hodín zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa ochladí a za zníženého tlaku sa odstráni rozpúšťadlo a prchavé zložky. Pevný podiel sa zriedi ľadovou vodou (400 ml) a extrahuje etylacetátom (3x, 150 ml). Organický roztok sa vysuší (solanka, síran horečnatý) a odparí za vzniku 5,6 g tianonoxímu vo forme bieleho pevného produktu (hmotn.spektr. $M+1 = 131$).

Stupeň B

Príprava 4-amínotetrahydrotiopyránu



Do roztoku hydridu litno-hlinitého (1M, 76 ml, 76 mmol) v tetrahydrofuráne sa pri teplote okolia pod atmosférou dusíka po kvapkách pridáva tianonoxim (2 g, 15 mmol) v 30 ml tetrahydrofuránu. Zmes sa počas 7 hodín zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom a potom sa počas 12 hodín mieša pri teplote okolia. Pomaly sa po kvapkách pridáva voda (2,9 ml), hneď potom sa do suspenzie pridá vodný roztok hydroxidu sodného (15%, 2,9 ml). Pridá sa ďalšia voda (8,7 ml), reakčná zmes sa mieša počas 30 minút, prefiltruje sa cez celitovú vložku a prepláchne etylacetátom (200 ml). Filtrát sa vysuší

(solanka, síran horečnatý) a odparí za zníženého tlaku za vzniku 1,62 g 4-amínotetrahydrotiopyránu (hmotn.spektr. $M+1 = 118$).

Stupeň C

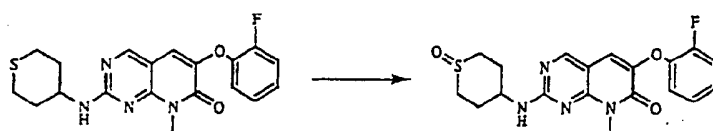
Príprava 6-(2-fluórphenoxy)-8-metyl-2-(tetrahydro-2*H*-tiopyran-4-yl) amíno]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



Zmes sulfónu 2 (1,0 g, 2,9 mmol) a 4-amínotetrahydrotiopyránu (0,67 g, 5,8 mmol) v 1 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 1 hodiny zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa etylacetát (100 ml), organický roztok sa premyje vodou (3x, 75 ml) a potom vysuší (solanka, síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku a spracovaní stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: etylacetát/hexán, 40/60) vzniká 0,84 g sulfidu vo forme bieleho pevného produktu, ktorý sa použije v nasledujúcom stupni D.

Stupeň D

Príprava 6-(2-fluórphenoxy)-8-metyl-2-[(1-oxidotetrahydro-2*H*-tiopyran-4-yl) amíno]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu

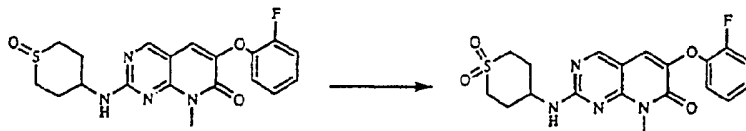


Sulfid (0,84 g, 2,2 mmol) sa rozpustí v 80 ml dichlórmetánu a ochladí sa na teplotu 5°C, pričom v priebehu 30 minút sa v troch dávkach pridá kyselina 3-chlórperbenzoová

(77%, 0,5 g, 2,2 mmol). Po 30 minútach, keď je reakcia skončená, zmes sa premyje vodným roztokom siričitanu sodného (10%, 100 ml) a potom studeným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Roztok sa vysuší (solanka, síran sodný) a odparí za zníženého tlaku. Produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 95/5) za vzniku aminsulfoxidu. Tento produkt (0,4 g) sa rozpustí v zmesi etylacetát/dichlórmetán (1/1, 1 ml) a pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,2 ml, 1,2 ekv.). Vzniknutá biela suspenzia sa mieša počas 15 minút. Pevný produkt sa prefiltruje a prepláchne éterom za vzniku 385 mg soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 403$, t.,t. = 188,8 - 189,7°C).

Príklad 56

Príprava 2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopyran-4-yl)amino]-6-(2-fluórphenoxy)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

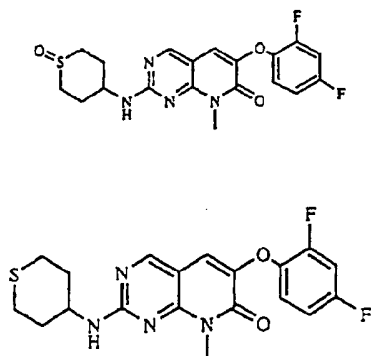


Po dobu 2 hodín sa pri teplote okolia pod atmosférou dusíka mieša zmes sulfoxidu (0,47 g, 1,2 mmol) a kyseliny 3-chlórperbenzoovej (0,26 g, 1,2 mmol) v 50 ml dichlórmetánu. Do reakčnej zmesi sa potom pridá vodný roztok siričitanu sodného (10%, 100 ml) a potom studený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného (100 ml). Organický roztok sa vysuší (solanka, síran sodný), odparí za zníženého tlaku a produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 97/3) za vzniku sulfónu. Tento produkt sa rozpustí v zmesi metanol/dichlórmetán (5/95, 1 ml) a pridá

sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,3 ml). Vzniknutá suspenzia sa mieša počas 30 minút. Pevný produkt sa prefiltruje a prepláchne éterom za vzniku 413 mg soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 419$, t.t. = 186,2 až 230,7°C, vzorka v uvedenom rozmedzí sa čiastočne rozpúšťa).

Príklad 57

Príprava 6-(2,4-difluórfoxy)-8-metyl-2-[(1-oxidotetrahydro-2H-tiopyran-4-yl)amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Stupeň A

Príprava 6-(2,4-difluórfoxy)-8-metyl-2-(tetrahydro-2H-tiopyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

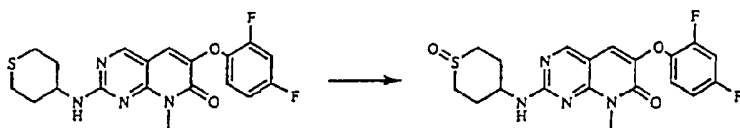


Zmes sulfónu 5 (1,14 g, 3,1 mmol) a 4-aminotetrahydro-2H-tiopyránu (0,73 g, 6,2 mmol) v 2 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 15 minút zahrieva na teplotu 70°C. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa etylacetát (100 ml). Organický roztok sa premyje vodou (3x, 75 ml) a potom vysuší (solanka, síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla a

spracovaní stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: dichlórmetán/etylacetát, 90/10) vzniká 0,9 g sulfidu (t.t. = 230,7 až 232,8°C, hmotn.spektr. (M+H) = 405), ktorý sa použije v nasledujúcom stupni B.

Stupeň B

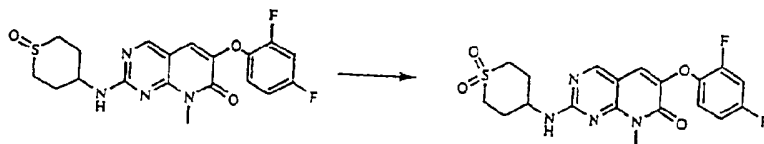
Príprava 6-(2,4-difluórferoxy)-8-metyl-2-[(1-oxidotetrahydro-2H-tiopyran-4-yl)amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Sulfid (0,9 g, 2,2 mmol) sa rozpustí v 80 ml dichlórmetánu a ochladí sa na teplotu 5°C, pričom v priebehu 30 minút sa v troch dávkach pridá kyselina 3-chlórperbenzoová (77%, 0,5 g, 2,2 mmol). Po 20 minútach, keď je reakcia skončená, sa zmes premyje vodným roztokom siričitanu sodného (10%, 100 ml) a potom studeným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Roztok sa vysuší (solanka, síran horečnatý) a odparí za zníženého tlaku. Produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 95/5) za vzniku aminsulfoxidu. Tento produkt (0,35 g, 0,8 mmol) sa rozpustí v 1 ml dichlórmetánu a pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,0 ml). Vzniknutá suspenzia sa mieša počas 15 minút. Pevný produkt sa zriedi éterom (10 ml), prefiltruje a prepláchne éterom za vzniku 344 mg soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. M+1 = 421, t.,t. = 201,8 až 202,5°C).

Príklad 58

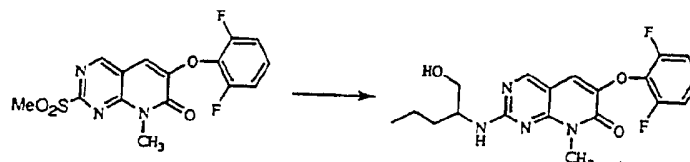
Príprava 2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopyran-4-yl)amino]-6-(2,4-difluórphenoxy)-8-metylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



Po dobu 12 hodín sa pri teplote okolia pod atmosférou dusíka mieša zmes sulfoxidu (0,6 g, 1,4 mmol) a kyseliny 3-chlórperbenzoovej (0,48 g, 1,5 mmol) v 50 ml dichlórmetánu. Do reakčnej zmesi sa potom pridá vodný roztok siričitanu sodného (10%, 100 ml) a potom studený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného (100 ml). Organický roztok sa vysuší (solanka, síran sodný), odparí za zníženého tlaku a produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 95/5) za vzniku 0,41 g sulfónu. Tento produkt sa rozpustí v zmesi metanol/dichlórmetán (5/95, 1 ml) a pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1*M*, 1,1 ml) a roztok sa mieša počas 15 minút. Po odparení za zníženého tlaku, pridaní éteru (10 ml) a premiešaní vzniká pevný produkt. Zrazenina sa prefiltruje a prepláchne éterom za vzniku 382 mg soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 437$, t.,t. = 251,7 až 254,9°C).

Príklad 59

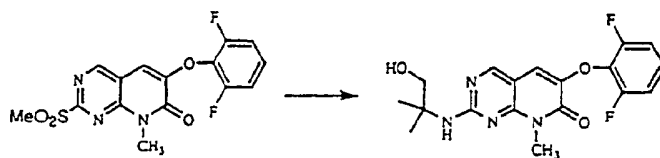
Príprava 6-(2,6-difluórfenoxy)-2-{[1-(hydroxymetyl)butyl]amino}-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 4 (0,38 g, 1 mmol) a 2-aminopentan-1-olu (0,35 g, 3,4 mmol) v 0,5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 1 hodiny mieša pri teplote 80°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu okolia, pridá sa zmes metanol/voda (9/1, 1 až 2 ml) a suspenzia sa mieša počas 30 minút. Voľný amín vzniká po prefiltrovaní, dôkladnom premytí zrazeniny éterom a vodou a vysušení. Voľný amín sa rozpustí v metanole (1 až 2 ml), pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, X) a reakčná zmes sa mieša počas 30 minút. Po odparení rozpúšťadla sa pridá zmes éter/metanol (1 až 2 ml). Vzniknutý pevný produkt sa prefiltruje a vysuší za vzniku 0,28 g soli kyseliny chlorovodíkovej (t.t. = 176,7 až 177,7°C, hmotn.spektr. M+1 = 391).

Príklad 60

Príprava 6-(2,6-difluórfenoxy)-2-[(2-hydroxy-1,1-dimetyl)amino]-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

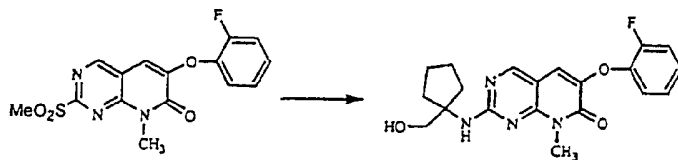


Zmes sulfónu 4 (0,38 g, 1 mmol) a 2-amino-2-metylpropan-1-olu (0,35 g, 3,4 mmol) v 0,4 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa

počas 1 hodiny mieša pri teplote 80°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu okolia, pridá sa zmes metanol/voda (9/1, 1 až 2 ml) a suspenzia sa mieša počas 30 minút. Voľný amín vzniká po prefiltrovaní, dôkladnom premytí zrazeniny éterom a vodou a vysušení. Voľný amín sa rozpustí v metanole (1 až 2 ml), pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M) a reakčná zmes sa mieša počas 30 minút. Po odparení rozpúšťadla sa pridá zmes éter/metanol (1 až 2 ml) za vzniku zrazeniny. Po izolácii pevného produktu filtrácií a vysušení vzniká 0,212 g soli kyseliny chlorovodíkovej (t.t. = 212,8 až 213,5°C, hmotn.spektr. $M+1 = 377$).

Príklad 61

Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-2-{[1-(hydroxymetyl)cyklopentyl]amino}-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

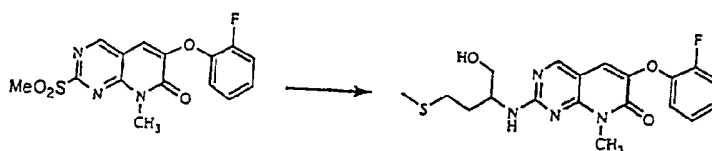


Zmes sulfónu 2 (0,353 g, 1 mmol) a (1-aminocyklopentyl)metanolu (0,154 g, 1,42 mmol) v 0,4 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 1 hodiny zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa voda (50 ml) a etylacetát (50 ml). Reakčná zmes sa rozdelí medzi dve fázy, organická vrstva sa vysuší (solanka, síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla sa pevný podiel prečistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 90/10). Frakcie sa zlúčia a zahustia za zníženého tlaku za vzniku voľného amínu, ktorý sa suspenduje v

metanole (1 až 2 ml). Pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, X) a reakčná zmes sa mieša počas 30 minút. Po odparení organických zložiek a po pridaní zmesi éter/metanol (1 až 2 ml) vzniká zrazenina. Izoláciou pevného produktu filtráciou a vysušením vzniká 0,279 g soli kyseliny chlorovodíkovej (t.t. = 198,6 až 200,3°C, hmotn.spektr. M+1 = 385).

Príklad 62

Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-2-{[1-(hydroxymetyl)-3-(metyltio)propyl]-amino}-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

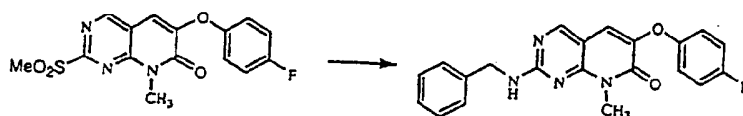


Zmes sulfónu 2 (1,04 g, 2,94 mmol) a 2-amino-4-(metyltio)butan-1-olu (1,0 g, 9,7 mmol) v 1,0 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 1 hodiny zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa zmes metanol/voda (9/1, 5 až 7 ml), ale zrazenina nevzniká. Všetky rozpúšťadlá sa preto odstránia odparením za zníženého tlaku, pridá sa voda (25 ml) a etylacetát (25 ml). Reakčná zmes sa rozdelí medzi dve vrstvy a vodná vrstva sa odstráni. Etylacetátový roztok sa vysuší (solanka, síran horečnatý) a odparí za zníženého tlaku. Surová reakčná zmes sa prečistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 95/5). Frakcie sa zlúčia a zahustia za zníženého tlaku za vzniku 0,8 g voľného amínu. Tento produkt (0,2 g) sa suspenduje v metanole (1 až 3 ml). Pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, X) a reakčná zmes sa mieša počas 30 minút. Po odparení organických zložiek a po pridaní zmesi éter/metanol (1 až 2 ml) vzniká zrazenina. Izoláciou pevného produktu, filtráciou a vysušením vzniká

0,125 g soli kyseliny chlorovodíkovej (t.t. = 130,6 až 132,2°C, hmotn.spektr. $M+1 = 405$).

Príklad 63

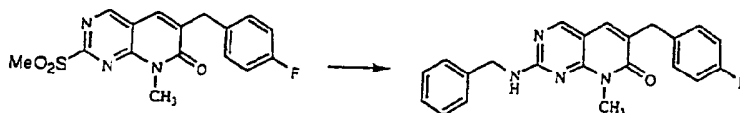
Príprava 2-(benzylamino)-6-(4-fluórfenoxy)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes 6-(4-fluórfenoxy)-8-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (pozri príklad 8, nahradenie metyl-2-fluórfenoxyacetátu metyl-4-fluórfenoxyacetátom, stupne A a B, 0,35 g, 1,0 mmol) a benzylamínu (0,33 ml, 3 mmol) v 0,5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín mieša pri teplote 110°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu okolia, pridá sa metanol (2 ml) a suspenzia sa mieša počas 30 minút. Voľný amín vzniká po prefiltrovaní a dôkladnom premytí zrazeniny metanolom a po vysušení. Voľný amín sa rozpustí v etylacetáte (1 až 2 ml) a pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,5 ekv.). Izoláciou pevného produktu filtráciou a vysušením vzniká 0,317 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 377$, t.t. = 203,2 až 204°C).

Príklad 64

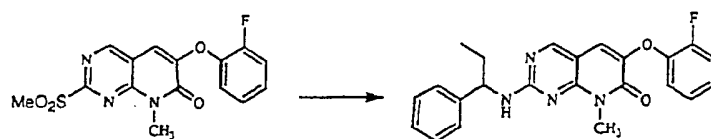
Príprava 2-(benzylamino)-6-(4-fluórbenzyl)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 9 (0,36 g, 1,03 mmol) a benzylamínu (0,35 ml, 3 mmol) v 0,3 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 1 hodiny mieša pri teplote 80°C. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa éter (2 ml) a suspenzia sa mieša počas 30 minút. Prefiltrovaním a dôkladným premytím zrazeniny éterom a vysušení vzniká voľný amín, ktorý sa rozpustí v metanole (1 až 2 ml). Pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, X). Po odparení za zníženého tlaku a miešani v zmesi éter/metanol (1 až 3 ml) vzniká zrazenina. Izoláciou pevného produktu filtráciou a vysušení vzniká 0,193 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 375$).

Příklad 65

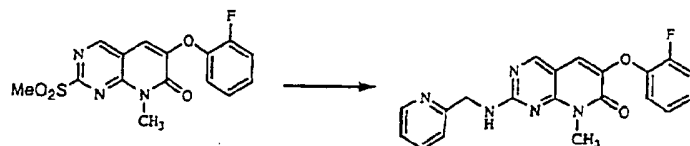
Príprava 6-(2-fluórphenyloxy)-8-metyl-2-[(1-fenylpropyl)amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,1 g, 0,286 mmol) a α -etylbenzylamínu (0,088 ml, 0,573 mmol) v 2 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 120°C. Reakčná zmes sa ochladí a prečistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: hexán/acetón, 80/20). Frakcie sa zlúčia a zahustia za zníženého tlaku za vzniku amínu, ktorý sa absorbuje v metanole. Pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1 ekv.) a zmes sa mieša počas 30 minút. Izoláciou pevného produktu filtráciou, prepláchnutím éterom a vysušením vzniká 0,084 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 405$, t.t. = 109,4 až 111,3°C).

Príklad 66

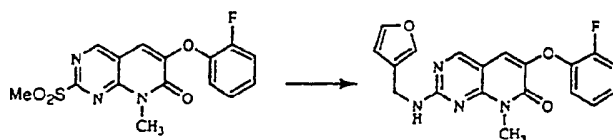
Príprava 6-(2-fluórffenoxy)-8-metyl-2-[(pyrimidin-2-ylmetyl)amino]-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a pyridin-2-ylmetylamínu (0,154 g, 1,42 mmol) v 0,2 ml chlóróformu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí a rozpúšťadlá sa odstránia odparením. Pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Vzniknutá zrazenina sa premyje vodou, rozpustí v metylénchloride a odparí za vzniku amínu (0,035 g, hmotn.spektr. $M+1 = 378$).

Príklad 67

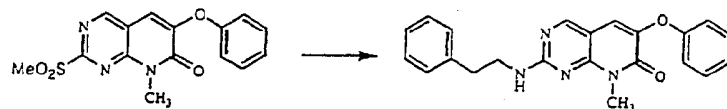
Príprava 6-(2-fluórffenoxy)-2-[(3-furylmetyl)amino]-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a 3-furylmetylamínu (0,023 g, 0,23 mmol) v 0,2 ml chlóróformu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Reakčná zmes sa ochladí a rozpúšťadlá sa odstránia odparením. Pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml). Vzniknutá zrazenina sa premyje vodou, rozpustí v metylénchloride a odparí za vzniku amínu (0,042 g, hmotn.spektr. $M+1 = 367$).

Príklad 68

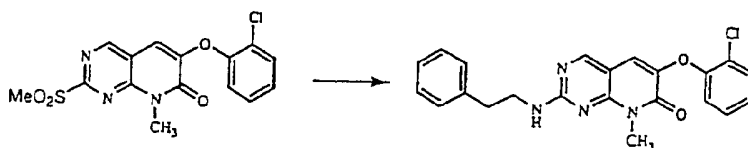
Príprava 8-metyl-6-fenoxy-2-[(2-fenyletyl)amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 1 (0,33 g, 1 mmol) a fenetylamínu (0,380 ml, 3 mmol) v 0,5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín mieša pri teplote 110°C. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa metanol (2 ml) a suspenzia sa mieša počas 30 minút. Po prefiltrovaní a dôkladnom premytí zrazeniny metanolom a po vysušení vzniká voľný amín, ktorý sa suspenzuje v metanole. Pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 2 ml). Izoláciou pevného produktu filtráciou a vysušením vzniká 0,127 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. M+1 = 373, t.t. = 211,8 až 213°C).

Príklad 69

Príprava 6-(2-chlórfenoxy)-8-metyl-2-[(2-fenyletyl)amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

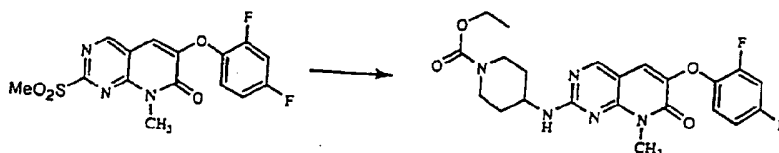


Zmes sulfónu 6 (0,365 g, 1 mmol) a fenetylamínu (0,4 ml, 3,3 mmol) v 0,4 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 1 hodiny mieša pri teplote 80°C. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa éter (2 až 3 ml), ale zrazenina nevzniká. Všetky rozpúšťadlá sa preto odstránia odparením za zníženého tlaku, pridá sa voda (5 ml) a etylacetát (5 ml). Reakčná zmes sa rozdelí medzi dve vrstvy a vodná vrstva sa odstráni. Etylacetátový roztok sa vysuší (solanka, síran horečnatý) a odparí za vzniku pevného

podielu. Pridá sa éter (2 až 3 ml) a vzniká zrazenina. Po prefiltrovaní, prepláchnutí ďalšou dávkou éteru a po vysušení vzniká voľný amín, ktorý sa suspenduje v metanole (1 až 3 ml). Pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, X) a reakčná zmes sa mieša počas 30 minút. Po prefiltrovaní, premytí éterom a vyušení vzniká 0,321 g soli kyseliny chlorovodíkovej (t.t. = 210 až 211°C, hmotn.spektr. $M+1 = 407$).

Priklad 70

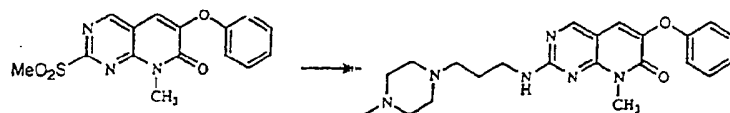
Príprava etyl-4-{{[6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]amino}piperidiny-1-karboxylátu



Zmes sulfónu 5 (1,0 g, 2,72 mmol) a etyl-4-amino-1-piperidinkarboxylátu (0,93 ml, 5,44 mmol) v 5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 17 hodín mieša pri teplote 80°C. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa voda (200 ml) a suspenzia sa cez noc mieša. Po prefiltrovaní a dôkladnom premytí zrazeniny metanolom a po vysušení vzniká voľný amín. Časť tohto produktu (0,100 g, 0,216 mmol) sa rozpustí v metanole (1 až 2 ml). Pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1 ekv.). Izoláciou pevného produktu filtráciou, prepláchnutím éterom a vysušením vzniká 0,317 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 462$, t.t. = 197,0 až 204,0°C).

Príklad 71

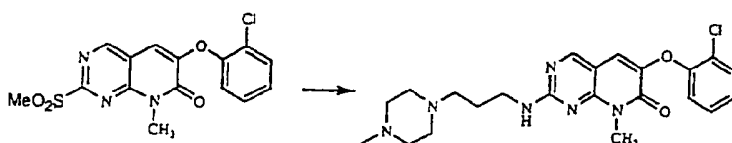
Príprava 8-metyl-2-{{3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl}amino}-6-fenoxypyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 1 (0,33 g, 1 mmol) a 1-(3-amínopropyl)-4-metylpiperazínu (0,51 ml, 3 mmol) v 0,5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín mieša pri teplote 110°C. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa metanol (2 ml) a suspenzia sa mieša počas 30 minút. Po prefiltrovaní a dôkladnom premytí zrazeniny metanolom a po vysušení vzniká voľný amín, ktorý sa suspenduje v metanole. Pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 2 ml). Izoláciou pevného produktu filtráciou a vysušením vzniká 0,183 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. M+1 = 409, t.t. = 180,2 -182,2°C).

Príklad 72

Príprava 6-(2-chlórfenoxy)-8-metyl-2-{{3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl}amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

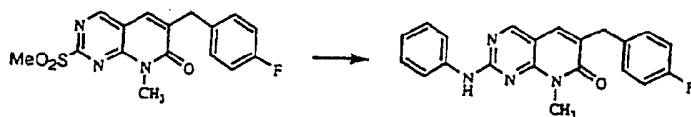


Zmes sulfónu 6 (0,38 g, 1 mmol) a 1-(3-amínopropyl)-4-metylpiperazínu (0,46 ml, 2,9 mmol) v 0,4 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 1 hodiny mieša pri teplote 80°C. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa éter (2 ml) a suspenzia sa mieša počas 2 hodín. Po prefiltrovaní a dôkladnom premytí zrazeniny metanolom a po vysušení vzniká voľný amín, ktorý sa suspenduje v metanole (1 až 2 ml). Pridá sa kyselina

chlorovodíková v éteri (1M, X). Reakčná zmes sa mieša počas 30 minút, organické zložky sa odparia, pridá sa zmes éter/metanol (1 až 2 ml) a vzniká zrazenina. Izoláciou pevného produktu filtráciou a vysušením vzniká 0,44 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 443$, t.t. = 233,9 až 235,5°C).

Príklad 73

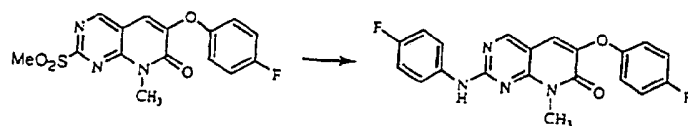
Príprava 2-anilíno-6-(4-fluórbenzyl)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 9 (0,4 g, 1,15 mmol) a anilínu (0,4 ml, 4,3 mmol) v 0,4 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín mieša pri teplote 110°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu okolia, pridá sa metanol (2 ml) a suspenzia sa mieša počas 30 minút. Po prefiltrovaní a dôkladnom premytí zrazeniny metanolom a po vysušení vzniká voľný amín, ktorý sa suspenduje v metanole (1 až 2 ml). Pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, X). Reakčná zmes sa mieša počas 30 minút. Izoláciou pevného produktu filtráciou, prepláchnutím éterom a vysušením vzniká 0,167 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 361$, t.t. = 243,1 až 246,3°C).

Príklad 74

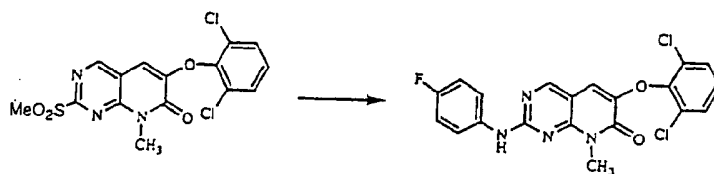
Príprava 6-(4-fluórphenoxy)-2-[(4-fluórphenyl)amino]-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes 6-(4-fluórfenoxy)-8-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (pozri príklad 8, nahradenie metyl-2-fluórfenoxyacetátu metyl-4-fluórfenoxyacetátom, stupne A a B, 0,35 g, 1 mmol) a 4-fluóranilínu (0,284 ml, 3 mmol) v 0,5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín mieša pri teplote 110°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu okolia, pridá sa metanol (2 ml) a suspenzia sa mieša počas 30 minút. Po prefiltrovaní, dôkladnom premytí zrazeniny metanolom a po vysušení vzniká surový produkt, ktorý sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 95/5). Frakcie sa zlúčia a zahustia za zníženého tlaku za vzniku voľného amínu, ktorý sa suspenduje v etylacetáte (1 až 2 ml) a pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,2 ekv.). Izoláciou pevného produktu filtráciou a vysušením vzniká 0,101 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. M+1 = 381, t.t. = 242,3 až 242,6°C).

Príklad 75

Príprava 6-(2,6-dichlórffenoxy)-2-[(4-fluórfenyl)amino]-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

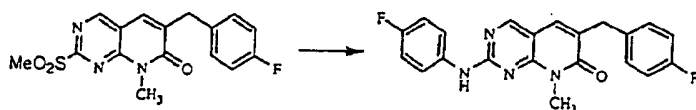


Zmes 6-(2,6-dichlórffenoxy)-8-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (pozri príklad 12, nahradenie metyl-2-fluórfenoxyacetátu metyl-2,6-dichlórffenoxyacetátom, stupne A a B, 0,35 g, 1 mmol) a 4-fluóranilínu (0,284 ml, 3 mmol) v 0,5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín mieša pri teplote 110°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu okolia, pridá sa metanol

(2 ml) a suspenzia sa mieša počas 30 minút. Po prefiltrovaní, dôkladnom premytí zrazeniny metanolom a po vysušení vzniká surový produkt, ktorý sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 95/5). Frakcie sa zlúčia a zahustia za zníženého tlaku za vzniku voľného amínu, ktorý sa suspenduje v etylacetáte (1 až 2 ml) a pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,2 ekv.). Izoláciou pevného produktu filtráciou a vysušením vzniká 0,131 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 430$, t.t. = 248,2 až 249,1°C).

Príklad 76

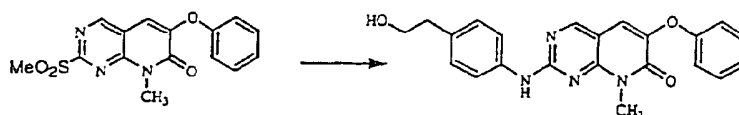
Príprava 6-(4-fluórbenzyl)-2-[(4-fluórfenyl)amino]-8-metylpýrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 9 (0,36 g, 1 mmol) a 4-fluóranilínu (0,8 ml, 7,2 mmol) v 0,4 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín mieša pri teplote 110°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu okolia, pridá sa metanol (2 ml) a suspenzia sa mieša počas 30 minút. Po prefiltrovaní a dôkladnom premytí zrazeniny metanolom a po vysušení vzniká surový produkt, ktorý sa suspenduje v metanole (1 až 2 ml). Pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, X). Reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny. Izoláciou pevného produktu filtráciou, prepláchnutím éterom a vysušením vzniká 0,207 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 379$, t.t. = 246 až 250°C).

Príklad 77

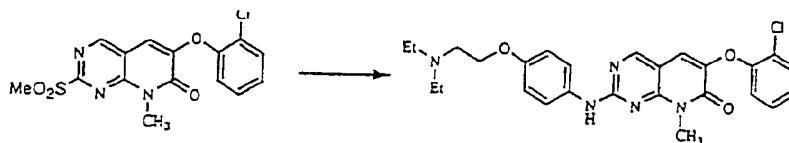
Príprava 2-{[4-(2-hydroxyetyl)fenyl]amino}-8-metyl-6-fenoxypyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 1 (0,331 g, 1 mmol) a 2-(4-amínofenyl)etanolu (0,411 g, 3 mmol) v 0,5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín mieša pri teplote 110°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu okolia, pridá sa metanol (2 ml) a suspenzia sa mieša počas 30 minút. Po prefiltrovaní a dôkladnom premytí zrazeniny metanolom a po vysušení vzniká voľný amín, ktorý sa suspenduje v metanole (1 až 2 ml). Pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,5 ml). Reakčná zmes sa mieša počas 30 minút. Izoláciou pevného produktu filtráciou a vysušením vzniká 0,127 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 389$).

Príklad 78

Príprava 6-(2-chlórfenoxi)-2-([4-[2-(dietylamino)etoxy]fenyl]amino)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

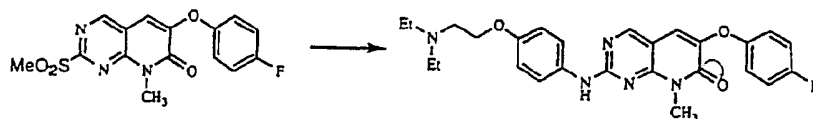


Zmes sulfónu 6 (0,4 g, 1,1 mmol) a 4-(2-dietylaminoetoxy)anilínu (0,8 g, 3,8 mmol) v 0,5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín mieša pri teplote 110°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu okolia, pridá sa zmes metanol/voda (9/1, 1 až 2 ml) a suspenzia sa mieša počas

30 minút. Po prefiltrovaní a dôkladnom premytí zrazeniny vodou a po vysušení vzniká surový produkt, ktorý sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 95/5). Frakcie sa zlúčia a zahustia za zníženého tlaku za vzniku voľného amínu, ktorý sa suspenduje v metanole (1 až 2 ml) a pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, X). Reakčná zmes sa mieša počas 30 minút, organické zložky sa odparia, pridá sa zmes éter/metanol (1 až 2 ml) a vzniká zrazenina. Izoláciou pevného produktu filtráciou a vysušením vzniká 0,16 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 494$, t.t. = 255,5 až 261,4°C).

Príklad 79

Príprava 2-({4-[2-(dietylamíno)etoxy]fenyl}amino)-6-(4-fluórfenoxy)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes 6-(4-fluórfenoxy)-8-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (pozri príklad 8, stupne A a B, 0,35 g, 1 mmol) a 4-(2-dietylamínoetoxy)anilínu (0,625 g, 3 mmol) v 0,5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín mieša pri teplote 110°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu okolia, pridá sa metanol (2 ml) a suspenzia sa mieša počas 30 minút. Po prefiltrovaní, dôkladnom premytí zrazeniny metanolom a po vysušení vzniká voľný amín, ktorý sa suspenduje v etylacetáte (1 až 2 ml). Pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1,2 ekv.) a zmes sa mieša počas 30 minút. Izoláciou pevného produktu filtráciou a vysušením vzniká 0,085 g soli kyseliny chlorovodíkovej (hmotn.spektr. $M+1 = 478$, t.t. = 245,2 až 246,1°C).

Príklad 80

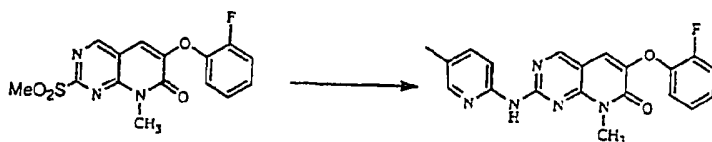
Príprava 6-(2-fluórferoxy)-2-[(3-hydroxypyridin-2-yl)amino]-8-metylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,143 mmol) a 2-amínopyridin-3-olu (0,047 g, 0,43 mmol) v 0,1 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 3 hodín zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml) a vzniká zrazenina. Produkt sa premyje vodou, rozpustí v metylénchloride, prefiltruje cez vysušovacie činidlo (síran horečnatý) a odparí za vzniku amínu (0,040 g, hmotn.spektr. $M+1 = 380$).

Príklad 81

Príprava 6-(2-fluórferoxy)-8-metyl-2-[(5-metylpyridin-2-yl)amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



Do roztoku 5-metylpyridin-2-amínu-solí kyseliny chlorovodíkovej (0,025 g, 0,17 mmol) v 2 ml chlórformu sa pri teplote okolia pridá monohydrát hydroxidu barnatého (0,16 g, 0,86 mmol). Zmes sa počas 1 hodiny mieša, hneď potom sa prefiltruje a odparí za zníženého tlaku. K pevnému podielu sa pridá sulfón 2 (0,05 g, 0,143 mmol) v 1 ml chlórformu. Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 65°C a mieša sa počas 24 hodín. Zmes sa ochladí, rozpúšťadlo sa odparí, pridá sa zmes metanol/voda (90/10, 1 ml) a vzniknutá zrazenina sa premyje

zmesou metanol/voda, rozpustí v metylénchloride a odparí za vzniku amínu (0,034 g, hmotn. spektr. $M+1 = 378$).

Príklad 82

Príprava 2-(benzyltio)-6-(4-fluórfenoxy)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-amínu

Stupeň A

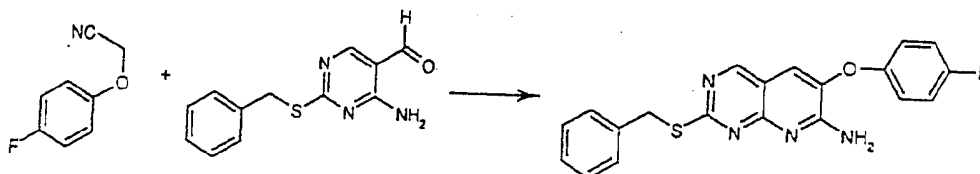
Príprava (4-fluórfenoxy)acetonitrilu



Do suspenzie 4-fluórfenolu (3,0 g, 27 mmol) a uhličitanu draselného (4,85 g, 35 mmol) v 10 ml DMF sa pridá jódacetonitril (2,14 ml, 29 mmol). Reakčná zmes sa počas 15 hodín zahrieva na teplotu 60°C, hneď potom sa ochladí, zriedi vodou a extrahuje zmesou etylacetát/hexán (1/1, 150 ml, 3x). Organický roztok sa zlúči a premyje vodou (200 ml, 2x) a vysuší (solanka, síran horečnatý). Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku za vzniku 4,1 g požadovaného produktu.

Stupeň B

Príprava 2-(benzyltio)-6-(4-fluórfenoxy)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-amínu

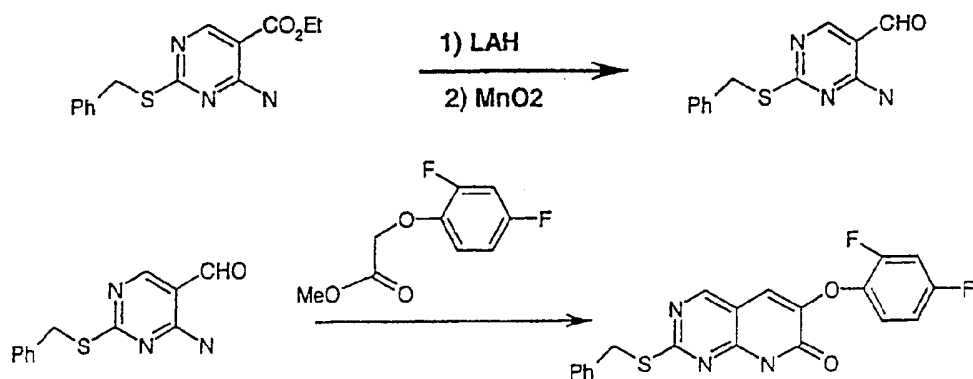


Po dobu 4 hodín sa na olejovom kúpeli s teplotou 120°C zahrieva zmes nitrilu (príprava v stupni A, 1,83 g, 12 mmol), aminopyrimidínaldehydu (2,48 g, 10 mmol) a uhličitanu draselného (7,0 g, 50 mmol) v 30 ml dimetylformamidu. Reakčná zmes sa ochladí, zriedi vodou a extrahuje etylacetátom (125 ml, 3x). Organický roztok sa zlúči a premyje vodou (120 ml, 3x), vysuší (solanka, síran horečnatý) a prefiltruje cez krátku kolónu naplnenú silikagélom. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku a surový produkt prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: metanol/dichlórmetán, 80/20 až 95/5) za vzniku 1,3 g požadovaného produktu (hmotn. spektr. $M+1 = 379$, t.t. = 186,2 až 192,2°C).

Odstránením benzyltioskupiny (alebo zodpovedajúceho sulfoxidu alebo sulfónu) za použitia amínu všeobecného vzorca R_1NH_2 (ako je opísané vyššie) vznikajú zlúčeniny všeobecného vzorca II, v ktorom R^8 a R^9 sú obidva atómy vodíka. Ďalšou alkyláciou, acyláciou, sulfonyláciou, redukčnou amináciou atď. vznikajú zlúčeniny všeobecného vzorca II, v ktorom R^8 a R^9 majú vyššie uvedený význam.

Príklad 83

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-2-(benzyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Stupeň A

Príprava 4-amino-2-benzyltiopyrimidín-5-karbaldehydu

Po dobu 1,5 hodiny sa pri teplote 0°C k 1M roztoku hydridu litno-hlinitého (185 ml, 185 mmol) v dietyléteri po kvapkách pridáva roztok 4-amino-2-benzyltiopyrimidín-5-karboxylátu (46 g, 159 mmol) v 500 ml suchého tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa pomaly zahreje na teplotu okolia, hneď potom sa opäť ochladí na teplotu 0°C, pridá sa 7 ml vody, 7 ml 2M roztoku hydroxidu sodného a 14 ml vody. Vzniknutá suspenzia sa prefiltruje a filtračný zvyšok premyje etylacetátom (2x 300 ml). Nazbierané frakcie sa zahustia za vzniku 45,7 g 4-amino-2-benzyltiopyrimidín-5-metanolu vo forme bieleho pevného produktu.

Suspenzia vyššie uvedeným spôsobom získaného 4-amino-2-benzyltiopyrimidín-5-metanolu (45,7 g) v 800 ml metylénchloridu reaguje s aktivovaným práškovým oxidom manganatým (87 g). Reakčná zmes sa mieša počas 18 hodín a potom sa prefiltruje cez celitovú vložku. Filtračný zvyšok sa opakovane premyje roztokom horúceho metylénchloridu a metanolom. Zlúčené frakcie sa zahustia za vzniku 25 g 4-amino-2-benzyltiopyrimidín-5-karboxaldehydu vo forme bieleho pevného produktu.

Stupeň B

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-2-(benzyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

Do zmesi g 4-amino-2-benzyltiopyrimidín-5-karboxaldehydu (19,5 g, 80 mmol) a metyl-2,4-difluórfenoxyacetátu (25,6 g,

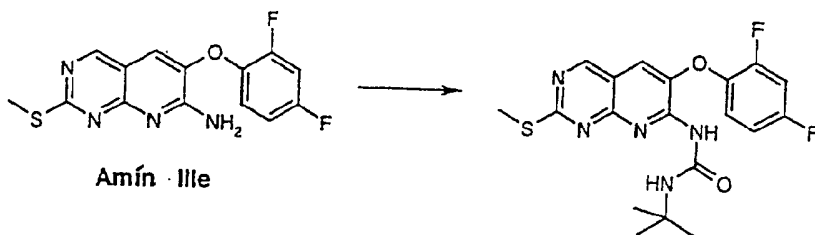
119 mmol) v NMP (50 ml) sa pridá uhličitan draselný (16,5 g, 119 mmol). Zmes sa počas dvoch dní zahrieva na teplotu 80 až 90°C a potom sa ochladí na teplotu okolia. Zmes sa pridá do ľadovej vody (1000 g) a mieša počas 1 hodiny. Pevné produkty sa prefiltrujú, premyjú vodou a éterom a vysušia za vzniku 27 g sulfidu (hmotn.spektr. $M+1 = 398$, t.t. 240 až 244°C).

Príklad 84

Príprava 1-terc.butyl-3-[6-(2,4-difluórfenoxy)-2-(tetrahydropyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močoviny

Stupeň A

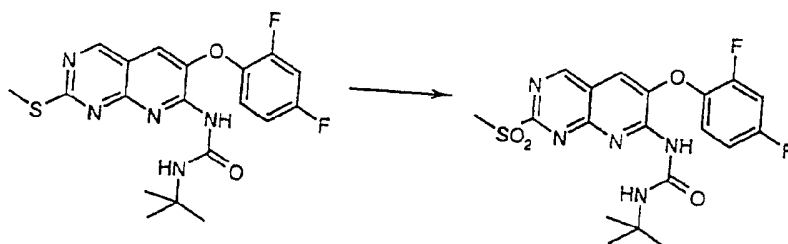
Príprava 1-terc.butyl-3-[6-(2,4-difluórfenoxy)-2-metylsulfanylprido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močoviny



Do roztoku amínu IIIe (príprava postupom opísaným v príklade 82) (0,32 g, 1,0 mmol) v 5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pri teplote okolia pridá hydrid sodný (60%, 0,04 g, 1,0 mmol). Zmes sa mieša pri teplote okolia počas 1 hodiny. Počas 3 minút sa po kvapkách pridáva terc.butylizokyanát (0,01 g, 0,11 ml, 1,0 mmol). Tmavohnedý roztok sa potom mieša ďalšie dve hodiny a potom prevedie do 50 ml 1M HCl a extrahuje etylacetátom (2x, 50 ml). Zlúčený etylacetátový roztok sa premyje vodou (3x, 75 ml) a vysuší (solanka, síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla a prečistení produktu stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: 10% etylacetát v dichlórmetáne) vzniká 0,164 g požadovaného sulfidu.

Stupeň B

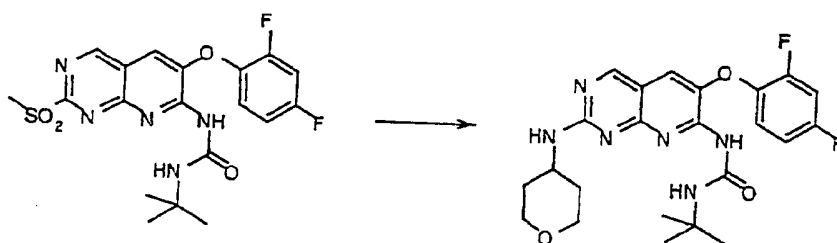
Príprava 1-*terc.*butyl-3-[6-(2,4-difluórfenoxy)-2-metánsulfonylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]močoviny



Do roztoku sulfidu (0,164 g, 0,4 mmol) v dichlórmetíáne (50 ml) sa pri teplote 5°C pridá kyselina meta-chlórpërbenzoová (77% max, 0,19 g, 0,88 mmol). Zmes sa potom pri teplote okolia mieša počas 15 hodín, hneď potom sa prevedie do 10% vodného roztoku hydrogénsiričitanu sodného. Organický roztok sa potom premyje 10% vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vysuší (solanka, síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla vzniká 0,176 g sulfónu (hmotn. spektr. $M+1 = 452$).

Stupeň C

Príprava 1-*terc.*butyl-3-[6-(2,4-difluórfenoxy)-2-(tetrahydropyran-4-ylamino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]močoviny



Roztok sulfónu (0,17 g, 0,4 mmol) a 4-amínotetrahydropyránu (0,24 g, 2,3 mmol) v 2 ml 1-metyl-2-

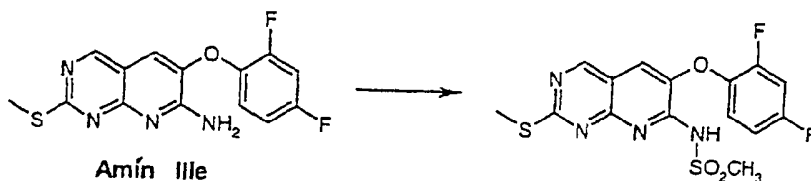
pyrrolidinónu sa počas 3 hodín zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí, prevedie do vody a extrahuje etylacetátom (2x, 50 ml). Organický roztok sa premyje vodou (5x, 50 ml) a vysuší (solanka, síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku a porečistení stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán/etylacetát, 50/50) vzniká 0,123 g požadovaného produktu (hmotn. spektr. $M+1 = 473$, t.t. = 195 až 201°C).

Príklad 85

Príprava *N*-[6-(2,4-difluórfenoxy)-2-(tetrahydropyran-4-ylamino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]metánsulfonamidu

Stupeň A

Príprava *N*-[6-(2,4-difluórfenoxy)-2-metylsulfanylpýrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]metánsulfonamidu

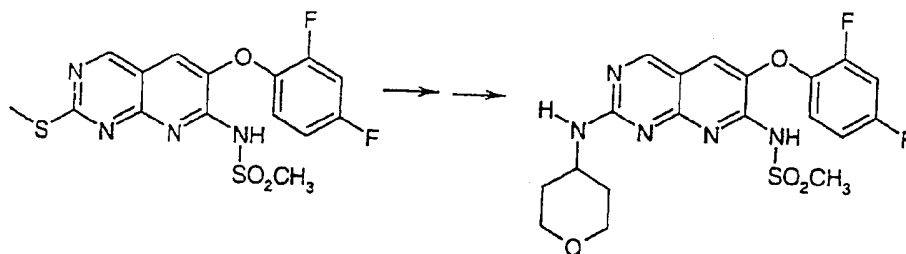


Do suspenzie amínu IIIe (príprava postupom opísaným v príklade 82) (0,32 g, 1,0 mmol) v 10 ml dichlórmetánu sa pri teplote 5°C po kvapkách pridáva trimetylaluminiové činidlo (2M v toluéne, 0,5 ml, 1,0 mmol). Tmavý roztok sa počas 30 minút mieša pri okolnej teplote. Pridá sa anhydrid kyseliny metánsulfónovej (0,174 g, 1,0 mmol) a reakčná zmes sa zahreje na teplotu okolia. Priebeh reakcie je sledovaný TLC. Na skončenie reakcie je nutné pridať ďalší anhydrid kyseliny metánsulfónovej (3,6 ekv.). Po 5 hodinách zahrievania na teplotu varu pod spätným chladičom sa reakčná zmes prevedie do 1M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej (50 ml), hneď

potom sa extrahuje etylacetátom (2x, 50 ml). Rozpúšťadlo sa vysuší (solanka, síran horečnatý) a po odparení sa zlúčenina prečistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 97/3) za vzniku 0,164 g sulfónamid-sulfidu (hmotn.spektr. $M+1 = 399$).

Stupeň B

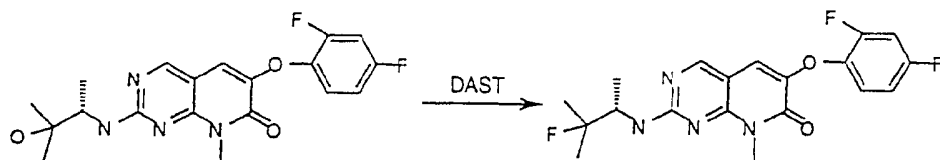
Príprava N-[6-(2,4-difluórferoxy)-2-(tetrahydropyran-4-ylamíno)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]metánsulfonamidu



Do roztoku sulfonamid-sulfidu (0,164 g, 0,4 mmol) v 20 ml dichlórmetánu sa pridá kyselina meta-chlórperbenzoová (0,2 g, 0,9 mmol). Reakčná zmes sa počas 15 hodín mieša pri teplote okolia, hneď potom sa premyje 10% vodným roztokom hydrogénsiričitanu sodného a vysuší (solanka, síran sodný). (pozn.: nepremývať hydrogénuhličitanom sodným). Rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku a sulfonamid-sulfón (0,4 mmol) a 4-aminotetrahydropyrán (0,5 g) v 1,0 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 100°C. Rozpúšťadlo sa vákuovo odparí a zlúčenina sa prečistí stĺpcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 97/3) za vzniku 90 mg požadovaného produktu (hmotn. spektr. $M+H = 452$, t.t. = 199 až 204°C).

Príklad 86

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-2-{[(1*S*)-2-fluór-1,2-dimetylpropyl]amino}-8-metylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



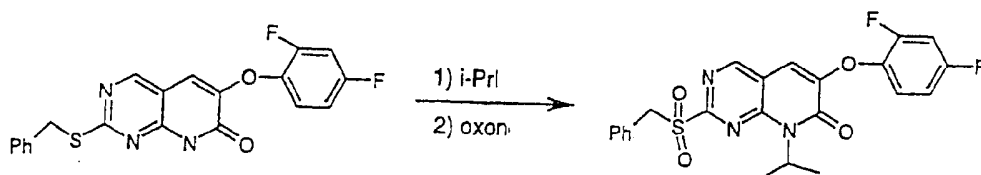
Do zlúčeniny získanej v príklade 53 (voľná báza, 0,28 g) v metylénchloride (5 ml) sa pri teplote -78°C pridá DAST (Aldrich, 0,14 ml). Reakčná zmes sa pomaly zahreje na teplotu okolia, hneď potom sa rozdelí medzi metylénchlorid a vodu. Organická vrstva sa oddelí, premyje nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného, vysuší a zahustí za vzniku surového produktu. Po spracovaní TLC (silikagél, elučná sústava: 45% etylacetát/hexány) vzniká čistý produkt (0,16 g), ktorý sa prevedie na soľ reakciou s 1M roztokom kyseliny chlorovodíkovej v éteri za vzniku R03310297-001 (hmotn. spektr. $M+1 = 393$, t.t. = 196 až $197,2^{\circ}\text{C}$).

Príklad 87

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-2-{[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimetylpropyl]amino}-8-izopropylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu

Stupeň A

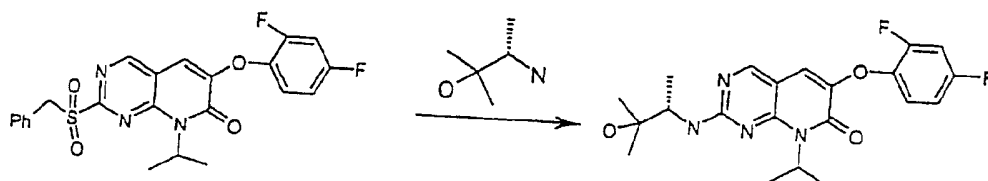
Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-izopropyl-2-fenylmetánsulfonyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu



Vyššie uvedený sulfid (2,2 g, 5,5 mmol), uhličitan draselný (0,84 g, 6,1 mmol) a 2-jódpropán (0,58 ml, 5,8 mmol) v suchom DMF sa pri teplote okolia cez noc miešajú. Po pridaní vody vzniká surový sulfid, ktorý sa rozpustí v THF (50 ml) a pri teplote 0 až 5°C sa pridá oxone™ (8 g) vo vode (50 ml). Zmes sa potom pomaly zahreje na teplotu okolia a mieša sa počas 5 hodín. Po pridaní vody vzniká surový sulfón.

Stupeň B

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-2-{[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimetylpropyl]amino}-8-izopropylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



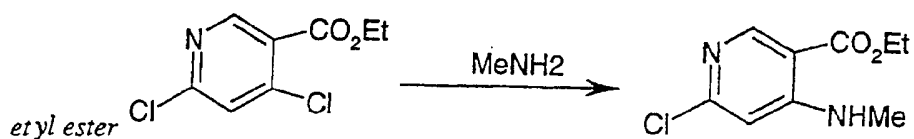
Po dobu 10 hodín sa na teplotu varu pod spätným chladičom zahrieva vyššie uvedený sulfón (0,93 g, 2,05 mmol), (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol-soľ kyseliny chlorovodíkovej (0,54 g, 4 mmol) a trietylamín (1 ml) v izopropylalkoholu (10 ml). Pridaním vody vzniká surový produkt. Po spracovaní stípcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: 35% až 45% etylacetát/hexány) sa získa čistý produkt (0,386 g), ktorý sa prevedie na soľ reakciou s 1M roztokom kyseliny chlorovodíkovej v éteri. Rekryštalizáciou z izopropylalkoholu vzniká RO3310294-001 (hmotn. spektr. $M+1 = 419$, t.t. = 200 až 202°C).

Príklad 88

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

Stupeň A

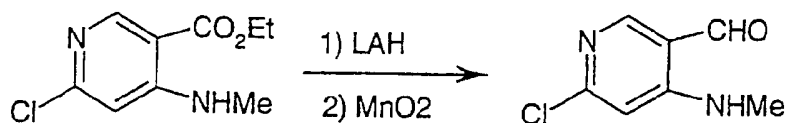
Príprava etylesteru kyseliny 6-chlór-4-metylamínonikotínovej



Pri teplote 0 až 5°C sa mieša etylester kyseliny 4,6-dichlór-3-nikotínovej (Specs, 7,37 g, 33,5 mmol) s vodným roztokom metylaminu (40%, 14,5 ml) v acetonitrile (50 ml). Zmes sa potom mieša počas 6 hodín pri teplote okolia, hneď potom sa zahustí a pridá sa etylacetát. Organická vrstva sa premyje solankou (2x), vysuší a odparí za vzniku požadovanej zlúčeniny (7,12 g, t.t. = 61,4 až 63,1°C).

Stupeň B

Príprava 6-chlór-4-metylamínopyridin-3-karbaldehydu



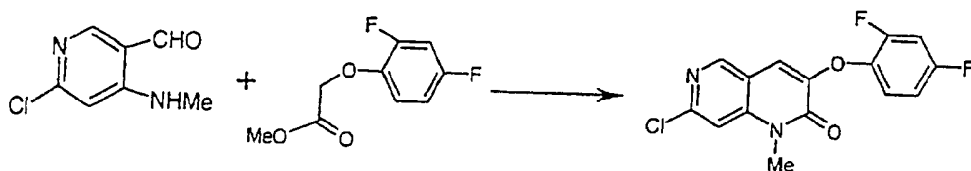
Do vyššie uvedeného esteru (7,1 g, 33,2 mmol) v tetrahydrofuráne (100 ml) sa pri teplote -78°C pomaly pridáva LAH (1,0 M v THF, 70 ml). Zmes sa mieša počas 3 hodín a teplota sa pomaly zvýši na hodnotu -10°C. TLC potvrdzuje spotrebovanie esteru. Za účelom odstránenia nadbytku LAH sa pridá zmes metanolu a etylacetátu (po 5 ml) a zmes sa zahreje na teplotu okolia. Pridá sa voda (50 ml) a etylacetát (500 ml)

a zmes sa prefiltruje cez celitovú vložku. Filtrát sa oddelí a vysuší. Surový produkt sa ďalej prečistí stípcovou chromatografiou (silikagél, elučná sústava: 75% etylacetát/hexány, potom 5% metanol/dichlórmetán) za vzniku 3,3 g pevného produktu (hmotn. spektr. $M+1 = 173,1$, t.t. = $168,8$ až $169,6^{\circ}\text{C}$).

Získaný alkohol (3,2 g) sa pri teplote okolia počas 2 hodín mieša s oxidom manganičitým (16,2 g) v metylénchloride (800 ml). Zmes sa prefiltruje cez celitovú vložku a premyje etylacetátom. Filtrát sa zahustí za vzniku aldehydu (2,8 g, t.t. = $77,2$ až $80,8^{\circ}\text{C}$).

Stupeň C

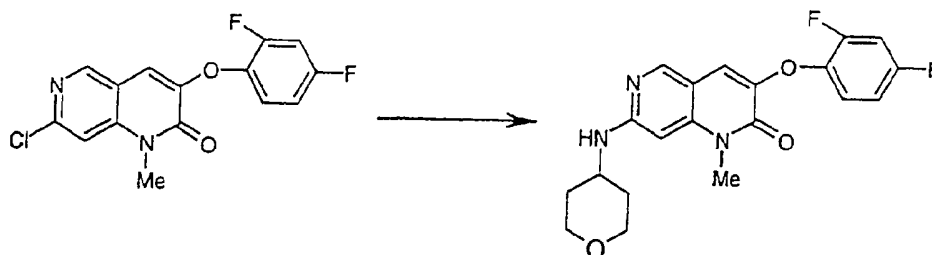
Príprava 7-chlór-3-(2,4-difluórfoxy)-1-metyl-1H-[1,6]naftyridín-2-ónu



Vyššie uvedeným spôsobom získaný aldehyd (1,8 g) sa počas 2 dní zahrieva s metyl-2,4-difluórfoxyacetátom (4,1 g) a uhličitanom draselným (4,1 g) v NMP (20 ml) na teplotu 70°C . Pridá sa etylacetát (200 ml) a zmes sa premyje solankou (3x), vysuší a zahustí za vzniku surového produktu. Rozotrením s hexánmi vzniká 3,07 g bieleho pevného produktu (hmotn. spektr. $M+1 = 323$, t.t. = 168 až $170,5^{\circ}\text{C}$).

Stupeň D

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



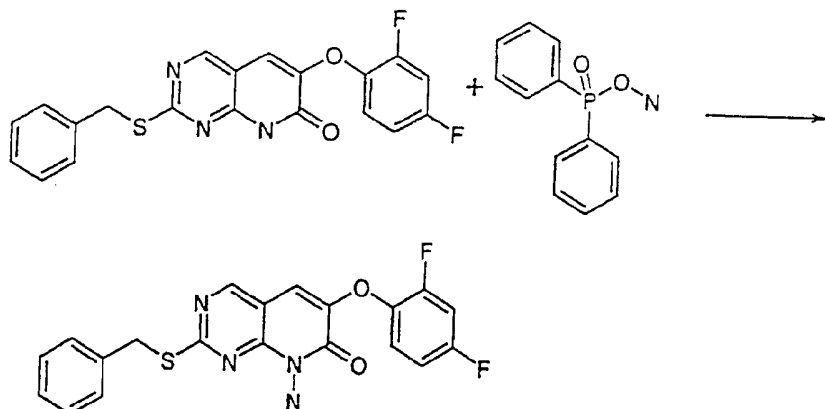
Vyššie uvedeným spôsobom získaný produkt (2,06 g, 6,4 mmol) sa počas troch dní zahrieva s 4-aminotetrahydropyránom (3,4 g, 33,6 mmol) na teplotu 150 až 160°C. Zmes sa ochladí na teplotu okolia a primieša sa etylacetát (200 ml) a solanka (50 ml). Organická vrstva sa oddelí, vysuší a zahustí. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou (elučná sústava: 40 až 60% etylacetát/hexány) za vzniku 1,65 g pevného produktu, ktorý sa rozpustí v zmesi dichlórmetánu a metanolu (po 5 ml) a pridá sa 4,5 ml 1M kyseliny chlorovodíkovej v éteri. Rozpúšťadlá sa odstránia a vzniknutý pevný produkt sa rekryštalizuje z izopropylalkoholu za vzniku 1,3 g bielej kryštalickej látky (hmotn. spektr. $M+1 = 388,2$; t.t. = 237,5 až 239°C).

Príklad 89

Príprava 8-amino-6-(2,4-difluórfenoxy)-2-(tetrahydropyran-4-ylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu

Stupeň A

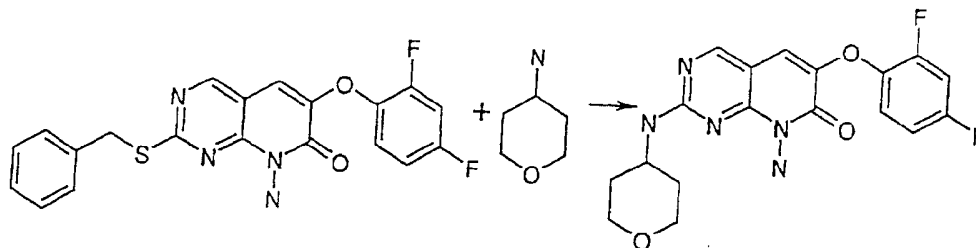
Príprava 8-amino-2-benzylsulfanyl-6-(2,4-difluórfoxy)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu



Do roztoku sulfidu (príprava pozri príklad 83) (2,67 g, 6,72 mmol) v DMF (120 ml) sa pri teplote 0°C za stáleho miešania pridá v jednej dávke 60% hydrid sodný (375 mg, 1,4 ekv.). Vzniknutá zmes sa počas 30 minút mieša pri teplote 0°C. Potom s v jednej dávke pridá difenylfosfinyl-O-hydroxylamín (Tet.Let., 23. diel, č. 37, str. 3835 až 3836, 1982) (2,34 g, 1,5 ekv.). Po asi 1 minúte zmes zhustne a obtiažne sa mieša. Analýza TLC preukazuje, že bol spotrebovaný všetok východzí NH-sulfid. Pridá sa etylacetát (650 ml) a voda (250 ml), reakčná zmes sa rozdelí a vrstvy oddelia. Etylacetátová vrstva sa premyje vodou (4x 200 ml) a potom solankou (1x 200 ml). Organická vrstva sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí. Po vákuovom prečerpaní vzniká hydrazidosulfid vo forme tmavohnedého práškoveho produktu (2,683 g, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 413$, t.t. = 179,3 až 182,3°C).

Stupeň B

Príprava 8-amino-6-(2,4-difluórfenoxy)-2-(tetrahydropyran-4-ylamino)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu



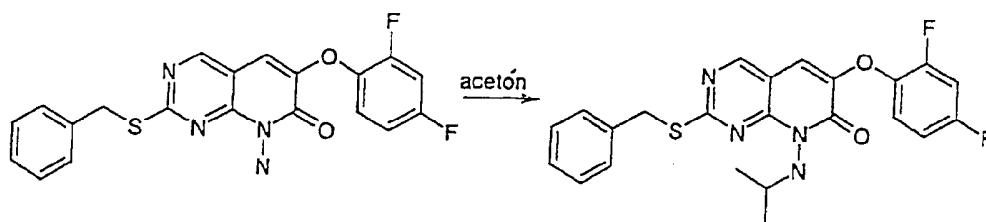
Do sulfidu (820 mg, 1,99 mmol) a 4-aminotetrahydropyránu (500 mg, 2,5 ekv.) sa pridá NMP (0,8 ml) a vzniknutá zmes sa počas 24 hodín zahrieva za stáleho miešania na teplotu 150°C. Analýza TLC preukazuje spotrebovanie všetkého východzieho hydrazidosulfidu. Pridá sa etylacetát (175 ml) a voda (50 ml), vrstvy sa rozdelia a potom oddelia. Vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (100 ml) a zlúčené etylacetátové vrstvy sa premyjú vodou (2x 200 ml). Organická vrstva sa premyje solankou (1x 150 ml), etylacetátová vrstva sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí za vzniku 882 mg surového produktu. Po prečistení preparatívnou TLC (elučná sústava 6% metanol v dichlórmetáne) vzniká voľný amín ako tmavohnedý prášok (44 ml). Voľný amín sa absorbuje v dichlórmetáne (15 ml), hneď potom sa za stáleho miešania pridá 1M kyselina chlorovodíková v dietyléteri (0,17 ml, 1,5 ekv.). Po 5 minútach miešania sa rozpúšťadlo odstráni za zníženého tlaku pri teplote 50°C. Po vákuovom vysušení (56°C, 24 hodín) vzniká požadovaná slúčenina (43 mg, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 390$) vo forme hnedého práškoveho produktu.

Príklad 90

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-izopropylamino-2-(tetrahydropyran-4-ylamino)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu

Stupeň A

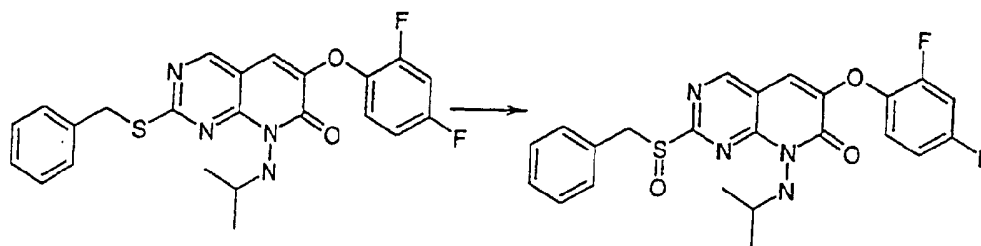
Príprava 2-benzylsulfanyl-6-(2,4-difluórfenoxy)-8-izopropylamino-8*H*-pyrido-[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu



Do hydrazidosulfidu (300 mg, 0,73 mmol) v metanóle (70 ml) a kyseline octovej (16 ml) sa pridá acetón (0,16 ml) a kyanbórhydrid sodný (55 mg, 1,2 ekv.). Vzniknutá zmes sa počas 24 hodín mieša pri teplote okolia. Nasledujúci deň sa reakčná zmes prevedie do nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného (100 ml) a potom extrahuje etylacetátom (2x 100 ml). Etylacetátové extrakty sa premyjú solankou (1x 50 ml) a potom vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia za vzniku 323 mg surového produktu. Po prečistení preparatívnou TLC (elučná sústava: 30% etylacetát/hexány) vzniká požadovaná zlúčenina (64 mg, $(M+H)^+ = 455$).

Stupeň B

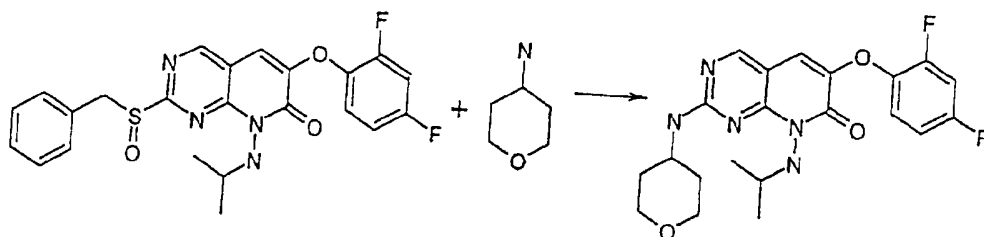
Príprava 2-benzylsulfinyl-6-(2,4-difluórfenoxy)-8-izopropylamino-8*H*-pyrido-[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu



Do N-izopropylhydrazidosulfidu (64 mg, 0,141 mmol) v tetrahydrofuráne (10ml) sa pri teplote 0°C za stáleho miešania po kvapkách pridáva roztok oxónu (130 mg, 1,5 ekv.) vo vode (10 ml). Vzniknutá zmes sa cez noc za stáleho miešania zahreje na teplotu okolia. Nasledujúci deň analýza TLC potvrdzuje skončenie reakcie. Pridá sa etylacetát (75 ml) a voda (25 ml), zmes sa rozdelí a vrstvy oddelia. Zmes sa ďalej premyje vodou (2x 25 ml) a solankou (1x 75 ml). Organická vrstva sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje, zahustí a prečerpá za vzniku N-izopropylhydrazidosulfoxidu (74 mg, $(M+H)^+ = 471$).

Stupeň C

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-izopropylamino-2-(tetrahydropyran-4-ylamino) 8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu



Miešaná zmes sulfoxidu (74 mg, 0,157 mmol), 4-aminotetrahydropyránu (80 mg, 5 ekv.) a NMP (0,1 ml) sa počas 30 minút zahrieva na teplotu 80°C. Analýza TLC preukazuje skončenie reakcie a reakčná zmes sa ochladí na teplotu okolia. Pridá sa etylacetát (35 ml) a voda (25 ml), zmes sa rozdelí a vrstvy oddelia. Organická vrstva sa premyje vodou (2x 25 ml) a solankou (1x 25 ml). Etylacetátová vrstva sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje, zahustí a vákuovo prečerpá za vzniku 75 mg surového produktu. Po prečistení preparatívnou TLC (elučná sústava: 75% etylacetát v hexánoch) vzniká požadovaná zlúčenina ako voľný amín (39 mg). Voľný amín sa absorbuje v dichlórmetáne (5 ml) a za stáleho miešania sa

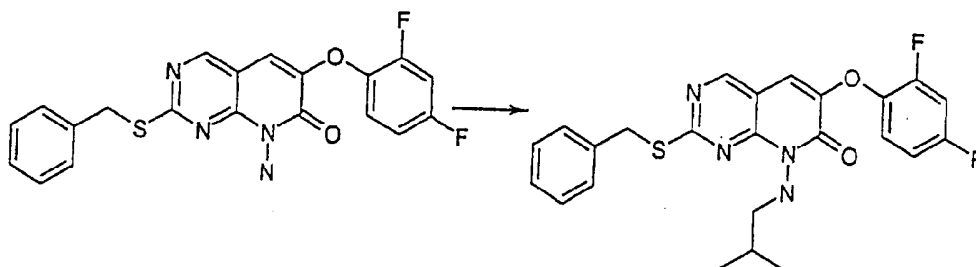
pridá 1M kyselina chlorovodíková v dietyléteri (0,14 ml, 1,2 ekv.). Vzniknutá zmes sa mieša počas 5 minút, rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku pri teplote 50°C. Po vákuovom vysušení (56°C, 24 hodín) vzniká požadovaná zlúčenina (39 mg, $(M+H)^+ = 432$) vo forme šedobieleho práškoveho produktu.

Príklad 91

Príprava 6-(2,4-difluórfoxy)-8-[*N*-metyl-(*N*-3-metylbutyl)amino]-2-tetrahydropyran-4-ylamino)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu

Stupeň A

Príprava 2-benzylsulfanyl-6-(2,4-difluórfoxy)-8-*N*-izobutylamino-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu

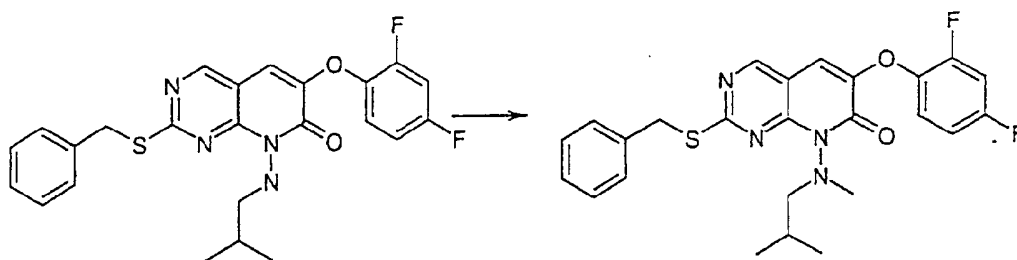


Do zmesi hydrazidosulfidu (1 g, 2,52 mmol) v metanole (200 ml) a kyseliny octovej sa pridá izobutyraldehyd (0,3 ml, 1,3 ekv.) a kyanobórhydrid sodný (159 mg, 1 ekv.). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote okolia počas 3,5 hodiny. Pridá sa etylacetát (500 ml) a zmes sa premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (5x 200 ml), dokiaľ sa nedosiahne mierne zásadité pH. Zmes sa premyje solankou (1x 150 ml), organická vrstva sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje, zahustí a prečerpá za vzniku surového produktu (1,83 g) vo forme hnedého pevného produktu. Po prečistení mžikovou stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná

sústava: 15% etylacetát v hexánoch) vzniká požadovaná zlúčenina vo forme penovitého produktu (487 mg, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 469$, t.t. = 132,1 až 133,9°C).

Stupeň B

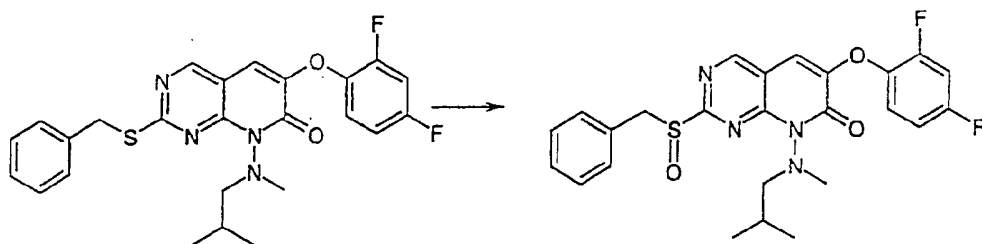
Príprava 2-benzylsulfanyl-6-(2,4-difluórfenoxy)-8-(*N*-izobutyl-*N*-metylamino)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu



Do *N*-izobutylhydrazidosulfidu (100 mg, 0,213 mmol) v metanole (10,5 ml) sa pri teplote 0°C pridá kyselina octová (3 ml), 37% formaldehyd (aq) (25 μ l, 1,6 ekv.) a kyanbórhydrid sodný (20 mg, 1,4 ekv.). Vzniknutá zmes sa pri teplote 0°C cez noc mieša. Nasledujúci deň analýza TLC potvrdzuje len stopové množstvo východzej zlúčeniny. Reakčná zmes sa prevedie do nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (150 ml) a potom sa extrahuje etylacetátom (3x 75 ml). Zlúčené etylacetátové vrstvy sa premyjú solankou (1x 50 ml), vysuší nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia. Tento surový produkt sa prečistí preparatívnou TLC (elučná sústava: 20% etylacetát v hexánoch) za vzniku požadovanej zlúčeniny vo forme bieleho penovitého produktu (96 mg, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 483$).

Stupeň C

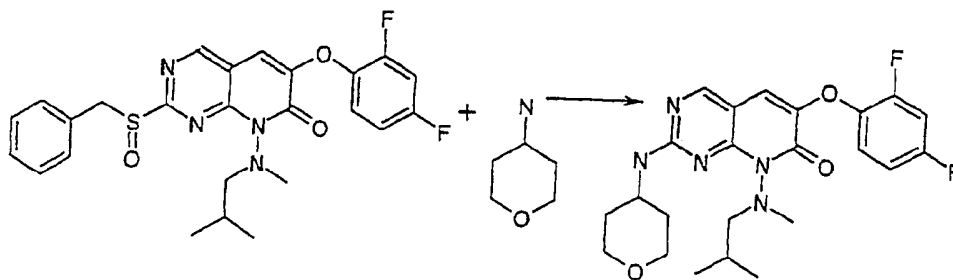
Príprava 2-benzylsulfinyl-6-(2,4-difluórfenoxy)-8-(*N*-izobutyl-*N*-metylamino)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu



Do miešanej zmesi sulfidu (96 mg, 0,199 mmol) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pri teplote 0°C po kvapkách pridáva roztok oxónu (185 mg, 1,5 ekv.) vo vode (10 ml). Vzniknutá zmes sa cez noc za stáleho miešania zahreje na teplotu okolia. Analýza TLC preukazuje nasledujúci deň skončenie reakcie. Pridá sa etylacetát (75 ml) a zmes sa premyje vodou (4x 30 ml) a solankou (1x 30 ml). Organická vrstva sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí za vzniku požadovanej zlúčeniny vo forme bieleho penovitého produktu (95 mg, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 499$).

Stupeň D

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-[*N*-metyl-(*N*-3-metylbutyl)amino]-2-tetrahydropyran-4-ylamino)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu



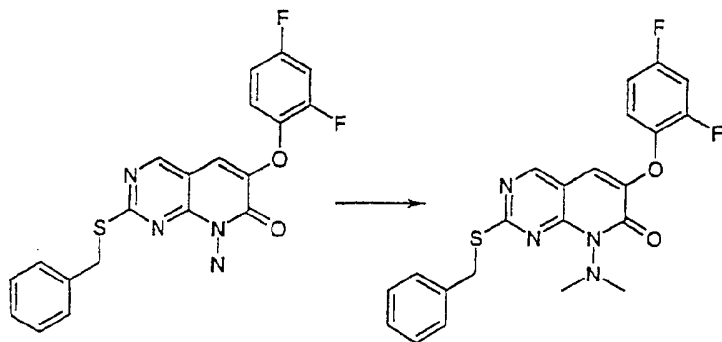
Miešaná zmes N-izobutylu, N-metylhydrazidosulfoxidu (95 mg, 0,191 mmol), 4-aminotetrahydropyránu (97 mg, 5 ekv.) a NMP (0,1 ml) sa počas 30 minút zahrieva na teplotu 80°C. Analýza TLC potvrdzuje spotrebovanie všetkého východzieho sulfoxidu. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu okolia, pridá sa etylacetát (35 ml) a voda (25 ml). Vrstvy sa oddelia a premyjú vodou (2x 25 ml) a solankou (1x 25 ml). Organická vrstva sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje, zahustí a prečerpá. Po prečistení preparatívnou TLC (elučná sústava: 40% etylacetát v hexánoch) vzniká požadovaná zlúčenina ako voľný amín (82 mg). Voľný amín (82 mg) sa absorbuje v dichlórmetáne (5 ml) a potom sa pridá 1M kyselina chlorovodíková v dietyléteri (0,2 ml, 1,2 ekv.). Vzniknutá zmes sa počas 5 minút mieša a potom sa rozpúšťadlo odstráni za zníženého tlaku pri teplote 50°C. Po vákuovom vysušení (56°C, 24 hodín) vzniká požadovaná zlúčenina (60 mg, hmotn. spektr. (M+H)⁺ = 460) vo forme šedobieleho práškoveho produktu.

Príklad 92

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-*N,N*-dimetylamino-2-(tetrahydropyran-4-ylamino)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu

Stupeň A

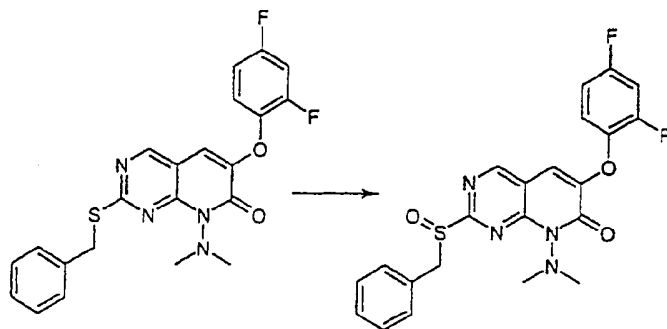
Príprava 2-benzylsulfanyl-6-(2,4-difluórfenoxy)-8-*N,N*-dimetylamino-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu



Hydrazidosulfid (1,5 g, 3,64 mmol) sa absorbuje v metanole (200 ml), hneď potom sa pridá kyselina octová (60 ml), 37% formaldehyd (aq) (0,5 ml, 4 ekv.) a kyanbórhydrid sodný (458 mg, 2 ekv.). Vzniknutá zmes sa cez noc mieša pri teplote okolia. Nasledujúci deň je stále prítomný východzí sulfid, preto sa pridá ďalšia dávka 37% formaldehydu (aq) (0,5 ml, 4 ekv.) a reakčná zmes sa pri teplote okolia počas ďalších 24 hodín mieša. Nasledujúci deň analýza TLC preukazuje skončenie reakcie. Pridá sa etylacetát (300 ml) a nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného (150 ml) a zmes sa rozdelí. Oddelené vrstvy sa premyjú nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (3x 150 ml), dokiaľ sa nedosiahne mierne zásadité pH. Reakčná zmes sa premyje solankou (1x 150 ml), oorganická vrstva sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje, zahustí a prečerpá za vzniku surového produktu (1,93 g). Po prečistení mžikovou stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: 15% etylacetát v hexánoch) vzniká požadovaná zlúčenina vo forme šedobieleho penovitého produktu (740 mg, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 441$, t.t. = 63,0 až 66,0°C).

Stupeň B

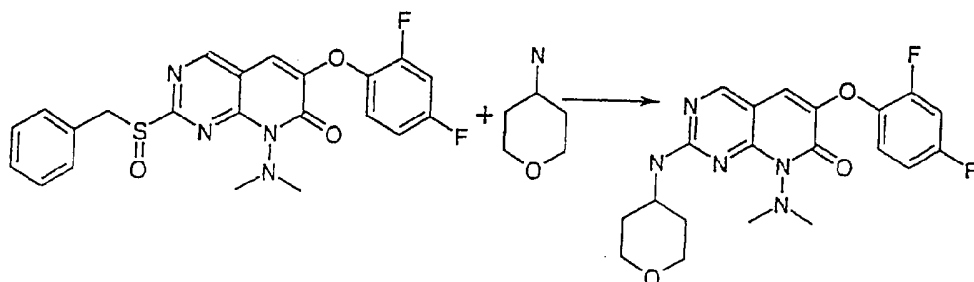
Príprava 2-benzylsulfinyl-6-(2,4-difluórphenoxy)-8-*N,N*-dimetylamino-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu



Do miešanej zmesi sulfidu (725 mg, 1,65 mmol) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa pri teplote 0°C po kvapkách pridáva roztok oxónu (1,01 g, 1 ekv.) vo vode (20 ml). Vzniknutá zmes sa počas 6 hodín za stáleho miešania zahreje na teplotu okolia. Pridá sa etylacetát (100 ml) a zmes sa premyje vodou (3x 50 ml) a solankou (1x 50 ml). Organická vrstva sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje, zahustí a prečerpá za vzniku požadovanej zlúčeniny vo forme bieleho penovitého produktu (727 mg, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 457$, t.t. = 80,5 až 89,9°C).

Stupeň C

Príprava 6-(2,4-difluórfoxy)-8-*N,N*-dimetylamino-2-(tetrahydropyran-4-ylamino)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu



Miešaná zmes sulfoxidu (308 mg, 0,675 mmol), 4-aminotetrahydropyránu (205 mg, 3 ekv.) a NMP (0,3 ml) sa počas 30 minút zahrieva na teplotu 80°C. Analýza TLC potvrdzuje skončenie reakcie. Pridá sa etylacetát (35 ml) a voda (25 ml). Vrstvy sa oddeľia, organická vrstva sa premyje vodou (2x 25 ml) a solankou (1x 25 ml). Etylacetátová vrstva sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje, zahustí a prečerpá za vzniku surového produktu (571 mg). Po prečistení preparatívnou TLC (elučná sústava: 70% etylacetát v hexánoch) vzniká požadovaná zlúčenina ako voľný amín (185 mg). Voľný amín sa

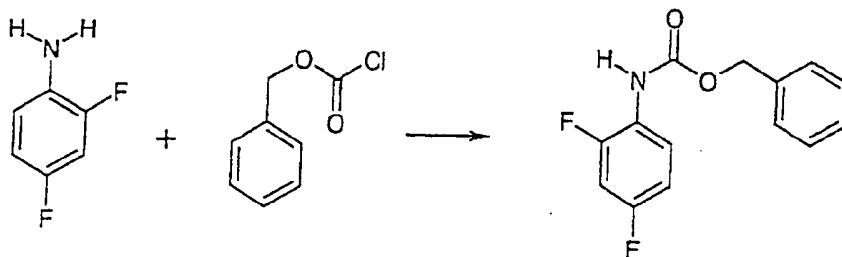
absorbuje v dichlórmetáne (20 ml) a potom sa pridá 1M kyselina chlorovodíková v dietyléteri (1,2 ekv, 0,5 ml). Vzniknutá zmes sa počas 5 minút mieša a potom sa rozpúšťadlo odstráni za zníženého tlaku pri teplote 50°C. Po vákuovom vysušení (56°C, 24 hodín) vzniká požadovaná zlúčenina (195 mg, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 418$, t.t. = 126,4 až 131,0°C) vo forme šedobieleho práškoveho produktu.

Príklad 93

Príprava 6-(2,4-difluórfenylamino)-2-(2-hydroxy-1,1-dimetyletylamino)-8-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu

Stupeň A

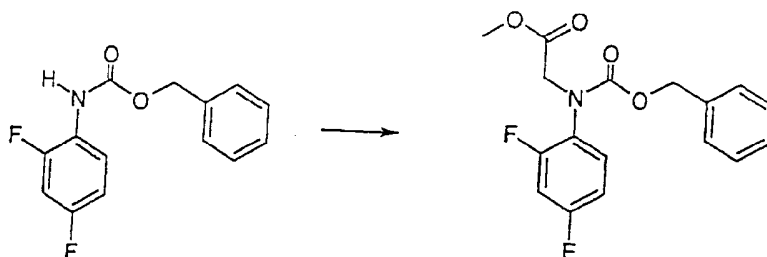
Príprava benzylesteru kyseliny (2,4-difluórfenyl)karbamovej



Do 10% roztoku hydroxidu sodného (76 ml) sa prevedie 2,4-difluóranilín (5,06 ml, 49,6 mmol). Zmes sa ochladí na ľadovom kúpeli a pridá sa benzylchlórformát (7,85 ml, 55 mmol). Zmes sa počas 2 hodín mieša, hneď potom sa produkt prefiltruje, premieša s hexánom a vysuší. Výťažok 9,4 g.

Stupeň B

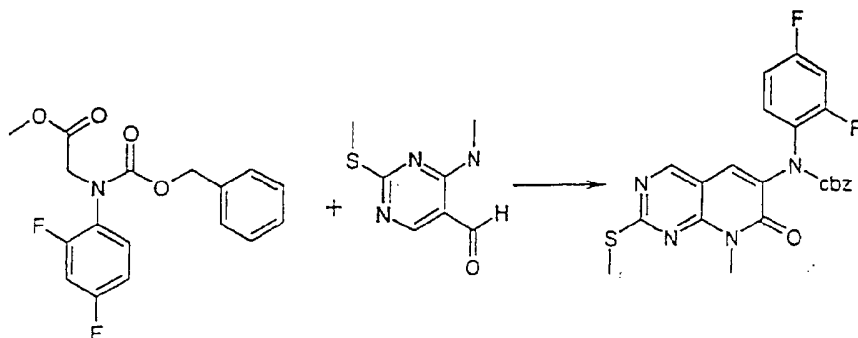
Príprava metylesteru kyseliny [benzyloxykarbonyl-(2,4-difluórfenyl)amino]-octovej



CBZ-chránený anilín (7,89 g, 30 mmol) sa rozpustí v 1-metyl-2-pyrrolidinóne (NMP) a zmes sa ochladí na ľadovom kúpeli na teplotu 0°C. Do roztoku sa pridá hydrid sodný (1,3 g 60% olejovej disperzie, 32,5 mmol). Zmes sa počas 30 minút mieša, hneď potom sa pridá metylbrómacetát (3,0 ml, 31 mmol). Roztok sa zahreje na teplotu okolia a mieša počas 12 hodín. Zmes sa prevedie do vody, extrahuje sa etylacetátom, premyje vodou (5x), vysuší (síran horečnatý) a odparí do sucha. Produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou (elučná sústava: hexán/etylacetát, 80/20) za vzniku požadovaného produktu. Výťažok 8,2 g.

Stupeň C

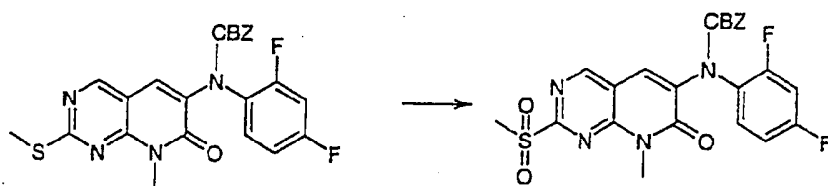
Príprava benzylesteru kyseliny (2,4-difluórfenyl)-(8-metyl-2-metylsulfanyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl)karbamovej



Do roztoku aldehydu (1,69 g, 10 mmol) v NMP a CBZ-
chráneného anilínu (3,5 g, 10,5 mmol) sa pridá uhličitan
draselný (2,0 g, 14,5 mmol) a zmes sa počas 12 hodín zahrieva
na teplotu 120°C, hneď potom sa ochladí na teplotu okolia a
prevedie do vody. Zmes sa ďalej extrahuje etylacetátom,
premyje vodou (5x), vysuší (síran horečnatý) a odparí do
sucha. Produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou (elučná
sústava: etylacetát/hexán, 75/25). Výťažok 1,9 g, hmotn.
spektr. $(M+H)^+ = 469$.

Stupeň D

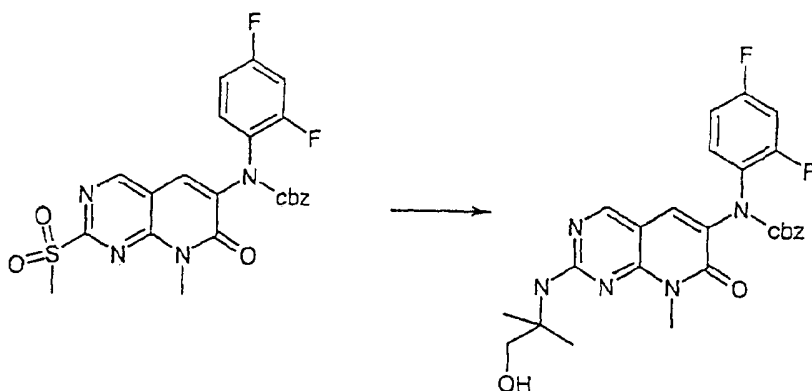
Príprava benzylesteru kyseliny (2,4-difluórfenyl)-(8-metyl-2-
metylsulfonyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-
yl)karbamovej



Do roztoku sulfidu (8,5 g, 18 mmol) v dichlórmetáne
(100 ml) sa pridá kyselina meta-chlórperbenzoová (9,0 g, cca
75%, 39 mmol) a zmes sa počas 12 hodín mieša pri teplote
okolia. Reakčný roztok sa premyje 10% roztokom siričitanu
sodného, potom 3x 10% roztokom hydrogénuhličitanu sodného,
hneď potom sa vysuší (síran horečnatý) a odparí do sucha.
Surový produkt sa počas 1 hodiny mieša s etyléterom (100 ml) a
potom sa prefiltruje a vysuší. Výťažok 7,9 g.

Stupeň E

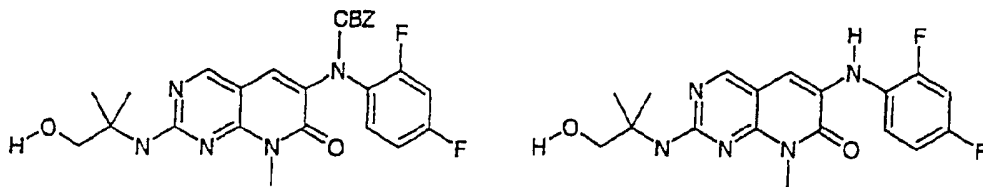
Príprava benzylesteru kyseliny (2,4-difluórfenyl)-[2-(2-hydroxy-1,1-dimetyletylamino)-8-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl]karbamovej



Roztok sulfónu (0,5 g, 1 mmol), 2-amino-2-metyl-1-propanolu (0,5 g, 5,5 mmol) a 0,5 ml NMP sa počas 1 hodiny zahrieva na teplotu 80°C, hneď potom sa ochladí na teplotu okolia. Pridá sa metanol (2 ml) a voda (4 ml), zmes sa mieša počas 1 hodiny a prefiltruje sa za vzniku pevného produktu. Výťažok 450 mg, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 510$.

Stupeň F

Príprava 6-(2,4-difluórfenylamino)-2-(2-hydroxy-1,1-dimetyletylamino)-8-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu



Do K CBZ-chráneného amínu (450 mg, 0,8 mmol), rozpustenému v etanole (20 ml) sa pridá 5% palládium na uhlí (50 mg) a zmes sa počas 12 hodín pri atmosferickom tlaku

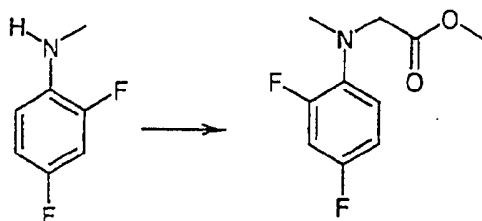
hydrogenuje. Zmes sa prefiltruje cez celitovú vložku, odparí do sucha, suspenduje v metanole, okyslí kyselinou chlorovodíkovou (1,0M/Et₂O, 1 ekv.), mieša počas 20 minút a odparí za zníženého tlaku. Počas 2 hodín sa vzniknutá zmes mieša sa zmesou Et₂O/metanol, hneď potom sa prefiltruje za vzniku soli kyseliny chlorovodíkovej. Vvýtazok 140 mg, t.t. = 216 až 217,9°C, hmotn. spektr. (M+H)⁺ = 376.

Príklad 94

Príprava 6-[(2,4-difluórfenyl)-metylamino]-8-metyl-2-(tetrahydropyran-4-ylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu

Stupeň A

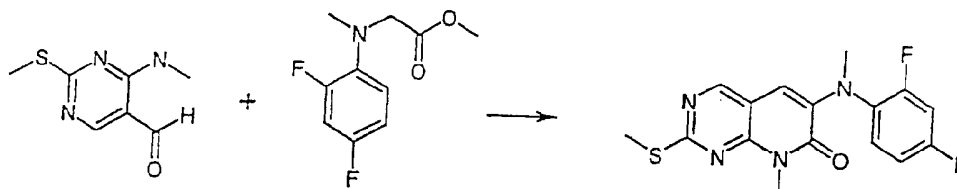
Príprava metylesteru kyseliny [(2,4-dichlórfenyl)metylamino]octovej



Do zmesi 2,4-difluór-N-metylanilínu (Avacado Research Chemical, Heysham, GB) (1,43 g, 10 mmol) v NMP a uhličitanu draselného sa pridá brómacetát (0,945 ml, 10 mmol), vzniknutá zmes sa mieša počas 24 hodín, prevedie sa do vody a extrahuje etylacetátom (3x 50 ml). Organické extrakty sa premyjú vodou (6x), vysušia (síran horečnatý) a odparia za vzniku olejovitého produktu. Výťažok 2,0 g.

Stupeň B

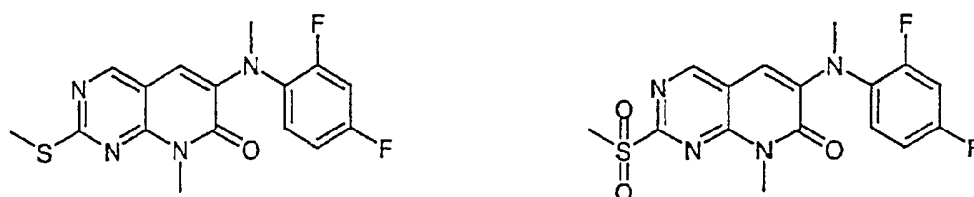
Príprava 6-[(2,4-difluórfenyl)metylamino]-8-metyl-2-metylsulfanyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu



Zmes 4-metylamino-2-metyltiopyrimidín-5-karboxaldehydu (915 mg, 5 mmol) a anilínu (1,1 g, 5,1 mmol) a uhličitanu draselného (1,5 g, 10,8 mmol) v 10 ml NMP sa zahrieva počas 12 hodín na teplotu 120°C, hneď potom sa ochladí na teplotu okolia a prevedie do 100 ml vody. Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom (3x, 100 ml), organická vrstva premyje vodou (6x), vysuší (síran horečnatý) a odparí za zníženého tlaku. Pevný podiel sa počas 1 hodiny mieša s éterom (50 ml), hneď potom sa prefiltruje za vzniku pevného produktu. Výťažok 1,07 g, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 349$.

Stupeň C

Príprava 6-[(2,4-difluórfenyl)metylamino]-8-metyl-2-metylsulfonyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ónu

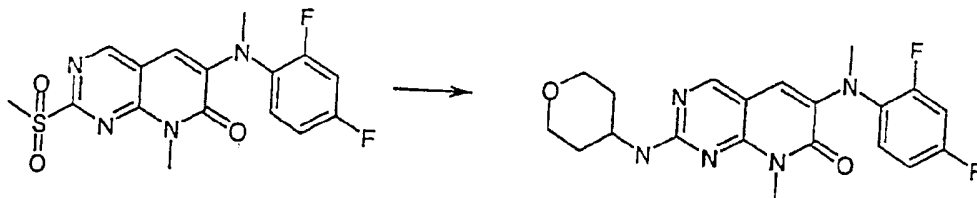


Sulfid (1,0 g, 2,8 mmol) sa rozpustí v 25 ml dichlórmetánu a pridá sa k nemu kyselina 3-chlórperbenzoová (77%, 1,4 g, 6,2 mmol). Vzniknutý roztok sa počas 6 hodín mieša pri teplote okolia, hneď potom sa premyje vodným roztokom siričitanu sodného (2x, 10 ml) a nasýteným roztokom

hydrogénuhličitanu sodného (3x, 10 ml). Organický roztok sa potom vysuší (síran horečnatý) a odparí na pevný zvyšok, ktorý sa premieša s éterom (25 ml), prefiltruje a vysuší za vzniku sulfónu vo forme pevného produktu. Výťažok 870 mg, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 381$.

Stupeň D

Príprava 6-[(2,4-difluórfenyl)metylamino]-8-metyl-2-(tetrahydropyran-4-ylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu



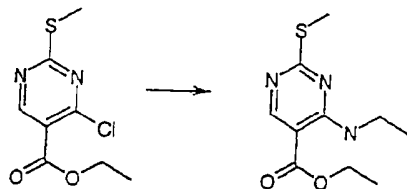
Zmes sulfónu (0,4 g, 1,05 mmol) a 4-aminotetrahydropyránu (0,35 g, 3,47 mmol) a 0,3 ml NMP sa počas 1 hodiny zahrieva na teplotu 80°C, hneď potom sa ochladí na teplotu okolia, pridá sa 1,0 ml metanolu a 2,0 ml vody. Zmes sa počas 1 hodiny mieša pri teplote okolia a potom sa prefiltruje, premyje vodou a vysuší za vzniku pevného produktu. Tento produkt sa suspenduje v metanole a okyslí kyselinou chlorovodíkovou (1,0 M/Et₂O, 1 ekv.) a zmes sa mieša počas 1 hodiny. Organické rozpúšťadlo sa odparí, pevný podiel počas 1 hodiny mieša so zmesou metanol/Et₂O a prefiltruje za vzniku soli kyseliny chlorovodíkovej. Výťažok 0,358 g, t.t. = 197 až 198,5°C, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 402$.

Príklad 95

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-etyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

Stupeň A

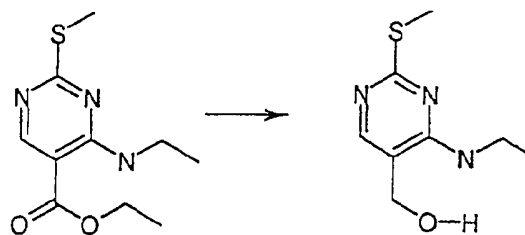
Príprava etyl-4-etylamino-2-metyltioprimidín-5-karboxylátu



Do roztoku 25 g (107 mmol) etyl-4-chlór-2-metyltio-5-pyrimidinkarboxylátu v 250 ml tetrahydrofuránu sa pridá 47 ml (337 mmol) a 43 ml 70% etylamínového roztoku (668 mmol). Zmes sa počas 4 hodín mieša pri teplote okolia, hneď potom sa odparí do sucha. Táto zlúčenina sa rozpustí v zmesi etylacetát/voda, premyje 10% roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysuší (síran horečnatý) a odparí do sucha za vzniku pevného produktu. Výťažok 24,1 g.

Stupeň B

Príprava 4-etylamino-2-metyltioprimidín-5-metanolu

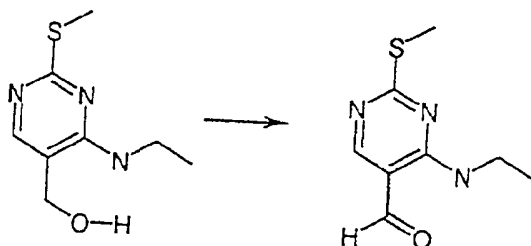


Roztok etyl-4-etylamino-2-metyltioprimidinkarboxylátu (24,1 g, 100 mmol) v tetrahydrofuráne (250 ml) sa na ľadovom kúpeli ochladí na teplotu 0°C. Do tohto roztoku sa počas 1 hodiny v malých dávkach pridáva hydrid lítno-hlinitý (4,3 g, 113 mmol). Po 1 hodine sa pomaly pridá voda (4,3 ml), roztok hydroxidu sodného (4,3 ml, 15%) a voda (13 ml) a zmes sa mieša počas 1 hodiny. Vzniknutá suspenzia sa prefiltruje a filtračný zvyšok 2x premyje 100 ml tetrahydrofuránu. Roztok sa odparí za

zniženého talku a pevný podiel mieša s 150 ml Et₂O, prefiltruje a vysuší. Výťažok 19,1 g.

Stupeň C

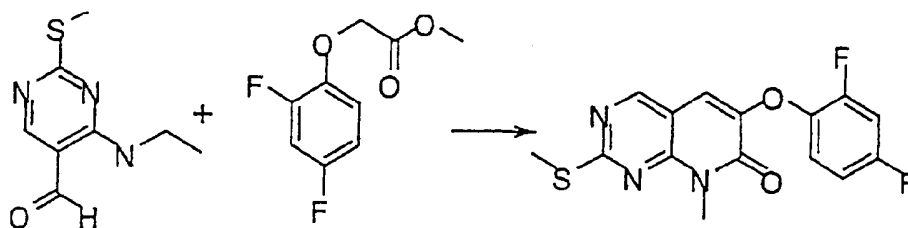
Príprava 4-etylamino-2-metyltiopirimidín-5-karboxaldehydu



Do roztoku 4-etylamino-2-metyltiopirimidín-5-metanolu (19,1 g, 96 mmol) v 1000 ml dichlórmetánu sa pridá 87 g oxidu manganičitého. Vzniknutá suspenzia sa mieša počas 20 hodín a prefiltruje cez celitovú vložku. Pevný podiel sa 2x premyje 100 ml dichlórmetánu. Zlúčený filtrát a zvyšky po premývaní sa odparia za zníženého tlaku za vzniku pevného produktu. Výťažok 12,8 g.

Stupeň D

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-etyl-2-(metyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidín-7(8H)-ónu

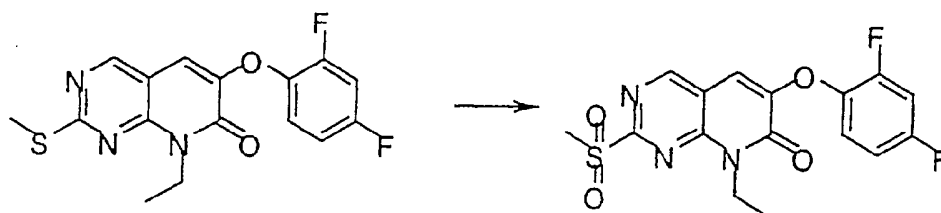


Do zmesi 4-etylamino-2-metyltiopirimidín-5-karboxaldehydu (5,0 g, 25,5 mmol) a fenoxiacetátu (6,0 g, 29,7 mmol) v 50 ml NMP sa pridá uhličitán draselný (6,0 g, 43,4 mmol) a zmes sa zahreje na teplotu 120°C. Po dvoch hodinách sa pridá 1,5 g

esteru a zmes sa znovu zahrieva počas dvoch hodín. Potom sa pridá ďalších 1,5 esteru a 2,0 g uhličitanu draselného a po dvoch hodinách sa reakčná zmes ochladí na teplotu okolia, hneď potom sa prevedie do vody (300 ml) a mieša počas dvoch hodín. Po prefiltrovaní, premytí etyléterom a vysušení vzniká požadovaný produkt. Výťažok 8,7 g, t.t. = 122 až 127,9°C, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 350$.

Stupeň E

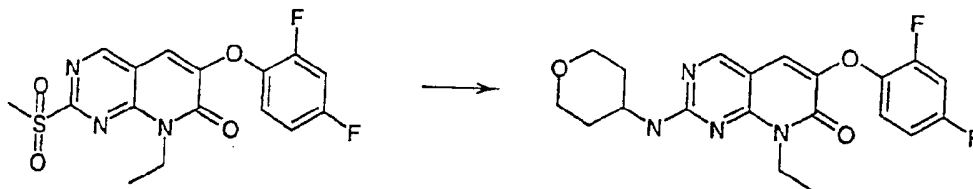
Príprava 6-(2,4-difluórphenoxy)-8-etyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Sulfid (8,7 g, 24,9 mmol) sa rozpustí v 100 ml dichlórmétanu a pridá sa kyselina 3-chlórperebenzoová (77%, 11,5 g, 50 mmol). Zmes sa počas 8 hodín mieša pri teplote okolia, hneď potom sa premyje roztokom siričitanu sodného (2x, 75 ml) a nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (3x, 75 ml). Organický roztok sa potom vysuší (síran horečnatý) a odparí. Vzniknutý pevný produkt sa počas jednej hodiny mieša s éterom a potom prefiltruje za vzniku sulfónu vo forme bieleho pevného produktu. Výťažok 6,9 g, t.t. = 128 až 129,1°C, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 381$.

Stupeň F

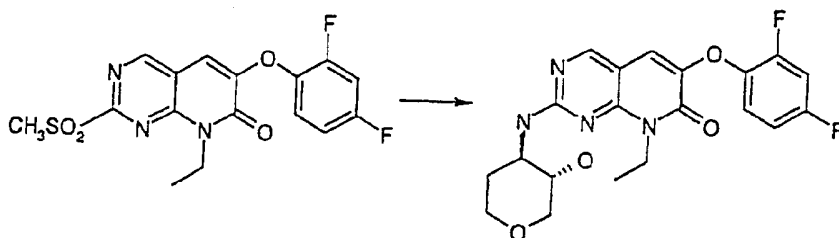
Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-etyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu (6,0 g, 15,7 mmol), 4-aminotetrahydropyránu (5,0 g, 49,5 mmol) a NMP (6,0 ml) sa počas 1 hodiny zahrieva na teplotu 80°C, hneď potom sa ochladí na teplotu okolia, pridá sa metanol (12 ml) a voda (24 ml) a zmes sa mieša počas 1 hodiny. Suspenzia sa prefiltruje, premyje vodou a vysuší. Pevný podiel sa suspenzuje v metanole (60 ml), pridá sa kyselina chlorovodíková (1,0 M/Et₂O, 1 ekv.), zmes sa mieša počas 1 hodiny a potom odparí. Pevný podiel sa počas 1 hodiny mieša so zmesou metanol/Et₂O, hneď potom sa prefiltruje, premyje éterom a vysuší. Výťažok 5,9 g, t.t. = 199,1 až 205,9°C, hmotn. spektr. (M+H)⁺ = 403.

Príklad 96

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-etyl-2-(3-hydroxytetrahydropyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



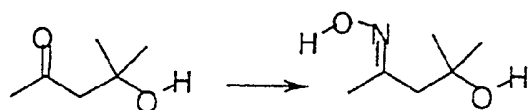
Zmes sulfónu (príprava pozri príklad 95) (0,50 g, 1,31 mmol) a trans-4-amino-3-hydroxytetrahydropyránu (0,23 g, 1,97 mmol) (príprava pozri (a) Marquis, Robert W. a kol., *J.Med. Chem.*, 2001, 44(5), str. 725-736; (b) Gribble Andrew D. a kol., *MPP PCT*, 1998, str. 74; (c) Mochalin, V.B. a kol., *Zh.Org.Khim.*, 1971, 7(4), str. 825 až 828) v 2 ml metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 100°C. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa etylacetát (15 ml) a organický roztok sa premyje vodou (3x, 15 ml), solankou a potom vysuší (síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku a po spracovaní stĺpcovou chromatografiou (elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 97/3) vzniká 120 mg požadovanej zlúčeniny (t.t. = 174,9 až 176,3°C, hmotn. spektr. (M+H) = 419).

Príklad 97

Príprava 6-(2,4-difluórfoxy)-2-(3-hydroxy-1,3-dimetylbutylamino)-8-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu

Stupeň A

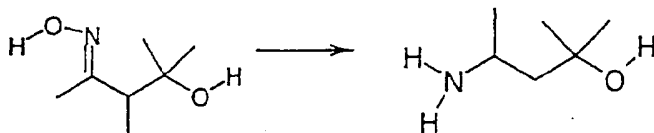
Príprava 4-hydroxy-4-metyl-2-pentanónu



Zmes 4-hydroxy-4-metyl-2-pentanónu (10,0 g, 85,7 mmol) a hydroxylamínhydrochloridu (22,17 g, 343 mmol) v 90 ml vody sa intenzívne mieša pri teplote okolia. Do tohto roztoku sa počas jednej hodiny pomaly pridáva pevný hydrogénuhličitan sodný (26,8 g, 343 mmol). Po troch hodinách sa reakčná zmes extrahuje etylacetátom (3x, 100 ml), vysuší (síran horečnatý) a odparí za zníženého tlaku za vzniku požadovanej zlúčeniny vo forme olejovitého produktu. Výťažok 11,2 g.

Stupeň B

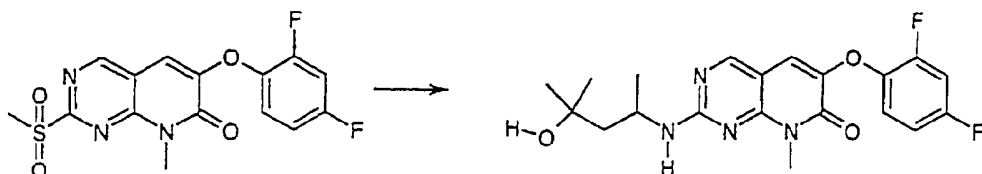
Príprava 4-amino-2-metylpentan-2-olu



Oxim (11,2 g, 85 mmol) sa rozpustí v 150 ml etanolu, do roztoku sa pridá suspenzia 20 ml 50% Raneyovho niklového katalyzátora vo vode a zmes sa prevedie do Parrovho prístroja. Po 6 hodinách sa reakčná zmes prefiltruje cez celitovú vložku a odparí za vzniku amínu vo forme olejovitého produktu. Výťažok 9,9 g.

Stupeň C

Príprava 6-(2,4-difluórphenoxy)-2-(3-hydroxy-1,3-dimetylbutylamino)-8-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu



Zmes sulfónu (1,0 g, 2,7 mmol), 4-amino-2-hydroxy-2-metylpentánu (1,0 g, 8,5 mmol) a 1,0 ml NMP sa počas 2 hodín zahrieva na teplotu 80°C. Reakčná zmes sa ochladí, prevedie do vody, extrahuje etylacetátom (3x, 75 ml), premyje vodou (6x, 75 ml), vysuší (síran horečnatý) a odparí. Pevný podiel sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmétan/metanol, 95/5) za vzniku čistého produktu. Pevný podiel sa suspenduje v metanole, okyslí kyselinou chlorovodíkovou (Et₂O/HCl, 1,0M, 1 ekv.), mieša počas 30 minút a potom odparí. Pevný podiel sa mieša počas 1

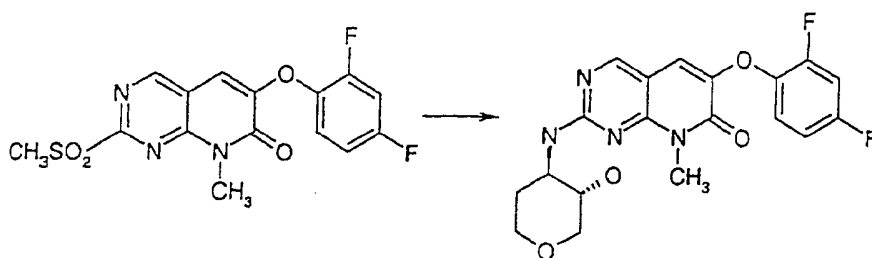
hodiny v zmesi metanol/éter, hneď potom sa prefiltruje a vysuší za vzniku požadovanej zlúčeniny vo forme bieleho pevného produktu. Výťažok 818 mg, t.t. 158,9 až 161°C, hmotn. spektr. $(M+H)^+ = 405$.

Vyššie uvedeným postupom a rozpustením aminoalkoholu v stupni B pred jeho použitím v stupni C môžu byť tiež pripravené nasledujúce zlúčeniny:

6-(2,4-difluórfenoxy)-2-(3-hydroxy-1(S),3-dimetylbutylamino)-8-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón a
6-(2,4-difluórfenoxy)-2-(3-hydroxy-1(R),3-dimetylbutylamino)-8-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón.

Príklad 98

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(3-hydroxytetrahydropyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

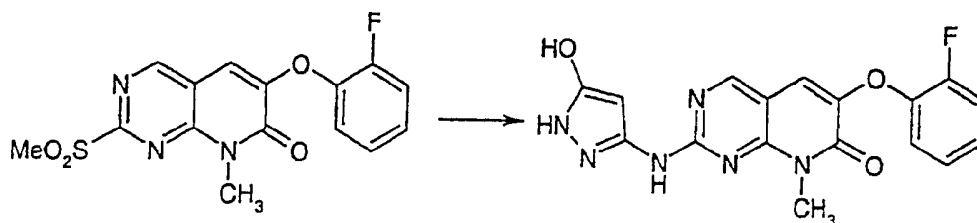


Zmes sulfónu 5 (0,70 g, 1,4 mmol) a trans-4-amino-3-hydroxytetrahydropyránu (0,33 g, 2,85 mmol) (príprava pozri (a) Marquis, Robert W. a kol., *J. Med. Chem.*, 2001, 44(5), str. 725-736; (b) Gribble Andrew D. a kol., *MPP PCT*, 1998, str. 74; (c) Mochalin, V.B. a kol., *Zh. Org. Khim.*, 1971, 7(4), str. 825-828) v 2 ml metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 12 hodín zahrieva na teplotu 100°C. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa etylacetát

(15 ml) a organický roztok sa premyje vodou (3x, 30 ml) a potom vysuší (síran horečnatý). Po odparení rozpúšťadla a po spracovaní chromatografiou na tenkej vrstve (elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 95/5) vzniká 0,25 g produktu. Po pridaní kyseliny chlorovodíkovej (1,0M/Et₂O, 1,2 ekv.) vzniká soľ, ktorá sa prefiltruje a vysuší za vzniku 185 mg požadovanej zlúčeniny. (t.t. = 226,4 až 227,7°C, hmotn. spektr. (M+H) = 405).

Príklad 99

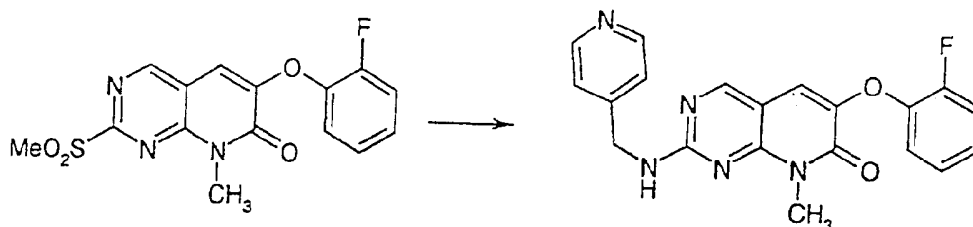
Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-2-[(5-hydroxypyrazol-3-yl)amino]-8-metylpyrido-[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,142 mmol) a 3-amino-5-hydroxypyrazolu (0,017 g, 0,0172 mmol) v 1,0 ml DMF sa počas 42 hodín zahrieva na teplotu 65°C, hneď potom sa ochladí. Po odparení rozpúšťadiel vzniká pevný podiel, ktorý sa chromatograficky prečistí (trubice Supelco Supelclean™ LC-Si SPE, 6 ml/1 g dichlórmetán až 4% MeOH/dichlórmetán) a MS/HPLC (0,0013 g, hmotn. spektr. M+1 = 369).

Príklad 100

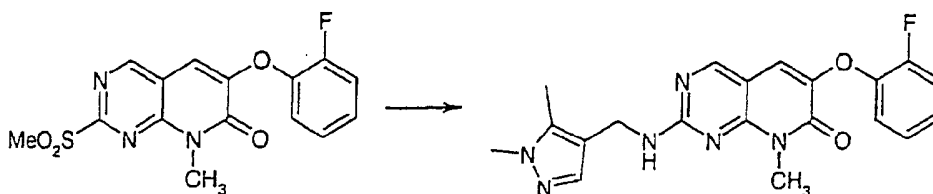
Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-2-[(pyrimidin-2-ylmetyl)amino]-8-metylpyrido-[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



Zmes sulfónu 2 (0,05 g, 0,142 mmol) a 4-(aminometyl)pyridínu (0,019 g, 0,0172 mmol) v 1,0 ml DMF sa počas 18 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Ochladená reakčná zmes sa zriedi 2 ml vody a 2 ml etylacetátu a rozdelí medzi 2 fázy. Etylacetátová fáza sa prefiltruje cez vložku 0,5 g síranu horečnatého, odparí a chromatograficky prečistí (trubice Supelco SupelcleanTM LC-Si SPE, 6 ml (1 g) dichlórmetán až 2% MeOH/dichlórmetán) a MS/HPLC (0,0068 g, hmotn.spektr. $M+1 = 378$).

Príklad 101

Príprava 2-[[1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]amino}-6-(2-fluórfenoxy)-8-metylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu

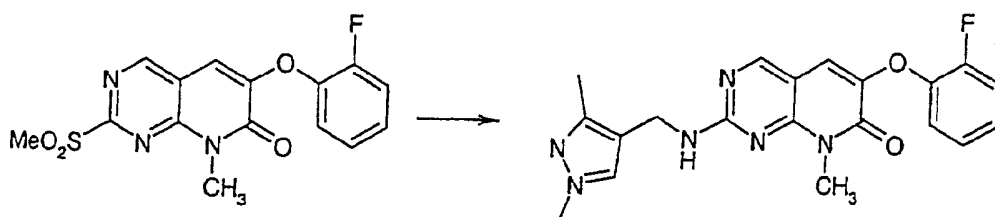


(1,5-Dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metylamin HCl · H₂O (0,031 g, 0,172 mmol) reaguje s 0,0172 ml 1M KOH/MeOH a zmes sa odparí. Amin sa zmieša so sulfónom 2 (0,05 g, 0,142 mmol) v 1,0 ml DMF a zmes sa počas 18 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Ochladená reakčná zmes sa zriedi 2 ml vody a 2 ml

etylacetátu a rozdelí medzi 2 fázy. Etylacetátová fáza sa prefiltruje cez vložku 0,5 g síranu horečnatého, odparí a chromatograficky prečistí (trubice Supelco Supelclean™ LC-Si SPE, 6 ml (1 g) dichlórmetán až 2% MeOH/dichlórmetán) (0,005 g, hmotn.spektr. M+1 = 395).

Príklad 102

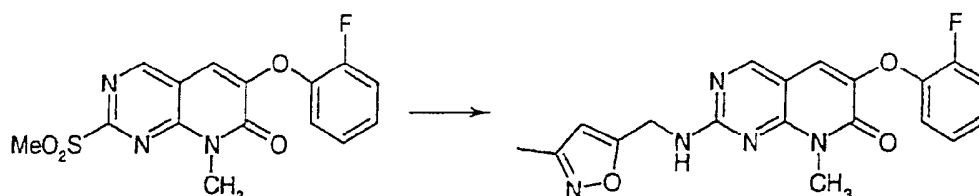
Príprava 2-[[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]amino}-6-(2-fluórphenoxy)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



(1,3-Dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metylamin 1,8 HCl · 1,5 H₂O (0,037 g, 0,172 mmol) reaguje s 0,0172 ml 1M KOH/MeOH a zmes sa odparí. Voľný amín sa zmieša so sulfónom 2 (0,05 g, 0,142 mmol) v 1,0 ml DMF a zmes sa počas 18 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Ochladená reakčná zmes sa zriedi 2 ml vody a 2 ml etylacetátu a rozdelí medzi 2 fázy. Etylacetátová fáza sa prefiltruje cez vložku 0,5 g síranu horečnatého, odparí a chromatograficky prečistí (trubice Supelco Supelclean™ LC-Si SPE, 6 ml (1 g) dichlórmetán až 2% MeOH/dichlórmetán) (0,0266 g, hmotn.spektr. M+1 = 395).

Príklad 103

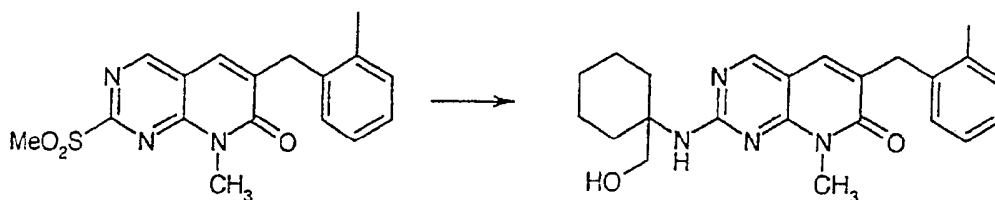
Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-2-[[(3-metylizoxazol-5-yl)metyl]amino]-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



(3-Metylizoxazol-5-yl)metylamin HCl (0,026 g, 0,172 mmol) reaguje s 0,0172 ml 1M KOH/MeOH a zmes sa odparí. Voľný amín sa zmieša so sulfónom 2 (0,05 g, 0,142 mmol) v 1,0 ml DMF a zmes sa počas 18 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Ochladená reakčná zmes sa zriedi 2 ml vody a 2 ml etylacetátu a rozdelí medzi 2 fázy. Etylacetátová fáza sa prefiltruje cez vložku 0,5 g síranu horečnatého, odparí a chromatograficky prečistí (trubice Supelco Supelclean™ LC-Si SPE, 6 ml (1 g) dichlórmetán až 2% MeOH/dichlórmetán) (0,0094 g, hmotn.spektr. $M+1 = 382$).

Príklad 104

Príprava 2-[[1-(hydroxymetyl)cyklohexyl]amino]-6-(2-metylbenzyl)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

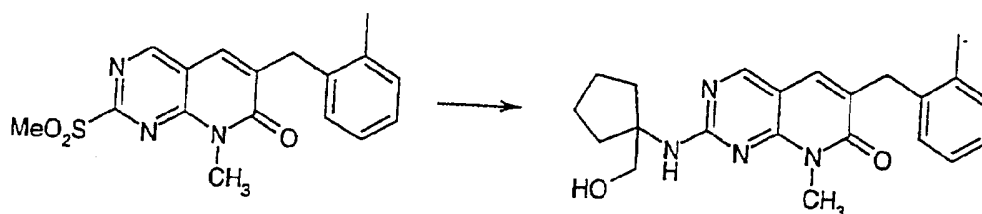


Zmes sulfónu (príprava podobná príprave sulfónu 8) (0,05 g, 0,146 mmol) a (1-aminocyklohexyl)metanolu (0,038 g, 0,291 mmol) v 2 ml trichlormetánu sa počas 18 hodín zahrieva

na teplotu 65°C. Ochladená reakčná zmes sa odparí a pridá sa 1 ml metanolu. Vzniknutá zrazenina sa zbiera a chromatograficky prečistí (trubice Supelco Supelclean™ LC-Si SPE, 6 ml (1 g) dichlórmetán až 4% MeOH/dichlórmetán) a MS/HPLC (0,0249 g, hmotn.spektr. M+1 = 393).

Príklad 105

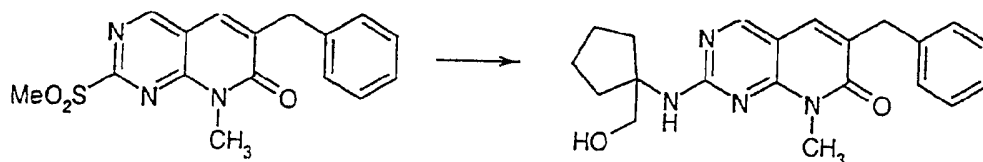
Príprava 2-{{1-(hydroxymetyl)cyklopentyl}amino}-6-(2-metylbenzyl)-8-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu (príprava podobná príprave sulfónu 8) (0,05 g, 0,146 mmol) a (1-aminocyklopentyl)metanolu (0,033 g, 0,291 mmol) v 2 ml trichlórmetánu sa počas 18 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Ochladená reakčná zmes sa odparí a pridá sa 1 ml metanolu. Vzniknutá zrazenina sa zbiera a chromatograficky prečistí (trubice Supelco Supelclean™ LC-Si SPE, 6 ml (1 g) dichlórmetán až 4% MeOH/dichlórmetán) a MS/HPLC (0,0155 g, hmotn.spektr. M+1 = 379).

Príklad 106

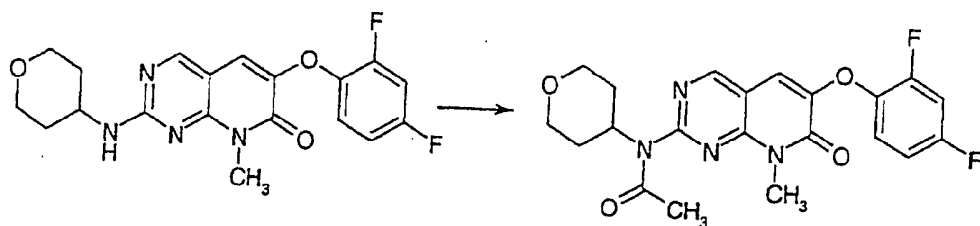
Príprava 6-benzyl-2-{{1-(hydroxymetyl)cyklopentyl}amino}-8-metylpyrido-[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes sulfónu (príprava podobná príprave sulfónu 8) (0,05 g, 0,152 mmol) a (1-aminocyklopentyl)metanolu (0,033 g, 0,291 mmol) v 1 ml trichlórmetánu sa počas 18 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Pridá sa 0,020 g (1-aminocyklopentyl)metanolu a zmes sa počas 18 hodín zahrieva na teplotu 65°C. Ochladená reakčná zmes sa odparí a pridá sa 1 ml metanolu. Vzniknutá zrazenina sa zbiera a chromatograficky prečistí (trubice Supelco Supelclean™ LC-Si SPE, 6 ml (1 g) dichlórmetán až 1% MeOH/dichlórmetán) a MS/HPLC (0,0345 g, hmotn.spektr. M+1 = 365).

Príklad 107

Príprava *N*-[6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-7-oxo-4a,7,8,8a-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)acetamidu



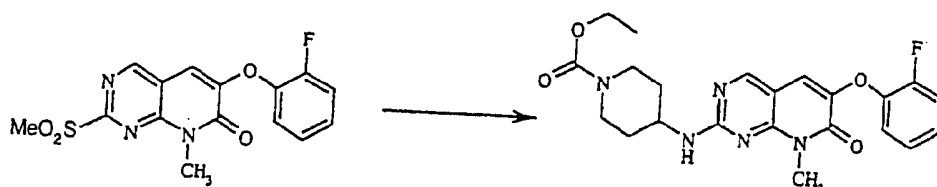
Zmes 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8H)-ónu (príklad 23) (1,0 g, 2,57 mmol) a *N,N*-diizopropyletylamínu (0,498 g, 0,67 ml, 3,86 mmol) v acetandrydridu (1,42 g, 1,02 ml, 13,9 mmol) sa počas 2 hodín zahrieva na teplotu 123 až 127°C. Prchavé zložky sa pri teplote 60°C odparia za vzniku hustého pevného podielu, ktorý sa pri teplote 67 až 70°C rozpustí v 4ml acetónu. Do vzniknutého roztoku sa pri udržiavaní teploty 53 až 55°C pridá 5 ml hexánu. Zmes sa ochladzuje na teplotu okolia počas 18 hodín. Vzniknutý pevný produkt sa prefiltruje a premyje 3x 3 ml zmesi acetón/hexán (1/2). Prepláchnutý pevný produkt sa suspenduje v 5 ml hexánu a počas 45 minút zahrieva

na teplotu varu pod spätným chladičom. Po ochladení na teplotu okolia sa suspenzia prefiltruje a pevný podiel premyje hexánom a vákuovo vysuší (0,903 g, hmotn.spektr. $M+1 = 431$, t.t. = 185,3 až 186,9°C).

Príklad 108

Príprava etyl-4-{{6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-7-oxo-7,8-hydropyrido-

[2,3-d]pyrimidin-2-yl]amino}piperidin-1-karboxylátu



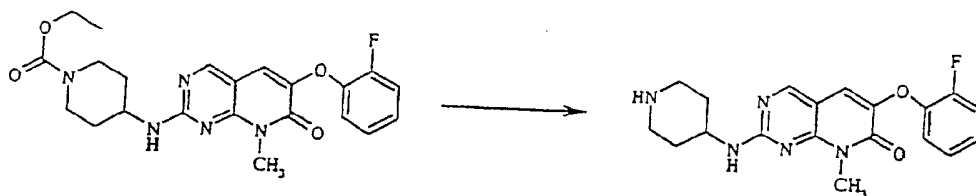
Zmes sulfónu 2 (1,0 g, 2,86 mmol) a etyl-4-amino-1-piperidinkarboxylátu (0,98 ml, 5,73 mmol) v 5 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa počas 2 hodín mieša pri teplote 120°C a potom sa prevedie do vody (200 ml) a mieša počas 1 hodiny pri teplote okolia. Po prefiltrovaní a vysušení vzniká voľný amín. Časť tohto produktu (0,050 g, 0,113 mmol) sa rozpustí v metanole (1 až 2 ml) a pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1 ekv.). Po izolácii pevného produktu filtráciou, prepláchnutí éterom a vysušení vzniká 0,038 g požadovanej zlúčeniny ako soli kyseliny chlorovodíkovej (t.t. = 171,2 až 183,5°C).

Príklad 109

Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-2-{{(1-benzylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

Stupeň A

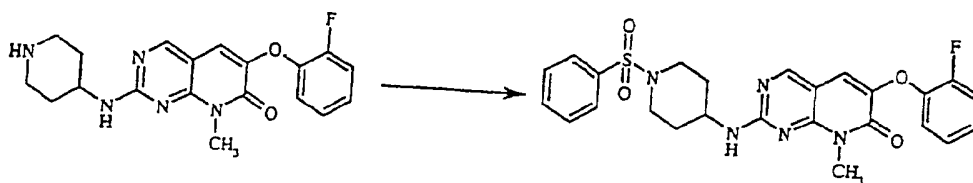
Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-2-(4-piperidylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes voľnej bázy etyl-4-{{6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-7-oxo-7,8-hydropyrido-[2,3-d]pyrimidin-2-yl}amino}piperidín-1-karboxylátu (0,500 g, 1,13 mmol) a jódtrimetylsilánu (0,32 ml, 2,27 mmol) v 5 ml dichlórmetánu sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Po 4 hodinách sa pridá ďalší jódtrimetylsilán (0,32 ml, 2,27 mmol) reakčná zmes sa počas 3 dní mieša pri teplote okolia. Reakčná zmes sa zriedi metanolom a odparí, pevný podiel sa absorbuje v metanолоvom roztoku metoxidu sodného (0,5M, 9,1 ml) a znovu odparí. Vzniknuté pevné produkty sa premyjú dichlórmetánom a vákuovo vysušia za vzniku 540 ml požadovaného voľného aminopiperidínu.

Stupeň B

Príprava 6-(2-fluórfenoxy)-8-metyl-2-{{(1-benzylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Zmes aminopiperidínu (0,125 g, 0,338 mmol), uhličitanu sodného (0,072 g, 0,677 mmol) a benzénsulonylchloridu (0,052 ml, 0,406 mmol) v 4 ml dichlórmetánu sa počas 4 dní

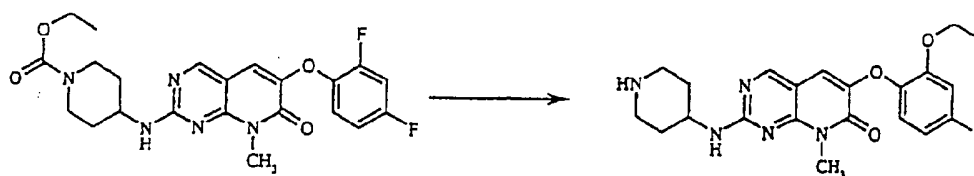
mieša pri teplote okolia. Reakčná zmes sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán/metanol/ NH_3OH , 95/4/1). Frakcie sa zlúčia a zahustia za zníženého tlaku za vzniku voľného amínu (0,040 g, 0,078 mmol), ktorý sa rozpustí v etylacetáte (1 až 2 ml) a pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1 ekv.). Po izolácii pevného produktu filtráciou, prepláchnutí éterom a vysušení vzniká 0,032 g požadovaného produktu ako soli kyseliny chlorovodíkovej (t.t. = 130,0 až 135,0°C).

Príklad 110

Príprava 6-(2-etoxy-4-fluórfenoxy)-8-metyl-2-[(1-benzylsulfonyl)-piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

Stupeň A

Príprava 6-(2-etoxy-4-fluórfenoxy)-8-metyl-2-(4-piperidylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

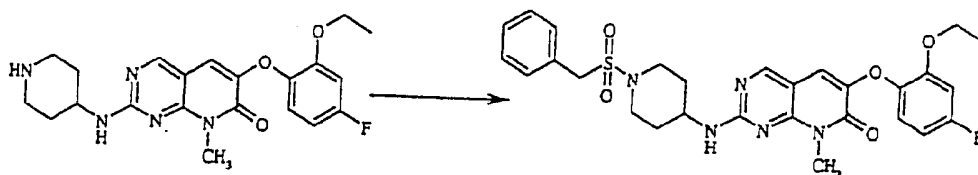


Zmes etyl-4-[[6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-7-oxo-7,8-hydropyrido-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]amino}piperidin-1-karboxylátu (príklad 70, 1,0 g, 2,16 mmol) a hydroxidu draselného (2,43 g, 43,2 mmol) v 20 ml etanolu sa počas 17 hodín zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Potom sa pridá 0,5 ml vody a zmes sa ďalej počas 20 hodín zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom, hneď potom sa odparí za zníženého tlaku. Pevný podiel sa absorbuje v 100 ml vody a ochladí na ľadovom kúpeli, hneď potom sa okyslí pridaním

koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (po kvapkách). Okyslený vodný roztok sa extrahuje dichlórmetánom (2x) a potom znovu alkalizuje hydroxydom sodným a znovu extrahuje dichlórmetánom (2x). Organické extrakty zo zásaditého vodného roztoku sa zlúčia, vysušia (síran horečnatý) a vákuovo vysušia za vzniku aminopiperidínu (hmotn.spektr. $M+1 = 414,1$).

Stupeň B

Príprava 6-(2-etoxy-4-fluórfenoxy)-8-metyl-2-[[[1-benzylsulfonyl)-piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



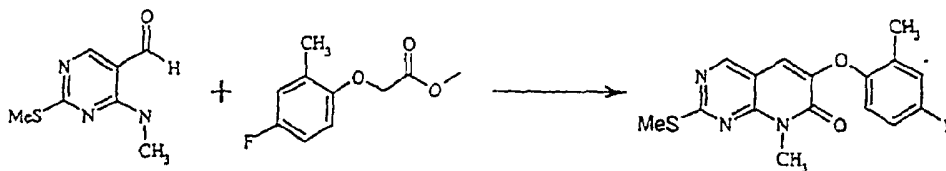
Časť vyššie uvedeného piperidínu (0,150 g, 0,387 mmol) sa absorbuje v 2ml dichlórmetánu s uhličitanom sodným (0,082 g, 0,774 mmol) a α -toluénsulfonylchloridom (0,085 ml, 0,465 mmol) a zmes sa počas 17 hodín mieša pri teplote okolia. Reakčná zmes sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 95/5). Frakcie sa zlúčia a zahustia za zníženého tlaku za vzniku voľného amínu (0,076 g, 0,140 mmol), ktorý sa rozpustí v metanole (1 až 2 ml) a pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, 1 ekv.). Zmes sa odparí za zníženého tlaku a po izolácii pevného produktu, prepláchnutí éterom, prefiltrovaní a vákuovom vysušení vzniká 0,031 g požadovanej zlúčeniny ako soli kyseliny chlorovodíkovej (t.t. = 134,6 až 187,3°C).

Příklad 111

Příprava 6-(2-metyl-4-fluórfenoxy)-8-metyl-2-[[1-benzylsulfonyl]-piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

Stupeň A

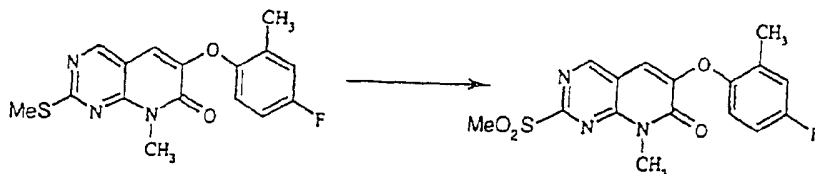
Příprava 6-(2-metyl-4-fluórfenoxy)-8-metyl-2-(metyltio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Do zmesi 4-metylamino-2-metyltiopirimidin-5-karboxaldehydu (příprava ako v príklade 1) (7,3 g, 39,6 mmol) a metyl-2-metyl-4-fluórfenoxyacetátu (příprava ako v príklade 4, 2-fluórfenol je ale nahradený 2-metyl-4-fluórfenolom) (11,8 g, 59,4 mmol) v 80 ml 1-metyl-2-pyrrolidinónu sa pridá uhličitan draselný (11,0 g, 79,3 mmol). Reakčná zmes sa počas 3 dní zahrieva na teplotu 120°C, hneď potom sa pridá ďalší fenoxycetát (15,0 g, 75,7 mmol). Po 18 hodinách miešania pri teplote 120°C sa reakčná zmes ochladí na teplotu okolia a pridá sa voda (1 L). Suspenzia sa počas 2 hodín mieša a potom sa extrahuje etylacetátom (2x). Zlúčené extrakty sa premyjú vodou (3x) a nasýtenou solankou, vysušia (síran horečnatý) a vákuovo odparia. Surový pevný produkt (10,1 g) sa premyje etyléterom a etylacetátom a vákuovo vysuší za vzniku 2,3 g čistého sulfidu (hmotn. spektr. $M+1 = 332$).

Stupeň B

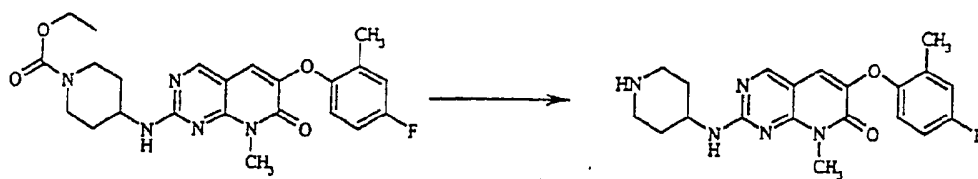
Príprava 6-(2-metyl-4-fluórfenoxy)-8-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Sulfid (2,3 g, 6,9 mmol) sa rozpustí v 100 ml metylénchloridu a pridá sa kyselina 3-chlórperbenzoová (77%, 3,6 g, 20,6 mmol). Zmes sa počas 2 hodín mieša pri teplote okolia, hneď potom sa prevedie do vodného roztoku siričitanu sodného (10%, 100 ml) a mieša počas 2 hodín pri teplote okolia. Zmes sa rozdelí, organická vrstva sa premyje napol nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (3x, 100 ml), vysuší (síran horečnatý) a odparí. Vzniknutý pevný produkt sa počas 1 hodiny mieša s éterom a prefiltruje za vzniku sulfónu.

Stupeň C

Príprava 6-(2-metyl-4-fluórfenoxy)-8-metyl-2-(4-piperidylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu

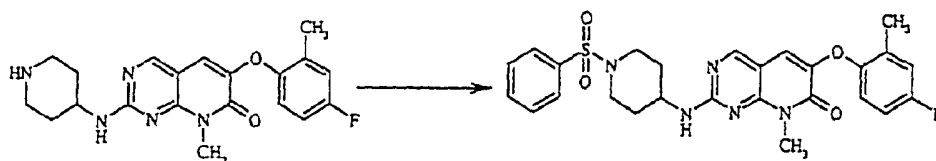


Piperidínetylkarboxylát (príprava zo sulfónu opísaného v stupni B a etyl-4-amino-1-piperidinkarboxylátu podobným postupom ako v príklade 70) sa izoluje ako soľ kyseliny chlorovodíkovej (t.t. 184,0 až 210,3°C). 1,03 g tohto etylkarbamátu (2,26 mmol) a hydroxyd draselný (4,81 g, 85,7 mmol) v 60 ml etanolu sa počas 3 dní zahrieva na teplotu

varu pod spätným chladičom, hneď potom sa vákuovo odparí. Pevný podiel sa rozpustí vo vodnom roztoku kyseliny chlorovodíkovej (2M), extrahuje dichlórmetánom (2x), ochladí na ľadovom kúpeli a realkalizuje pevným hydroxydom sodným. Vzniknutá olejovitá zrazenina sa dekantuje a premyje metanolom a dichlórmetánom, vysuší s uhličitanom sodným a odparí vo vákuu za vzniku 0,550 g požadovaného piperidínu.

Stupeň D

Príprava 6-(2-metyl-4-fluórfenoxy)-8-metyl-2-[[(1-benzylsulfonyl)-piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



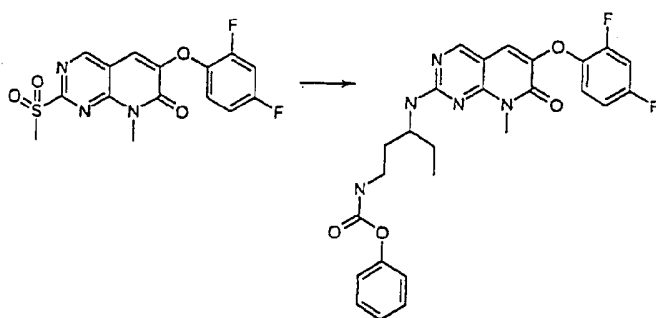
Zmes piperidínu (0,125 g, 0,326 mmol), uhličitanu sodného (0,069 g, 0,652 mmol) a benzénsulfonylchloridu (0,050 ml, 0,391 mmol) v 2 ml dichlórmetánu sa počas 5 dní mieša pri teplote okolia, hneď potom sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán/metanol, 95/5). Frakcie sa zlúčia a zahustia za zníženého tlaku za vzniku voľného amínu. Tento voľný amín (0,185 g, 0,353 mmol) sa rozpustí v etylacetáte (1 až 2 ml) a pridá sa kyselina chlorovodíková v éteri (1M, lekv.). Izoláciou pevného produktu filtráciou, prepláchnutím éterom a vákuovým vysušením vzniká 0,156 g soli kyseliny chlorovodíkovej (t.t. = 115,2 až 122,9°C).

Príklad 112

Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(*N*¹-(metylsulfonyl)-1,3-diamínopentán)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu

Stupeň A

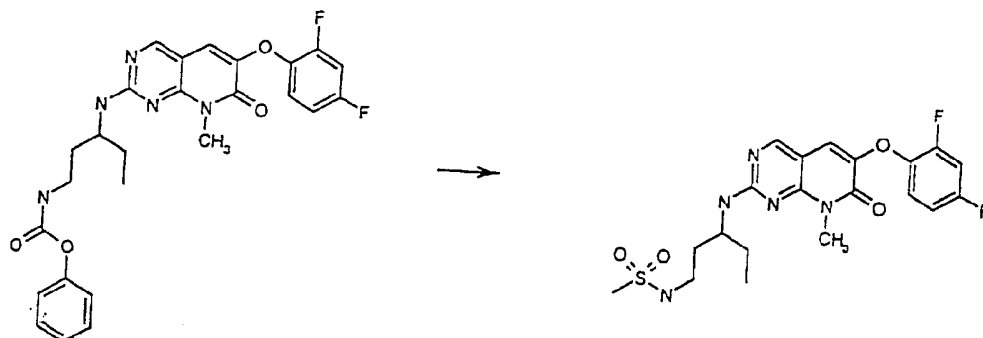
Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(*N*¹-(karbobenzyloxy)-1,3-diamínopentán)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu



Sulfón 5 (0,47 g, 6,4 mmol) sa rozpustí v bezvodnom tetrahydrofuráne, ku ktorému sa pridá *N*¹-(karbobenzyloxy)-1,3-diamínopentán (Org.Prep.and Proceed.Int., 30(3), str. 339 až 348, 1998) (1,52 g, 6,4 mmol) a zmes sa cez noc mieša pod atmosférou dusíka pri teplote 23°C. Po vákuovom zahustení vzniká surový olejovitý produkt, ktorý sa rozpustí v dichlórmetáne, premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, premyje solankou a vysuší (síran horečnatý). Po prefiltrovaní a zahustení vzniká surový olejovitý produkt, ktorý sa spracuje chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: 2% metanol v dichlórmetáne) za vzniku 0,657 g 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(*N*¹-(karbobenzyloxy)-1,3-diamínopentán)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ónu (hmotn. spektr. $M+1 = 524$).

Stupeň B

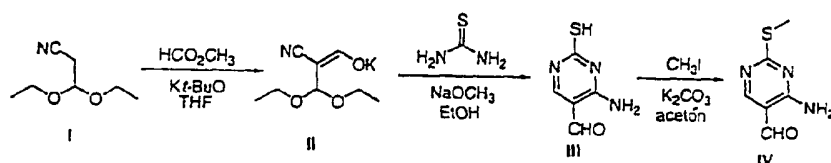
Príprava 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(N¹-(metylsulfonyl)-1,3-diamínopentán)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu



Do tetrahydrofuránového roztoku 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(N¹-(karbobenzyloxy)-1,3-diamínopentán)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu (0,65 g, 1,2 mmol) sa pridá 10% palládium na uhlí (0,13 g) a zmes sa mieša pod atmosférou vodíka počas 4 hodín pri teplote 23°C. Po prefiltrovaní a vákuovom zahustení sa pevný podiel rozpustí v 10 ml dichlórmetánu. Zmes sa ochladí na teplotu -10°C, pridá sa pyridín (5 ml, 62 mmol) a metánsulfonylchlorid (0,070 ml, 0,86 mmol). Zmes sa mieša, vákuovo zahustí a spracuje chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: 1% metanol v dichlórmetáne) za vzniku 0,121 g 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(N¹-metylsulfonyl)-1,3-diamínopentán)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ónu, ktorý sa rozpustí v bezvodnom éteri a prevedie na soľ kyseliny chlorovodíkovej (hmotn. spektr. M+1 = 468, t.t. = 178,6 až 181,2°C).

Příklad 113

Príprava 4-amíno-2-metyltiopyrimidín-5-karbaldehydu



Príprava draselej soli 3,3-dietoxy-2-formylpropionitrilu (II)

Do miešaného roztoku 3,3-dietoxypropán-nitrilu (I, 283,80 g, 1,98 mol) a metylformátu (148,80 g, 2,48 mol) v bezvodnom tetrahydrofuráne (1,1 L) sa pri teplote 10°C pridá 1,0 M terc.butoxid draselný v tetrahydrofuráne (2,2 L, 2,2 mol). Teplota sa v priebehu 45-minútového pridávania udržiava v rozmedzí od 10°C do 15°C. Vzniknutá suspenzia sa počas 2 hodín mieša pri teplote okolia, hneď potom sa pridá hexán (400 ml) a zmes sa ďalej mieša 20 minút. Suspenzia sa prefiltruje a filtračný koláč premyje zmesou hexány/THF (1/1) a cez noc vysuší pri teplote 60°C vo vákuovej sušiarňi. Vzniká svetlohnedý práškový produkt pri výťažku 302,5 g (73,0 %). ¹H-Nukleárne magnetickorezonančné spektrum (CD₃OD) zodpovedá požadovanej štruktúre II.

Príprava 4-amino-2-sulfanylpyrimidín-5-karbaldehydu (III)

Suspenzia tiomočoviny (92,8 g, 1,22 mol) v etanole (90 ml) sa za intenzívneho miešania zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Pri udržiavaní refluxných podmienok sa v 5 alikvótnych častiach počas 10 minút do tejto suspenzie pridáva suspenzia 3,3-dietoxy-2-formylpropionitrilu-draselnej soli II (222,20 g, 1,06 mol) v 25% zmesi metoxidu sodného v metanole (85,5 ml, 0,37 mol) a etanol (285 ml) (suspenzia môže byť prípadne zahriata na teplotu 50°C za vzniku homogénneho roztoku). Na zjednodušenie miešania sa znovu pridá etanol (150 ml). Hustá suspenzia sa po pridaní stáva svetložltou a počas 1 hodiny sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Zmes sa potom ochladí a potom odparí do sucha na rotačnom odparovači. Pevný podiel sa rozpustí vo vode

(940 ml). Surový produkt sa vyzráža z roztoku pridaním 30% kyseliny octovej (280 ml) a izoluje sa filtráciou za použitia skleneného filtračného lievika. Filtračný koláč sa premyje vodou (800 ml). Po prečisťovaní roztieraním v horúcej vode (1 L) (30 minút), po ochladení, prefiltrovaní a vysušení vo vákuovej sušičke (cez noc, 60 °C) vzniká 118,9 g (72,3 %) požadovanej zlúčeniny vo forme svetložltého pevného produktu (následné prípravy preukázali, že roztieranie nie je nevyhnutné). Vysokorýchlostná kvapalinová chromatografia zaistila čistotu 98,67 %. ¹H-Nukleárne magnetickorezonančné spektrum (DMSO-d₆) zodpovedá požadovanej štruktúre III.

Príprava 4-amíno-2-metyltioprimidín-5-karbaldehydu (IV)

Do roztoku 4-amíno-2-sulfanylpyrimidín-5-karbaldehydu III (100,00 g, 644,4 mmol) a uhličitanu draselného (178,10 g, 1,29 mol) v acetóne (1,5 L) sa po kvapkách za mierneho ochladzovania pridáva počas 20 minút jódmétán (128,10 g, 902,2 mmol). Zmes sa počas 3 dní mieša pri teplote okolia. Chromatografia na tenkej vrstve preukazuje prítomnosť zlúčeniny III, preto sa znovu pridá jódmétán (8 ml) a zmes sa cez noc mieša. Chromatografia na tenkej vrstve znovu preukazuje prítomnosť zlúčeniny III, preto sa znovu pridá jódmétán (8 ml) a zmes sa mieša počas 24 hodín. Vysokorýchlostná kvapalinová chromatografia preukazuje prítomnosť 95,9 % S-alkylovaného produktu a 3,7 % zlúčeniny III. Reakčná zmes sa odparí takmer do sucha na rotačnom odparovači. Do pevného podielu sa pridá voda (1 L), produkt sa filtračne zbiera a premyje vodou (200 ml). Produkt sa cez noc vysuší vo vákuovej sušiarni pri teplote 60°C a s výťažkom 103,37 g (94,8 %). Vysokorýchlostná kvapalinová chromatografia

preukazuje prítomnosť 95,8 % zlúčeniny IV a 4,2 % zlúčeniny III.

Príklad 114

V tomto príklade je opísaný *in vitro* test MAP kináz p38, ktorým sa testujú zlúčeniny podľa vynálezu.

Inhibičný účinok zlúčenín podľa vynálezu na MAP kinázy p38 sa zisťuje meraním prenosu γ -fosfátu z γ -³³P-ATP na myelínový bázičný proteín (MBP) p-38 kinázou, pričom sa použije mierne modifikovaná metóda opísaná v Ahn a kol., *J.Biol.Chem.*, 266, str. 4220 až 4227, 1991.

Fosforylovaná forma rekombinantnej p38 MAP kinázy sa prejavila spoločne s SEK-1 a MEKK u *E. Coli* (pozri Khokhlatchev a kol., *J.Biol. Chem.*, 272, str. 11057-11062, 1997) a potom bola prečistená afinitnou chromatografiou za použitia niklovej kolóny.

Fosforylovaná MAP p38 kináza bola zriedená v kinázovom pufri (20 mM kyselina 3-(N-morfolíno)propansulfónová; pH 7,2; 25 mM β -glycerolfosfát, 5 mM kyselina etylénglykol-bis(betaamínoetyléter-N,N,N',N'-tetraoctová, 1 mM ortovanadát sodný, 1 mM ditiotreitol, 40 mM chlorid horečnatý). Testovaná zlúčenina bola rozpustená v DMSO alebo bol pridaný len DMSO (kontrolná vzorka) a vzorky boli na dobu 10 minút inkubované pri teplote 30°C. Reakcia kinázy sa zahájila pridaním zmesi substrátov obsahujúcej MBP a γ -³³P-ATP. Po ďalšej inkubácii počas 20 minút pri teplote 30°C sa reakcia skončila pridaním 0,75% kyseliny fosforečnej. Fosforylovaný MBP bol potom oddelený od zostávajúceho γ -³³P-ATP, a to za použitia

fosfocelulózovej membrány (Millipore, Bedford, MA, USA) a potom vyhodnotený za použitia scintilačného počítača.

Príklad 115

V tomto príklade je opísaný *in vitro* test MAP kináz p38, ktorým sa stanovuje inhibícia produkcie LPS-indukovaného TNF- α v bunkách THP1.

Schopnosť zlúčenín podľa vynálezu inhibovať uvoľňovanie TNF- α sa stanovila za použitia mierne upraveného postupu opísaného v Blifeld a kol., *Transplantation*, 51: str. 498-503, 1991.

(a) Indukcia biosyntézy TNF

Bunky THP-1 boli suspendované v kultivačnom prostredí [RPMI (Gibco-BRL, Gaithersburg, MD, USA) obsahujúcom 15% fetálne hovädzie sérum, 0,02 mM 2-merkaptoetanol] pri koncentrácii $2,5 \times 10^6$ buniek/mL a potom prevedené na plát s 96 jamkami (0,2 mL v každej jamke). Testované zlúčeniny boli rozpustené v DMSO a potom zriedené kultivačným médiom tak, že konečná koncentrácia DMSO dosiahla hodnotu 5 %. Do každej jamky sa pridalo 25 μ L testovacieho roztoku alebo médium obsahujúce len DMSO (kontrolná vzorka). Bunky sa na dobu 30 minút inkubovali pri teplote 37°C. Do jamiek sa pridali LPS (Sigma, St.Louis, MO, USA) pri konečnej koncentrácii 0,5 μ L/mL a bunky inkubovali na ďalšie 2 hodiny. Na konci inkubácie sa odobrali kvapaliny nad usadeninou a množstvo prítomného TNF- α bolo stanovené nižšie uvedeným testom ELISA.

(b) Test ELISA

Množstvo prítomného ľudského TNF- α bolo stanovené špecifickým testom ELISA za použitia dvoch anti-TNF- α protilátok (2TNF-H12 a 2TNF-H34), opísaným v Reimund, J.M. a kol., *GUT*, sv.39(5), str. 684-689, 1996.

Do každej z 96 jamiek polystyrénového plátu sa previedlo 50 μ L protilátky 2TNF-H12 v PBS (10 μ L/ml) a pláty boli cez noc pri teplote 4°C inkubované vo zvlhčovacej komore. Pláty sa premyli PBS a potom počas 1 hodine pri teplote okolia fixovali 5% odtučneným mliekom v PBS, hneď potom sa premyli 0,1% BSA (albumín hovädzieho séra) v PBS.

Štandardy TNF boli pripravené zo zásobného roztoku ľudského rekombinantného TNF- α (R&D Systems, Minneapolis, MN). Koncentrácia štandardov sa začala na hodnote 10 ng/ml a potom boli štandardy šesťkrát postupne polovične riedené.

25 μ L vyššie uvedenej kvapaliny nad usadeninou, štandardov TNF alebo len média (kontrolnej vzorky) sa zmiešalo s 25 μ L biotinylovanej monoklonálnej protilátky 2TNF-H34 (2 μ L/ml v PBS obsahujúcej 0,1 % BSA) a potom pridanej do každej jamky. Vzorky sa za mierneho pretrepávania počas 2 hodín pri teplote okolia inkubovali a potom sa trikrát premyli 0,1% BSA v PBS. Do každej jamky sa pridalo 50 μ L roztoku peroxidáza-streptavidínu (Zymed, S. San Francisco, CA, USA) obsahujúceho 0,416 μ g/ml peroxidáza-streptavidínu a 0,1% BSA v PBA. Vzorky sa počas 1 hodiny inkubovali pri teplote okolia, hneď potom sa štyrikrát premyli 0,1% BSA v PBS. Do každej jamky sa pridalo 50 μ L O-fenylendiamínového roztoku (1 μ g/ml O-fenylendiamínu a 0,03% peroxid vodíka v 0,2M citrátovom

pufri; pH 4,5) a vzorky sa na dobu 30 minút inkubovali v temnom prostredí pri teplote okolia. Optická hustota vzorky a porovnávackej vzorky sa odčítala pri vlnovej dĺžke 450 nm, respektíve 650 nm. Hladiny TNF- α sa stanovili z grafu závislosti optickej hustoty pri 450 nm na danej koncentrácii.

Hodnota IC₅₀ bola definovaná ako koncentrácia testovanej zlúčeniny, pri ktorej došlo na 50% zníženie absorbancie pri vlnovej dĺžke 450 nm.

Príklad 116

V tomto príklade je opísaný *in vivo* test, ktorým sa stanovuje inhibícia produkcie LPS-indukovaného TNF- α u myši (alebo potkanoch).

Schopnosť zlúčenín podľa vynálezu inhibovať uvoľňovanie TNF- α *in vivo* sa stanovila za použitia mierne upraveného postupu opísaného v Zanetti a kol., *J. Immunol.*, 51: str. 1890, 1992 a Sekut a kol., *J. Lab. Clin. Med.*, 124: str.813, 1994.

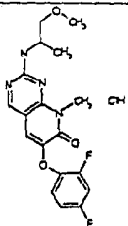
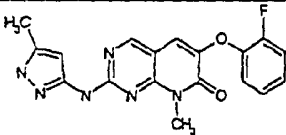
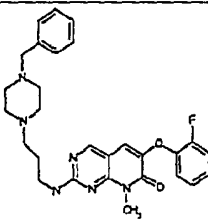
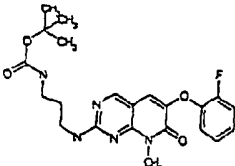
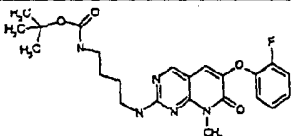
Samice myši BALB/c s hmotnosťou 18 až 21 gramov (Charles River, Hollister, CA, USA) sa jeden týždeň aklimatizovali. Každé skupine obsahujúcej 8 myši bola perorálne podaná dávka testovaných zlúčenín suspendovaných alebo rozpustených vo vodnom vehikule obsahujúcom 0,9% chlorid sodný, 0,5% karboxymetylcelulózu sodnú, 0,4% polysorbát 80, 0,9% benzylalkohol (CMC vehikulum) alebo len vehikulum (kontrolná skupina). Po 30 minútach bola myšiam aplikovaná intraperitoneálna injekcia 20 μ g LPS (Sigma, St. Louis, MO). Po 1,5 hodine boli myši usmrtené (CO₂) a krv sa odobrala

kardiocentézou (prepichnutím srdca). Krv sa centrifugačne prečistila (15.600 x g, 5 minut), séra previedli do čistých skúmaviek a pred analýzou TNF- α testom ELISA (Biosource International, Camarillo, CA, USA) zamrazili pri teplote -20°C.

V nižšie uvedených tabuľkách 1 a 2 sú uvedené príklady zlúčenín podľa vynálezu. Zlúčeniny uvedené v tabuľkách 1 a 2 majú hodnoty IC₅₀ (stredná inhibičná koncentrácia) účinnosti proti p38kináze v rozmedzí od asi 0,1 do 5000 nM, väčšinou od 1 do 1000 nM, pričom sú vo vzťahu k cyklín-dependentným kinázam a tyrosínkináze prekvapivo selektívne pre p38 kinázu. Hodnoty IC₅₀ (inhibičná koncentrácia) pre dané zlúčeniny sú udané v jednotkách, pričom (mikromolárna) jednotka „0,01“ zodpovedá v nižšie uvedených tabuľkách hodnote 10 nM.

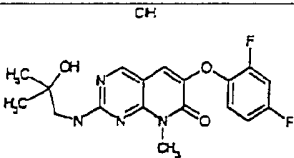
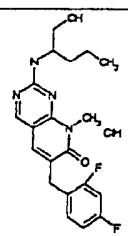
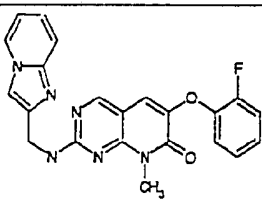
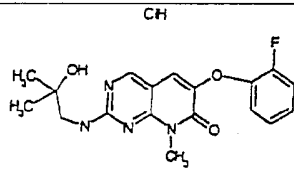
Tabuľka 1

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-1		182,1 až 183,8			0,014
I-2					> 10
I-3					0,163
I-4					0,175
I-5					0,053

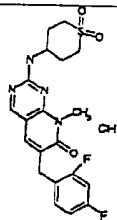
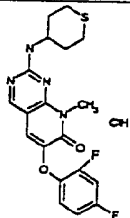
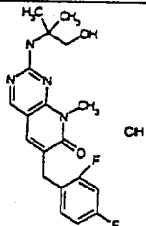
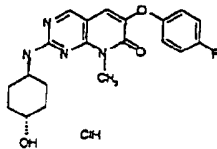
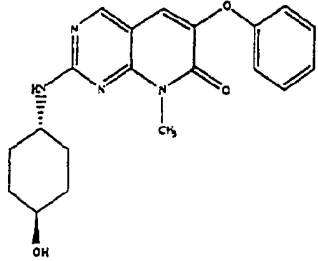
Tabulka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-6		200,9 až 201,6			0,074
I-7		197 až 197,4			
I-8					
I-9					0,321
I-10		210,4 až 231,5			0,149

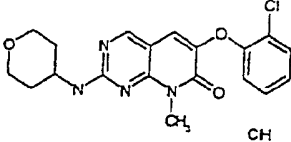
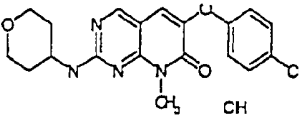
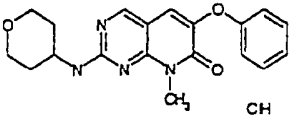
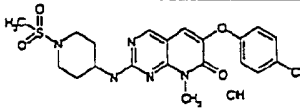
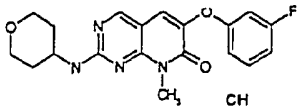
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-11		235 až 253			0,121
I-12		230,7 až 232,8		57	0,008
I-13		224,2 až 225			0,145
I-14		253,2 až 253,9	M+1 = 385	26	0,003
I-15		253,8 až 254,7			0,393

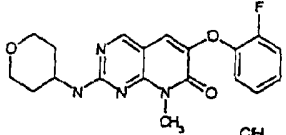
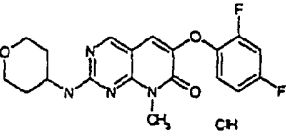
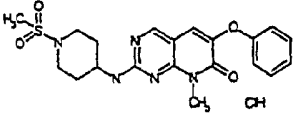
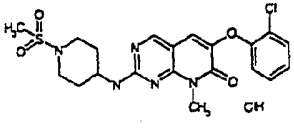
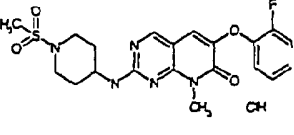
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-16			M+1 = 387		
I-17			M+1 = 387		
I-18			M+1 = 353	21	0,232
I-19			M+1 = 465	33	0,224
I-20			M+1 = 371	22	

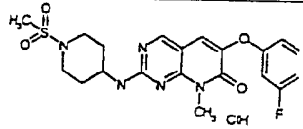
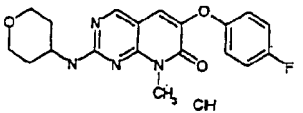
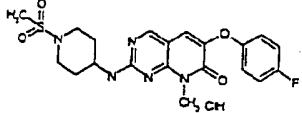
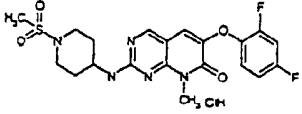
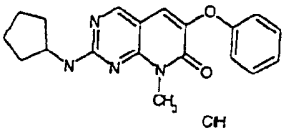
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-21		183 až 191	M+1 = 370		0,024
I-22		208 až 211	M+1 = 389	23	0,010
I-23			M+1 = 410		0,011
I-24			M+1 = 465	32	0,006
I-25			M+1 = 448	29	0,001

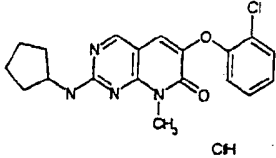
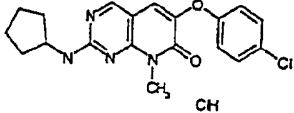
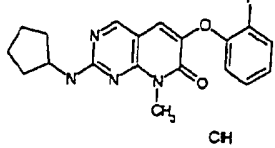
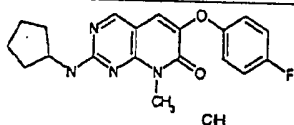
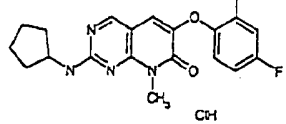
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-26			M+1 = 448		0,028
I-27			M+1 = 371		0,003
I-28			M+1 = 448		0,01
I-29			M+1 = 466		0,001
I-30			M+1 = 337		0,039

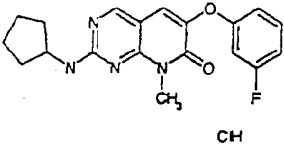
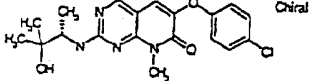
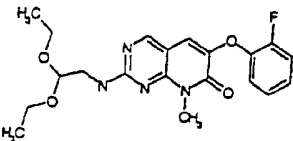
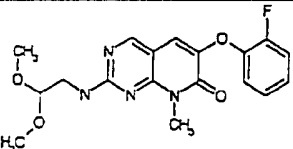
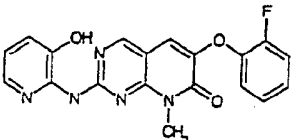
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Prikl. č.	IC50
I-31			M+1 = 371		0,129
I-32			M+1 = 371		0,019
I-33			M+1 = 355		0,018
I-34			M+1 = 355	35	0,080
I-35			M+1 = 373		0,002

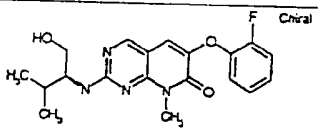
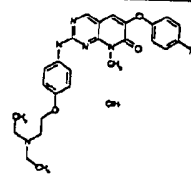
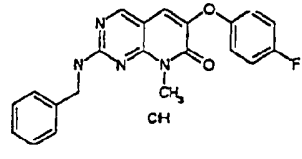
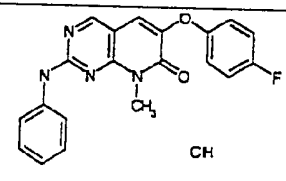
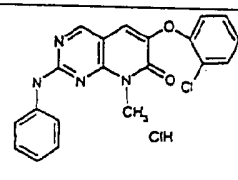
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-36	 CH		M+1 = 355	36	0,958
I-37	 Chiral		M+1 = 389	52	3,93
I-38			M+1 = 403		0,621
I-39			M+1 = 375		1,07
I-40			M+1 = 380	80	10,77

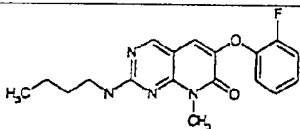
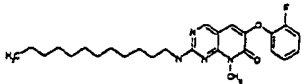
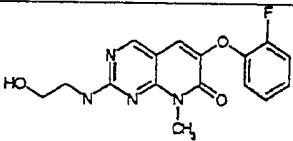
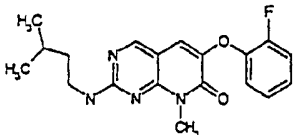
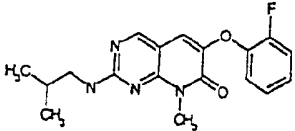
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-41			M+1 = 373	40	0,220
I-42		245,2 až 246,1	M+1 = 478	79	0,254
I-43		203,2 až 204	M+1 = 377	63	0,356
I-44		245,2 až 246,1			
I-45		214,7 až 226,8			0,273

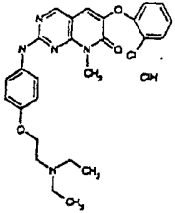
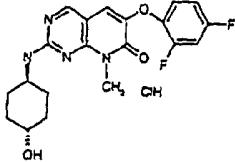
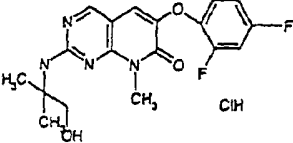
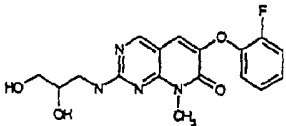
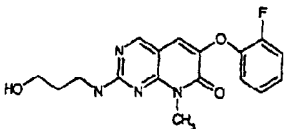
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-46			M+1 = 343	37	0,066
I-47			M+1 = 456		0,648
I-48			M+1 = 331	38	0,372
I-49			M+1 = 356		0,066
I-50			M+1 = 343	39	0,028

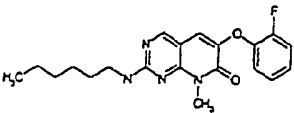
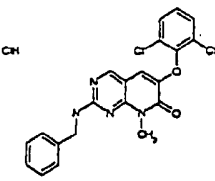
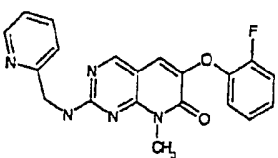
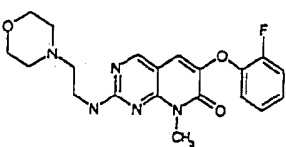
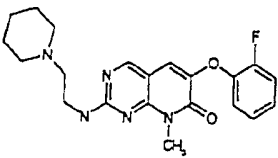
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-51		255,5 až 261,4	M+1 = 494	78	0,246
I-52		249,4 až 251,2			0,011
I-53		215,2 až 218,1			0,073
I-54			M+1 = 361	41	1,09
I-55			M+1 = 345		0,263

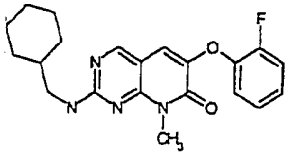
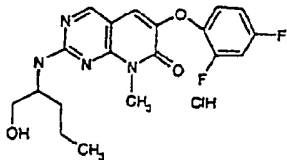
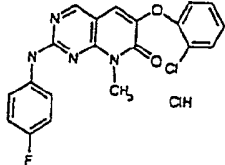
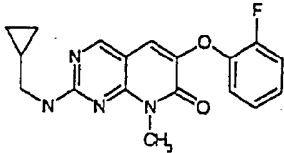
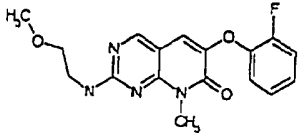
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-56			M+1 = 371		0,038
I-57		122,1 až 161,2			0,181
I-58			M+1 = 378	66	0,309
I-59			M+1 = 400		2,42
I-60			M+1 = 398	42	5,45

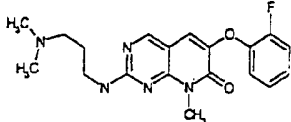
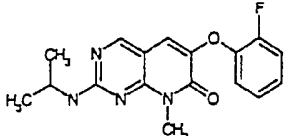
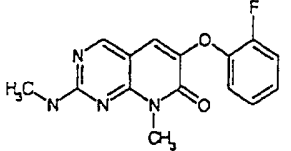
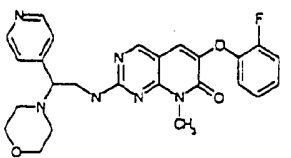
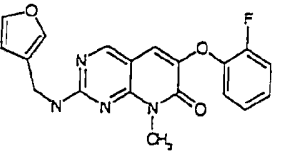
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnosť. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-61			M+1 = 383	43	0,171
I-62		210,4 až 211,2			0,017
I-63		207,2 až 207,5			0,203
I-64			M+1 = 341	44	0,113
I-65			M+1 = 345	45	0,457

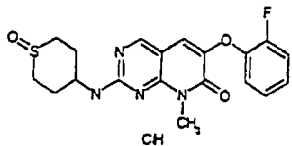
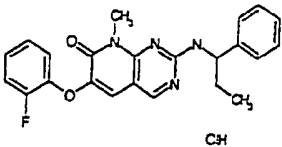
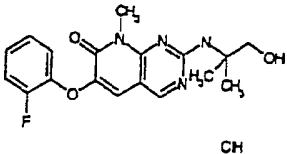
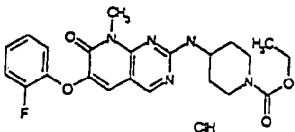
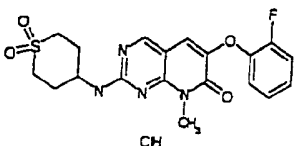
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-66			M+1 = 372	46	1,14
I-67			M+1 = 329		0,018
I-68			M+1 = 301		1,13
I-69			M+1 = 477		0,410
I-70			M+1 = 367	67	0,095

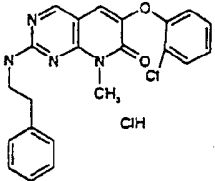
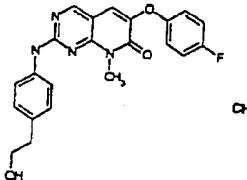
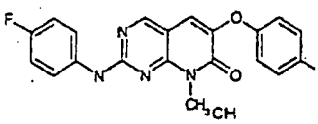
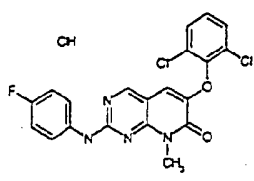
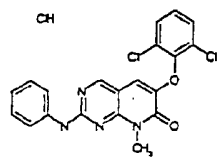
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-71		188,8 až 189,7	M+1 = 403	55	0,130
I-72		109,4 až 111,3	M+1 = 405	65	0,014
I-73		180,2 až 183,9	M+1 = 359		0,060
I-74			M+1 = 442		0,002
I-75			M+1 = 419	56	0,095

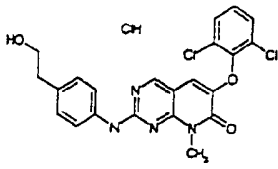
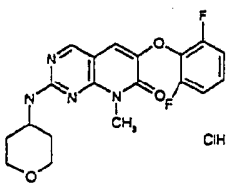
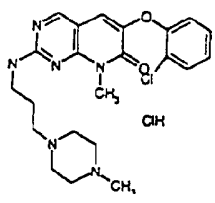
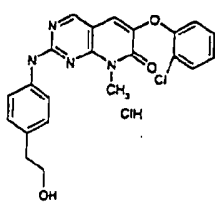
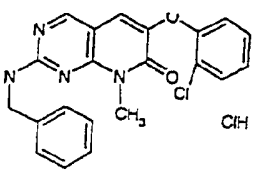
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-76		210 až 211	M+1 = 407	69	0,410
I-77		222,7 až 224,8	M+1 = 407		0,019
I-78		242,3 až 242,6	M+1 = 381	74	0,017
I-79		248,2 až 249,1	M+1 = 430	75	0,029
I-80		239,3 až 240,5			0,135

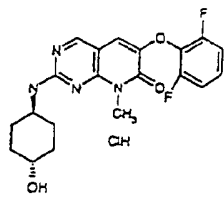
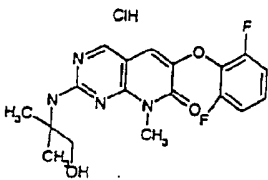
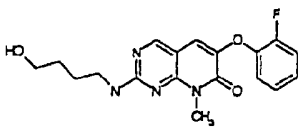
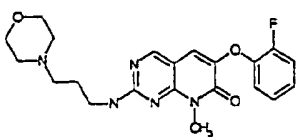
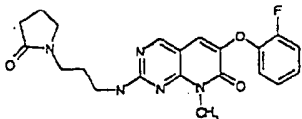
Tabulka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-81		266 až 268	M+1 = 457		0,724
I-82		234,9 až 236,1			0,029
I-83		233,9 až 235,5	M+1 = 443	72	0,341
I-84		239,7 až 240,4			0,054
I-85		188 až 196			0,085

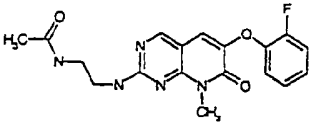
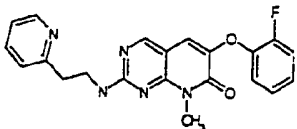
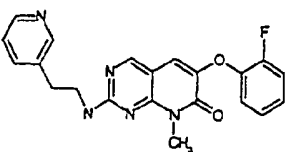
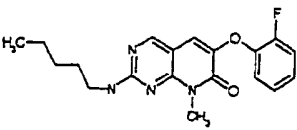
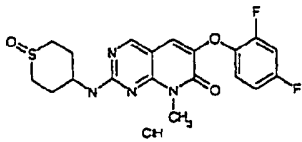
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-86		243,6 až 244,7			0,051
I-87		212,8 až 213,5	M+1 = 377	60	0,162
I-88			M+1 = 359		0,113
I-89			M+1 = 414		1,81
I-90			M+1 = 412	47	0,045

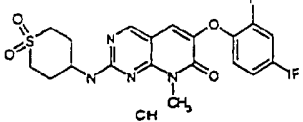
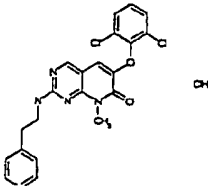
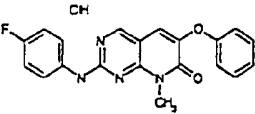
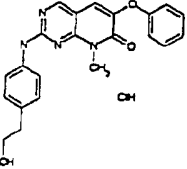
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnosť. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-91			M+1 = 373	48	0,613
I-92			M+1 = 392		0,003
I-93			M+1 = 392	49	0,006
I-94			M+1 = 357		0,006
I-95		201,8 až 202,5	M+1 = 421	57	0,027

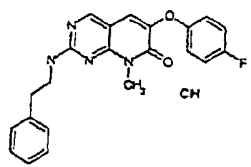
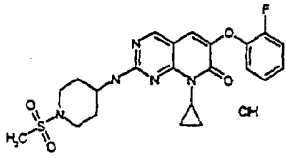
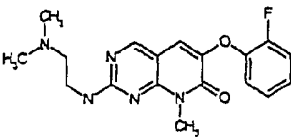
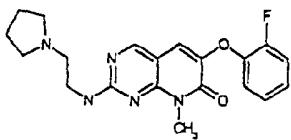
Tabulka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-96		251,7 až 254,9	M+1 = 437	58	0,031
I-97		216,3 až 218,1	M+1 = 441		0,056
I-98		253,4 až 257,8	M+1 = 363		0,113
I-99					
I-100		227,9 až 228,8	M+1 = 389	77	0,030

Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-101					
I-102		210,8 až 211,8	M+1 = 391		0,025
I-103			M+1 = 474	31	0,001
I-104			M+1 = 358		> 10
I-105			M+1 = 384		> 10

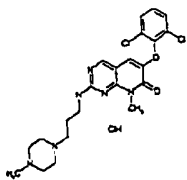
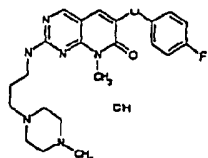
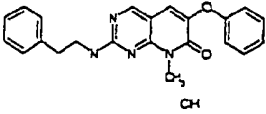
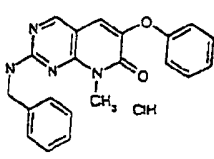
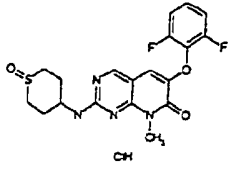
Tabulka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-106			M+1 = 398		0,345
I-107			M+1 = 315		0,074
I-108			M+1 = 378	81	1,07
I-109		180,2- 182,2	M+1 = 409	71	0,368
I-110		176,7- 177,7	M+1 = 391	59	0,121

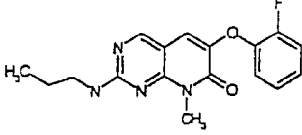
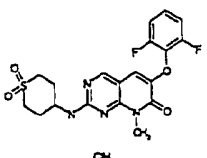
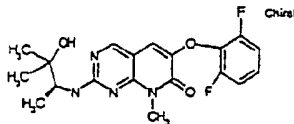
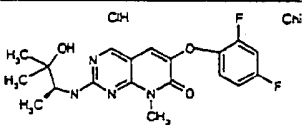
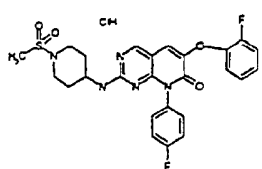
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-111		208,7 až 212,4			4,88
I-112		242,7 až 243,1			0,993
I-113		211,8 až 213,0	M+1 = 373	68	0,020
I-114		193,7 až 194,3			0,147
I-115		207,3 až 207,6	M+1 = 421		0,699

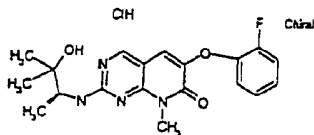
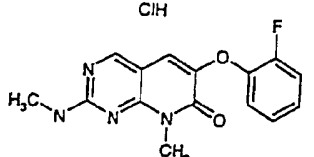
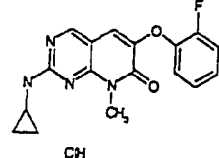
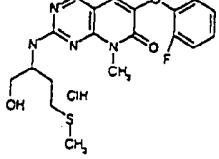
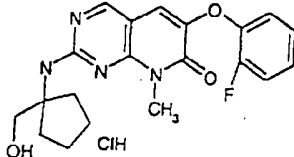
Tabulka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-116			M+1 = 329		0,145
I-117		222,1 až 222,8	M+1 = 437		0,823
I-118		174,6 až 175,2	M+1 = 391		0,643
I-119		104,3 až 107,5	M+1 = 391	53	0,045
I-120		223,4 až 225,0	M+1 = 528	30	0,001

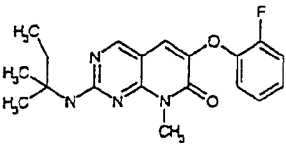
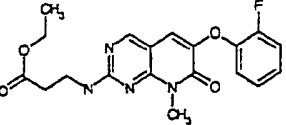
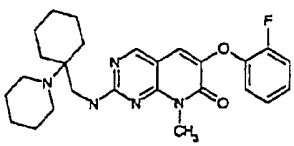
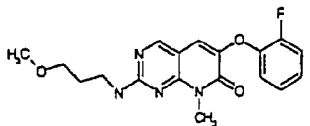
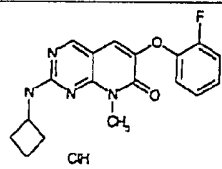
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-121		107,2 až 111,4	M+1 = 3,73		0,107
I-122		250,5 až 253,7			1,13
I-123		178,2 až 179,6	M+1 = 327	34	0,092
I-124		130,6 až 132,2	M+1 = 405	62	0,031
I-125		198,6 až 200,3	M+1 = 385	61	0,110

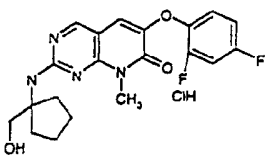
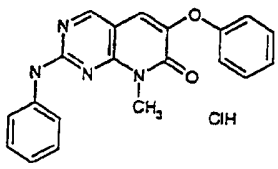
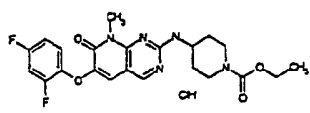
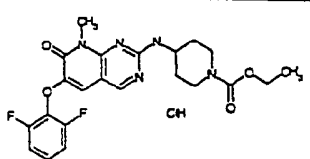
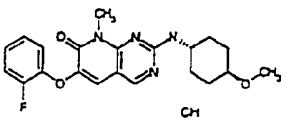
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-126			M+1 = 357		0,008
I-127			M+1 = 387	50	0,080
I-128			M+1 = 466		2,54
I-129			M+1 = 359	51	0,046
I-130		203,6 až 207,5			0,035

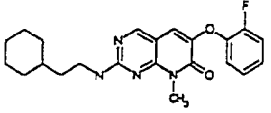
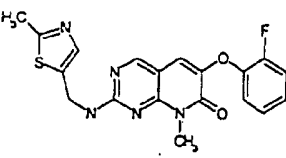
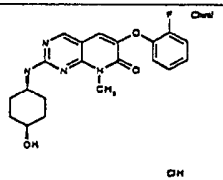
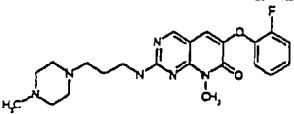
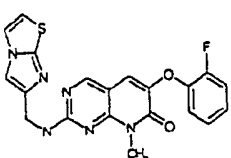
Tabulka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-131		224 až 224,9			0,073
I-132		232,4 až 233,7			0,260
I-133		197 až 204	M+1 = 462	70	0,002
I-134		197,0 až 204,0			0,034
I-135		135 až 145	M+1 = 399	28	2,0

Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-136			M+1 = 397		0,101
I-137			M+1 = 398		0,567
I-138	 OH	205,0 až 207,0			0,099
I-139			M+1 = 427		0,200
I-140			M+1 = 423		1,41

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnosť. spektrum.	Príkl. č.	IC50
I-141		149 až 180	M+1 = 453		0,73
I-142		240,8 až 242,6	M+1 = 287	20	.1,83
I-143					> 10
I-144					0,066
I-145					0,026

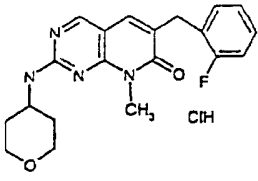
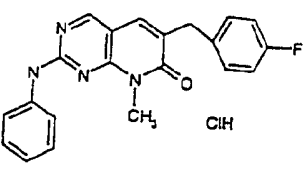
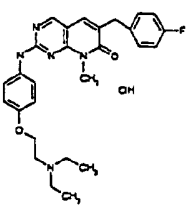
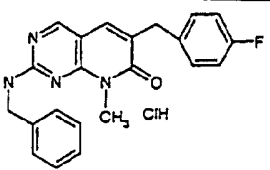
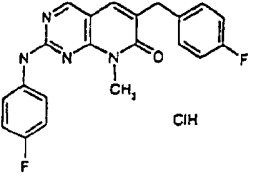
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-146					0,266
I-147		60,3 až 61,4	(M+H) +=387	55	0,008
I-148		246 až 247,5	M+1 = 401	25	0,489
I-149		233 až 235,7			1,22
I-150		209 až 211,2			0,219

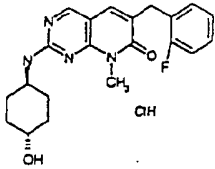
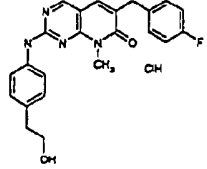
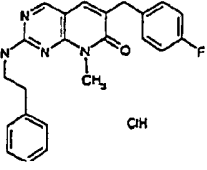
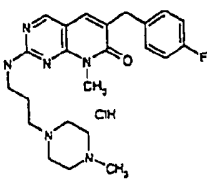
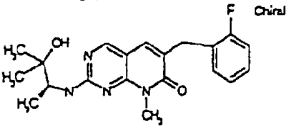
Tabulka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-151		198,4 až 201,6	M+1 = 369	24	0,057
I-152		243,1 až 246,3	M+1 = 361	73	0,189
I-153		254,5 až 256,1			0,958
I-154		154 až 175	M+1 = 375	64	0,621
I-155		246 až 250	M+1 = 379	76	0,410

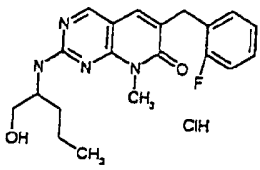
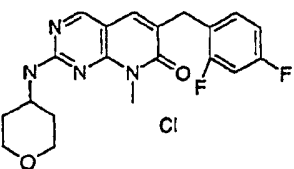
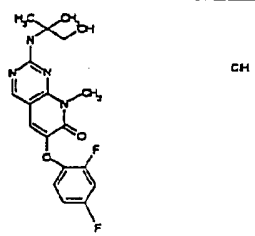
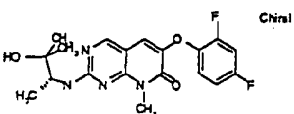
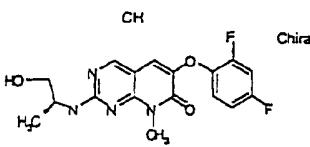
Tabuľka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-156		229,5 až 230,2	M+1 = 383	27	0,054
I-157		243,2 až 243,8			0,163
I-158		179,6 až 182,7			0,060
I-159		254,4 až 255,7			0,364
I-160		162,9 až 170,5	M+1 = 371	54	0,448

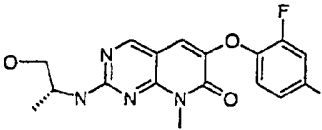
Tabulka 1 - pokr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

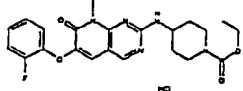
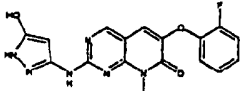
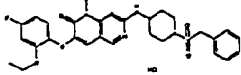
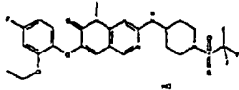
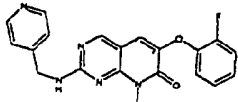
	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-161	 ClH	178,3 až 179,3			0,118
I-162	 Cl	233,8 až 234,6			0,054
I-163	 CH	215,2 až 218,1			0,073
I-164	 Chiral	85,0 až 89,0			0,009
I-165	 CH Chiral	201,5 až 203,0			0,055

Tabuľka 1 - pokr.

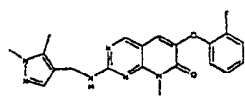
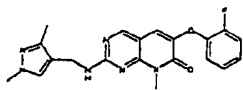
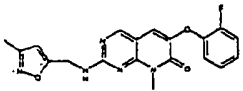
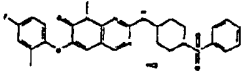
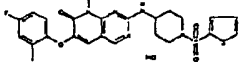
Zlúčeniny všeobecného vzorca I

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
I-166			363		0,011

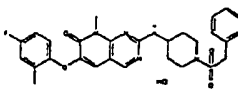
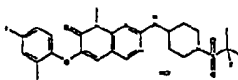
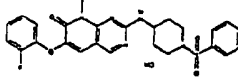
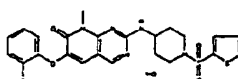
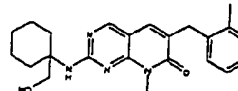
Tabuľka 2 - Ďalšie vybrané zlúčeniny všeobecného vzorca I a vybrané zlúčeniny všeobecného vzorca II

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
2-1		171,2 až 183,5		108	0,016
2-2			M+1 = 369	99	> 10
2-3		134,6 až 187,3		110	0,081
2-4		155,0 až 185,8			1,15
2-5			M+1 = 378	100	0,246

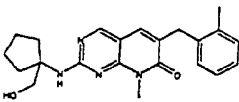
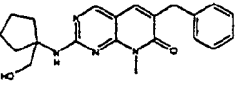
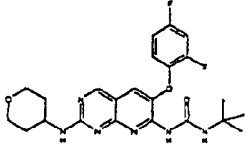
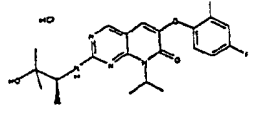
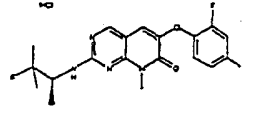
Tabuľka 2 - pokr.

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
2-6			M+1 = 395	101	0,719
2-7			M+1 = 395	102	0,213
2-8			M+1 = 382	103	0,517
2-9		115,2 až 122,9		111	0,008
2-10		136,0 až 140,0			0,004

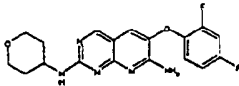
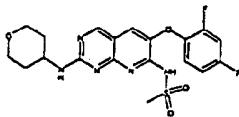
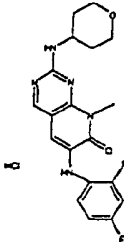
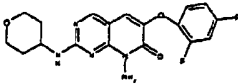
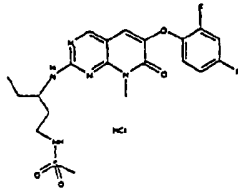
Tabuľka 2 - pokr.

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
2-11		194,0 až 197,0			0,01
2-12		150,5 až 153,0			0,034
2-13		130,0 až 135,0		109	>0,001
2-14		130,0 až 135,0			>0,001
2-15			M+1 = 393	104	3,74

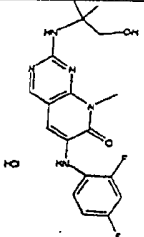
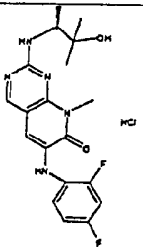
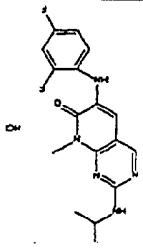
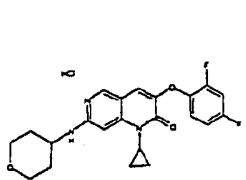
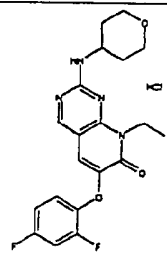
Tabulka 2 - pokr.

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
2-16			M+1 = 379	105	> 10
2-17			M+1 = 365	106	7,19
2-18		195 až 201	(M+H) +416	84	0,005
2-19		200 až 202	419,1 MH+	87	
2-20		196 až 197,2	393 MH+	86	0,005

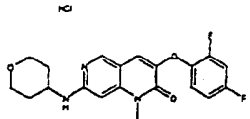
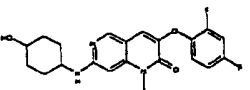
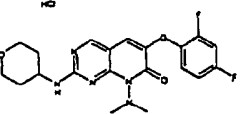
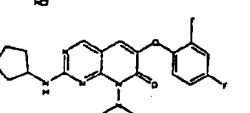
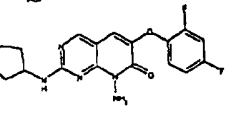
Tabuľka 2 - pokr.

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
2-21			(M+H) + 374		0,073
2-22		199 až 204	(M+H) + 452		0,037
2-23		257,1 až 257,8	(M+H) + 388		0,002
2-24			(M+H) + 390	89	0,116
2-25		178,6 až 181,2	467	112	0,002

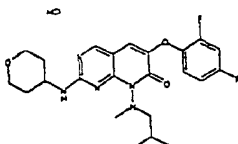
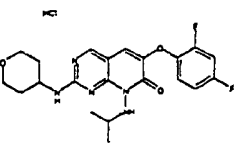
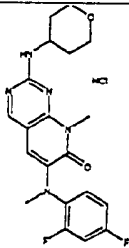
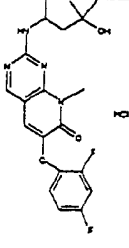
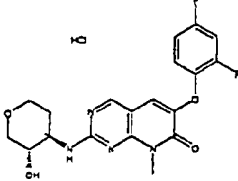
Tabuľka 2 - pokr.

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
2-26		216 až 217,9	(M+H) + 376	93	0,051
2-27		200,9 až 206,7	(M+H) + 389		0,092
2-28		222 až 230,6	(M+H) + 346		0,003
2-29		239 až 244	414,43 MH		0,004
2-30		199,1 až 205,9	(M+H) + 403	95	0,001

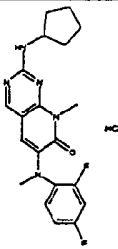
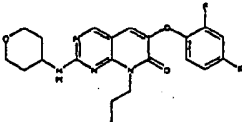
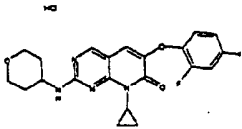
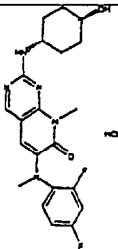
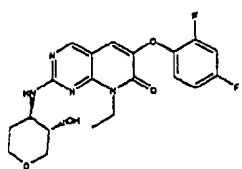
Tabuľka 2 - pokr.

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
2-31		237,5 až 239	388 MH	88	0,006
2-32		151 až 164,8	402 MH		0,043
2-33		136,4 až 131,0	(M+H) = 418	92	0,004
2-34		198,1 až 199,7	(M+H) = 402		0,002
2-35		212,2 až 214,0	(M+H) = 374		0,507

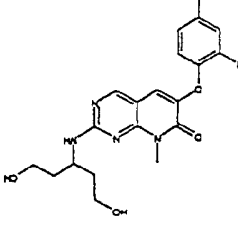
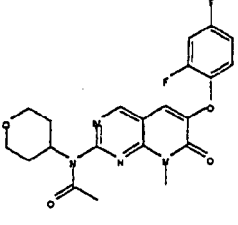
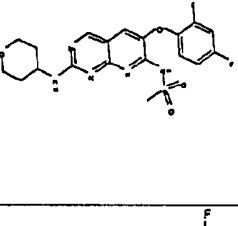
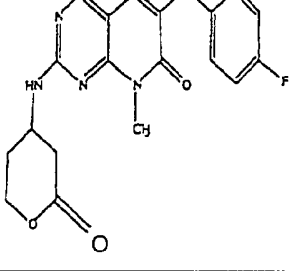
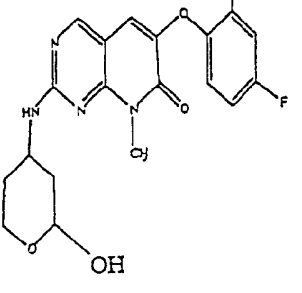
Tabuľka 2 - pokr.

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
2-36			(M+H) = 460	91	0,008
2-37			(M+H) = 432	90	0,003
2-38		197 až 198,5	(M+H) + 402	94	0,125
2-39		154,5 až 156,0	(M+H) + 405	97	0,003
2-40		226,4 až 227,7	(M+H) = 405	98	0,014

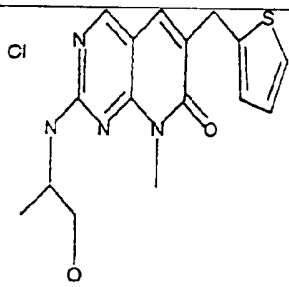
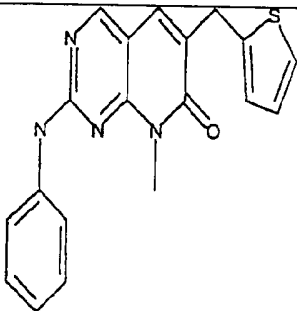
Tabuľka 2 - pokr.

	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
2-41		210,3 až 219,8	(M+H) + 386		0,227
2-42		175,3 až 176,9	M+1 = 417		<0,001
2-43					0,001
2-44		239,5 až 249,7			0,052
2-45		174,9 až 176,3	(M+H) = 419	96	0,010

Tabuľka 2 - pokr.

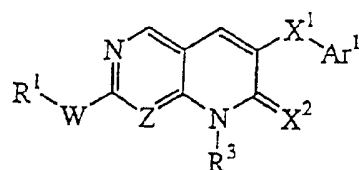
	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
2-46		148 až 152			0,006
2-47		185,3 až 186,9		107	0,001
2-48		199 až 204	(M+H) = 459	85	0,037
2-49					
2-50					

Tabuľka 2 - pokr.

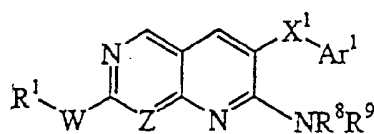
	Molekulová štruktúra	Teplota tavenia	Hmotnost. spektrom.	Príkl. č.	IC50
2-51					6,93
2-52					1,29

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I alebo všeobecného vzorca II



všeobecný vzorec I



všeobecný vzorec II

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ,
pričom

- Z je atóm dusíka alebo skupina CH;
W je skupina NR²;
X¹ je atóm kyslíka, skupina NR⁴ (kde R⁴ je atóm vodíka alebo alkylová skupina), atóm síry, skupina CR⁵R⁶ (kde R⁵ a R⁶ sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina) alebo skupina C=O;
X² je atóm kyslíka alebo skupina NR⁷;
Ar¹ je arylová alebo heteroarylová skupina;

R² je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroaralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina,

heteroalkylsubstituovaná cykloalkylová skupina,
heterosubstituovaná cykloalkylová skupina,
heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina,
heterocyklylová skupina, heterocyklylalkylová
skupina, R^{12} -SO₂-heterocykloamínoskupina (kde R^{12} je
halogénalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová
skupina, heteroarylová skupina alebo
heteroaralkylová skupina), skupina $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$
(kde Y^1 a Y^2 sú nezávisle neprítomné alebo alkylénová
skupina a R^{11} je atóm vodíka, alkylová skupina,
halogénalkylová skupina, hydroxyskupina,
alkoxyskupina, amínoskupina, monoalkylamínoskupina
alebo dialkylamínoskupina),
(heterocyklyl)(cykloalkyl)alkylová skupina alebo
(heterocyklyl)(heteroaryl)alkylová skupina;

R^3 je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová
skupina, cykloalkylalkylová skupina, arylová
skupina, aralkylová skupina, halogénalkylová
skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová
skupina, skupina alkylén-C(O)- R^{31} (kde R^{31} je atóm
vodíka, alkylová skupina, hydroxyskupina,
alkoxyskupina, amínoskupina, monoalkylamínoskupina
alebo dialkylamínoskupina), amínoskupina,
monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina, skupina
NR³²-Y³-R³³ (kde Y³ je skupina -C(O), skupina -C(O)O-,
skupina -C(O)NR³⁴, skupina S(O)₂ alebo skupina
S(O)₂NR³⁵; R^{32} , R^{34} a R^{35} sú nezávisle atóm vodíka
alebo alkylová skupina; a R^{33} je atóm vodíka,
alkylová skupina, cykloalkylová skupina,
cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina

alebo prípadne substituovaná fenylová skupina) alebo acylová skupina;

R^7 je atóm vodíka alebo alkylová skupina; a

R^8 a R^9 sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)R^{81}$ (kde R^{81} je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkoxy skupina, aryloxy skupina, aminoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, arylamínoskupina alebo aryl(alkyl)amínoskupina) alebo R^8 a R^9 spoločne tvoria skupinu $=CR^{82}R^{83}$ (kde R^{82} a R^{83} sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina).

2. Zlúčenina podľa patentového nároku 1 v y z n a č u j ú - c a s a t ý m , že

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

W je skupina NR^2 alebo atóm kyslíka;

X^1 je atóm kyslíka, skupina NR^4 (kde R^4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina), atóm síry, skupina CR^5R^6 (kde R^5 a R^6 sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina) alebo skupina C=O;

X^2 je atóm kyslíka alebo skupina NR^7 ;

Ar^1 je arylová alebo heteroarylová skupina;

- R^2 je atóm vodíka alebo alkylová skupina;
- R^1 je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, cykloalkylová skupina substituovaná heteroalkylovou skupinou, heterosubstituovaná cykloalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, heterocyklyová skupina, heterocyklylalkylová skupina, skupina $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (kde Y^1 a Y^2 sú nezávisle neprítomné alebo alkylénová skupina a R^{11} je atóm vodíka, alkylová skupina, halogénalkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), (heterocyklyl)(cykloalkyl)alkylová skupina alebo (heterocyklyl)(heteroaryl)alkylová skupina;
- R^3 je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, halogénalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, skupina alkylén- $C(O)-R^{31}$ (kde R^{31} je atóm vodíka, alkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), aminoskupina, monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina, skupina $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (kde Y^3 je skupina $-C(O)$, skupina $-C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{34}$, skupina $S(O)_2$ alebo skupina $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} a R^{35} sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina; a R^{33} je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina

alebo prípadne substituovaná fenylová skupina) alebo acylová skupina;

R^7 je atóm vodíka alebo alkylová skupina; a

R^8 a R^9 sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)R^{81}$ (kde R^{81} je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkoxyskupina, aryloxyskupina, aminoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, arylamínoskupina alebo aryl(alkyl)amínoskupina) alebo R^8 a R^9 spoločne tvoria skupinu $=CR^{82}R^{83}$ (kde R^{82} a R^{83} sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina).

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

3. Zlúčenina podľa patentového nároku 1 alebo 2, v y z - n a č u j ú c a s a t ý m, že Z je atóm dusíka.
4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že W je skupina NH.
5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že Ar^1 je prípadne substituovaná fenylová skupina.

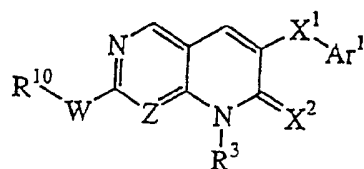
6. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X^1 je atóm kyslíka alebo skupina CH_2 .
7. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X^1 je atóm kyslíka.
8. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 7, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R^1 je arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, cykloalkylová skupina substituovaná heteroalkylovou skupinou, cykloalkylová skupina substituovaná heteroskupinou, heteroalkylová skupina, heterocyklylová skupina alebo heterocyklylalkylová skupina.
9. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 8, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R^1 je cykloalkylová skupina substituovaná heteroalkylovou skupinou, cykloalkylová skupina substituovaná heteroskupinou, heteroalkylová skupina alebo heterocyklylová skupina.
10. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 9, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R^1 je heterocyklylová skupina.

11. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 9, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R^1 je heteroalkylová skupina.
12. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 11, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R^1 je hydroxyalkylová skupina.
13. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 12, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že Ar^1 je 2-substituovaná fenylová skupina, 4-substituovaná fenylová skupina alebo 2,4-disubstituovaná fenylová skupina.
14. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 13, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že Ar^1 je 2-chlórfenylová skupina, 2-fluórfenylová skupina, 2-metylfenylová skupina, 2-fluór-4-metylfenylová skupina alebo 2,4-difluórfenylová skupina.
15. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 14 všeobecného vzorca I, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X^2 je atóm kyslíka a R^3 je metylová skupina, propylová skupina alebo cyklopropylová skupina, výhodne metylová skupina.
16. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 14 všeobecného vzorca I, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X^2 je skupina NR^7 a R^3 je metylová skupina, propylová skupina alebo cyklopropylová skupina, výhodne metylová skupina.

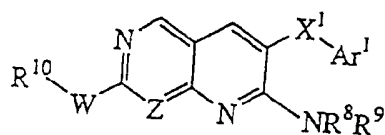
17. Zlúčenina podľa ktoréhokolvek z patentových nárokov 1 až 14 všeobecného vzorca II, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R^8 je atóm vodíka a R^9 je alkylová skupina, alkylsulfonylová skupina alebo skupina $-C(O)-R^{81}$ (kde R^{81} je alkylová skupina, alkoxy skupina, aryloxy skupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina).
18. Zlúčenina podľa patentového nároku 15, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že Ar^1 je 2,4-difluórfenylová skupina a R^1 je tetrahydro-2H-pyran-4-ylová skupina, teda 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ón.
19. Zlúčenina podľa patentového nároku 15, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že Ar^1 je 2,4-difluórfenylová skupina a R^1 je tetrahydro-2H-pyran-4-ylová skupina, teda 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-propyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ón.
20. Zlúčenina podľa patentového nároku 15, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že Ar^1 je 2,4-difluórfenylová skupina a R^1 je tetrahydro-2H-pyran-4-ylová skupina, teda 6-(2,4-difluórfenoxy)-8-cyklopropyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ón.
21. Zlúčenina podľa patentového nároku 15, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že Ar^1 je 2,4-difluórfenylová skupina a R^1 je 1,3-dimetyl-3-hydroxybutylová skupina, teda 6-(2,4-difluórfenoxy)-2-(3-hydroxy-1,3-dimetylbutylamino)-8-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón.

22. Zlúčenina podľa patentového nároku 21, v y z n a č u -
j ú c a s a t ý m, že ňou je 6-(2,4-difluórfenoxy)-2-
(3-hydroxy-1(S),3-dimetylbutylamíno)-8-metyl-8H-
pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón.
23. Zlúčenina podľa patentového nároku 21, v y z n a č u -
j ú c a s a t ý m, že ňou je 6-(2,4-difluórfenoxy)-2-
(3-hydroxy-1(R),3-dimetylbutylamíno)-8-metyl-8H-
pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón.
24. Zlúčenina podľa patentového nároku 1 všeobecného vzorca
I, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R^2 je acylová
skupina, alkoxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová
skupina, heteroalkylkarbonylová skupina,
heteroalkyloxykarbonylová skupina alebo skupina $-R^{21}-R^{22}$,
v ktorej R^{21} je alkylénová skupina alebo skupina $-C(=O)-$
a R^{22} je alkylová skupina alebo alkoxyskupina.
25. Zlúčenina podľa patentového nároku 24, v y z n a č u -
j ú c a s a t ý m, že R^1 je heteroalkylová skupina
alebo heterocyklylová skupina.
26. Zlúčenina podľa patentového nároku 25, v y z n a č u -
j ú c a s a t ý m, že R^1 je heterocyklylová skupina.
27. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 24 až
26, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X^1 je atóm
kyslíka, X^2 je atóm kyslíka a R^3 je metylová skupina.

28. Zlúčenina podľa ktoréhokolvek z patentových nárokov 25 až 27, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R^2 je acylová skupina.
29. Zlúčenina podľa ktoréhokolvek z patentových nárokov 24 až 28, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že Ar^1 je 2,4-difluórfenylová skupina, R^1 je tetrahydro-2H-pyran-4-yllová skupina a R^2 je acetylová skupina.
30. Zlúčenina všeobecného vzorca I' alebo všeobecného vzorca II'



všeobecný vzorec I'



všeobecný vzorec II'

pričom

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

W je atóm síry, skupina S(O), skupina S(O)₂ alebo atóm kyslíka;

X^1 je atóm kyslíka, skupina NR^4 (kde R^4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina), atóm síry, skupina CR^5R^6 (kde R^5 a R^6 sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina) alebo skupina C=O;

X^2 je atóm kyslíka alebo skupina NR^7 ;
 Ar^1 je arylová alebo heteroarylová skupina;

R^{10} je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina alebo cykloalkylalkylová skupina, alebo $R^{10}W$ spoločne tvoria odstupujúcu skupinu alebo hydroxyskupinu;

R^3 je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, halogénalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, skupina alkylén- $C(O)-R^{31}$ (kde R^{31} je atóm vodíka, alkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), aminoskupina, monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina, skupina $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (kde Y^3 je skupina $-C(O)$, skupina $-C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{34}$, skupina $S(O)_2$ alebo skupina $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} a R^{35} sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina; a R^{33} je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina) alebo acylová skupina;

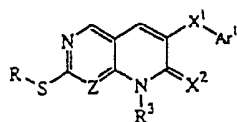
R^7 je atóm vodíka alebo alkylová skupina; a

R^8 a R^9 sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina $-C(O)R^{81}$ (kde R^{81} je alkylová

skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina, alkoxyskupina, aryloxyskupina, aminoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, arylamínoskupina alebo aryl(alkyl)amínoskupina) alebo R^8 a R^9 spoločne tvoria skupinu $=CR^{82}R^{83}$ (kde R^{82} a R^{83} sú nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina).

31. Kompozície obsahujúce farmaceuticky prijateľné vehikulum, keď je to žiadúce, a jednu alebo viacej zlúčenín podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 29 alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

32. Spôsob prípravy sulfidovej zlúčeniny všeobecného vzorca



pričom

Z je atóm dusíka alebo skupina CH;

X^1 je atóm kyslíka, skupina NR^4 (kde R^4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina), atóm síry, skupina CR^5R^6 (kde R^5 a R^6 sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina) alebo skupina C=O;

X^2 je atóm kyslíka;

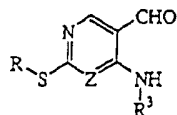
Ar^1 je arylová alebo heteroarylová skupina;

R je alkylová skupina alebo arylová skupina;

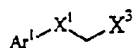
R^3 je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, arylová

skupina, aralkylová skupina, halogénalkylová skupina, heteroalkylová skupina, kyanoalkylová skupina, acylová skupina, skupina alkylén- $C(O)-R^{31}$ (kde R^{31} je atóm vodíka, alkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, aminoskupina, monoalkylamínoskupina alebo dialkylamínoskupina), aminoskupina, monoalkylamínoskupina, dialkylamínoskupina, skupina $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (kde Y^3 je skupina $-C(O)$, skupina $-C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{34}$, skupina $S(O)_2$ alebo skupina $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} a R^{35} sú nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina; a R^{33} je atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroalkylová skupina alebo prípadne substituovaná fenylová skupina);

pričom tento spôsob zahŕňa reakciu aldehydu všeobecného vzorca



s arylovou zlúčeninou všeobecného vzorca

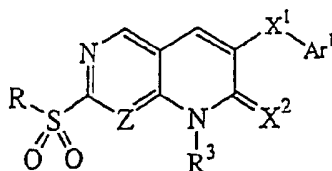


pričom X^3 je skupina $-C(=O)-OR'$ a R' je alkylová skupina,

za podmienok dostačujúcich na vytvorenie vyššie uvedenej sulfidovej zlúčeniny.

33. Spôsob podľa patentového nároku 32, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že Z, X¹, Ar¹ alebo R³ majú význam uvedený v ktoromkoľvek z patentových nárokov 1 až 29.
34. Spôsob podľa patentového nároku 33, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R³ je atóm vodíka.

Spôsob podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 32 až 34, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ďalej zahŕňa vytvorenie sulfonylovej zlúčeniny

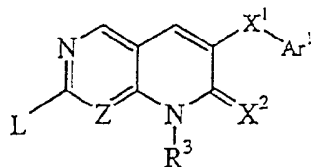


v ktorej

R, Z, R³, X¹, X² a Ar¹ majú významy uvedené v patentových nárokoch 32 až 34, pričom tento spôsob zahŕňa vystavenie sulfidovej zlúčeniny oxidačným podmienkam za vzniku sulfonylovej zlúčeniny.

36. Spôsob podľa patentového nároku 35, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že uvedené oxidačné podmienky zahŕňajú MCPBA, Oxone®, periodát alebo peroxid rénia.
37. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 29, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa:

reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IV



v ktorom Z, R³, X¹, X² a Ar¹ majú význam uvedený v ktoromkoľvek z patentových nárokov 1 až 29; a L je odstupujúca skupina;

s amínom všeobecného vzorca R¹R²NH, v ktorom R¹ a R² majú rovnaký význam ako R¹ a R² v ktoromkoľvek z patentových nárokov 1 až 29, pričom reakcia prebieha za podmienok nukleofilnej substitúcie.

38. Spôsob podľa patentového nároku 37, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že L je skupina RS(O)_n-, pričom R je alkylová skupina alebo fenylová skupina a n je celé číslo od 0 do 2.
39. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 29, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že je pripravená spôsobom podľa patentového nároku 37.
40. Zlúčenina podľa patentového nároku 30, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že je pripravená spôsobom podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 32 až 36.
41. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 29 alebo 39 pri príprave liečiva na liečbu ochorení sprostredkovaných p38, najmä artritídy, Crohnovej choroby, syndrómu dráždivej časti hrubého čreva, syndrómu respiračnej insuficiencie dospelých,

chronického obštruktívneho ochorenia pľúc a Alzheimerovej choroby.

42. Spôsob liečby ochorenia sprostredkovaného p38 MAP kinázami, najmä artritídy, Crohnovej choroby, syndrómu dráždivkej časti hrubého čreva, syndrómu respiračnej insuficiencie dospelých, chronického obštruktívneho ochorenia pľúc a Alzheimerovej choroby, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že zahŕňa podávanie účinného množstva zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z patentových nárokov 1 až 29 alebo 39.