

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.04.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.04.2001 30.04.2001 30.04.2001**
17.07.2001 17.07.2001 17.07.2001
11.02.2002 22.03.2002
(31) Číslo prioritní přihlášky: 2001/0110569 2001/0110567 2001/0110570 2001/0117399 2001/0117420
2001/0117401 2002/0203201 2002/0206834
(33) Země priority: **GB GB GB GB GB GB GB GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 5/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/GB2002/002029**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/088095**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2946

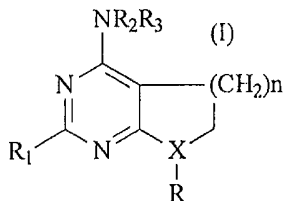
(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 239/70
C 07 D 487/04
C 07 D 471/04
A 61 K 31/517
A 61 K 31/519
A 61 P 25/00

- (71) Přihlašovatel:
GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB
- (72) Původce:
Di Fabio Romano, Verona, IT
Capelli Anna Maria, Verona, IT
Marchionni Chiara, Verona, IT
Micheli Fabrizio, Verona, IT
Pasquarello Alessandra, Verona, IT
Perini Benedetta, Verona, IT
St-Denis Yves, Verona, IT
- (74) Zástupce:
Čermák Karel jr., JUDr. Ph.D., Národní 32, Praha 1,
11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Kondenzované pyrimidiny jako antagonisty
faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF)**

- (57) Anotace:
Toto řešení poskytuje sloučeniny o vzorci I včetně jejich stereoizomerů, proléků a farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů, způsoby jejich přípravy, farmaceutické směsi, které je obsahují a jejich použití při léčbě stavů zprostředkovaných faktorem uvolňujícím kortikotropin (CRF).



KONDENZOVANÉ PYRIMIDINY JAKO ANTAGONISTÉ FAKTORU UVOLŇUJÍCÍHO KORTIKOTROPIN

Oblast techniky

Tento vynález se týká bicyklických derivátů, způsobů jejich přípravy, farmaceutických směsí, které je obsahují, a jejich použití při terapii.

Dosavadní stav techniky

První faktor uvolňující kortikotropin (CRF) byl izolován z ovčích hypothalamu a identifikován jako 41-aminokyselinový peptid (Vale a kol., Science 213: 1394-1397, 1981).

Zjistilo se, že CRF způsobuje hluboké změny ve funkci endokrinního, nervového a imunitního systému. Má se za to, že CRF je hlavním fyziologickým regulátorem bazálního stres uvolňujícího adrenokortikotropního hormonu („ACTH“), Bendorfinu a dalších peptidů odvozených od proopiomelanokortinu („POMC“) z předního laloku (Vale a kol., Science 213: 1394-1397, 1981).

Navíc k této roli při stimulaci produkce ACTH a POMC se zdá, že CRF je jedním z klíčových neurotransmiterů centrálního nervového systému a hraje klíčovou roli při integraci celkové odezvy těla na stres.

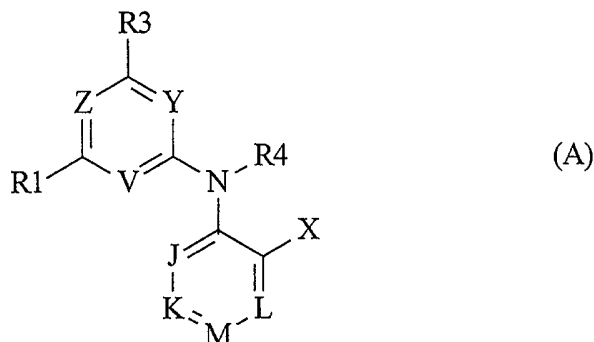
Podávání CRF přímo do mozku vyvolává behaviorální, fyziologické a endokrinní odezvy identické s těmi pozorovanými u zvířat vystaveným stresujícímu prostředí.

Také klinická data naznačují, že antagonisté receptoru CRF mohou představovat nové antidepresivní a/nebo anxiolytické léky, které mohou být vhodné pro léčbu neuropsychiatrických poruch vykazujících hypersekreci CRF.

První antagonisté receptoru CRF byli peptidy (viz např. Rivier a kol., US 4 605 642; Rivier a kol., Science 224: 889,1984). I když se na těchto peptidech prokázalo, že antagonisté

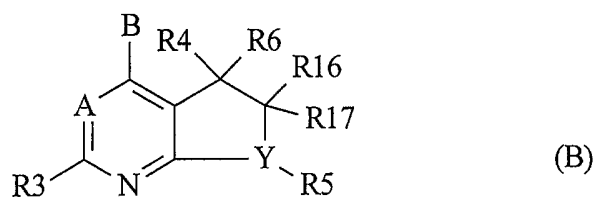
receptoru CRF mohou zmírnit farmakologické odezvy na CRF, peptidoví antagonisté receptoru CRF trpí obvyklými nevýhodami peptidových léků včetně nedostatku stability a omezené účinnosti při orální aplikaci. V poslední době se referuje o antagonistech receptoru CRF s malou molekulou.

WO 95/10506 popisuje mezi jiným sloučeniny obecně účinné jako antagonisté CRF o obecném vzorci (A)

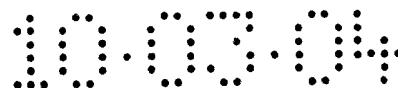


ve kterém Y může být CR29; V a Z mohou být dusík a uhlík, R3 může představovat derivát aminu a R4 spolu s R29 může tvořit 5-členný cyklus a je -CH(R28), pokud R29 je -CH(R30). Žádná zvláštní odhalení sloučenin odpovídajících této definici zde však nejsou.

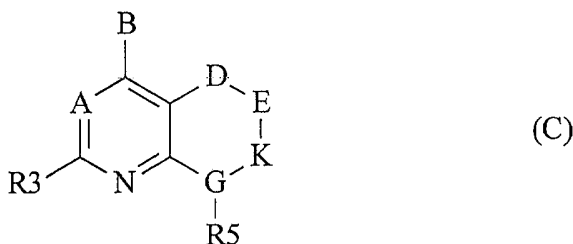
WO 95/33750 také popisuje sloučeniny mající antagonistické účinky vůči CRF o obecném vzorci (B)



ve kterém A a Y mohou být dusík a uhlík a B může představovat derivát aminu. Sloučeniny odpovídající obecnému vzorci (B), jejichž příprava je zahrnuta v Experimentální Části patentového dokumentu WO 95/33750, jsou charakteristické tím, že mají v 5-členném cyklu na atomech různých od Y vždy alespoň jeden substituent jiný než vodík, pokud je cyklus nasycený.



WO 98/08846 popisuje sloučeniny mající antagonistické účinky vůči CRF o obecném vzorci (C)



ve kterém A může být dusík, G může být dusík nebo uhlík, B může být aminoderivát a ostatní skupiny mají výše definovaný význam.

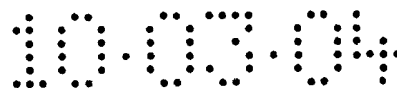
Sloučeniny odpovídající obecnému vzorci (C), jejichž příprava je zahrnuta v Experimentální Části patentového dokumentu WO 98/08846, jsou charakteristické tím, že mají v 6-členném cyklu na atomech různých od G vždy alespoň jeden substituent jiný než vodík, pokud je cyklus nasycený.

Vzhledem k fyziologickému významu CRF je vývoj biologicky aktivních malých molekul, které mají významné vazací účinky na receptor CRF a které jsou schopné antagonizovat receptor CRF významným cílem. Takoví antagonisté receptoru CRF by byli platní při léčbě endokrinních, psychiatrických a neurologických stavů nebo onemocnění, spočívajících v poruchách souvisejících obecně se stresem.

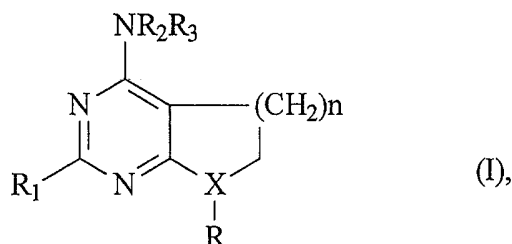
I když bylo dosaženo významného pokroku v dosažení regulace CRF aplikací antagonistů receptoru CRF, zůstává zde potřeba účinných antagonistů receptoru CRF s malou molekulou. Existuje také potřeba farmaceutických směsí obsahujících takové antagonisty receptoru CRF a také způsobů vztahujících se k jejich využití k léčbě například poruch souvisejících se stresem. Tento vynález splňuje tyto požadavky a poskytuje další výhody.

Podstata vynálezu

Tento vynález se týká zvláště nových sloučenin, které jsou účinnými a specifickými antagonisty receptorů faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF).



Tento vynález poskytuje sloučeniny o vzorci (I), včetně jejich stereoizomerů, proléků a farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů



kde

- R je aryl nebo heteroaryl a každý z nich může být substituován 1 až 4 skupinami volenými ze skupin:
halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -COR₄, nitro, -NR₉R₁₀ nebo kyano a R₅;
- R₁ je vodík, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, -NR₉R₁₀ nebo kyano;
- R₂ je vodík, C3-C7 cykloalkyl nebo R₆;
- R₃ má tentýž význam jako R₂, ale R₂ a R₃ nemohou být současně vodík nebo
- R₂ a R₃ spolu s N tvoří nasycený nebo nenasycený heterocyklus, který může být substituovaný 1 až 3 skupinami R₇ nebo
- R₂ a R₃ spolu s N tvoří 5-10 člennou heteroarylovou skupinu, kdy 5-členná heterocyklická skupina obsahuje alespoň jeden heteroatom volený z kyslíku, síry nebo dusíku a 6-10 členná heteroarylová skupina obsahuje 1 až 3 atomy dusíku a kdy zmíněný 5-10 členný heteroaryl může být substituován 1 až 3 skupinami R₇.
- R₄ je C1-C4 alkyl, -OR₉ nebo -NR₉R₁₀;
- R₅ je 5-6 členný heterocyklus, který může být nasycený nebo může obsahovat jednu až tři dvojné vazby a který může být substituován 1 nebo více skupinami R₈;
- R₆ je C1-C6 alkyl, který může být substituován jednou nebo více skupinami volenými ze skupin: C3-C7 cykloalkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halo C1-C6 alkyl;



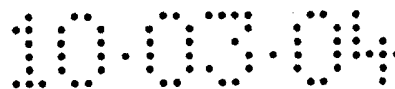
- R₇ je skupina R₅, skupina R₆, C3-C7 cykloalkyl, C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, kyano, C(O)NR₉R₁₀, fenyl, který může být substituová 1 až 4 skupinami R₈;
- R₈ je C1-C6 alkyl, halo C1-C2 alkyl, halogen, nitro, C1-C6 alkoxy nebo kyano;
- R₉ je vodík nebo C1-C6 alkyl;
- R₁₀ nezávisle na R₉ představuje totéž;
- X je uhlík nebo dusík;
- n je 1 nebo 2.

Soli volných bází amino sloučenin podle tohoto vynálezu vzniklé adicí kyselin se mohou připravit způsoby dobře známými v oboru a mohou se tvořit z organických i anorganických kyselin. Vhodné organické kyseliny zahrnují kyseliny maleinovou, jablečnou, fumarovou, benzoovou, askorbovou, jantarovou, methansulfonovou, p-toluensulfonovou, octovou, šťavelovou, propionovou, vinnou, salicylovou, citronovou, glukonovou, mléčnou, mandlovou, skořicovou, asparagovou, stearovou, palmitovou, glykolovou, glutamovou a benzensulfonovou. Vhodné anorganické kyseliny zahrnují kyseliny chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou a dusičnou. Takže termín „farmaceuticky přijatelná sůl“ o struktuře (I) je zamýšlen tak, aby zahrnul každou a všechny přijatelné formy solí.

Solváty mohou být například hydráty.

Odkazy v tomto dokumentu na sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují jak sloučeniny o vzorci (I) tak jejich farmaceuticky přijatelné soli vzniklé adicí kyselin spolu s farmaceuticky přijatelnými solváty.

Navíc jsou do kontextu tohoto vynálezu zahrnuty i proléky. Proléky jsou jakékoliv kovalentně navázané nosiče, které uvolňují sloučeniny se strukturou (I) in vivo, pokud se tyto proléky aplikují pacientovi. Proléky se obecně připravují modifikací funkčních skupin takovým způsobem, že tato modifikace se odštěpí buď manipulací nebo in vivo za vzniku původní sloučeniny. Proléky zahrnují například sloučeniny podle tohoto vynálezu, ve kterých jsou skupiny hydroxy, amin nebo sulfhydryl navázány na jakoukoliv skupinu, která se při podání pacientovi odštěpí za vzniku původních skupin hydroxy, amin nebo sulfhydryl. Takže reprezentativní příklady proléků zahrnují (ale nejsou jimi limitovány) octanové, mravenčanové a benzoátové deriváty alkoholů, sulfhydrylové a aminové funkční skupiny



sloučenin se strukturou (I). V případě karboxylové kyseliny (-COOH) se mohou využít estery, jako např. methylestery, ethylestery apod.

Pokud se týče stereoizomerů sloučeniny o vzorci (I) mohou obsahovat chirální centra a mohou se vyskytovat jako racemáty, racemické směsi nebo jako jednotlivé enantiomery nebo diastereomery. Všechny tyto izomerní formy jsou včleněny do tohoto vynálezu a to včetně jejich směsí. Dále pak některé krystalické formy sloučenin se strukturou (I) mohou existovat jako polymorfni, které jsou také včleněny do tohoto vynálezu.

Termín C1-C6 alkyl používaný v tomto dokumentu jako skupina nebo součást skupiny označuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku; příklady těchto skupin zahrnují methyl, ethyl, propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, pentyl nebo hexyl.

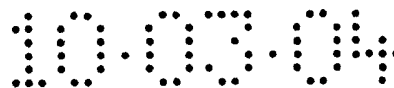
Termín C3-C7 cykloalkylová skupina označuje nearomatický monocyklický uhlovodíkový cyklus 3 až 7 atomů uhlíku, jako např. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl; zatímco nenasyčené cykloalkyly zahrnují cyklopentenyl a cyklohexenyl apod.

Termín halogen označuje atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Termín halo C1-C6 alkyl nebo halo C1-C2 alkyl označuje alkylovou skupinu s jedním nebo více atomy uhlíku, ve které je alespoň jeden atom vodíku nahrazen halogenem jako např. skupina trifluormethyl apod.

Termín C2-C6 alkenyl označuje přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové radikály, obsahující jednu nebo více dvojných vazeb a sestávající ze 2 až 6 atomů uhlíku, jako jsou například ethenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl nebo 3-hexenyl apod.

Termín C1-C6 alkoxy může být lineární nebo větvená alkoxy skupina například methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy nebo methylprop-2-oxy apod.



Termín halo C1-C6 alkoxy skupina může být C1-C6 alkoxy skupina definovaná výše substituovaná alespoň jedním halogenem, výhodně fluorem, například OCHF_2 nebo OCF_3 .

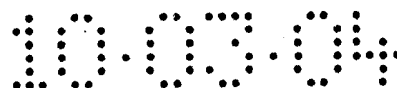
Termín C2-C6 alkynyl označuje přímý nebo rozvětvený řetězec uhlovodíkových radikálů obsahující jednu nebo více trojných vazeb a sestávající ze 2 až 6 atomů uhlíku, jako jsou například acetylenyl, propynyl, 1-butynyl, 1-pentynyl, 3-methyl-1-butynyl apod.

Termín aryl označuje aromatický karbocyklický zbytek, jako je např. fenyl, bifenyl nebo naftyl.

Termín heteroaryl označuje aromatický heterocyklus s 5 až 10 členy obsahující alespoň jeden heteroatom volený z dusíku, kyslíku a síry a alespoň jeden atom uhlíku a zahrnující jak mono, tak bicyklický systém.

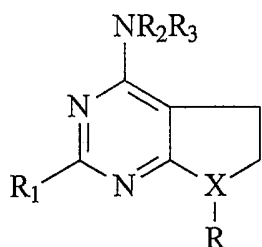
Příklady heteroarylu jsou (neomezující) furyl, benzofuranyl, thiofenyl, benzothiofenyl, pyrrolyl, indolyl, izoindolyl, azaindolyl, pyridyl, chinolinyl, izochinolinyl, oxazolyl, izooxazolyl, benzoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, izothiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, cinnolinyl, ftalazinyl, triazolyl, tetrazolyl a chinazolinyl.

Termín heterocyklus označuje 5 až 7 členný monocyklický nebo 7 až 14 členný polycyklický heterocyklus, který může být nasycený, nenasycený nebo aromatický a který obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle volené z dusíku, kyslíku a síry a ve kterém heteroatomy dusíku a síry mohou být volitelně oxidovány a heteroatom dusíku může být volitelně v kvarterní formě. Termín zahrnuje i bicyklické systémy, ve kterých je kterýkoliv z výše zmíněných heterocyklů připojen k benzenovému kruhu, i tricyklické (a vyšší) heterocyklické systémy. Heterocykly mohou být připojeny přes libovolný heteroatom nebo přes atom uhlíku. Heterocykly zahrnují i heteroaryly definované výše. Takže navíc k aromatickým heteroarylům uvedeným výše heterocykly zahrnují také (výčet není limitující) morfolinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolaktamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiofenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothiopyranyl apod.

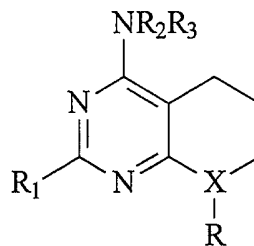


Termín 5-6 členný heterocyklus znamená podle definice uvedené výše 5-6 členný monocyklický heterocyklus, který je buď nasycený nebo nenasyčený nebo aromatický a který obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle volené z dusíku, kyslíku a síry a ve kterém heteroatomy dusíku a síry mohou být volitelně oxidovány a heteroatom dusíku může být volitelně v kvarterní formě. Heterocykly zahrnují i heteroaryly definované výše. Heterocykly mohou být připojeny přes libovolný heteroatom nebo přes atom uhlíku. Takže tento termín zahrnuje (výčet není limitující) morfolinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolaktamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropiridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiofenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothiopyranyl apod.

V jednom výhodném uspořádání, ve kterém podle definice sloučenin o vzorci (I) výše je $n = 1$, mají antagonisté receptoru CRF podle tohoto vynálezu strukturu (Ia) a pokud n je 2, mají antagonisté receptoru CRF podle tohoto vynálezu strukturu (Ib)



(Ia)



(Ib)

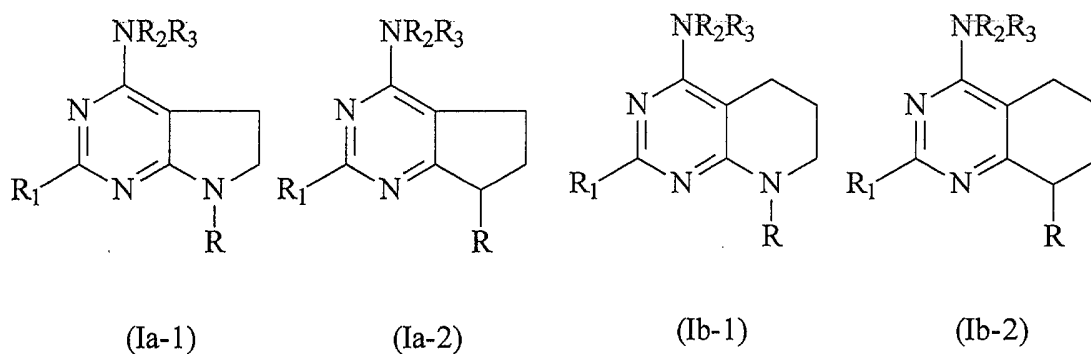
kde R, R₁, R₂ a R₃ jsou definovány výše.

Další typické sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny o obecném vzorci (I), (Ia) a (Ib), ve kterých

R₂ a R₃ spolu s N tvoří nasycený nebo nenasyčený heterocyklus, který může být substituovaný 1 až 3 skupinami R₇ nebo

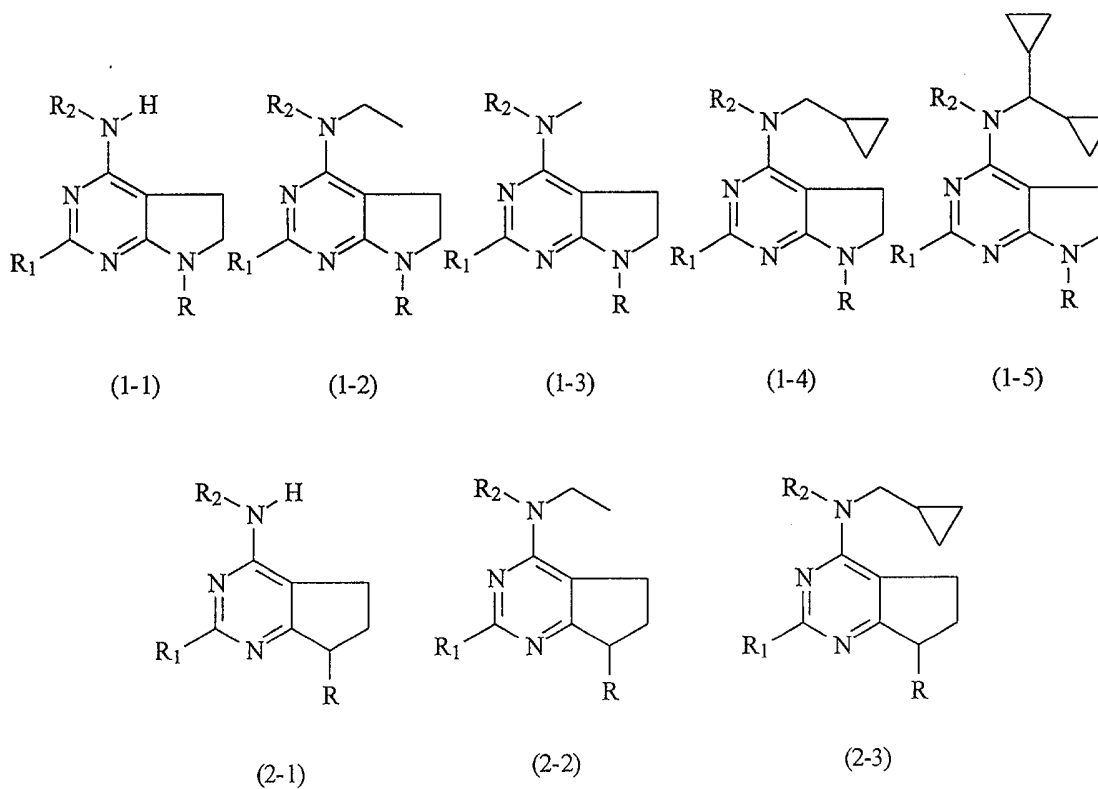
R₂ a R₃ spolu s N tvoří 5-10 člennou heteroarylovou skupinu, kdy 5-členná heterocyklická skupina obsahuje alespoň jeden heteroatom volený z kyslíku, síry nebo dusíku a 6-10 členná heteroarylová skupina obsahuje 1 až 3 atomy dusíku a kdy zmíněný 5-10 členný heteroaryl může být substituován 1 až 3 skupinami R₇ definovanými výše.

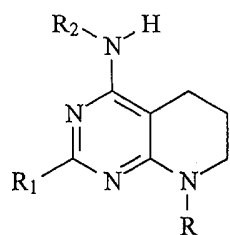
V závislosti na výběru X, antagonisté receptoru CRF podle tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny mající následující struktury (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2).



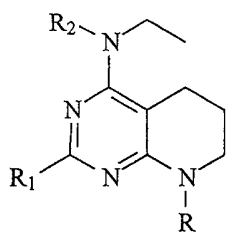
Specifičtější uspořádání tohoto vynálezu zahrnuje, ale vynález jimi není limitován, sloučeniny o obecných vzorcích (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), ve kterých skupina NR_2R_3 představuje sekundární nebo terciární amin.

Výhodné jsou zvláště sloučeniny o vzorcích (1-1), (1-2), (1-3), (1-4), (1-5), (2-1), (2-2), (2-3), (3-1), (3-2), (3-3), (4-1), (4-2)

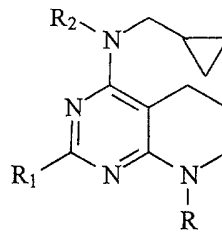




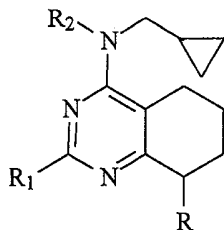
(3-1)



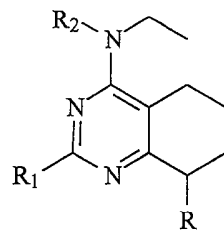
(3-2)



(3-3)



(4-1)

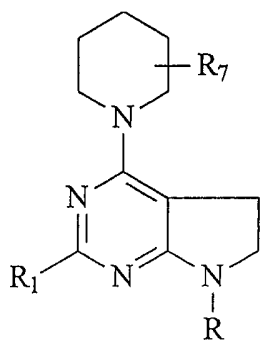


(4-2)

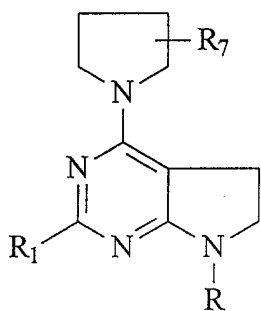
ve kterých R_1 , R_2 a R mají význam definovaný výše. Příklady těchto sloučenin jsou uvedeny v Experimentální části.

Další specifické uspořádání podle tohoto vynálezu zahrnuje, ale vynález jimi není limitován, sloučeniny o obecných vzorcích (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), ve kterých skupina NR_2R_3 představuje 5-6 členný heterocyklus.

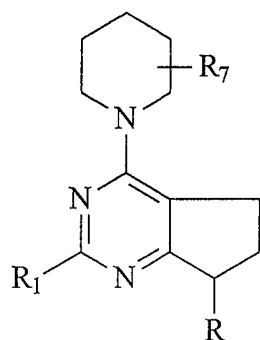
Výhodné jsou zvláště sloučeniny o vzorcích (1-6), (1-7), (1-8), (1-9), (1-10), (1-11), (1-12), (2-4), (2-5) a (3-4)



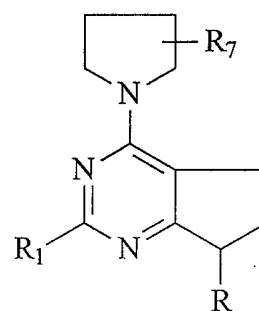
(1-6)



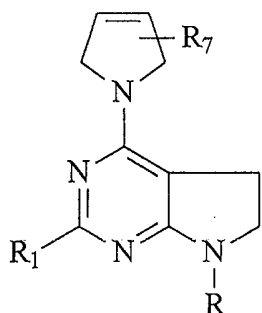
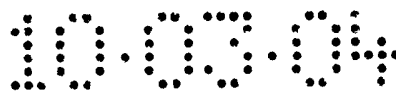
(1-7)



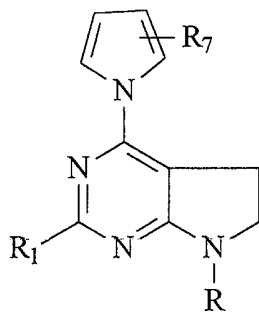
(2-4)



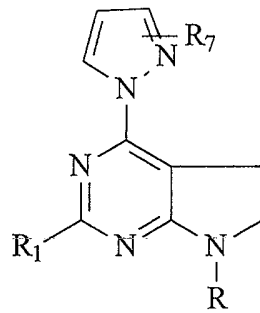
(2-5)



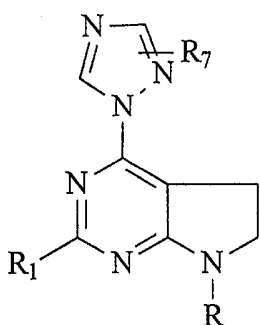
(1-8)



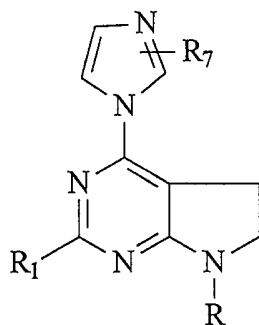
(1-9)



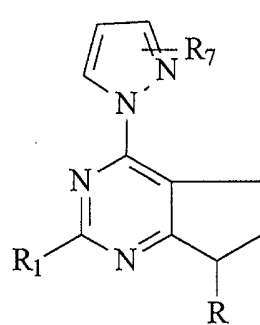
(1-10)



(1-11)



(1-12)



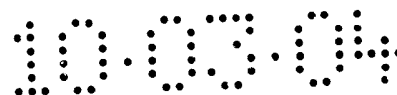
(3-4)

ve kterých R_1 , R_2 a R mají význam definovaný výše. Příklady těchto sloučenin jsou uvedeny v Experimentální části.

Ještě výhodnější uspořádání podle tohoto vynálezu zahrnuje, ale vynález jimi není limitován, sloučeniny o vzorcích (I); (Ia), (Ib), (Ic), (Id); (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Id-2), (1-1), (1-2), (1-3), (1-4), (1-5), (1-6), (1-7), (1-8), (1-9), (1-10), (1-11), (1-12), (2-1), (2-2), (2-3), (2-4), (2-5), (3-1), (3-2), (3-3), (3-4), (4-1) a (4-2)

ve kterých:

- R_1 je C1-C3 alkylová skupina nebo halo C1-C3 alkylová skupina, výhodně methyl nebo trifluormethyl;
- R je aryllová skupina volená ze skupin: 2,4-dichlorfenyl, 2-chlor-4-methylfenyl, 2-chlor-4-trifluorfenyl, 2-chlor-4-methoxyfenyl, 2,4,5-trimethylfenyl, 2,4-dimethylfenyl, 2-methyl-4-methoxyfenyl, 2-methyl-4-chlorfenyl, 2-methyl-4-trifluormethyl, 2,4-dimethoxyfenyl, 2-methoxy-4-trifluormethylfenyl, 2-methoxy-4-chlorfenyl, 3-



methoxy-4-chlorfenyl, 2,5-dimethoxy-4-chlorfenyl, 2-methoxy-4-izopropylfenyl, 2-methoxy-4-trifluormethylfenyl, 2-methoxy-4-izopropylfenyl, 2-methoxy-4-methylfenyl, 2-trifluormethyl-4-chlorfenyl, 2,4-trifluormethylfenyl, 2-trifluormethyl-4-methylfenyl, 2-trifluormethyl-4-methoxyfenyl, 2-brom-4-izopropylfenyl, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-yl, 3,5-dichlor-pyridin-2-yl, 2,6-bismethoxy-pyridin-3-yl a 3-chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-yl.

Výhodné sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou:

[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)amin (1-1-1);

[7-(2-brom-4-izopropylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)amin (1-1-2);

[7-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-propylbutyl)amin (1-1-3);

butyl-[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]ethyl-amin (1-2-1);

[7-(2-brom-4-izopropylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-butylethylamin (1-2-2);

butyl-[7-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]ethylamin (1-2-3);

[7-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-butylethylamin (1-2-4);

[7-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyklopropylmethylpropylamin (1-4-1);

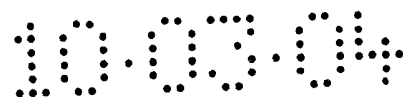
[7-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyklopropylmethylpropylamin (1-4-2);

[7-(2-brom-4-izopropylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyklopropylmethylpropylamin (1-4-3);

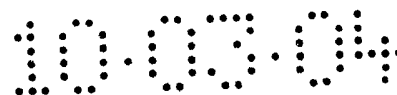
cyklopropylmethyl[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]propylamin (1-4-4);

7-(2,4-dichlorfenyl)-4-(2-ethyl-piperidin-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-6-3);

7-(2,4-dichlorfenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-7-3);



- 7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-1);
- 7-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-2);
- 7-(2-brom-4-izopropylfenyl)-2-methyl-4-(3-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-6);
- 7-(2,4-dichlorfenyl)-4-(5-izopropyl-3-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin a 7-(2,4-dichlorfenyl)-4-(3-izopropyl-5-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-7);
- 7-(2,4-dichlorfenyl)-4-(3-ethyl-5-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-9);
- 7-(2,4-dichlorfenyl)-4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-11);
- 7-(2,4-dichlorfenyl)-4-(3-dimethoxymethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-15);
- 7-(2,4-dichlorfenyl)-4-(3-ethyl-5-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-16);
- 4-(4-brom-3-methyl-pyrazol-1-yl)-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-18);
- 4-(4-brom-pyrazol-1-yl)-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-19);
- 7-(2,4-dichlorfenyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)-pyrazol-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-23);
- 7-(2,4-dichlorfenyl)-4-[3-(2-nitrofenyl)-pyrazol-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-24);
- 7-(2,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-30);
- 7-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-2-methyl-4-(3-morfolin-4-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-31);
- 7-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-2-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-32);
- 7-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-2-methyl-4-(3-pyrazin-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-33);



7-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-2-methyl-4-(3-oxalol-5-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-40);

7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-4-(3-trifluormethyl-(1,2,4)triazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-11-2);

butyl[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin-4-yl]-ethyl-amin (2-2-5);

cyklopropylmethyl[7-(2,4-dimethoxyfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin-4-yl]-propyl-amin (2-3-5);

cyklopropylmethyl[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin-4-yl]-propyl-amin (2-3-6);

7-(2,4-dichlorfenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin (2-5-1);

7-(2,4-dichlorfenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin (2-5-2);

[8-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-propylbutyl)amin (3-1-1);

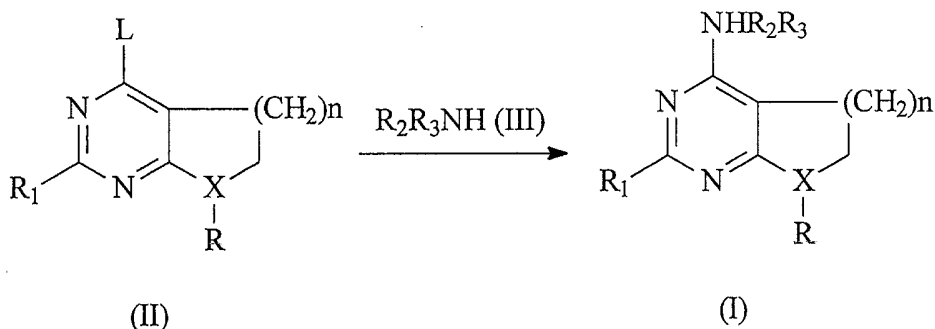
butyl-[8-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-ethylamin (3-1-2);

cyklopropylmethyl-[8-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-propylamin (3-1-3).

Obecně se mohou sloučeniny se strukturou (I) připravit organickými syntézami známými odborníkům v oboru, právě tak jako vzorovými způsoby uvedenými v tomto dokumentu v Příkladech.

Sloučeniny o vzorci (I) a jejich soli a solváty se mohou připravit obecnými způsoby uvedenými dále. V následujícím popisu mají skupiny R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, a n stejný význam definovaný výše pro sloučeniny o vzorci (I), pokud není stanoveno jinak.

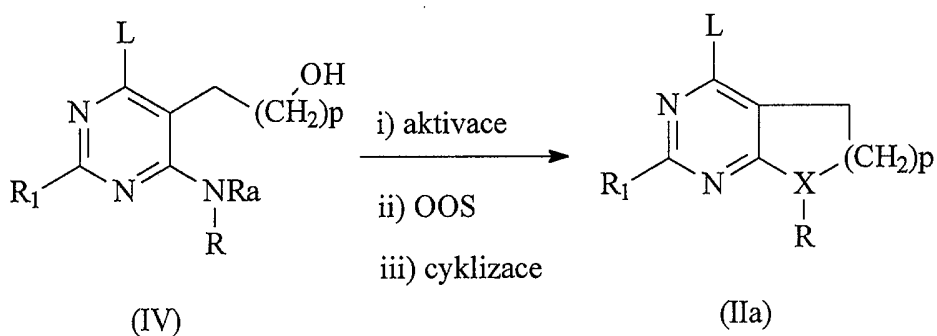
Sloučeniny o vzorci (I) se mohou připravit reakcí sloučeniny o vzorci (II), ve které L je odštěpitelná skupina volená ze skupin zahrnujících halogeny (výhodně chlor) nebo reaktivní zbytky sulfonové kyseliny (např. methansulfonát, toluensulfonát, triflát),



s aminosloučeninou NHR_2R_3 (III). Reakce se může provádět volitelně v aprotickém rozpouštědle, jako je *N,N*-dimethylformamid, v přítomnosti, pokud je to třeba, silné báze jako např. hydridu sodného a za zahřívání.

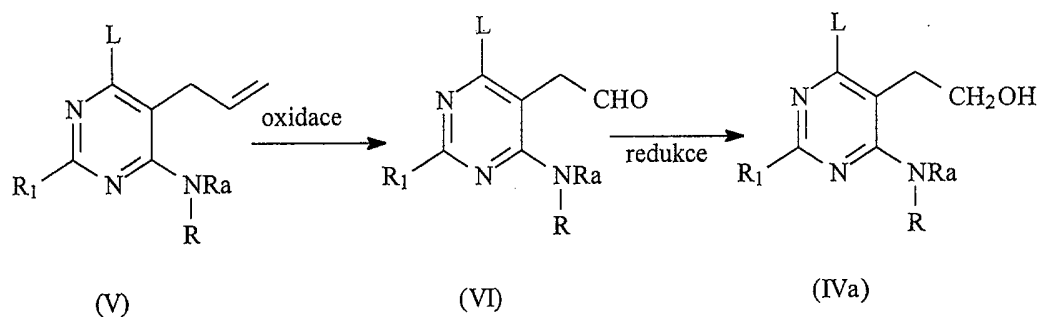
Eventuelně, pokud NR_2R_3 představuje cyklus, mohou sloučeniny (II) reagovat s hydrazinem za vzniku odpovídajících hydrazino derivátů, které se poté mohou cyklizovat na požadovanou výslednou sloučeninu (I).

Sloučeniny o vzorci (II), ve kterých X je dusík, jsou ekvivalentní sloučeninám o vzorci (IIa) a mohou se připravit cyklizací sloučenin o vzorci (IV), ve kterém p je 1 nebo 2 a Ra je vhodná ochranná skupina aminoskupiny. Aktivace hydroxylové skupiny se provádí konverzí na vhodnou odštěpitelnou skupinu jako např. methansulfonát. Odstranění ochranné skupiny (OOS) se může provést například použitím kyseliny jako např. kyseliny trifluoroctové v aprotickém rozpouštědle jako např. dichlormethanu.



Cyklizace se může provádět v aprotickém rozpouštědle jako např. tetrahydrofuranu v přítomnosti terciárního aminu jako např. triethylaminu.

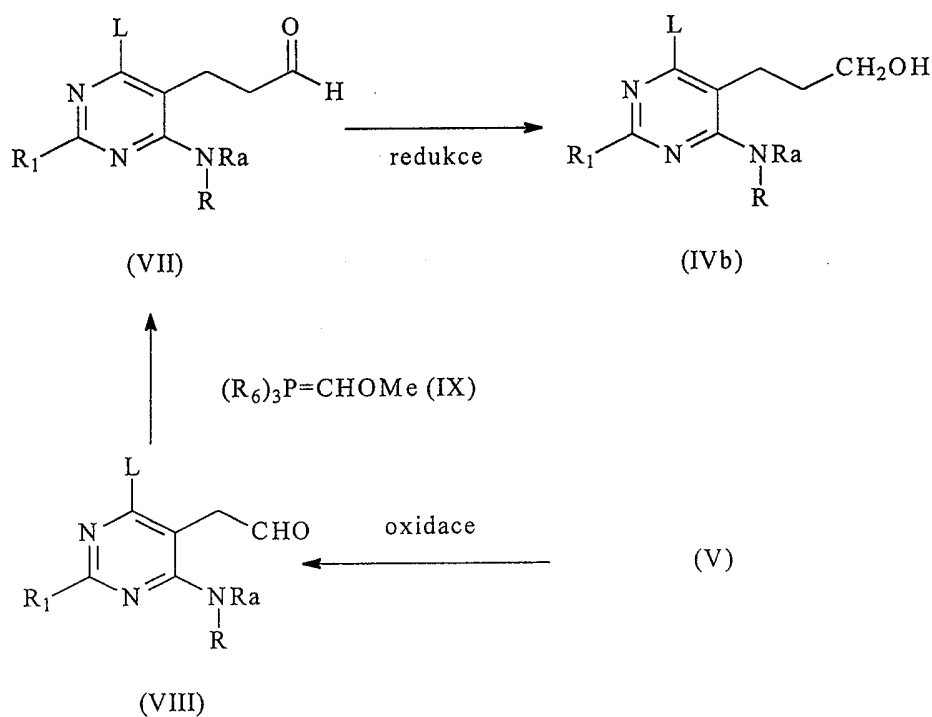
Sloučeniny o vzorci (IV), ve kterém p je 1, jsou ekvivalentní sloučeninám o vzorci (IVa) a mohou se připravit oxidací sloučeniny o vzorci (V) na odpovídající aldehyd o vzorci (VI) a následnou redukcí na alkohol.



Oxidace se provádí například ozónem při nízké teplotě např. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ v rozpouštědle např. dichlormethanu.

Redukce probíhá v rozpouštědle například v methanolu působením například borohydridu sodného.

Sloučeniny o vzorci (IV), ve kterých p je 2, se mohou připravit redukcí aldehydu o vzorci (VII) vhodným redukčním činidlem např. diizobutylaluminiumhydridem za obvyklých podmínek (aprotické rozpouštědlo, jako je dichlormethan, při nízké teplotě, např. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$).

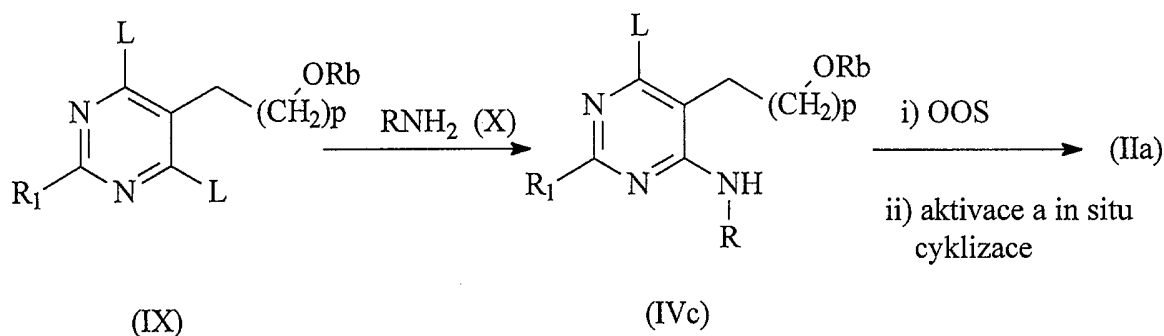


Sloučeniny o vzorci (VII) se mohou připravit Wittigovou reakcí sloučeniny o vzorci (VIII) s ylidem fosforu (IX), ve kterém R_6 je fenyl nebo derivát fenylu, a následnou hydrolyzou kyselinou (např. chlorovodíkovou). Reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle (acetonitrilu) nebo v éteru např. tetrahydrofuranu.

Aldehydy (VIII) se mohou získat oxidací sloučeniny o vzorci (V).

Oxidace se provádí v přítomnosti ozónu při nízké teplotě např. $-78\text{ }^\circ\text{C}$ v rozpouštědle (dichlormethan).

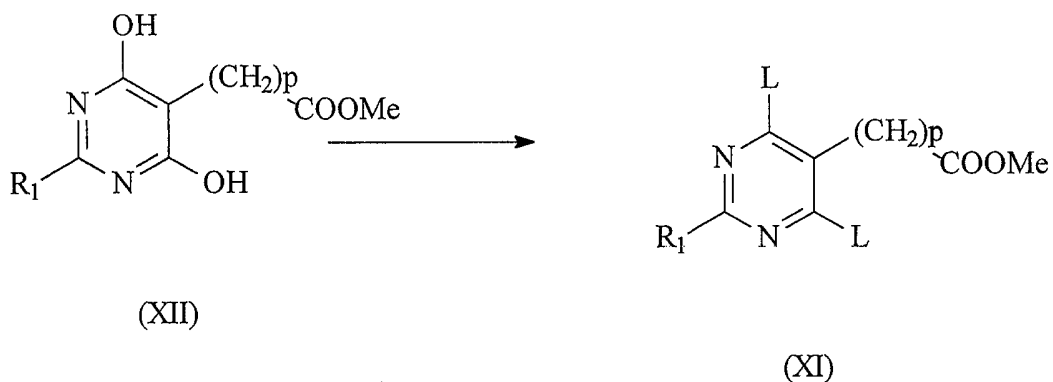
Sloučeniny o vzorci (IVc) se eventuelně mohou připravit reakcí sloučeniny o vzorci (IX) s aminem (X), ve kterém R_b je vhodná skupina chránící hydroxyl.



Reakce se provádí výhodně v aprotickém rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo N,N -dimethylformamid volitelně v přítomnosti terciárního aminu (např. triethylamin).

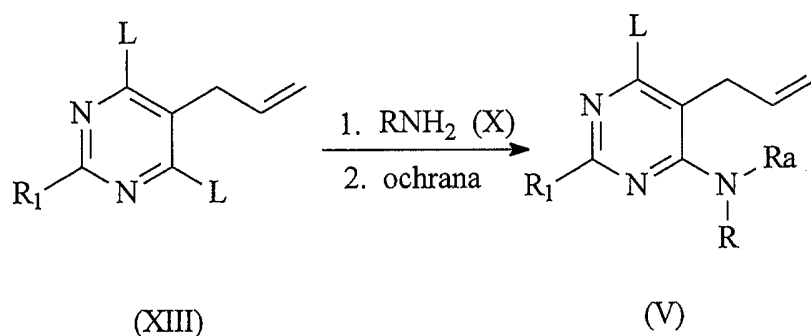
Sloučeniny (IVc) se mohou podrobit odstranění ochranné skupiny a poté aktivaci hydroxylové skupiny (např. methynsulfonát) popsané výše následované cyklizací in situ.

Sloučeniny o vzorci IX se mohou připravit redukcí esteru o vzorci (XI) vhodným redukčním činidlem (např. diizobutylaluminiumhydridem).



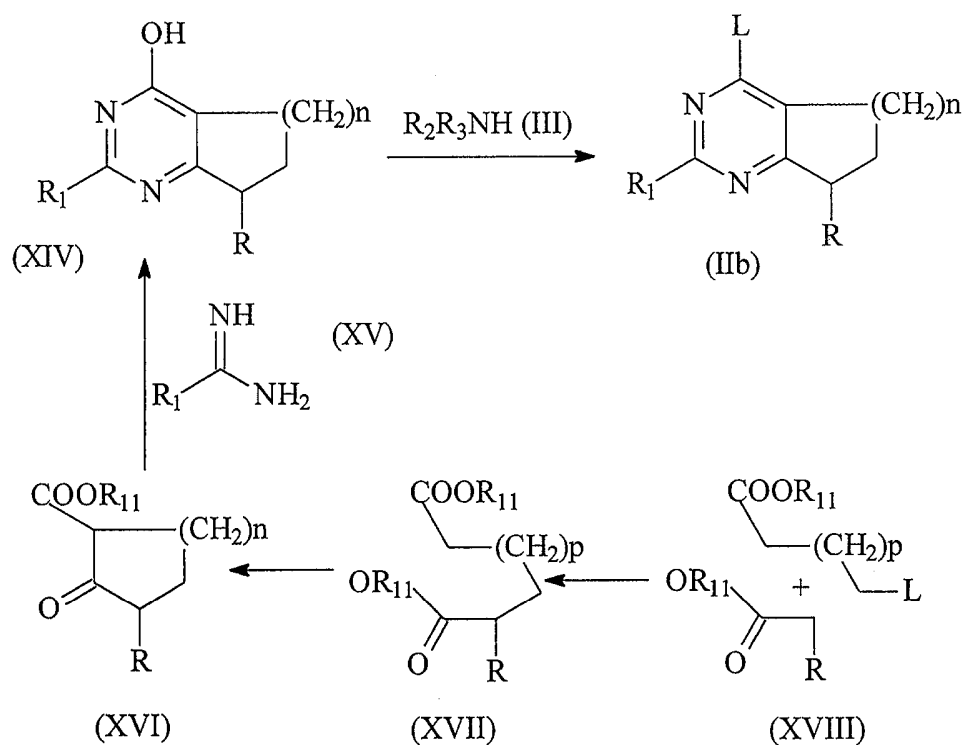
Sloučeniny o vzorci (XI) se mohou připravit ze sloučenin o vzorci (XII) konverzí skupiny hydroxy na vhodnou odštěpitelnou skupinu. Například se může provést halogenační reakce s použitím konvenčních metod známých v oboru. Takže se reakce například může provést působením $PO(\text{Hal})_3$, kde Hal je výhodně chlor.

Sloučeniny o vzorci (V) se mohou připravit reakcí sloučeniny o vzorci (XIII) s aminem (X) následovanou ochranou aminoskupiny.



Reakce se výhodně provádí v aprotickém rozpouštědle, jako jsou tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid nebo dichlormethan, v přítomnosti silné báze (např. hydrid sodný) za zahřívání.

Sloučeniny o vzorci (II), ve kterém X je atom uhlíku, jsou ekvivalentní sloučeninám o vzorci (IIb) a mohou se připravit konverzí hydroxyly sloučenin o vzorci (XIV) na odštěpitelnou skupinu.



Například halogenační reakce se může provést s použitím konvenčních metod známých v oboru. Tak např. se reakce může provést působením $\text{PO}(\text{Hal})_3$, kde Hal je výhodně chlor.

Sloučeniny o vzorci (XIV) se mohou připravit cyklizací sloučeniny o vzorci (XVI) soli (např. chloridem) acetamidinu (XV).

Reakce se provádí v přítomnosti alkalické organické báze C1-C4 (např. methoxid sodný) v rozpouštědle (např. methylalkohol).

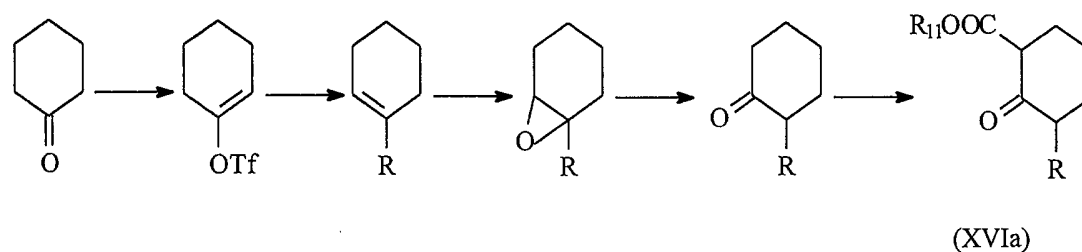
Sloučenin o vzorci (XVI) se mohou připravit cyklizací sloučeniny o vzorci (XVII), ve kterém R_{11} je lineární nebo rozvětvený C1-C4 alkyl a p je definováno výše.

Cyklizace se může provádět v přítomnosti organických alkalických C1-C4 alkoxydů (např. methoxid sodný) v aprotickém rozpouštědle (např. N,N-dimethylformamid nebo toluen) při teplotách v rozmezí od 20 °C do 100 °C.

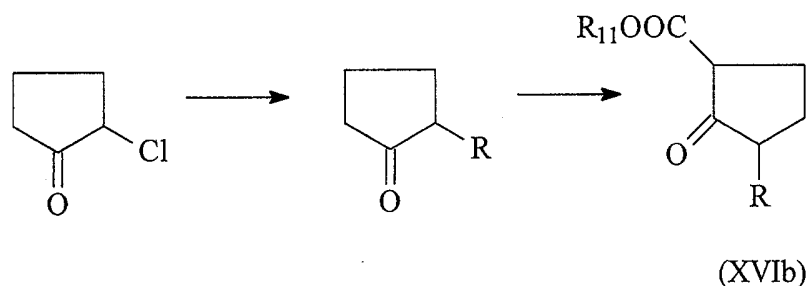
Sloučeniny o vzorci (XVII) se mohou připravit reakcí sloučeniny o vzorci (XVII) se sloučeninou o vzorci (XIX), ve kterém L je výhodně atom bromu nebo jodu.

Reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle, jako je např. éter (například tetrahydrofuran), při nízké teplotě např. při -78 °C a v přítomnosti silné báze (např. diizopropylamidu lithného).

Eventuelně se sloučeniny o vzorci (XVIa) odpovídající sloučeninám o vzorci (XVI), pokud n je 2, připravit z cyklohexanonu podle následujícího schématu. Ten se může zkonvertovat na reaktivní enoether (např. triflát, jak se uvádí v Lai and Mc Allister; Synth. Commun., 29, 3, 1999, 409), který se následně páruje s organickým metaloderivátem R (např. deriváty kyseliny borité, jak se uvádí v Suzuki, Akira, J.Org.Chem., 58, 8, 1993, 2201) za vzniku substituovaného cyklohexenu, který se může epoxidizovat s použitím například kyseliny chlorperoxybenzoové a v kyselém prostředí převést na karbonylovou skupinu (s použitím např. kyseliny sírové, jak se uvádí v Crotti P. a kol., Tetrahedron, 29, 1973, 155). Takto získaný keton se karboxymethyluje s použitím silné báze (např. diizopropylamid lithný) a acylačního činidla (např. kyanomravenčan ethylnatý).

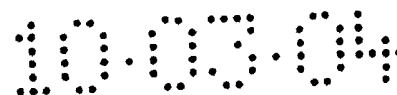


Další alternativou jsou sloučeniny o vzorci (XVIb), odpovídající sloučeninám o vzorci (XVI), kdy N je 1 a mohou se připravit podle následujícího schématu z 2-chlorcyklopentanonu reakcí s vhodným Grignardovým derivátem skupiny R a poté karboxymethylací tak, jak je popsáno výše.



Sloučeniny o vzorci (XI), (XII), (XIII), (XVIII) a (XIX) jsou buď známé sloučeniny nebo se mohou připravit postupy analogickými známým postupům.

Farmaceuticky přijatelné soli se mohou připravit také z jiných solí, včetně jiných farmaceuticky přijatelných solí sloučenin o vzorci (I) s použitím konvenčních metod.



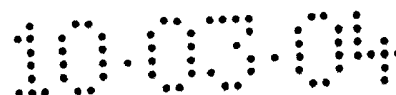
Sloučeniny o vzorci (I) se mohou snadno připravit spojené s molekulami rozpouštědla krystalizací nebo odpařením z vhodného rozpouštědla za vzniku odpovídajících solvátů.

Pokud se vyžaduje určitý enantiomer sloučeniny o obecném vzorci (I), může se získat například rozdělením odpovídající směsi enantiomerů sloučeniny o vzorci (I) konvenčními postupy. Tak například požadovaný enantiomer se může získat z racemické směsi sloučeniny o vzorci (I) s použitím chirální HPLC.

Tento vynález také zahrnuje izotopicky značené sloučeniny, které jsou identické se sloučeninami uváděnými ve vzorcích I a následujících, až na to, že jeden nebo více atomů je nahrazeno atomy majícími atomovou hmotnost nebo hmotnostní číslo různé od atomové hmotnosti nebo atomového čísla obvykle se vyskytujícího v přírodě. Příklady izotopů, které mohou být včleněny do sloučenin podle tohoto vynálezu zahrnují izotopy vodíku, uhlíku, dusíku, kyslíku, fosforu, fluoru, jodu a chloru například ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I a ^{125}I .

Sloučeniny podle tohoto vynálezu a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin, které obsahují výše zmíněné izotopy a/nebo jiné izotopy jiných atomů jsou také zahrnuty v rámci tohoto vynálezu. Izotopicky značené sloučeniny podle tohoto vynálezu, například ty, ve kterých jsou radioaktivní izotopy jako např. ^3H a ^{14}C , jsou užitečné při testech distribuce léků a/nebo substrátů v tkáních. Zvláště výhodné jsou izotopy ^3H a uhlík 14, tj. izotop ^{14}C , protože je snadné je připravit a detekovat. Izotopy ^{11}C a ^{18}F jsou zvláště prospěšné při PET (pozitronová emisní tomografie) a izotopy ^{125}I jsou zvláště prospěšné při SPECT (jednorázová fotonová emisní počítačová tomografie) a obě metody jsou zvláště užitečné při zobrazení mozku. Dále, nahrazení těžšími izotopy, jako je např. deutérium, tj. ^2H poskytuje určité terapeutické výhody spočívající ve větší metabolické stabilitě, například zvýšené životnosti in vivo nebo snížených požadavcích na dávkování a z toho plynoucí výhodnosti za určitých podmínek. Izotopicky značené sloučeniny o vzorci (I) a následujících podle tohoto vynálezu se mohou obecně připravit postupy uvedenými níže ve Schématech a/nebo Příkladech náhradou neznačených reagentů snadno dostupnými reagenty izotopicky značenými.

Antagonisté receptoru CRF podle tohoto vynálezu vykazují účinky na straně receptoru CRF a to jak receptoru CRF 1, tak CRF 2 a mohou se použít při léčení stavů ovlivňovaných CRF nebo receptory CRF.



Účinnost sloučeniny jako antagonisty receptoru CRF se může určit různými testovacími postupy. Vhodní antagonisté CRF podle tohoto vynálezu jsou schopni inhibovat specifické vazby CRF na jeho receptor a působí proti činnosti spojené s CRF. Sloučenina se strukturou (I) se může ohodnotit jako antagonist CRF jedním nebo více testy všeobecně uznávanými pro tyto účely, včetně (ale není limitováno) testů zveřejněných DeSouzou a kol. (J. Neuroscience 7: 88, 1987) a Batagliou a kol. (Synapse 1: 572, 1987).

Test vazby na receptory CRF se prováděl s použitím homogenní techniky scintilační proximity (SPA). Ligand se váže na rekombinační membránový preparát vylučující receptory CRF, které se dále vážou na kuličky SPA pokryté aglutininem z pšeničných klíčků. V Experimentální Části budou uvedeny podrobnosti experimentů.

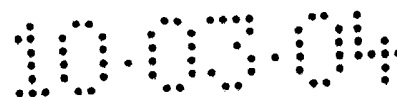
Pokud se týká vazebné afinity na receptor CRF, antagonisté receptoru CRF podle tohoto vynálezu mají hodnotu K_i menší než $10 \mu\text{m}$. Při výhodném uspořádání podle tohoto vynálezu má antagonist receptoru CRF hodnoty K_i v rozmezí od $0,1 \text{ nM}$ do $10 \mu\text{m}$.

Při výhodnějším uspořádání podle tohoto vynálezu jsou hodnoty K_i menší než $1 \mu\text{m}$ a ještě výhodněji menší než $0,1 \mu\text{m}$. Jak bude uvedeno podrobněji níže, hodnoty K_i reprezentativních sloučenin podle tohoto vynálezu se testovaly metodami popsány v Příkladu 5.

Výhodné sloučeniny mající hodnoty K_i menší než $1 \mu\text{m}$ jsou sloučeniny s čísly 1-10-9, 1-10-11, 1-10-16, 1-10-19, 1-10-23, 1-10-24, 1-10-31, 1-10-32, 1-10-33, 1-10-40, 1-11-2, 2-2-5, 2-3-5, 2-3-6 a 2-5-2.

Výhodnější sloučeniny mající hodnoty K_i menší než $0,1 \mu\text{m}$ jsou sloučeniny s čísly 1-1-1, 1-1-2, 1-1-3, 1-2-1, 1-2-2, 1-2-3, 1-2-4, 1-4-1, 1-4-2, 1-4-3, 1-4-4, 1-6-3, 1-7-3, 1-10-1, 1-10-2, 1-10-6, 1-10-7, 1-10-15, 1-10-18, 1-10-30, 2-5-1, 3-1-1, 3-2-1 a 3-3-1.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být účinné při léčbě poruch centrálního nervového systému, při kterých hrají roli receptory CRF. Zvláště při léčbě a prevenci závažných depresivních poruch zahrnujících bipolární deprese, unipolární deprese, jednotlivé nebo opakující se závažné depresivní záchvaty s nebo bez psychotických příznaků, katatonických příznaků, melancholických příznaků, atypických příznaků, nebo poporodních náporů i při léčbě úzkostných a panických stavů. Další poruchy nálady (duševního stavu)

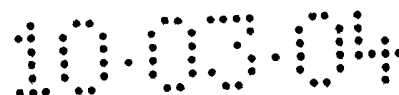


spadající pod termín závažné depresivní poruchy zahrnují depresivní neurózu s okamžitým nebo zpožděným nástupem a s nebo bez atypických příznaků, neurotickou depresi, posttraumatický stres a sociální fobie; demence Alzheimerova typu s okamžitým nebo zpožděným nástupem, vaskulární demence s depresivními stavy, poruchy duševního stavu způsobené alkoholem, amfetaminy, kokainem, halucinogeny, opiáty, fencyklidinem, sedativy, hypnotiky, anxiolytiky a jinými látkami; schizoidní poruchy depresivního typu a poruchy přizpůsobivosti s depresivními stavy. Závažné depresivní stavy mohou být rovněž výsledkem celkového zdravotního stavu po např. (nelimitující) infarktu myokardu, diabetu, potratu nebo umělém přerušení těhotenství, atd.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou účinné jako analgetika. Zvláště jsou vhodné při léčení traumatických bolestí, jako jsou pooperační bolesti, traumatické avulzní bolesti, chronických bolestí, jako jsou artritické bolesti objevující se při osteoartritidě, reumatoidní nebo psoriatické artritidě, neuropatických bolestí, jako je postherpetická neuralgie, trigeminální neuralgie (bolest trojklanného nervu), segmentová nebo interkostální neuralgie, fibromyalgie, periferní neuropatie, diabetická neuropatie, neuropatie indukovaná chemoterapií, neuropatie související s AIDS, okcipitální neuralgie, glossopharyngeální neuralgie, dystrofie sympatického reflexu, fantomové bolesti končetin, různých forem bolestí hlavy, jako jsou migréna, akutní nebo chronické tlakové bolesti hlavy, temporomandibulární bolesti, bolesti dutin nosních, návalové bolení hlavy, bolesti zubů, nádorových bolestí, vnitřních bolestí, bolestí žaludku, nervových bolestí, bolestí ze sportovních úrazů, bolestivé menstruace, menstruačních bolestí, meningitidy, arachnoiditidy, muskuloskeletálních bolestí, bolestí zad např. spinální stenózy, vyhřezlé ploténky, ischiasu, angíny, ankylózní spondylitidy, pakostnici, bolestí při hojení, svrbění a bolestí související s thalamem, jako například bolesti po záchvatu mrtvice.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou také vhodné pro léčbu dysfunkcí chuti a při nesnášenlivosti potravy, anorexie a bulimie.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou také vhodné pro léčbu poruch zahrnujících nespavost, spánkovou apnoe, narkolepsii a poruchy denního rytmu.



Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou také vhodné pro léčbu nebo prevenci poruch kognitivních funkcí. Tyto poruchy zahrnují demenci, amnestické poruchy a nespecifikované poruchy kognitivních funkcí.

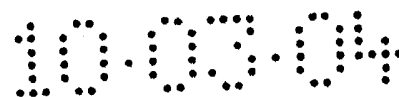
Dále jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu vhodné jako prostředky zlepšující paměť a/nebo kognitivní funkce u zdravých lidí.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou také účinné při léčbě tolerance a závislosti na různých látkách. Například jsou vhodné při léčbě závislosti na nikotinu, alkoholu, kofeinu, fencyklidinu (a jemu podobných látkách) nebo při léčbě tolerance a závislosti na opiátech (např. hašiš, heroin, morfin) nebo benzodiazepinech, kokainu, sedativech, amfetaminu a jemu příbuzných lécích (např. dextroamfetamin, methylamfetamin) nebo na jejich kombinacích.

Sloučenin podle tohoto vynálezu jsou také vhodné jako protizánětlivá činidla. Zvláště jsou účinné při léčbě zánětů při astmatu, chřipce, chronické bronchitidě a revmatické artritidě, při léčbě zánětlivých onemocnění gastrointestinálního traktu, jako je Crohnova choroba, střevní kolitida, zánětlivá střevní nemoc a nesteroidní poškození způsobená protizánětlivými léky, zánětlivé nemoci pokožky, jako je herpes a ekzém, zánětlivá onemocnění močového měchýře, jako je cystitida a oční a dentální záněty.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou také prospěšné při léčbě alergických onemocnění, zvláště alergických onemocnění kůže, jako je kopřivka, a alergických onemocnění dýchacích cest, jako je rýma.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou také účinné při léčbě emesis, tj. nevolnosti, mimovolního pocitu na zvracení a dávení. Emesis zahrnuje akutní emesis, zpožděnou emesis a anticipující emesis. Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou účinné při léčbě emesis, ať už je způsobena čímkoliv. Například může být způsobena léky, jako jsou chemoterapeutická činidla proti rakovině například alkylační činidla, např. cyklofosamid, carmustin, lomustin a chlorambucil, cytotoxická antibiotika, např. daktinomycin, doxorubicin, mitomycin-C a bleomycin, antimetabolity např. cytarabin, methotrexát a 5-fluorouracil, vinkové alkaloidy, např. etopozid, vinblastin a vinkristin a další např. cisplatin, dikarbazin, prokarbazin a hydroxymočovina a jejich kombinace, nemocí z ozáření a radioterapií, např. ozařováním hrudníku a břicha při léčbě rakoviny, toxiny, jako jsou např. toxiny vzniklé poruchami metabolismu nebo infekcí, např. gastritida nebo toxiny uvolněné v průběhu bakteriální nebo



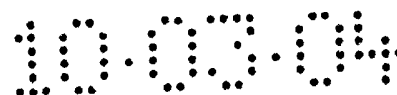
virové gastrointestinální infekce, těhotenstvím, poruchami vestibulárního systému, jako jsou např. poruchy pohybu, závratě a Menierova choroba, pooperační nevolností, gastrointestinální obstrukcí, sníženou gastrointestinální pohyblivostí, bolestí útrobu, jako jsou např. infarkt myokardu nebo peritonitida, migrénou, zvýšeným vnitrolebním tlakem, sníženým vnitrolebním tlakem (např. výšková nemoc), opiátovými analgetiky, jako je např. morfin, zažívacími potížemi, nemírným jídlem nebo pitím, překyselením žaludku, pálením žáhy, jako je např. noční pálení žáhy a pálení žáhy způsobené jídlem a dyspepsií.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou zvláště vhodné pro léčbu gastrointestinálních poruch, jako je např. syndrom střevní dráždivosti, kožních onemocnění, jako je např. lupénka, svědění a spáleniny z opalování, vazospastických onemocnění, jako jsou např. angína, vaskulární bolesti hlavy a Reynaudova nemoc, mozkové ischemie, jako je např. křeč mozkových cév následovaná subarachnoidálním (podpavoučnicovým) krvácením, onemocnění fibrózních a onemocnění kolagenu, jako je např. sklerodermie a eozinofilní fasciolóza, poruch spojených se zvýšením nebo potlačením imunity, jako je např. systémový lupus erythematosus a reumatických onemocnění, jako je např. fibrozitis (zánět vazivové tkáně), a kašle.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou zvláště vhodné pro léčbu depresivních stavů, pro léčbu stavů úzkosti a panických stavů.

Depresivní stavy zahrnují závažné depresivní poruchy zahrnující bipolární deprese, unipolární deprese, jednotlivé nebo opakující se závažné depresivní záchvaty s nebo bez psychotických příznaků, katatonických příznaků, melancholických příznaků a atypických příznaků, nebo poporodních náporů, depresivní neurózu s okamžitým nebo zpožděným nástupem a s nebo bez atypických příznaků, neurotickou depresi, posttraumatický stres a sociální fobie, demence Alzheimerova typu s okamžitým nebo zpožděným nástupem, vaskulární demence s depresivními stavy, poruchy duševního stavu způsobené alkoholem, amfetaminy, kokainem, halucinogeny, opiáty, fencyklidinem, sedativy, hypnotiky, anxiolytiky a jinými látkami; schizoidní poruchy depresivního typu.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou účinné při léčbě neurotoxických poškození, která jsou následkem mozkové mrtvice, mozkové embolie, hemoragického šoku (krvácení do



mozku), mozkové ischemie, mozkového vazospazmu, hypoglykemie, hypoxie (nedostatek kyslíku), apoxie a perinatální asfyxie.

Tento vynález tedy poskytuje sloučeninu o vzorci (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát pro použití při terapii zvláště v lidské medicíně.

Další uspořádání tohoto vynálezu poskytuje způsob léčby savců včetně člověka a to stavů zprostředkovaných CRF, kdy tento způsob zahrnuje aplikaci účinného množství sloučeniny o vzorci (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

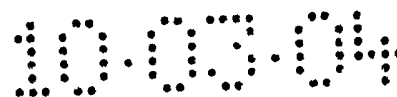
Je třeba si uvědomit, že termíny léčba, léčení zahrnují jak akutní léčbu nebo profylaxi, tak zmírnění stálých symptomů.

Sloučeniny o vzorci (I) se mohou alikovat jako surové látky, ale je výhodnější prezentovat účinnou složku jako farmaceutický preparát (formulaci).

Tento vynález tedy rovněž poskytuje farmaceutickou směs obsahující alespoň jednu sloučeninu o vzorci (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl formulovanou pro aplikaci jakýmkoliv přijatelným způsobem.

Sloučenina o vzorci (I) se tedy může formulovat pro orální, bukální, parenterální, lokální (včetně oční a nosní), depotní nebo rektální aplikaci nebo ve formě vhodné pro aplikaci inhalací nebo insulací (bud' nosem nebo ústy).

Pro orální aplikaci mohou farmaceutické směsi nabývat formu například tablet nebo tobolek připravovaných obvyklými způsoby s farmaceuticky přijatelnými základy, jako jsou pojiva (např. předželatinizovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylcelulóza), plniva (např. laktóza, mikrokrytalická celulóza nebo hydrngenfosforečnan vápenatý), maziva (např. stearát hořečnatý, talek nebo křemenka), dezintegrátory (např. bramborový škrob nebo škrob glykoláto sodný) nebo zvlhčovadla (např. laurylsulfát sodný). Tablety se mohou potahovat postupy známými v oboru. Kapalně preparáty pro orální aplikaci mohou nabývat forem například roztoků, sirupů nebo suspenzí nebo se mohou připravit jako suché produkty pro dohotovení s vodou nebo jinými vhodnými vehikuly těsně před použitím. Tyto kapalně preparáty se mohou připravit obvyklými způsoby s farmaceuticky přijatelnými přísadami, jako jsou suspenzní činidla (např. sorbitol sirup,



deriváty celulózy nebo hydrogenované jedlé tuky), emulzní činidla (např. lecithin nebo klovatina), nevodná vehikula (např. mandlový olej, olejové estery, ethylalkohol nebo frakcionované rostlinné oleje) a konzervační činidla (např. methyl nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselina sorbová). Preparáty mohou také podle potřeby obsahovat pufrovací soli, příchutě, barviva a sladidla.

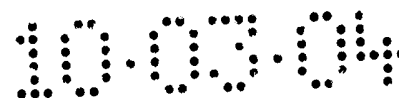
Preparáty pro orální aplikaci se mohou výhodně formulovat tak, aby řízeně uvolňovaly účinnou složku.

Pro bukální aplikaci směs nabývá formy tablet nebo se formuluje obvyklým způsobem.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou formulovat pro parenterální aplikaci jednorázovou injekcí nebo kontinuální infuzí. Preparát pro injekci se může připravit v jednotkové dávkovací formě např. v ampulích nebo ve více-dávkových zásobnících s přidaným konzervačním činidlem. Směs může nabývat forem suspenzí, roztoků nebo emulzí v olejových nebo vodných vehikulech a mohou obsahovat formulátory, jako např. suspenzní, stabilizační a/nebo disperzní činidla. Eventuelně aktivní složka může být ve formě prášku pro dohotovení před použitím s vhodným vehikulem např. sterilní vodou bez pyrogenu.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou formulovat pro lokální aplikaci ve formě mastí, krémů, gelů, pleťových vod, pesarů, aerosolů nebo kapek (např. oční, ušní nebo nasní kapky). Masti a krémy se mohou připravovat například na základě vody nebo oleje za přidání zhušťovacího nebo gelovacího činidla. Masti do očí se mohou vyrábět sterilním způsobem s použitím sterilizovaných komponent.

Pleťové vody se mohou formulovat na vodném nebo olejovém základě a obecně budou rovněž obsahovat jeden nebo více emulgátorů, stabilizátorů, disperzních činidel, suspenzních činidel, zahušťovadel nebo barviv. Kapky se mohou formulovat také na vodném nebo olejovém základě a také mohou obsahovat jedno nebo více disperzních činidel, stabilizátorů, rozpouštěcích nebo suspenzních činidel. Mohou také obsahovat konzervační činidla.



Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou také formulovat do rektálních směsí, jako jsou čípky nebo klystýrové výplachy obsahující např. konvenční čípkové základy, jako je kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou také formulovat jako depotní preparáty. Tyto dlouho účinkující preparáty se mohou aplikovat implantací (například subkutánně nebo intramuskulárně (podkožně nebo nitrosvalově)) nebo nitrosvalovou injekcí. Takže například Sloučenina podle tohoto vynálezu se může formulovat s vhodnými polymerními nebo hydrofobními látkami (například jako emulze ve vhodném oleji) nebo iontoměničovými pryskyřicemi nebo jako těžko rozpustné deriváty, například jako těžko rozpustná sůl.

Pro intranazální aplikaci se sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou formulovat jako roztoky pro podávání jako vhodně měřené nebo jednotkově dávkované nebo eventuelně jako prášek smísený s vhodným nosičem pro podávání s použitím vhodného podávacího zařízení.

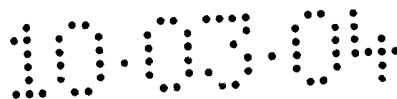
Navrhované dávkování sloučenin podle tohoto vynálezu je 1 až asi 1000 mg na den. Je třeba si uvědomit, že může být nezbytné učinit změny v dávkování závisící na věku a stavu pacienta a přesné dávkování bude vždy nakonec na úvaze ošetřujícího lékaře nebo veterináře. Dávkování bude také záviset na způsobu aplikace a na volbě určité sloučeniny. Takže pro parenterální aplikaci bude denní dávka obvykle v rozmezí 1 až 100 mg, výhodně 1 až 80 mg na den. Pro orální aplikaci bude denní dávka obvykle v rozmezí 1 až 300 mg např. 1 až 100 mg.

PŘÍKLADY

V Meziproduktech a Příkladech pokud není uvedeno jinak:

Body tání (b.t.) se určovaly Gallenkampovým přístrojem a jsou nekorigované.

Všechny teploty jsou ve °C. Infračervená spektra se měřila na zařízení FT-IR. Spektra Protonové Magnetické Rezonance (¹H-NMR) se zaznamenávala při 400 MHz, chemické posuny se zaznamenávaly v ppm dolů (δ) od standardu Me₄Si a jsou označeny jako singlety (s), dublety (d), dublety dubletů (dd), triplety (t), kvartety (q) nebo multiplety (m). Chromatografie na koloně se prováděla na silikagelu (Merck AG Darmstadt, Germany).



V textu se používají následující zkratky: EtOAc = ethylacetát, cHex = cyklohexan, CH₂Cl₂ = dichlormethan, Et₂O = diethylether, DMF = N,N'-dimethylformamid, DIPEA = N,N-diizopropylethylamin, MeOH = methanol, Et₃N = triethylamin, TFA = kyselina trifluoroctová, THF = tetrahydrofuran, DIBAL-H = diizobutylaluminiumhydrid, DMAP = dimethylaminopyridin, LHMDS = lithiumhexamethylidisilazan, TLC označuje chromatografii na tenké vrstvě na platech z oxidu křemičitého a slovo vysušit se vztahuje k sušení nad bezvodým síranem sodným, p.t. (PT) znamená pokojovou teplotu.

Meziprodukt 1

5-Allyl-4,6-dihydroxy-2-methyl-pyrimidin

K bezvodému MeOH (100 ml) se při 0 °C pod atmosférou dusíku přidal po částech sodík (2 g). Po spotřebování kovového sodíku se přidal chlorid acetamidinu (8,4 g). Po 10 minutách míchání se odfiltróval precipitát NaCl. K roztoku volného acetamidinu se přidal diethyl-allyl-malonát (6 ml) a směs se míchala při pokojové teplotě 2 dny. Reakční směs se zkoncentrovala a poté se zneutralizoval koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a zfiltróvala se za vzniku požadované sloučeniny (4,25 g) jako bílé pevné látky.

NMR (¹H, DMSO-d₆): δ 11,61 (bs, 2H); 5,75 (m, 1H); 4,84 (m, 1H); 2,94 (d, 2H); 2,19 (s, 3H).

MS (m/z): 166 [M]⁺.

Meziprodukt 2

5-Allyl-4,6-dichlor-2-methyl-pyrimidin

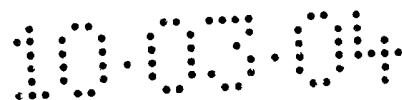
Meziprodukt 1 (6,0 g) se smísil s POCl₃ (70 ml) a zahříval se pod zpětným chladičem 3 hodiny. Výsledný roztok se ochladil na p.t. a nalil se pomalu do ledové vody (600ml) za intenzivního míchání. Produkt se extrahoval EtOAc /3 x 50 ml). Složené organické extrakty se promyly nasyceným roztokem NaHCO₃ (60 ml) a solankou (40 ml), vysušily se nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltróvaly se a zkoncentrovaly ve vakuu. Surový olej se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex 100 %) za vzniku požadované sloučeniny (4,78 g) jako žlutého oleje.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 5,85 (m, 1H); 5,15 (dq, 1H); 5,11 (dq, 1H); 3,61 (dt, 2H); 2,67 (s, 3H).

MS (m/z): 202 [M]⁺, 2Cl; 167 [MH-Cl]⁺.Cl.

Meziprodukt 3

(5-Allyl-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4-dichlorfenyl)amin



Roztok 2,4-dichloranilinu (798 mg) v bezvodém THF (22 ml) pod atmosférou dusíku se zpracovával hydridem sodným (95% v minerálním oleji, 393 mg) při 0 °C 15 minut před tím, než se přidal meziprodukt 2 (1 g). Směs se zahřívala pod zpětným chladičem 3 hodiny a poté se reakce ukončila vodou (20 ml). Produkt se extrahoval ethylacetátem (2 x 20 ml), vysušil se nad bezvodým Na₂SO₄ a zkoncentroval se ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, EtOAc/cHex 4:96) za vzniku požadované sloučeniny (725 mg) jako bílé pevné látky.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,52 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,27 (dd, 1H); 7,21 (bs, 1H); 5,90 (m, 1H); 5,26 (m, 2H); 3,58 (m, 2H); 2,57 (s, 3H).

MS (m/z): 327 [M]⁺, 3Cl.

Meziprodukt 4

terc-Butylester kyseliny (5-allyl-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4-dichlorfenyl)-karbamové

K roztoku meziproduktu 3 (146 mg) v bezvodém CH₂Cl₂ (11 ml) pod atmosférou dusíku se přidaly (Boc)₂O (194 mg) a DMAP (cat). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 18 hodin. Roztok se zředil vodou (10 ml) a extrahoval se EtOAc (3 x 15 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovaly se a zkoncentrovaly se do sucha ve vakuu. Blesková chromatografie surového produktu (silikagel, EtOAc/cHex 5:95) poskytla požadovanou sloučeninu (164 mg) jako bezbarvý olej.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,47 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,17 (d, 1H); 5,75 (tq, 1H); 5,05 (dd, 1H); 4,97 (dd, 1H); 3,52 (d, 2H); 2,58 (s, 3H); 1,44 (s, 9H).

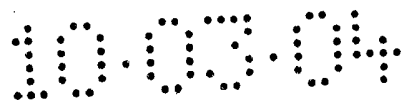
IR (infračerv.) (nujol, cm⁻¹): 1729.

MS (m/z): 428 [MH]⁺, 3Cl; 372 [MH-tBu+H]⁺; 372 [MH-Boc+H]⁺.

Meziprodukt 5

terc-Butylester kyseliny [6-chlor-5-(2-hydroxyethyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorfenyl)karbamové

Na roztok meziproduktu 4 (160 mg) v CH₂Cl₂ (9 ml) a CH₃OH (1 ml) působil ozón (5g.h⁻¹) při -78 °C 10 minut. Když vymizel allylpyrimidin (podle TLC), reakční směs se propláchl kyslíkem a poté 20 minut dusíkem. K ochlazené reakční směsi se přidal NaBH₄ (56 mg) a teplota se ponechala dosáhnout p.t. Roztok se míchal 3 hodiny při pokojové teplotě. Poté se zředil vodou (10 ml) a extrahoval se CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovaly se a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu. Surový



produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, EtOAc/cHex 15:85) za vzniku požadované sloučeniny (120 mg) jako bílé pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,49 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,23 (dd, 1H); 3,93 (q, 2H); 3,05 (t, 2H); 2,59 (s, 3H); 1,89 (bs, 1H); 1,45 (s, 9H).

IR (nujol, cm^{-1}): 3430, 1717.

MS (m/z): 432 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 454 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$; 332 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

Meziprodukt 6

2-{\[4-terc-Butoxykarbonyl-(2,4-dichlorfenyl)amino]-6-chlor-2-methylpyrimidin-5-yl}ethylester kyseliny methansulfonové

K roztoku meziproduktu 5 (337 mg) v bezvodém CH_2Cl_2 (15 ml) se při pokojové teplotě a pod atmosférou dusíku přidal Et_3N (545 μl) a $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (120 μl). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 18 hodin. Přidala se voda (15 ml) a EtOAc (15 ml), oddělily se fáze a vodná vrstva se extrahovala dalším EtOAc (2 x 15 ml), vysušila se nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovala se a zkoncentrovala ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 75:25) za vzniku požadované sloučeniny (327 mg) jako bílé pěny.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,49 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,26 (m, 1H); 4,52 (t, 2H); 3,24 (t, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 1,45 (s, 9H).

MS (m/z): 510 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 532 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$; 454 $[\text{MH}-\text{t-Bu}+\text{H}]^+$, 410 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

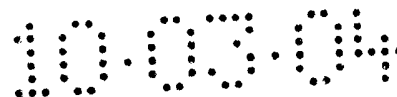
Meziprodukt 7

2-[4-chlor-6-(2,4-dichlorfenylamino)-2-methylpyrimidin-5-yl]ethylester kyseliny methansulfonové

Roztok meziproduktu 6 (327 mg) v 20% TFA v bezvodém CH_2Cl_2 (10 ml) se míchal při pokojové teplotě 2 hodiny. Rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu a zbytek se rozdělil mezi EtOAc (10 ml) a nasycený vodný roztok NaHCO_3 (10 ml) a vrstvy se oddělily. Vodná vrstva se extrahovala EtOAc (3 x 10 ml) a kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu za vzniku požadované sloučeniny (224 mg) jako bílé pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,39 (d, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,44 (bs, 1H); 4,56 (t, 2H); 3,28 (t, 2H); 3,03 (s, 3H); 2,61 (s, 3H).

MS (m/z): 410 $[\text{MH}]^+$, 3Cl.



Meziprodukt 8

4-Chlor-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

K roztoku meziproduktu 7 (224 mg) v bezvodém THF (10 ml) se přidal při pokojové teplotě a pod atmosférou dusíku NaH (95% v minerálním oleji, 20 mg). Reakční směs se míchala 2 hodiny při pokojové teplotě. Roztok se zředil vodou (10 ml) a extrahoval se ethylacetátem (2 x 15 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovaly se a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 75:25) za vzniku požadované sloučeniny (158 mg) jako bílé pevné látky.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,51 (s, 1H); 7,33 (m, 2H); 4,04 (t, 2H); 3,21 (t, 2H); 2,44 (s, 3H).

MS (m/z): 313 [MH]⁺, 3Cl.

Meziprodukt 9

(5-Allyl-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2-brom-4-izopropylfenyl)amin

Roztok 2-brom-4-izopropyl-anilinu (422 mg) v bezvodém THF (3 ml) se pod atmosférou dusíku zpracovával hydridem sodným (80% v minerálním oleji, 90 mg) při 0 °C 15 minut před tím, než se přidal meziprodukt 2 (400 mg). Směs se zahřívala pod zpětným chladičem 3 hodiny a reakce se ukončila vodou (10 ml). Produkt se extrahoval ethylacetátem (2 x 15 ml) a vysušil se nad bezvodým Na₂SO₄. Pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, EtOAc/cHex 1:99) za vzniku požadované sloučeniny (360 mg) jako průzračného oleje.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,37 (d, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,19 (dd, 1H); 7,14 (bs, 1H); 5,92 (m, 1H); 5,27-5,23 (m, 2H); 3,57 (m, 2H); 2,87 (m, 1H); 2,56 (s, 3H); 1,24 (d, 6H).

MS (m/z): 380 [MH]⁺, 1Cl, 1Br.

Meziprodukt 10

terc-Butylester kyseliny (5-allyl-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2-brom-4-izopropylfenyl)karbamové

K roztoku meziproduktu 9 (271 mg) v bezvodém CH₂Cl₂ (2 ml) pod atmosférou dusíku se přidal (Boc)₂O (218 mg) a DMAP (cat). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 3 hodiny. Roztok se zředil vodou (10 ml) a extrahoval se CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovaly se a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za vzniku požadované sloučeniny (295 mg) jako bezbarvého oleje.



NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,49 (d, 1H); 7,09 (m, 2H); 5,63 (m, 1H); 4,96 (dd, 2H); 3,50 (d, 2H); 2,87 (m, 1H); 2,60 (s, 3H); 1,43 (s, 9H); 1,23 (d, 6H).

IR (nujol, cm^{-1}): 1729.

MS (m/z): 482 $[\text{MH}]^+$, 1Cl, 1Br.

Meziprodukt 11

terc-Butylester kyseliny (5-allyl-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2-brom-4-izopropylfenyl)karbamové

Na roztok meziproduktu 10 (293 mg) v bezvodém CH_2Cl_2 (1,8 ml) a CH_3OH (0,2 ml) působil ozón ($5\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$) při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 30 minut. Když vymizela veškerá výchozí látka (podle TLC, cHex/EtOAc 7:3), reakční směs se propláchla kyslíkem a poté 10 minut dusíkem. K ochlazené reakční směsi se přidal NaBH_4 (90 mg) a teplota se ponechala ohřát na $22\text{ }^\circ\text{C}$. Roztok se míchal 3 hodiny při pokojové teplotě. Poté se zředil vodou (10 ml) a extrahoval se CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 85:15) za vzniku požadované sloučeniny (260 mg) jako průzračného oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,49 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,12 (dd, 1H); 3,84 (m, 2H); 3,02 (t, 2H); 2,88 (m, 1H); 2,61 (s, 3H); 1,8 (bt. 1H); 1,45 (s, 9H); 1,23 (d, 6H).

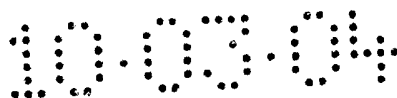
IR (nujol, cm^{-1}): 1725, 1708.

MS (m/z): 486 $[\text{MH}]^+$, 1Cl, 1Br.

Meziprodukt 12

2-[4-(2-Brom-4-izopropylfenylamino)-6-chlor-2-methylpyrimidin-5-yl]ethylester kyseliny methansulfonové

K roztoku meziproduktu 11 (261 mg) v bezvodém CH_2Cl_2 (5 ml) se při pokojové teplotě a pod atmosférou dusíku přidal Et_3N (380 μl) a $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (84 μl). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 18 hodin. Přidala se voda (15 ml) a CH_2Cl_2 (15 ml), oddělily se fáze a vodná vrstva se extrahovala dalším CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a zkoncentrovaly ve vakuu. Zbytek se rozpustil ve 20% TFA v CH_2Cl_2 (2 ml) a míchal se při pokojové teplotě 2 hodiny. Rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu a zbytek se jímalo EtOAc (10 ml) a nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 (10 ml) a vrstvy se odseparovaly. Vodná vrstva se extrahovala CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) a kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a



zkonzentrovaly do sucha ve vakuu za vzniku požadované sloučeniny (231 mg) jako žluté pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,24 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,32 (bs, 1H); 7,22 (dd, 1H); 4,52 (t, 2H); 3,25 (t, 2H); 2,99 (s, 3H); 2,55 (s, 3H); 2,89 (m, 1H); 1,25 (d, 6H).

MS (m/z): 462 $[\text{MH}]^+$, 1Cl, 1Br.

Meziprodukt 13

7-(2-Brom-4-izopropylfenyl)-4-chlor-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

K roztoku meziproduktu 12 (231 mg) v bezvodém THF (4 ml) se přidal při pokojové teplotě a pod atmosférou dusíku NaH (80% v minerálním oleji, 23 mg). Reakční směs se míchala 2 hodiny při 60 °C. Roztok se zředil vodou (10 ml) a extrahoval se ethylacetátem (2 x 15 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a zkonzentrovaly do sucha ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 90:10) za vzniku požadované sloučeniny (145 mg) jako bílé pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,52 (d, 1H); 7,24 (m, 2H); 4,02 (t, 2H); 3,19 (t, 2H); 2,91 (m, 1H); 2,43 (s, 3H); 1,26 (d, 6H).

MS (m/z): 366 $[\text{MH}]^+$, 1Cl, 1Br.

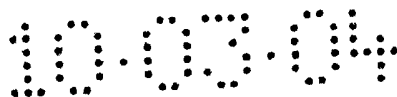
Meziprodukt 14

(5-Allyl-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)amin

Roztok 2,4-bis-trifluormethyl-anilinu (563 mg) v bezvodém THF (4 ml) se pod atmosférou dusíku zpracovával hydridem sodným (80% v minerálním oleji, 111 mg) při 0 °C 15 minut před tím, než se přidal meziprodukt 2 (500 mg). Směs se zahřívala pod zpětným chladičem 3 hodiny a reakce se ukončila vodou (10 ml). Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem (3 x 15 ml) a vysušila se nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, EtOAc/cHex 4:96) za vzniku požadované sloučeniny (260 mg) jako hnědého oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,55 (d, 1H); 7,88 (bs, 1H); 7,83 (bd, 1H); 7,19 (bs, 1H); 5,92 (m, 1H); 5,27 (m, 1H); 5,17 (m, 1H); 3,56 (m, 2H); 2,58 (s, 3H).

MS (m/z): 396 $[\text{MH}]^+$.



Meziprodukt 15

terc-Butylester kyseliny (5-Allyl-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-karbamové

K roztoku meziproduktu 14 (435 mg) v bezvodém CH₂Cl₂ (3 ml) pod atmosférou dusíku při pokojové teplotě se přidal (Boc)₂O (336 mg) a DMAP (cat). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 40 hodin. Roztok se zředil vodou (10 ml) a extrahoval se EtOAc (3 x 15 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovaly se a rozpouštědlo se odpařilo do sucha ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 96:4) za vzniku požadované sloučeniny (295 mg) jako žlutého oleje.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,96 (s, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 5,90 (m, 1H); 5,18 (dd, 1H); 5,13 (d, 1H); 3,56 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 1,41 (s, 9H).

IR (nujol, cm⁻¹): 1726.

MS (m/z): 496 [MH]⁺; 440 [MH-tBu+H]⁺, 396 [MH-BOC+H]⁺.

Meziprodukt 16

terc-Butylester kyseliny (2,4-Bis-trifluormethylfenyl)-[6-chlor-5-(2-hydroxyethyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]-karbamové

Na roztok meziproduktu 15 (460 mg) v bezvodém CH₂Cl₂ (9 ml) a CH₃OH (1 ml) působil ozón (5g.h⁻¹) při -78 °C 20 minut. Když se spotřebovala veškerá výchozí látka (podle TLC, cHex/EtOAc 7:3), reakční směs se propláchla kyslíkem a poté 5 minut dusíkem. K ochlazené reakční směsi se přidal NaBH₄ (137 mg) a teplota se ponechala ohřát na 22 °C. Roztok se míchal 1,5 hodiny při pokojové teplotě. Poté se zředil vodou (10 ml) a extrahoval se CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovaly se a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za vzniku požadované sloučeniny (385 mg).

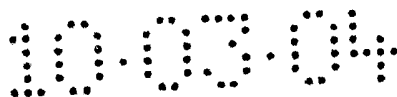
NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,96 (bs, 1H); 7,86 (bd, 1H); 7,74 (d, 1H); 4,13-4,05 (m, 2H); 3,07 (td, 2H); 2,49 (s, 3H); 2,21 (bs, 1H); 1,41 (s, 9H).

IR (nujol, cm⁻¹): 1724, 1602.

MS (m/z): 500 [MH]⁺; 444 [MH-tBu+H]⁺, 400 [MH-Boc+H]⁺.

Meziprodukt 17

2-[4-(2,4-Bis-trifluormethylfenylamino)-6-chlor-2-methylpyrimidin-5-yl]ethylester kyseliny methansulfonové



K roztoku meziproduktu 16 (385 mg) v bezvodém CH_2Cl_2 (5 ml) se při pokojové teplotě a pod atmosférou dusíku přidal Et_3N (540 μl) a $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (120 μl). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 18 hodin. Přidala se voda (15 ml) a CH_2Cl_2 (15 ml), oddělily se fáze a vodná vrstva se extrahovala dalším CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a zkoncentrovaly ve vakuu. Roztok surového produktu ve 20% TFA v CH_2Cl_2 (4 ml) se míchal při pokojové teplotě 2 hodiny. Rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu a zbytek se jímalo EtOAc (10 ml) a nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 (10 ml) a fáze se odseparovaly. Vodná vrstva se extrahovala EtOAc (3 x 10 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a rozpouštědlo se odpařilo do sucha ve vakuu za vzniku požadované sloučeniny (322 mg) jako žluté pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 9,09 (bs, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 4,36 (t, 2H); 3,23 (t, 2H); 3,15 (s, 3H); 2,19 (s, 3H).

IR (CDCl_3 , cm^{-1}): 1346, 1177.

MS (m/z): 478 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 18

7-(2,4-Bis-trifluormethylfenyl)-4-chlor-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin

K roztoku meziproduktu 17 (320 mg) v bezvodém THF (8 ml) se přidal při pokojové teplotě a pod atmosférou dusíku NaH (80% v minerálním oleji, 30 mg). Reakční směs se míchala 2 hodiny při 60 °C. Roztok se poté zředil vodou (10 ml) a extrahoval se EtOAc (2 x 15 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , pevné části se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo do sucha ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 90:10) za vzniku požadované sloučeniny (154 mg) jako bílé pevné látky.

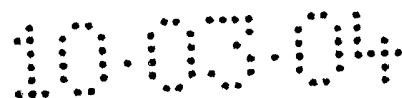
NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,04 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 4,00 (t, 2H); 3,24 (t, 2H); 2,42 (s, 3H).

MS (m/z): 381 $[\text{MH}]^+$, 1Cl.

Meziprodukt 19

(5-Allyl-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)amin

Roztok 2-chlor-4-trifluormethyl-anilinu (480 mg) v bezvodém THF (4 ml) se pod atmosférou dusíku zpracovával hydridem sodným (80% v minerálním oleji, 111 mg) při 0 °C 15 minut před tím, než se přidal meziprodukt 2 (500 mg). Směs se zahřívala pod zpětným chladičem



3 hodiny a reakce se ukončila vodou (10 ml). Produkt se extrahoval EtOAc (3 x 15 ml) a vysušil se nad bezvodým Na₂SO₄. Pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, EtOAc/cHex 5:95) za vzniku požadované sloučeniny (4010 mg) jako bílou pevnou látku.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,80 (d, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,57 (dd, 1H); 7,45 (bs, 1H); 5,92 (m, 1H); 5,31-5,25 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 2,62 (s, 3H).

MS (m/z): 362 [MH]⁺, 2Cl.

Meziprodukt 20

terc-Butylester kyseliny (5-Allyl-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-karbamové

K roztoku meziproduktu 19 (400 mg) v bezvodém CH₂Cl₂ (3 ml) pod atmosférou dusíku se přidal (Boc)₂O (1,4 ekv., 336 mg) a DMAP (cat). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 3 hodiny. Roztok se zředil vodou (10 ml) a extrahoval se EtOAc (3 x 15 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovaly se a rozpouštědlo se odpařilo do sucha ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95/5) za vzniku požadované sloučeniny (462 mg) jako bezbarvého oleje.

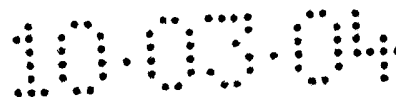
NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,74 (d, 1H); 7,49 (dd, 1H); 7,36 (d, 1H); 5,76 (m, 1H); 5,05-4,93 (m, 2H); 3,53 (d, 2H); 2,60 (s, 3H); 1,46 (s, 9H).

MS (m/z): 462 [MH]⁺ 2Cl; 406 [MH-tBu+H]⁺, 362 [MH-BOC+H]⁺.

Meziprodukt 21

terc-Butylester kyseliny [6-chlor-5-(2-hydroxyethyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-karbamové

Na roztok meziproduktu 20 (462 mg) v bezvodém CH₂Cl₂ (9 ml) a CH₃OH (1 ml) působil ozón (5g.h⁻¹) při -78 °C 20 minut. Když se spotřeboval veškerý allylpyrimidin (podle TLC, cHex/EtOAc 7:3), reakční směs se propláchla kyslíkem a poté 5 minut dusíkem. K ochlazené reakční směsi se přidal NaBH₄ (148 mg) a teplota se ponechala ohřát na 22 °C. Roztok se míchal 1,5 hodiny při pokojové teplotě. Poté se zředil vodou (10 ml) a extrahoval se CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovaly se a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 90:10) za vzniku požadované sloučeniny (344 mg) jako bílé pevné látky.



NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,75 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,51 (dd, 1H); 3,95 (m, 2H); 3,05 (t, 2H); 2,59 (s, 3H); 1,85 (bs, 1H); 1,46 (s, 9H).

IR (nujol, cm^{-1}): 1718, 1672.

MS (m/z): 466 $[\text{MH}]^+$; 410 $[\text{MH-tBu+H}]^+$, 366 $[\text{MH-Boc+H}]^+$.

Meziprodukt 22

2-[4-chlor-6-(2-chlor-4-trifluormethylfenylamino)-2-methylpyrimidin-5-yl]ethylester kyseliny methansulfonové

K roztoku meziproduktu 21 (344 mg) v bezvodém CH_2Cl_2 (5 ml) se pod atmosférou dusíku přidal Et_3N (515 μl) a $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (110 μl). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 18 hodin. Přidala se voda (15 ml) a CH_2Cl_2 (15 ml), oddělily se fáze a vodná vrstva se extrahovala dalším CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a zkoncentrovaly ve vakuu. Roztok surového produktu ve 20% TFA v CH_2Cl_2 (4 ml) se míchal při pokojové teplotě 2 hodiny. Rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu a zbytek se znovu rozpustil v EtOAc (10 ml) a nasyceném vodném roztoku NaHCO_3 (10 ml) a fáze se odseparovaly. Vodná vrstva se extrahovala EtOAc (3 x 10 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a rozpouštědlo se odpařilo do sucha ve vakuu za vzniku požadované sloučeniny (310 mg) jako žluté pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,68 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,65 (bs, 1H); 4,55 (t, 2H); 3,27 (t, 2H); 2,99 (s, 3H); 2,61 (s, 3H).

IR (CDCl_3 , cm^{-1}): 1323, 1177.

MS (m/z): 444 $[\text{MH}]^+$.

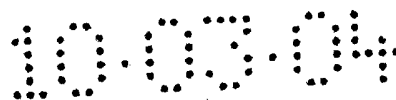
Meziprodukt 23

4-Chlor-7-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin

K roztoku meziproduktu 22 (310 mg) v bezvodém THF (8 ml) se přidal při pokojové teplotě a pod atmosférou dusíku NaH (80% v minerálním oleji, 32 mg). Reakční směs se míchala 2 hodiny při 60 °C. Roztok se poté zředil vodou (10 ml) a extrahoval se EtOAc (2 x 15 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , pevné části se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo do sucha ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 90:10) za vzniku požadované sloučeniny (197 mg) jako bílé pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,77 (m, 1H); 7,62-7,55 (m, 2H); 4,11 (t, 2H); 3,24 (t, 2H); 2,46 (s, 3H).

MS (m/z): 347 $[\text{MH}]^+$, 312 $[\text{M-Cl}]^+$.



Meziprodukt 24

terc-Butylester kyseliny [6-chlor-2-methyl-5-(2-oxoethyl)-pyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorfenyl)-karbamové

Na roztok meziproduktu 4 (300 mg) v bezvodém CH_2Cl_2 (10 ml) působil ozón ($5\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$) při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 10 minut. Když se spotřeboval veškerý allylpyrimidin (TLC), reakční směs se propláchla kyslíkem a poté 20 minut dusíkem. K ochlazené reakční směsi se přidal $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (256 μg) a teplota se ponechala ohřát na $22\text{ }^\circ\text{C}$. Roztok se míchal 18 hodin při pokojové teplotě. Rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu a surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 18,5:1,5) za vzniku požadované sloučeniny (250 mg) jako bílé pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 9,59 (s, 1H); 7,77+7,57 (d+d, 1H); 7,47+7,37 (dd+dd, 1H); 7,47+7,41 (d+d, 1H); 3,83 (s, 2H); 2,46 (s, 3H); 1,33 (bs, 9H).

IR (nujol, cm^{-1}): 1729.

MS (m/z): 430 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 452 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$, 330 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

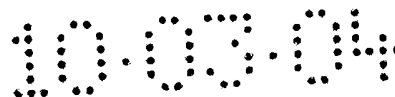
Meziprodukt 25

terc-Butylester kyseliny [6-chlor-5-(3-methoxyallyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorfenyl)-karbamové

K míchané suspenzi chloridu (methoxy-methyl)-trifenyfosfonia (198 mg) ve 3 ml suchého THF se při $0\text{ }^\circ\text{C}$ pod atmosférou dusíku přidal po kapkách 1,6M roztok n-BuLi v hexanu (2,8 ekv.) Směs se míchala 10 minut než se přidal roztok meziproduktu 24 (83 mg) v suchém THF (1 ml). Reakční směs se ponechala pomalu ohřát na p.t. a nechala se míchat 3 hodiny. Reakce se ukončila vodou (5 ml) a extrahovala se EtOAc (3 x 8 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a rozpouštědlo se odpařilo do sucha ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za vzniku požadované sloučeniny (39 mg) jako bílé pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,50-7,47 (s, 1H); 7,28-7,15 (dd/d, 1+1H); 6,37-5,98 (d, 1H, $J_{\text{trans}}=13\text{ Hz}$, $J_{\text{cis}}=6\text{ Hz}$); 4,58-4,34 (m, 1H, $J_{\text{trans}}=13\text{ Hz}$, $J_{\text{cis}}=6\text{ Hz}$); 3,55-3,37 (d, 2H); 3,60-3,44 (s, 3H); 2,58-2,53 (s, 3H); 1,55 (s, 9H).

MS (m/z): 458 $[\text{MH}]^+$, 3Cl; 480 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$; 402 $[\text{MH}-\text{tBu}+\text{H}]^+$, 358 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.



Meziprodukt 26

terc-Butylester kyseliny [6-chlor-2-methyl-5-(3-oxopropyl)-pyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorfenyl)-karbamové

Meziprodukt 25 (39 mg) se míchal při pokojové teplotě se 4 ml 4:1 roztoku THF/2N HCl 78 hodin. Poté se směs zředila H₂O (4 ml) a extrahovala se EtOAc (4 x 5 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovaly se a rozpouštědlo se odpařilo do sucha ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 19:1) za vzniku požadované sloučeniny (26 mg) jako bílé pevné látky.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 9,83 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,3-7,2 (d/dd, 2H); 3,00 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 2,55 (s, 3H); 1,41 (s, 9H).

MS (m/z): 444 [MH]⁺, 3Cl; 466 [MH+Na]⁺; 344 [MH-Boc+H]⁺.

Meziprodukt 27

terc-Butylester kyseliny [6-chlor-5-(3-hydroxypropyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorfenyl)-karbamové

K roztoku meziproduktu 26 (21 mg) v bezvodém CH₃OH (1 ml) při pokojové teplotě a pod atmosférou dusíku se přidal NaBH₄. Reakční směs se míchala 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu a zbytek se rozpustil znovu v EtOAc (10 ml)/H₂O (10 ml) a vrstvy se oddělily. Vodná vrstva se extrahovala EtOAc (3 x 10 ml) a kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovaly se a rozpouštědlo se odpařilo do sucha ve vakuu za vzniku požadované sloučeniny (15 mg) jako bílé pevné látky.

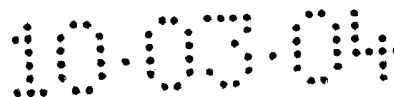
NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,49 (m, 1H); 7,23 (m, 2H); 3,71 (m, 2H); 2,78 (m, 2H); 2,60 (s, 3H); 1,82 (m, 2H); 1,45 (s, 9H).

MS (m/z): 446 [MH]⁺, 3Cl; 468 [MH+Na]⁺; 346 [MH-Boc+H]⁺; 346 [MH-tBu+H]⁺.

Meziprodukt 28

3-{4-[terc-Butoxykarbonyl-(2,4-dichlorfenyl)amino]-6-chlor-2-methylpyrimidin-5-yl}propylester kyseliny methansulfonové

K roztoku meziproduktu 27 (13 mg) v bezvodém CH₂Cl₂ (1 ml) se při pokojové teplotě a pod atmosférou dusíku přidal Et₃N (20 μl) a CH₃SO₂Cl (4 μl). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 18 hodin. Reakční směs se zředila vodou (5 ml) a extrahovala se EtOAc



(3 x 5 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovaly se a zkoncentrovaly ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 75/25) za vzniku požadované sloučeniny (25 mg) jako bílé pevné látky.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,48 (t, 1H); 7,24 (m, 2H); 4,28 (t, 2H); 3,02 (s, 3H); 2,80 (m, 2H); 2,58 (s, 3H); 2,03 (m, 2H); 1,42 (s, 9H).

MS (m/z): 524 [MH]⁺, 3Cl; 546 [MH+Na]⁺; 468 [MH-t-Bu+H]⁺, 424 [MH-Boc+H]⁺.

Meziprodukt 29

3- [4-Chlor-6-(2,4-dichlorfenylamino)-2-methylpyrimidin-5-yl]}propylester kyseliny methansulfonové

Roztok meziproduktu 28 (50 mg) v TFA 20% CH₂Cl₂ (4 ml) se míchal při pokojové teplotě 2 hodiny. Rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu a zbytek se rozpustil v EtOAc (10 ml) a nasyceném roztoku NaHCO₃ (10 ml) a vrstvy se oddělily. Vodná vrstva se extrahovala EtOAc (3 x 10 ml) a kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovaly se a zkoncentrovaly se do sucha ve vakuu za vzniku požadované sloučeniny (40 mg) jako bílé pevné látky.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,49 (d, 1H); 7,44 (d, 2H); 7,31 (dd, 2H); 4,39 (t, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,93 (m, 2H); 2,56 (s, 3H); 2,13 (m, 2H).

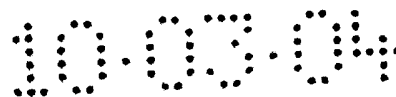
MS (m/z): 424 [MH]⁺, 3Cl.

Meziprodukt 30

4-Chlor-8-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]-pyrimidin

K roztoku meziproduktu 29 (40 mg) v bezvodém THF (2 ml) se přidal při pokojové teplotě a pod atmosférou dusíku NaH (95 % v minerálním oleji, 5 mg). Reakční směs se míchala 2 hodiny při pokojové teplotě. Roztok se poté zředil vodou (8 ml) a extrahoval se EtOAc (2 x 8 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na₂SO₄, pevné části se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo do sucha ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za vzniku požadované sloučeniny (25 mg) jako bílé pevné látky.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,51 (d, 1H); 7,32 (dd, 2H); 7,20 (d, 2H); 3,60 (m, 2H); 2,87 (m, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,13 (m, 2H).



Meziprodukt 31

6-Ethylester 1-methylester kyseliny 2-(2,4-dichlorfenyl)hexandiové

K roztoku $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (0,921 ml, 1,2 ekv.) v bezvodém THF (22 ml) se přidal při 0 °C pod atmosférou dusíku 1,6M roztok BuLi v hexanu (3,42 ml, 1 ekv.) a směs se míchala při 0 °C 10 minut. Poté se ochladila na -78 °C a po kapkách se přidal roztok methyl 2,4-dichlorfenylacetátu (1,2 g, 5,478 mmol) v bezvodém THF (3,3 ml). Směs se míchala při -78 °C 45 minut před přidáním roztoku ethyl4-jodbutyrátu (1,72 g, 1,3 ekv.) v bezvodém THF (2 ml). Chladicí lázeň se poté odstranila a směs se míchala při pokojové teplotě 4 hodiny. Rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustil v CH_2Cl_2 , promyl se vodou (2 x 25 ml) a solankou (1 x 25 ml) a vysušil se nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné částice se odfiltraly a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, $c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 9:1). Smíšené frakce se přečistily tímtež elučním činidlem. Požadovaná sloučenina se získala jako bledě žlutý olej (1,36 g, 4,088 mmol, 75 %). NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,63 (d, 1H); 7,44 (dd, 1H); 7,40 (d, 1H); 4,05 (dd, 1H); 4,01 (q, 2H); 3,59 (s, 3H); 2,28 (dt, 2H); 2,01 (m, 1H); 1,74 (m, 1H); 1,47 (m, 1H); 1,35 (m, 1H); 1,14 (t, 3H).

IR (film, cm^{-1}): 1736.

MS (m/z): 332 $[\text{M}]^+$, 300 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$.

Meziprodukt 32

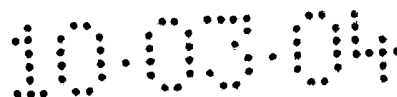
Methylester kyseliny 3-(2,4-dichlorfenyl)-2-oxo-cyklopentankarboxylové

K bezvodému MeOH (5 ml) se po částech pod atmosférou dusíku přidával sodík (376 mg, 4 ekv.) Po spotřebování kovového sodíku se MeOH odpařil pod proudem dusíku. Ke zbytku se přidal bezvodý toluen (30 ml) a následně roztok meziproduktu 31 (1,36 g, 4,088 mmol) v bezvodém toluenu. Směs se 45 minut zahřívala na 90 °C. Poté se reakční směs okyselila ledovou kyselinou octovou, zředila se EtOAc a promyla se vodou (2 x 20 ml) a zředěným vodným roztokem NaHCO_3 (2 x 20 ml) a vysušila se nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné části se odfiltraly a rozpouštědlo se odpařilo. Požadovaná sloučenina se získala jako bledě žlutý olej (1 g, 3,48 mmol, 85 %), jako směs dvou diastereoizomerů v poměru 7:3 a použila se v následujícím kroku bez dalšího čištění.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,38 (m, 1H); 7,19 (m, 1H); 7,06, 7,01 (2d, 1H); 3,93-3,85, 3,78 (m+dd, 1H); 3,79, 3,76 (2s, 3H); 3,49-3,44, 3,40 (m+dd, 1H); 2,60-1,90 (m, 4H).

IR (film, cm^{-1}): 1755, 1732.

MS (m/z): 286 $[\text{M}]^+$, 226, 219 172.



Meziprodukt 33

4-Hydroxy-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin

K bezvodému MeOH (6 ml) se pod atmosférou dusíku přidal po částech sodík (240 mg, 3 ekv.). Po spotřebování kovového sodíku se přidal chlorid acetamidinu (1,04 g, 3 ekv.). Po 10 minutách míchání se odfiltroval precipitát NaCl a směs se promyla bezvodým MeOH (2 ml). Roztok volného acetamidinu se přidal k neředěnému meziproduktu 32 (1 g, 3,483 mmol) a směs se míchala při pokojové teplotě 2 dny a při 70 °C dalších 7 hodin. Rozpouštědlo se odpařilo a surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, CH₂Cl₂/MeOH 98:2 až 95:5). Čistá požadovaná sloučenina se získala jako bílá pevná látka (455 mg, 1,54 mmol, 44 %).

NMR (¹H, DMSO-d₆): δ 12,31 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,34 (dd, 1H); 7,04 (d, 1H); 4,54 (t, 1H); 2,75-2,60 (2m, 2H); 2,58-2,50 (m, 1H); 2,20 (s, 3H); 1,80-1,72 (m, 1H).

MS (m/z): 295 [MH]⁺.

Meziprodukt 34

4-Chlor-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin

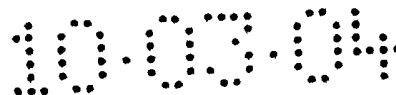
Meziprodukt 33 (453 mg, 1,535 mmol) se suspendoval v POCl₃ (16 ml) a směs se zahřívala pod zpětným chladičem 2,5 hodiny. Přebytek POCl₃ se poté odpařil a zbytek se rozpustil v CH₂Cl₂. Přidalo se několik kapek koncentrovaného NH₄OH a směs se zředila vodou a NH₂Cl₂. Oddělily se fáze a vodná vrstva se extrahovala CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Kombinované organické vrstvy se promyly vodou a solankou (2 x 20 ml) a vysušily se nad Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Surová požadovaná sloučenina se získá jako hnědý olej (378 mg, 1,2 mmol, 79 %) a použila se v následujícím kroku bez dalšího čištění.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,44 (d, 1H); 7,19 (dd, 1H); 6,82 (d, 1H); 4,83 (t, 1H); 3,05 (m, 2H); 2,79 (m, 1H); 2,68 (s, 3H); 2,00 (m, 1H).

Meziprodukt 35

2,4-Dichlor-1-cyklohex-1-enyl-benzen

K 1,6M roztoku n-butyl lithia v hexanech (13,8 ml, 1,4 ekv.) v bezvodém THF (40 ml) se přidal po kapkách při -78 °C pod atmosférou dusíku HN(iPr)₂ (3,32 ml, 1,5 ekv.). Po 15 minutovém míchání se přidal roztok cyklohexanonu (1,6 ml, 15,45 mmol) v bezvodém THF (4 ml). Po dalším 15 minutovém míchání se roztok enolátu zahřál na pokojovou teplotu a míchal se 2 hodiny. Poté se znovu ochladil na -78 °C a přidal se roztok N-fenyl-triflimidu



(6,1 g, 17 mmol, 1,1 ekv.) v bezvodém THF (20 ml). Reakční směs se ohřála na 0 °C a míchala se 4 hodiny. Výsledný roztok se nalil do vody, objem se zredukoval ve vakuu a zbytek se jímá EtOAc a promyl se H₂O (3 x 25 ml). Organická fáze se vysušila nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovala se a rozpouštědlo se odpařilo. Triflát se použil tak, jak byl v následujícím kroku.

Směs surového triflátu získaného výše (3 g), kyseliny 2,4-dichlor-benzenborité (3,2 g, 1,1 ekv.), 1,1'-bis(difenylfosfino-ferocen)PdCl₂ (315 mg, 0,025 ekv.) a K₂CO₃ (4,2 g, 2 ekv.) ve směsi toluen/acetón/voda (26/26/6,5 ml) se zahřívá na 80 °C 3 hodiny. Směs se zpracovávala 1N NaOH (15 ml) a 30% H₂O₂ (10 ml) 20 minut při pokojové teplotě, aby se zredukoval zbytkový boran. Produkt se extrahoval toluenem, promyl se solankou a vysušil se nad bezvodým Na₂SO₄. Pevná látka se odfiltrovala, rozpouštědlo se odpařilo a zbytek se vyčistil bleskovou chromatografií (slikagel, 100 % cHex) za vzniku požadované sloučeniny jako průzračného oleje (2,18 g, 9,58 mmol), 62 %).

NMR (¹H, DMSO-d₆): δ 7,6 (d, 1H); 7,4 (dd, 1H); 7,27 (d, 1H); 5,69 (sett, 1H); 2,24 (m, 2H); 2,16 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 1,69 (m, 2H).

MS (m/z): 226 [M]⁺ 2Cl.

Meziprodukt 36

1-(2,4-Dichlorfenyl)-7-oxa-bicyklo[4.1.0]heptan

Roztok m-CPBA (2,25 g, 3 eq) v EtOAc (6 ml) se přidal po kapkách k míchanému roztoku meziproduktu 35 (1 g, 4,4 mmol) v EtOAc (6 ml) při 0 °C pod atmosférou dusíku. Reakční směs se míchala při 0 °C 1 hodinu a při pokojové teplotě 12 hodin. Když se reakce ukončila (podle TLC), reakční směs se promyla 1N NaOH (3 x 10 ml) a H₂O (2 x 10 ml), vysušila se nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovala se a rozpouštědlo se odpařilo. Požadovaná sloučenina se získala jako průzračný olej (940 mg, 3,87 mmol, 89 %).

NMR (¹H, DMSO): δ 7,60 (m, 1H); 7,39 (m, 2H); 3,09 (t, 1H); 1,93 (m, 4H); 1,39 (m, 4H).

MS (m/z): 242 [M]⁺ 2Cl.

Meziprodukt 37

2-(2,4-Dichlorfenyl)-cyklohexanon

Roztok meziproduktu 36 (940 mg, 3,8 mmol) v EtOH (5 ml) se vystavil působení koncentrované H₂SO₄ (1 ml) rozpuštěné v H₂O (1 ml) a EtOH (5 ml). Roztok se zahřívá pod zpětným chladičem 24 hodin a EtOH se odpařil. Zbytek se rozpustil v EtOAc, promyl se



nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a H₂O. Poté se vysušil nad bezvodým Na₂SO₄, pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Surový olej se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za vzniku požadované sloučeniny jako průhledné pevné látky (345 mg, 1,42 mmol), 37 %).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,40 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 7,15 (d, 1H); 4,06 (dd, 1H); 2,55 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 2,0-1,7 (m, 2H).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 2926, 2854, 1713.

MS (m/z): 242 [M]⁺ 2Cl.

Meziprodukt 38

Ethylester kyseliny 3-(2,4-dichlorfenyl)-2-oxo-cyklohexankarboxylové

K suspenzi NaH (80%/olej, 48 mg, 1,1 ekv.) v bezvodém THF (2 ml) se při 0 °C pod atmosférou dusíku přidal meziprodukt 37 (350 mg, 1,44 mmol) rozpuštěný v bezvodém THF (2,5 ml). Po 15 minutovém míchání se k roztoku po kapkách přidal roztok LDA 0,5M/THF (3,2 ml, 1,1 ekv.). Po 15 minutách se roztok ochladil na -78 °C a po kapkách se přidal ethyl-kyanomravenčan (0,16 ml, 1,1 ekv.). Reakční směs se míchala při -78 °C 20 minut a poté se nalila do vody s ledem a extrahovala se CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltróvaly se a rozpouštědlo se odpařilo. Surový olej se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5). Čistá požadovaná sloučenina se získala jako průzračný olej (150 mg, 0,48 mmol, 33 %) jako směs β-keto-esterů a jejich enolové formy v poměru 65:35.

NMR (¹H, DMSO): δ 12,18 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,4-7,36 (dd, 2H); 7,32 (d+t, 2H); 7,23 (d, 1H); 4,23 (m, 2H); 4,11 (m, 2H); 4,03 (ta, 1H); 3,84 (ta, 1H); 2,4-1,8 (m, 12H); 1,27 (t+t, 6H).

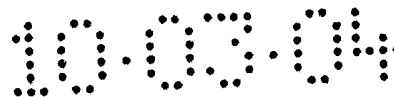
IR (film, cm⁻¹): 3417, 1653, 1614.

MS (m/z): 314 [MH]⁺ 2Cl.

Meziprodukt 39

8-(2,4-Dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinazolin-4-ol

K bezvodému MeOH (2 ml) se pod atmosférou dusíku přidal po částech sodík (20 mg). Po spotřebování kovového sodíku se k roztoku přidal chlorid acetamidinu (88 mg, 1,84 ekv.). Po 10 minutách míchání se odfiltroval precipitát NaCl a k čistému roztoku se přidal meziprodukt 38 (150 mg, 0,48 mmol) rozpuštěný v bezvodém MeOH (2 ml). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 96 hodin a poté se odpařilo rozpouštědlo. Zbytek se vyčistil bleskovou



chromatografií (silikagel, CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Čistá požadovaná sloučenina se získala jako bílá pevná látka (92 mg, 0,30 mmol, 62 %).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 11,2 (broad, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,34 (t, 1H); 2,65 (m, 1H); 2,56 (m, 1H); 2,34 (s, 3H); 2,07 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,72 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

MS (m/z): 309 [MH]⁺ 2Cl.

Meziprodukt 40

4-Chlor-8-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin

Meziprodukt 39 (95 mg, 0,29 mmol) se rozpustil v POCl₃ (3 ml) a roztok se zahříval pod zpětným chladičem 3 hodiny. POCl₃ se odpařil, zbytek se rozpustil v CH₂Cl₂ a nalil se do koncentrovaného NH₄OH s ledem. Organická fáze se odseparovala a vysušila se nad bezvodým Na₂SO₄. Pevná fáze se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za vzniku požadované sloučeniny jako bílé pevné látky (88 mg, 0,27 mmol, 93 %).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,42 (d, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,58 (d, 1H); 4,54 (t, 1H); 2,83 (m, 2H); 2,56 (s, 3H); 2,14 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,84 (m, 2H).

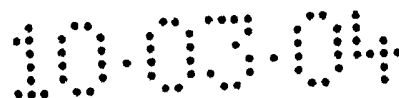
MS (m/z): 327 [MH]⁺ 3Cl.

Meziprodukt 41

2-(2,4-Dimethoxyfenyl)cyklopentan

K suspenzi Mg špon (64 mg, 1,3 ekv.) v bezvodém THF (0,7 ml) se přidal po kapkách pod atmosférou dusíku v přítomnosti katalytického množství I₂ roztok 1-brom-2,4-dimethoxybenzenu (345 μl, 1,2 ekv.) v bezvodém THF (0,5 ml). Reakční směs se zahřívala pod zpětným chladičem za stálého míchání 1 hodinu a poté se ochladila na 0 °C. K této směsi se po kapkách přidal roztok 2-chlorcyklopentanonu (0,2 ml, 2 mmol) v bezvodém THF (0,5 ml) a reakční směs se zahřívala pod zpětným chladičem 2 hodiny. Směs se ponechala vychladnout na pokojovou teplotu, zředila se Et₂O a pomalu se vmíchala směs ledu a 1M HCl. Organická vrstva se poté odseparovala, promyla se dvakrát solankou a vysušila se nad bezvodým Na₂SO₄. Pevná fáze se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Surový červený olej se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za vzniku požadované sloučeniny jako bílé pevné látky (297 mg, 67 %) jako žlutý olej.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 6,97 (d, 1H); 6,44 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,30 (dd, 1H); 2,4-2,3 (m, 3H); 2,13-2,04 (m, 2H); 1,86 (m, 1H).



Meziprodukt 42

Methylester kyseliny 3-(2,4-dimethoxyfenyl)-2-oxocyklopentan-karboxylové

K roztoku čerstvě destilovaného diizopropylaminu (148 μl , 1,2 ekv.) v bezvodém THF (3,5 ml) se přidal při 0 °C pod atmosférou dusíku 1,6M n-BuLi v hexanu (660 μl , 1,12 ekv.) a výsledná směs se míchala 10 minut a poté se ochladila na -78 °C. Po kapkách se přidal roztok meziproduktu 41 (195 mg, 0,88 mmol) v bezvodém THF (1 ml) a reakční směs se míchala 15 minut. K roztoku enolátu se poté přidal merthylchloroformát (75 μl , 1 ekv.) a reakční baňka se míchala 15 minut. Studená reakční směs se nalila do 0,5 N HCl (10 ml) a diethyletheru (10 ml). Fáze se oddělily a organická vrstva se promyla nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a nasyceným vodným roztokem NaCl, vysušila se nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovala se a zkoncentrovala se ve vakuu. Surový olej se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za vzniku požadované sloučeniny jako žlutého oleje (297 mg, 67 %).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 6,97 (d, 1H); 6,44-6,42 (m, 2H); 3,8-3,69 (m, 9H); 3,41 (m, 2H); 2,31 (m, 1H); 2,08 (m, 1H).

IR (film, cm⁻¹): 1755, 1728.

MS (m/z): 278 [M]⁺.

Meziprodukt 43

7-(2,4-Dimethoxyfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin

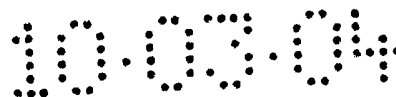
K čerstvě připravenému roztoku MeONa (37 g, 2,3 ekv.) v bezvodém MeOH (1 ml) se přidal chlorid acetamidinu (50 mg, 2,3 ekv.). Výsledná suspenze se zfiltrovala a přidala se do baňky obsahující roztok meziproduktu 42 (65 mg, 0,23 mmol) v bezvodém MeOH. Reakční směs se míchala 1 den a poté se připravila další dávka volného acetamidinu způsobem popsáným výše a přidala se do reakční baňky. Po 2 denním míchání se roztok zkoncentroval ve vakuu a surový olej se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, 100% EtOAc) za vzniku požadované sloučeniny jako bílé pevné látky (35 mg, 53 %).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 10,44 (bs, 1H); 6,79 (d, 1H); 6,46 (d, 1H); 6,41 (dd, 1H); 4,53 (t, 1H); 3,78 (s, 6H); 2,88 (m, 1H); 2,78 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 2,41 (s, 3H); 1,90 (m, 1H).

MS (m/z): 287 [M]⁺.

Meziprodukt 44

4-Chlor-7-(2,4-dimethoxyfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin



Roztok meziproduktu 43 (21 mg, 0,07 mmol) v POCl_3 (1 ml) se zahřival na $100\text{ }^\circ\text{C}$ 3 hodiny a poté se zkoncentroval ve vakuu. Surový olej se zředil EtOAc a promyl se koncentrovaným roztokem NH_4OH . Poté se vysušil nad bezvodý Na_2SO_4 , pevné části se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo za vzniku požadované sloučeniny jako oranžového oleje (20,6 mg, 90 %), který se použil v této podobě v následujícím kroku.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 6,82 (d, 1H); 6,40 (m, 2H); 4,6 (dd, 1H); 3,8 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 3,1-2,85 (m, 2H); 2,65 (s, 3H); 2,60 (m, 1H); 2,05 (m, 1H).

Meziprodukt 45

Methylester kyseliny (4,6-dichlor-2-methyl-pyrimidin-5-yl)octové

K bezvodému MeOH (60 ml) se pod atmosférou dusíku při $0\text{ }^\circ\text{C}$ přidal po částech sodík (1,74 g, 3 ekv.). Po spotřebování kovového sodíku se přidal chlorid acetamidinu (7,06 g, 3 ekv.). Po 20 minutách míchání se odfiltroval precipitát NaCl. K roztoku volného acetamidinu se přidal roztok diethylesteru kyseliny 2-ethoxykarbonyljantarové (6,04 g, 24,5 mmol) v bezvodém CH_3OH (20 ml) a směs se míchala při pokojové teplotě 2 dny. Reakční směs se zkoncentrovala do sucha ve vakuu a získaná žlutá pěna (8,69 g) se smíchala s POCl_3 (6 ekv.) a CH_3CN (10 obj.) a zahřívala se pod zpětným chladičem 18 hodin. Výsledný roztok se ochladil na p.t. a pomalu se nalil za intenzivního míchání do směsi led/voda a koncentrovaný NH_4OH . Produkt se extrahoval EtOAc (3x). Kombinované organické extrakty se promyly solankou vysušily se nad bezvodým Na_2SO_4 a zkoncentrovaly se ve vakuu. Surový olej se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2). Čistá požadovaná sloučenina se získala jako žlutá pevná látka (98 % ve dvou krocích).

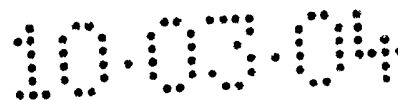
NMR (^1H , CDCl_3): δ 5,85 (m, 1H); 5,15 (dq, 1H); 5,11 (dq, 1H); 3,61 (dt, 2H); 2,67 (s, 3H).

MS (m/z): 202 $[\text{M}]^+$ (2Cl).

Meziprodukt 46

(4,6-Dichlor-2-methylpyrimidin-8-yl)acetaldehyd

K roztoku meziproduktu 45 (300 mg, 1,276 mmol) v bezvodém CH_2Cl_2 (6 ml) se při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pod atmosférou dusíku přidal DIBA1-H (1M roztok v hexanu, 1,8 ekv. 2,3 ml). Po dokončení přidávání se reakční směs míchala při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 1 hodinu a při $-55\text{ }^\circ\text{C}$ 2 hodiny. Reakční směs se nalila do 0,5 N roztoku HCl v ledu a extrahovala se CH_2Cl_2 (3x). Kombinované organické extrakty se vysušily se nad bezvodým Na_2SO_4 , pevné části se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za vzniku požadované sloučeniny jako bezbarvého oleje (160 mg, 62 %).



NMR (^1H , CDCl_3): δ 9,78 (s, 1H); 4,09 (s, 2H); 2,70 (s, 3H).

MS (m/z): 204 $[\text{M}]^+$ (2Cl).

Meziprodukt 47

4,6-Dichlor-5-(3-methoxyallyl)-2-methylpyrimidin

K míchané suspenzi chloridu (methoxy-methyl)-trifénylfosfonia (198 mg) ve 3 ml suchého THF se při 0 °C pod atmosférou dusíku přidal po kapkách 1,6M roztok n-BuLi v hexanu (2,8 ekv.) Směs se míchala 10 minut než se přidal roztok meziproduktu 24 (83 mg) v suchém THF (1 ml). Reakční směs se ponechala pomalu ohřát na p.t. a nechala se míchat 3 hodiny. Reakce se ukončila vodou (5 ml) a extrahovala se EtOAc (3 x 8 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a rozpouštědlo se odpařilo do sucha ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za vzniku požadované sloučeniny (39 mg) jako bílé pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 6,55 (bd, 1H); 4,75 (m, 1H); 3,51 e 3,47 (s e dd, 5H); 2,66 (s, 3H).

MS (m/z): 233 $[\text{MH}]^+$ (2Cl).

Meziprodukt 48

3-(4,6-Dichlor-2-methyl-pyrimidin-5-yl)propionaldehyd

Meziprodukt 47 (1258 mg, 0,345 mmol) se míchal při pokojové teplotě s 12 ml směsí 1:3 THF-2N HCl 15 hodin. Směs se poté zředila H_2O a extrahovala se EtOAc (3x). Kombinované organické extrakty se vysušily nad Na_2SO_4 , pevné části se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za vzniku požadované sloučeniny (75 mg, 99 %) jako bílé pevné látky.

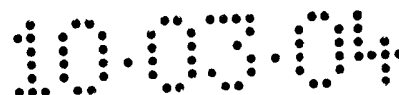
NMR (^1H , CDCl_3): δ 9,87 (s, 1H); 3,18 (m, 2H); 2,78-2,67 (m-s, 5H).

MS (m/z): 204 $[\text{M}]^+$ (2Cl).

Meziprodukt 49

3-(4,6-Dichlor-2-methyl-pyrimidin-5-yl)propan-1-ol

K roztoku meziproduktu 48 (75 mg, 0,345 mmol) v bezvodém CH_3OH (6 ml) se přidal NaBH_4 (52 mg, 4 ekv.) při 0 °C. Reakční směs se míchala 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu a zbytek se jímá směsí EtOAc/ H_2O a vrstvy se oddělily. Vodná vrstva se extrahovala EtOAc (3x) a kombinované organické extrakty se vysušily nad Na_2SO_4 . Pevné části se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo za vzniku požadované sloučeniny (75 mg, 99 %) jako bílé pevné látky.



NMR (^1H , CDCl_3): δ 4,59 (t, 1H); 3,46 (q, 2H); 2,80 (dd, 2H); 2,54 (s, 3H); 1,82 (m, 2H).

MS (m/z): 202 $[\text{M}-18]^+$ (2Cl).

Meziprodukt 50

3-(4,6-Dichlor-2-methylpyrimidin-5-yl)propylester kyseliny methansulfonové

K roztoku meziproduktu 49 (104 mg, 0,473 mmol) v bezvodém CH_2Cl_2 (10 ml) se pod atmosférou dusíku přidal Et_3N (262 μl , 4 ekv.) a $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (91 μl , 2,5 ekv.). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 3 hodiny. Reakční směs se zředila vodou a extrahovala se CH_2Cl_2 (3x). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a zkoncentrovaly ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za vzniku požadované sloučeniny (134 mg, 95 %) jako bílé pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 4,31 (t, 2H); 3,02 (s, 3H); 2,95 (m, 2H); 2,62 (s, 3H); 2,03 (m, 2H).

MS (m/z): 299 $[\text{MH}]^+$ (2Cl).

Meziprodukt 51

4-Chlor-8-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin

K roztoku 2,4-bis-trifluormethylanilinu (134 mg, 0,448 mmol) v bezvodém DMF (18 ml) se přidal při 0 °C a pod atmosférou dusíku NaH (80% v minerálním oleji, 1,6 mg, 2 ekv.). Reakční směs se míchala 30 minut při pokojové teplotě a poté se při 0 °C přidal roztok meziproduktu 50 v bezvodém DMF. Směs se míchala při pokojové teplotě 1 hodinu. Roztok se zředil vodou a extrahoval se EtOAc (3x). Kombinované organické extrakty se vysušily nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovaly se a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, Toluén/EtOAc 9:1) za vzniku požadované sloučeniny (95 mg, 54 %) jako bílé pevné látky.

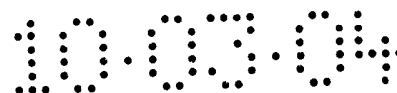
NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,03 (s, 1H); 7,91 (dd, 1H); 7,42 (d, 1H); 3,62 (t, 2H); 2,92 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 2,26 (s, 3H); 2,14 (m, 2H).

MS (m/z): 396 $[\text{MH}]^+$ (1Cl).

Meziprodukt 52

2-(4,6-Dichlor-2-methyl-pyrimidin-5-yl)-ethanol

K roztoku meziproduktu 45 (4,0 g, 0,017 mol) v bezvodém THF (60 ml) se při -78 °C pod atmosférou dusíku přidal po kapkách DIBA1-H (1M roztok v THF, 3 ekv., 52,5 ml). Po dokončení přidávání se reakční směs míchala při -30 °C 3 hodiny. Poté se při 0 °C přidal roztok Rochellovy soli a fáze se oddělily. Vodná vrstva se extrahovala EtOAc (2 x 50 ml) a



kombinované organické extrakty se vysušily se nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné části se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Požadovaná sloučenina se získala jako průzračný olej (3,1 g, 89 %) a použila se v dalším kroku bez dalšího čištění.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 4,90 (t, 2H); 3,15 (t, 2H); 2,64 (s, 3H); 1,70 (bs, 1H).

MS (m/z): 207 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 53

5-[(2-terc-Butyl-dimethyl-silanoxy)-ethyl]-4,6-dichlor-2-methyl-pyrimidin

K roztoku meziproduktu 52 (3,1 g, 0,015 mol) v bezvodém DMF (100 ml) se při 0 °C pod atmosférou dusíku přidal imidazol (17 g, 17 ekv.), t-butyldimethylsilylchlorid (6,35 g, 2,8 ekv.) a DMAP (katalytické množství). Roztok se míchal při pokojové teplotě 18 hodin, přidal se EtOAc (100 ml) a nasycený vodný roztok NH_4Cl (50 ml) a oddělily se fáze. Organická vrstva se promyla nasyceným vodným roztokem NaCl (2 x 100 ml) a vysušila se nad Na_2SO_4 . Pevné části se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za vzniku požadované sloučeniny jako průzračného oleje (4,6 g, 95 %).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 3,86 (t, 2H); 3,12 (t, 2H); 2,66 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,01 (s, 6H).

MS (m/z): 321 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 54

(2,4-Bis-trifluormethyl-fenyl)-{5-[2-(terc-butyl-dimethyl-silanoxy)-ethyl]-6-chlor-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-amin

K roztoku 2,4-bis-trifluormethylanilinu (984 μl , 1 ekv.) v bezvodém DMF (15 ml) se přidal při 0 °C a pod atmosférou dusíku NaH (80% v minerálním oleji, 400 mg, 2,2 ekv.). Reakční směs se míchala 30 minut při 0 °C a poté se přidala k roztoku meziproduktu 53 (2 g, 6 mmol) v bezvodém DMF (15 ml) při pokojové teplotě a pod atmosférou dusíku. Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 30 minut. Přebytek NaH se opatrně odstranil nasyceným vodným roztokem NaCl a reakční směs se zředila EtOAc. Fáze se oddělily, organická vrstva se promyla nasyceným vodným roztokem NaCl (2 x 30 ml) a vysušila se nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné části se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5 až 91:10) za vzniku požadované sloučeniny (1,84 g, 56 %) jako průzračného oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,61 (d, 1H); 8,04 (bs, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,79 (d, 1H); 4,95 (t, 2H); 3,95 (t, 2H); 2,53 (s, 3H); 0,73 (s, 9H); -0,90 (s, 6H).

MS (m/z): 514 [MH]⁺.

Meziprodukt 55

2-[4-(2,4-Bis-trifluormethyl-fenylamino)-6-chlor-2-methyl-pyrimidin-5-yl]-ethanol

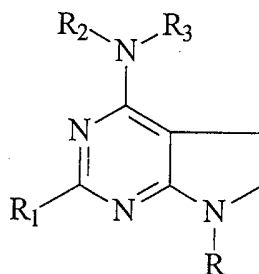
K roztoku meziproduktu 54 (1,84 g, 3,58 mmol) v bezvodém DMF (30 ml) se pod atmosférou dusíku přidal Et₃N·3HF (2,4 ml, 3 ekv.). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 18 hodin. Poté se zředila studeným nasyceným roztokem NaCl (50 ml) a extrahovala se EtOAc (3 x 50 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad Na₂SO₄. Pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Požadovaná sloučenina se získala jako průzračný olej (1,4 g, 98 %) a použila se v následujícím kroku bez dalšího čištění.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,59 (bs, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 4,06 (t, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,50 (s, 3H).

MS (m/z): 514 [MH]⁺.

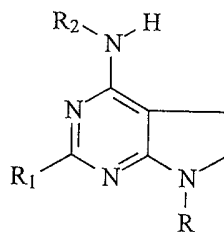
PŘÍKLAD 1

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (1a-1)



(1a-1)

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (1-1)



(1-1)

[7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)amin (1-1-1)

Směs meziprojektu 8 (15 mg) a 1-ethylaminopropanu (0,3 ml) se zahřívá na 140 °C (v nádobě se šroubovacím uzávěrem) 18 hodin. Poté se ochladila na p.t. a amin se odpařil. Zbytek se rozdělil mezi CH₂Cl₂/2,5M NaOH a fáze se oddělily. Vodná vrstva se extrahovala CH₂Cl₂ (2x) a kombinované organické extrakty se vysušily nad Na₂SO₄. Pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, 15 % EtOAc/toluen) za vzniku požadované sloučeniny (9 mg) jako žlutého oleje.

Sloučeniny 1-1-4, 1-1-5, 1-1-7, 1-1-8, 1-1-9, 1-1-10, 1-1-11 a 1-1-12, jejichž analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 1, se připravily analogicky tak, že se vycházelo z příslušných aminů.

[7-(2-Brom-4-izopropylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)amin (1-1-2)

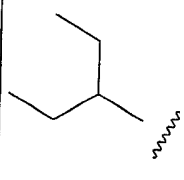
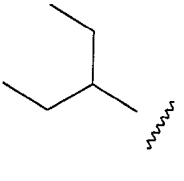
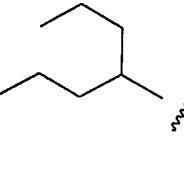
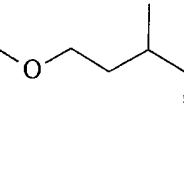
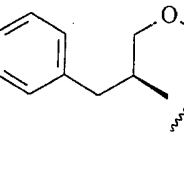
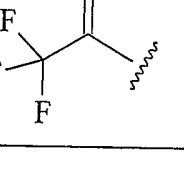
Směs meziprojektu 13 (21 mg) a 1-ethylaminopropanu (300 μl) se zahřívá na 160 °C (v nádobě se šroubovacím uzávěrem) 48 hodin. Reakční směs se ochladila na p.t. a zředila se vodou a CH₂Cl₂. Fáze se oddělily a organická vrstva se vysušila a zkoncentrovala. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za vzniku požadované sloučeniny (8 mg) jako bílé pevné látky.

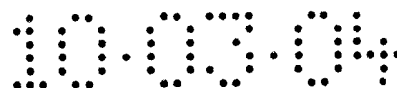
[7-(2,4-Bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-propylbutyl)amin (1-1-3)

Směs meziprojektu 18 (20 mg) a 4-heptylaminu (150 μl) se zahřívá na 130 °C (v nádobě se šroubovacím uzávěrem) 8 hodin. Reakční směs se přímo čistila bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za vzniku požadované sloučeniny (10 mg) jako žluté voskovité pevné látky.

Všechny analytické údaje jsou v následující Tabulce 1

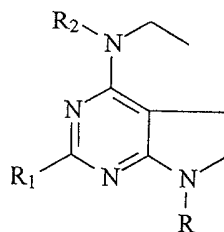
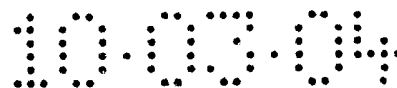
Tabulka 1

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytické údaje
1-1-1	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,43 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 4,02 (s, 1H); 3,93 (m, 1H); 3,93 (t, 2H); 2,97 (t, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,65 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 0,94 (t, 6H). IR (CDCl ₃ , cm ⁻¹): 3429. MS (m/z): 365 [MH] ⁺ .
1-1-2	2-brom-4-izo-propylfenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,43 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,15 (dd, 1H); 4,00 (bs, 1H); 3,90 (m, 1H); 3,89 (t, 2H); 2,94 (t, 2H); 2,84 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,65-1,4 (m, 4H); 1,21 (d, 6H); 0,91 (t, 6H). MS (m/z): 417 [MH] ⁺ , 1Br.
1-1-3	2,4-trifluor-methylfenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,97 (bd, 1H); 7,82 (bdd, 1H); 7,58 (d, 1H); 4,13 (bs, 1H); 4,00 (bs, 1H); 1,89 (t, 2H); 2,98 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 1,6-1,3 (m, 8H); 0,95 (t, 6H). MS (m/z): 461 [MH] ⁺ .
1-1-4	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,43 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 4,43-4,32 (m, 2H); 3,94 (t, 2H); 3,44 (d, 2H); 3,39 (s, 3H); 2,94 (t, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,26 (d, 3H). MS (m/z): 367 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-5	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,44 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,35-7,20 (m, 6H); 4,53 (bm, 1H); 4,45 (bm, 1H); 3,94 (t, 2H); 3,40 (m, 5H); 3,01 (dd, 1H); 2,91 (m, 3H); 2,39 (s, 3H). MS (m/z): 443 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-6	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ (DMSO) 9,60-8,40 (broad, 2H); 7,74 (s, 1H); 7,50 (m, 2H); 3,92 (t, 2H); 3,04 (t, 2H); 2,28 (s, 3H). MS (m/z): 390 [MH] ⁺ .



Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytické údaje
1-1-7	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,40 (bd, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,22 (dd, 1H); 4,23 (bd, 1H); 3,89 (t, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,02 (t, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,28 (d, 1H); 2,23 (d, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,20 (m, 1H); 1,60-0,80 (m, 6H). MS (m/z): 389 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-8	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,43 (d, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 4,38 (bs, 1H); 3,94 (t, 2H); 3,34 (t, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,07 (m, 1H); 0,56 (q, 2H); 0,27 (q, 2H). MS (m/z): 349 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-9	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,43 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,24 (dd, 1H); 3,92 (t, 2H); 4,1-3,6 (m, 1H); 2,99 (m, 2H); 2,34 (s, 3H); 2,1-1,95 (m, 1H); 1,85-1,1 (m, 10H); 1,00-0,94 (2d, 3H). MS (m/z): 391 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-10	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,44 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,26 (dd, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 3,94 (t, 2H); 2,97 (t, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,80-1,00 (m, 1H); 1,17 (d, 3H). MS (m/z): 405 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-11	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,44 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 4,49 (m, 2H); 3,94 (t, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,40 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 1,75 (m, 2H). MS (m/z): 349 [MH] ⁺ (2Cl).
1-1-12	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,44 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,26 (dd, 1H); 4,34 (m, 2H); 3,94 (t, 2H); 3,03 (t, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,05 (m, 2H); 1,8-1,4 (m, 6H). MS (m/z): 363 [MH] ⁺ (2Cl).

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (1-2)



(1-2)

Butyl-[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-ethylamin (1-2-1)

Směs meziprojektu 8 (11,8 mg) a n-butyl-ethylaminu (300 μ l) se zahřívá na 160 °C v nádobě s bezpečnostním uzávěrem) 18 hodin. Surový olej se přímo čistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 19:1) za vzniku požadované sloučeniny (10 mg) jako světle žlutého oleje.

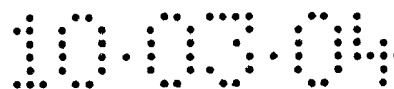
Sloučeniny 1-2-6, 1-3-1, 1-3-2 a 1-3-3, jejichž analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 1-2, se připravily analogicky tak, že se vycházelo z příslušných aminů.

[7-(2-Brom-4-izopropylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-butylethylamin (1-2-2)

Směs meziprojektu 13 (2 mg) a n-butyl-ethylaminu (300 μ l) se zahřívá na 160 °C v nádobě s bezpečnostním uzávěrem 18 hodin. Reakční směs se ochladila na p.t. a zředila se vodou a CH_2Cl_2 . Fáze se oddělily a organická vrstva se vysušila a zkoncentrovala. Surový olej se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za vzniku požadované sloučeniny jako žlutého oleje.

Butyl-[7-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-butylethylamin (1-2-3)

Směs meziprojektu 23 (21 mg) a n-butyl-ethylaminu (300 μ l) se zahřívá na 160 °C v nádobě s bezpečnostním uzávěrem 18 hodin. Reakční směs se ochladila na p.t. a zředila se vodou a CH_2Cl_2 . Fáze se oddělily a organická vrstva se vysušila a zkoncentrovala. Surový olej se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za vzniku požadované sloučeniny jako bílé pevné látky (20 mg).



[7-(2,4-Bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-butylethylamin (1-2-4)

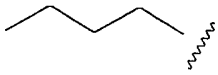
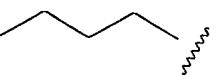
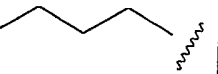
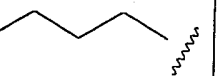
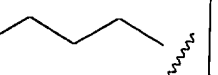
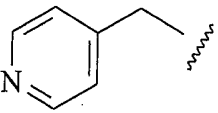
Směs meziproduktu 18 (21 mg) a n-butyl-ethylaminu (300 μ l) se zahřívá na 160 °C v nádobě s bezpečnostním uzávěrem 18 hodin. Reakční směs se ochladila na p.t. a zředila se vodou a CH_2Cl_2 . Fáze se oddělily a organická vrstva se vysušila a zkoncentrovala. Surový olej se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za vzniku požadované sloučeniny jako žlutého oleje (14 mg).

Butyl-[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-trifluormethyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-ethylamin (1-2-5)

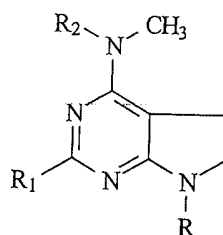
Postup přípravy v příkladu 1-2-5 je obdobný příkladu 1-2-1 (meziprodukt 1 ku meziproduktu 8), až na to, že se v prvním kroku místo chloridu acetamidinu použije chlorid 2,2,2-trifluoracetamidinu (meziprodukt 1).

Veškerá analytická data jsou uvedena v následující Tabulce 1-2.

Tabulka 1-2

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytické údaje
1-2-1	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,43 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 3,84 (t, 2H); 3,25 (t, 2H); 2,32 (s, 3H); 1,59 (m, 2H); 1,36 (m, 2H); 1,19 (t, 3H); 0,97 (t, 3H). MS (m/z): 379 [MH] ⁺ , 2Cl.
1-2-2	2-brom-4-izo-propylfenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,47 (d, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,19 (dd, 1H); 3,83 (t, 2H); 3,55 (q, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,24 (t, 2H); 2,89 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,58 (m, 2H); 1,36 (m, 2H); 1,25 (d, 6H); 1,18 (t, 3H); 0,97 (t, 3H); MS (m/z): 431 [MH] ⁺ , 1Cl, 1Br.
1-2-3	2-chlor-4-trifluor-methyl-fenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,68 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,51 (dd, 1H); 3,92 (t, 2H); 3,57 (q, 2H); 3,49 (t, 2H); 3,27 (t, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,61 (m, 2H); 1,37 (m, 2H); 1,19 (t, 3H); 0,98 (t, 3H). MS (m/z): 413 [MH] ⁺ .
1-2-4	2,4-bis-trifluor-methylfenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,95 (bs, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,53 (d, 1H); 3,78 (t, 2H); 3,56 (q, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,25 (t, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,60 (m, 2H); 1,36 (m, 2H); 1,19 (t, 3H); 0,97 (t, 3H). MS (m/z): 447 [MH] ⁺ .
1-2-5	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,45 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,28 (dd, 1H); 3,94 (t, 2H); 3,57 (q, 2H); 3,50 (t, 2H); 3,33 (t, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,37 (m, 2H); 1,22 (t, 3H); 0,98 (t, 3H). MS (m/z): 433 [MH] ⁺ (2Cl; 100 %).
1-2-6	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		Et	MS (m/z): 414 [MH] ⁺ (2Cl).

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (1-3)



(1-3)

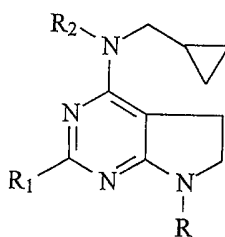
Reprezentativní sloučeniny podle tohoto vynálezu byly připraveny postupem uvedeným výše pro sloučeniny o obecném vzorci (1-2).

Veškerá analytická data jsou uvedena v následující Tabulce 1-3.

Tabulka 1-3

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytické údaje
1-3-1	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		Me	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,43 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 4,91 (s, 1H); 4,07 (s, 2H); 3,81 (t, 2H); 3,55 (q, 2H); 3,24 (t, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 1,17 (t, 3H). MS (m/z): 377 [MNH ₄] ⁺ · 2Cl.
1-3-2	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		Me	MS (m/z): 397 [MH] ⁺ (2Cl).
1-3-3	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		Me	MS (m/z): 351 [MH] ⁺ (2Cl).

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (1-4)



(1-4)



[7-(2-Chlor-4-trifluormethyl-fenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyklopropylmethylpropylamin (1-4-1)

Směs meziproduktu 23 (20,6 mg) a N-propylcyklopropan-methylaminu (300 μ l) se zahřívá na 160 °C v nádobě s bezpečnostním uzávěrem 18 hodin. Reakční směs se ochladila na p.t. a zředila se vodou a CH_2Cl_2 . Fáze se oddělily a organická vrstva se vysušila a zkoncentrovala. Surový olej se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za vzniku požadované sloučeniny jako bílé pevné látky (21 mg).

[7-(2,4-Bis-trifluormethyl-fenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyklopropylmethylpropylamin (1-4-2)

Směs meziproduktu 18 (20,4 mg) a N-propylcyklopropan-methylaminu (300 μ l) se zahřívá na 160 °C v nádobě s bezpečnostním uzávěrem 18 hodin. Reakční směs se ochladila na p.t. a zředila se vodou a CH_2Cl_2 . Fáze se oddělily a organická vrstva se vysušila a zkoncentrovala. Surový olej se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za vzniku požadované sloučeniny jako žlutého oleje (11 mg).

[7-(2-Brom-4-izopropylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyklopropylmethylpropylamin (1-4-2)

Směs meziproduktu 13 (22 mg) a N-propylcyklopropan-methylaminu (300 μ l) se zahřívá na 160 °C v nádobě s bezpečnostním uzávěrem 18 hodin. Reakční směs se ochladila na p.t. a zředila se vodou a CH_2Cl_2 . Fáze se oddělily a organická vrstva se vysušila a zkoncentrovala. Surový olej se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za vzniku požadované sloučeniny jako žlutého oleje (17 mg).

Cyklopropylmethyl-[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-propylamin (1-4-4)

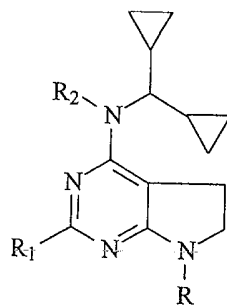
Směs meziproduktu 8 (12 mg) a N-propylcyklopropan-methylaminu (300 μ l) se zahřívá na 160 °C v nádobě s bezpečnostním uzávěrem 18 hodin. Surový olej se přímo vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za vzniku požadované sloučeniny jako světle žlutého oleje (11 mg).

Veškerá analytická data jsou uvedena v následující Tabulce 1-4.

Tabulka 1-4

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytické údaje
1-4-1	2-chlor-4-trifluormethylfenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,68 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,52 (dd, 1H); 3,93 (t, 2H); 3,52 (t, 2H); 3,47 (d, 2H); 3,30 (t, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,66 (m, 2H); 1,07 (m, 1H); 0,93 (t, 3H); 0,55-0,29 (m, 4H). MS (m/z): 425 [MH] ⁺ . 2Cl.
1-4-2	2,4-bis-trifluoromethylfenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,95 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,54 (d, 1H); 3,78 (t, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,46 (d, 2H); 3,29 (t, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,63 (m, 2H); 1,05 (m, 1H); 0,93 (t, 3H); 0,53 (m, 2H); 0,29 (q, 2H). MS (m/z): 459 [MH] ⁺ .
1-4-3	2-brom-4-izo-propylmethyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,46 (d, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,18 (dd, 1H); 3,84 (t, 2H); 3,51 (m, 2H); 3,46 (m, 2H); 3,27 (t, 2H); 2,89 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,66 (m, 2H); 1,25 (d, 6H); 1,09 (m, 1H); 0,93 (t, 3H); 0,53 (m, 2H); 0,28 (q, 2H). MS (m/z): 431 [MH] ⁺ , 1Cl, 1Br.
1-4-4	2,4-dichlorfenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,43 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 3,84 (t, 1H); 7,25 (dd, 1H); 3,84 (t, 2H); 3,50 (dd, 2H); 3,46 (d, 2H); 3,28 (t, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,65 (m, 2H); 1,07 (m, 1H); 0,93 (t, 3H); 0,53 (m, 2H); 0,29 (m, 2H). MS (m/z): 391 [MH] ⁺ (2Cl).
1-4-5	3,4-dimethoxyfenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,80 (d, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,60 (d, 1H); 4,10 (dd, 1H); 3,85 (s, 6H); 3,45 (m, 2H); 3,15 (m, 1H); 3,05 (m, 1H); 2,50 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 1,95 (m, 1H); 1,65 (m, 2H); 1,05 (m, 1H); 0,80-0,95 (m, 5H); 0,55 (m, 2H); 0,30 (m, 2H). MS (m/z): 382 [MH] ⁺ .

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (1-5)



(1-5)

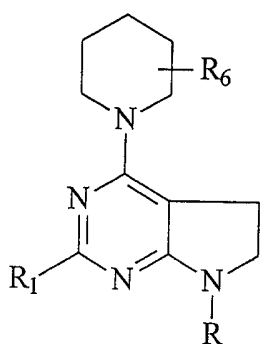
Reprezentativní sloučeniny podle tohoto vynálezu byly připraveny postupem uvedeným výše pro sloučeniny o obecném vzorci (1-2).

Veškerá analytická data jsou uvedena v následující Tabulce 1-5.

Tabulka 1-5

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytické údaje
1-5-1	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,41 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,23 (dd, 1H); 3,80 (t, 2H); 3,63 (m, 1H); 3,45 (t, 2H); 3,15 (t, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,75 (m, 2H); 1,06 (m, 2H); 0,93 (t, 3H); 0,70-0,30 (m, 8H). MS (m/z): 431 [MH] ⁺ (2Cl).

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (1-6)



(1-6)

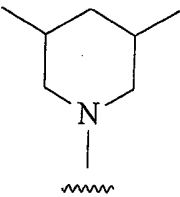
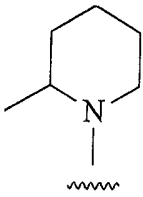
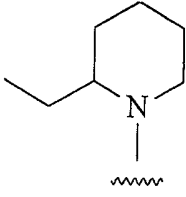
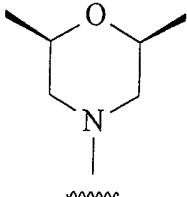
7-(2,4-Dichlorfenyl)-4-(2-ethylpiperidin-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-6-3)

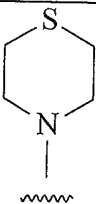
Směs meziprojektu 8 (10 mg) a 2-ethylpiperidinu (120 μ l) se zahřívala na 160 °C v nádobě s bezpečnostním uzávěrem 7 hodin. Surový olej se přímo vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 4:1) za vzniku požadované sloučeniny jako žlutého oleje (8,7 mg).

Sloučeniny 1-6-1, 1-6-2, 1-6-4 a 1-6-5, jejichž analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 1-6, se připravily analogicky tak, že se vycházelo z příslušných aminů.

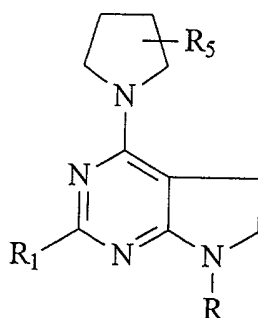
Veškerá analytická data jsou uvedena v následující Tabulce 1-6.

Tabulka 1-6

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-6-1	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,43 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,24 (dd, 1H); 4,41 (m, 2H); 3,84 (t, 2H); 3,24 (t, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 1,85 (m, 1H); 1,66 (m, 2H); 0,91 (d, 6H); 0,80 (m, 1H). MS (m/z): 425 [MH] ⁺ . 2Cl.
1-6-2	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,42 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,23 (dd, 1H); 4,71 (m, 1H); 4,33 (bd, 1H); 3,83 (t, 2H); 3,24 (m, 2H); 3,02 (dt, 1H); 2,32 (s, 3H); 1,78-1,49 (m, 6H); 1,21 (d, 3H). MS (m/z): 377 [MH] ⁺ .
1-6-3	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,42 (d, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,24 (dd, 1H); 4,44 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 3,83 (m, 2H); 3,22 (t, 2H); 2,97 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,73 (m, 2H); 1,80-1,10 (m, 6H); 0,88 (t, 3H). MS (m/z): 391 [MH] ⁺ .
1-6-4	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,44 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 4,25 (d, 2H); 3,87 (t, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,25 (t, 2H); 2,64 (d, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,24 (d, 6H). MS (m/z): 393 [MH] ⁺ .

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-6-5	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		MS (m/z): 381 [MH] ⁺ (2Cl).

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (1-7)



(1-7)

7-(2,4-Dichlorfenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-7-3)

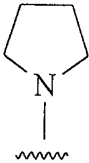
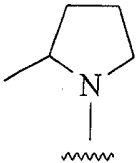
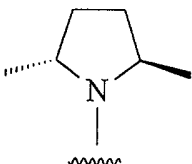
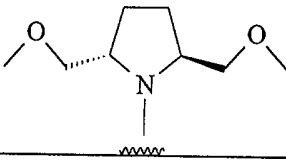
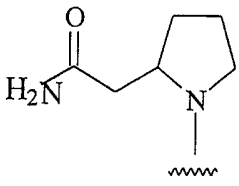
Směs meziprojektu 8 (11,8 mg) a (2R,5R)-(-)-trans-2,5-dimethyl-pyrrolidinu (150 µl) se zahřívala na 160 °C v nádobě s bezpečnostním uzávěrem 18 hodin. Surový olej se přímo vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 19:1) za vzniku požadované sloučeniny jako žlutého oleje (7 mg).

Sloučeniny 1-7-1, 1-7-2, 1-7-4 a 1-7-5, jejichž analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 1-7, se připravily analogicky tak, že se vycházelo z příslušných aminů.

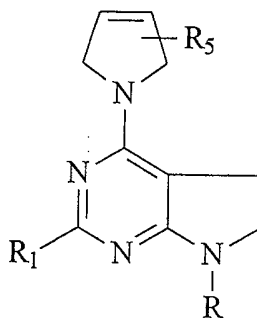
Veškerá analytická data jsou uvedena v následující Tabulce 1-7.

Tabulka 1-7

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
-----------	---	----------------	----------------------------------	------------------

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-7-1	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,42 (d, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,24 (dd, 1H); 3,83 (t, 2H); 3,66 (t, 4H); 3,35 (t, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,92 (m, 4H). MS (m/z): 349 [MH] ⁺ (2Cl).
1-7-2	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,42 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,24 (dd, 1H); 4,39 (m, 1H); 3,88 (m, 2H); 3,76 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,30 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,06 (m, 2H); 1,90 (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 1,21 (d, 3H). MS (m/z): 363 [MH] ⁺ (2Cl).
1-7-3	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,41 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,24 (dd, 1H); 4,4 (m, 2H); 3,9-3,8 (m, 2H); 3,16 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,18 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,13 (d, 6H). MS (m/z): 377 [MH] ⁺ (2Cl).
1-7-4	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		MS (m/z): 437 [MH] ⁺ (2Cl).
1-7-5	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,44 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,26 (dd, 1H); 7,12 (bs, 1H); 5,29 (bs, 1H); 4,62 (bm, 1H); 3,86 (t, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,36 (m, 2H); 2,81 (dd, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,24 (dd, 1H); 2,01 (m, 4H). MS (m/z): 406 [MH] ⁺ (2Cl).

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (1-8)

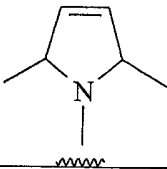


(1-8)

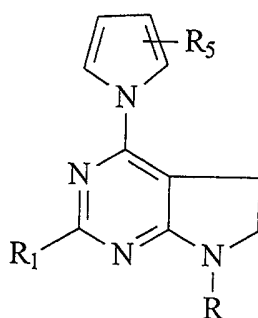
Reprezentativní sloučeniny podle tohoto vynálezu byly připraveny postupem uvedeným výše pro sloučeniny o obecném vzorci (1-7).

Veškerá analytická data jsou uvedena v následující Tabulce 1-8.

Tabulka 1-8

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-8-1	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,43 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 5,80 (s, 2H); 4,94 (q, 2H); 2,84 (t, 2H); 3,32 (t, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,42 (d, 6H). MS (m/z): 375 [MH] ⁺ (2Cl).

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (1-9)

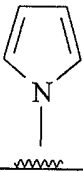


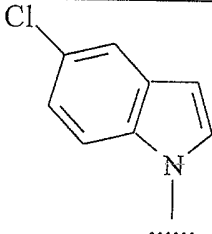
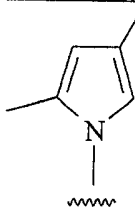
(1-9)

Reprezentativní sloučeniny podle tohoto vynálezu byly připraveny postupem uvedeným pro příklady uvedené níže (příklad 1-10-1) s použitím příslušného derivátu pyrrolu nebo indolu.

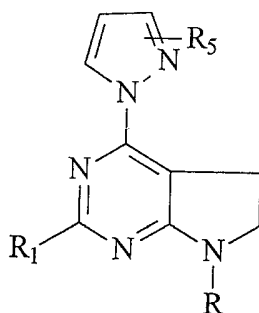
Veškerá analytická data jsou uvedena v následující Tabulce 1-9.

Tabulka 1-9

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-9-1	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,54 (t, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 6,37 (t, 2H); 4,04 (t, 2H); 3,44 (t, 2H); 2,46 (s, 3H). MS (m/z): 375 [MH] ⁺ (2Cl).

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-9-2	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		<p>NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,24 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,26 (dd, 1H); 6,67 (d, 1H); 4,06 (t, 2H); 3,37 (t, 2H); 2,55 (s, 3H).</p> <p>MS (m/z): 429 [MH]⁺ (3Cl).</p>
1-9-2	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		<p>NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,49 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,32 (dd, 1H); 6,62 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 3,99 (t, 2H); 3,27 (t, 2H); 2,44 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,07 (s, 3H).</p> <p>MS (m/z): 373 [MH]⁺ (2Cl).</p>

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (1-10)



(1-10)

7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl] (1-10-1)

2-(1H-pyrazol-3-yl)-thiazol (22 mg) se přidal k suspenzi NaH 80 %/olej (4 mg) v bezvodém DMF (300 μ l). Po 30 minutách míchání se přidal meziprodukt 8 (15 mg) při pokojové teplotě a výsledná směs se zahřívala na 110 °C 3 hodiny. Reakční směs se poté zkoncentrovala ve vakuu a zbytek se zředil H₂O a extrahoval se CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad Na₂SO₄, pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Požadovaná sloučenina se získala chromatografickým vyčištěním (silikagel, cHex/EtOAc 4:1) jako bílá pevná látka (16,5 mg).

Sloučeniny 1-1-6, 1-9-1, 1-9-2, 1-9-3, 1-10-4, 1-10-5, 1-10-12, 1-10-13, 1-10-20, 1-10-21, 1-10-24, 1-10-25, 1-10-26 jejichž analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 1-10, se připravily analogicky tak, že se vycházelo z příslušného derivátu aminu, pyrrolu nebo pyrazolu.

7-(2,4-Bis-trifluormethyl-fenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-2)

K suspenzi NaH 80 %/olej (3,54 mmol, 3,0 ekv.) v bezvodém DMF (300 μ l) se přidal pod atmosférou dusíku při pokojové teplotě 2-(1H-pyrazol-3-yl)-thiazol (538 mg, 3,54 mmol, 3 ekv.). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 30 minut. Poté se přidal při pokojové teplotě meziprodukt 18 (450 mg, 1,18 mmol) a reakční směs se zahřívala na 100 °C (v baňce se šroubovacím uzávěrem) 4 hodiny. Poté se ochladila a nalila se do EtOAc. Organická vrstva se promyla nasyceným vodným roztokem NaCl (3x) a vysušila se nad Na₂SO₄. Pevná

látku se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, Toluén/EtOAc 9:1) za vzniku požadované sloučeniny jako bílé pevné látky (535 mg, 99 %).

Sloučeniny 1-10-31, 1-10-32, 1-10-33, 1-10-37 a 1-10-40, jejichž analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 1-10, se připravily analogicky tak, že se vycházelo po řadě z 4-(1H-pyrazol-3-yl)-morfolinu (j. Org. Chem., 1984, 269-276), 3-(1H-pyrazol-3-yl)-pyridinu (Bioorg.Med.Chem.Lett., 2000, 1211-1214), 2-(1H-pyrazol-3-yl)-pyrazinu (Tet.Lett., 1999, 4779-4782), 3-(1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrazol (J.Het.Chem., 1989, 893) a 5-(1H-pyrazol-3-yl)-oxazol (Tet.Lett., 1972, 2369-2372) místo 2-(1H-pyrazol-3-yl)-thiazolu.

Sloučeniny 1-10-35 a 1-10-38, jejichž analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 1-10, se připravily analogicky tak, že se vycházelo z ethylesteru kyseliny 1H-pyrazole-3-kyrboxylové místo 2-(1H-pyrazol-3-yl)-thiazolu. Esterová skupina se poté přemění v odpovídající N-methyltriazol a oxadiazol postupy známými z literatury. (J.Het.Chem., 1986, 1391).

Sloučenina 1-10-36, jejíž analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 1-10, se připravily metylací sloučeniny 1-10-37 s použitím NaH jako báze a methyljodidu jako metylačního činidla.

Sloučeniny 1-10-29, 1-10-34 a 1-10-39, jejichž analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 1-10, se připravily analogicky tak, že se vycházelo po řadě z 2-amino-3,5-dichlorpyridinu, 2-amino-3-chlor-5-trifluormethylpyridinu a 3-amino-2-trifluormethylpyridinu místo 2,4-bis-trifluormethyl-anilinu při přípravě meziproduktu 54.

7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-methyl-4-(3-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-5)

K suspenzi NaH 80 %/olej (6 mg) v bezvodém DMF se přidal pod atmosférou dusíku při pokojové teplotě 3-(trifluormethyl)pyrazol (20 mg). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě dokud se nepřestal vyvíjet plyn. Poté se přidal při pokojové teplotě meziprodukt 8 (15 mg) a reakční směs se zahřívala na 100 °C (v baňce se šroubovacím uzávěrem) 4 hodiny. Poté se ochladila a nalila se do EtOAc. Organická vrstva se promyla nasyceným vodným roztokem NaCl (3x) a vysušila se nad Na₂SO₄. Pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za vzniku požadované sloučeniny jako žluté pevné látky (0,011 g).



7-(2-Brom-4-izopropyl-fenyl)-2-methyl-4-(3-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-6)

3-(Trifluormethyl)pyrazol (22,7 mg) se přidal k suspenzi NaH (80 % v minerálním oleji, 5 mg) v bezvodém DMF (0,5 ml) při 0 °C. Po 10 minutách se přidal meziprodukt 13 (20 mg) a výsledná směs se zahřívala v baňce s bezpečnostním uzávěrem na 100 °C 4 hodiny. Reakční směs se poté nalila do vody a extrahovala se EtOAc (3 x 5 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad Na₂SO₄. Pevná látka se odfiltrovala, rozpouštědlo se odpařilo a surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za vzniku požadované sloučeniny (12 mg) jako průzračného oleje.

7-(2,4-Dichlorfenyl)-4-(5-izopropyl-3-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin a 7-(2,4-Dichlorfenyl)-4-(3-izopropyl-3-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-7)

K roztoku meziproduktu 8 (22 mg) v bezvodém MeOH (0,7 ml) se při pokojové teplotě pod atmosférou dusíku přidal hydrazin monohydrát (34 µl). Reakční směs se zahřívala v baňce s bezpečnostním uzávěrem na 130 °C 18 hodin. Poté se ochladila na p.t. a rozpouštědlo se odpařilo do sucha ve vakuu. Získaný olej se rozpustil v bezvodém EtOH (0,7 ml) a přidal se 1,1,1-trifluormethyl-5-methylhexandion (26 mg). Reakční směs se zahřívala v baňce s bezpečnostním uzávěrem na 110 °C 18 hodin. Rozpouštědlo se odpařilo a surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za vzniku požadované sloučeniny (14 mg) jako směs regioizomerů: 5-izopropyl-3-trifluormethyl-pyrazolu (60 %) a 3-izopropyl-5-trifluormethyl-pyrazolu (40 %).

4-(4-Brom-5-methyl-3-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-8)

4-Brom-5-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol (48 mg) se přidal k suspenzi NaH (80 % v minerálním oleji, 4 mg) v bezvodém DMF (300 µl). Po 30 minutách míchání se při pokojové teplotě přidal meziprodukt 8 (15 mg) a výsledná směs se zahřívala na 110 °C 3 hodiny. Reakční směs se poté zkoncentrovala ve vakuu a zbytek se zředil vodou a extrahoval se CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad Na₂SO₄, pevné částice se odfiltrovaly, rozpouštědlo se odpařilo. Požadovaná sloučenina se získala po vyčištění bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) jako bílá pevná látka (12 mg).



7-(2,4-Dichlorfenyl)-4-(3-ethyl-5-trifluormethylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-9)

Roztok meziproduktu 8 (21 mg) a monohydrátu hydrazinu (65 μ l) v bezvodém MeOH (300 μ l) se zahřívala na 130 °C 6 hodin. Směs se zkoncentrovala vakuem a zbytek se rozpustil v EtOH (300 μ l). Přidal se 1,1,1-trifluor-2,4-hexandion (32 mg) a roztok se míchal při 120 °C 18 hodin. Rozpouštědlo se odpařilo a zbytek se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 96:4). Požadovaná sloučenina se získala jako bezbarvý olej (5 mg).

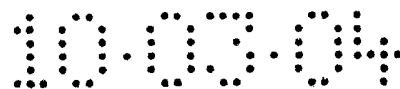
7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-methyl-4-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-10)

K suspenzi NaH 80 %/olej (5,5 mg, 3 ekv.) v bezvodém DMF (0,3 ml) se přidal pod atmosférou dusíku při pokojové teplotě 3-methyl-pyrazol (16 mg, 3 ekv.) a reakční směs se míchala při pokojové teplotě 30 minut. Poté se přidal meziprodukt 8 (20 mg, 0,064 mmol) a reakční směs se zahřívala na 100 °C (v baňce se šroubovacím uzávěrem) 6 hodin. Rozpouštědlo se odpařilo a zbytek se jímalo H₂O a extrahoval se CH₂Cl₂ (3x). Kombinované organické extrakty se vysušily nad Na₂SO₄, pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za vzniku požadované sloučeniny jako bílé pevné látky (17,5 mg, 76 %) spolu s malým množstvím jejího 5-methyl-pyrazol izomeru (příklad 1-10-12, 1 mg, 6 %).

7-(2,4-Dichlorfenyl)-4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-11)

K suspenzi NaH 80 %/olej (5 mg, 3 ekv.) v bezvodém DMF se přidal pod atmosférou dusíku při pokojové teplotě 3,5-dimethyl-pyrazol (14 mg, 3 ekv.) a reakční směs se míchala při pokojové teplotě 20 minut. Poté se přidal meziprodukt 8 (15 mg, 0,048 mmol) a reakční směs se zahřívala na 100 °C (v baňce se šroubovacím uzávěrem) 18 hodin. Poté se ochladila na p.t. a nalila se do směsi EtOAc/nasycený vodný roztok NaCl. Fáze se oddělily a organická vrstva se promyla nasyceným vodným roztokem NaCl (2x) a vysušila se nad Na₂SO₄. Pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Zbytek se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za vzniku požadované sloučeniny jako bílé pevné látky (9 mg).

7-(2,4-Dichlorfenyl)-4-(3-ethoxy-5-methyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-14)



K suspenzi NaH 80 %/olej (4 mg, 3 ekv.) v bezvodém DMF se přidal pod atmosférou dusíku při pokojové teplotě 3-ethoxy-5-methyl-pyrazol (18 mg, 3 ekv.) a reakční směs se míchala při pokojové teplotě dokud se nepřestal vyvíjet plyn (20 minut). Poté se přidal meziprodukt 8 (15 mg, 0,048 mmol) a reakční směs se zahřívala na 100 °C (v baňce se šroubovacím uzávěrem) 4 hodiny. Poté se ochladila a rozdělila se mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Fáze se oddělily a organická vrstva se promyla nasyceným vodným roztokem NaCl (2x) a vysušila se nad Na₂SO₄. Pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za vzniku požadované sloučeniny jako žluté pevné látky (6 mg).

7-(2,4-Dichlorfenyl)-4-(3-dimethoxymethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-15)

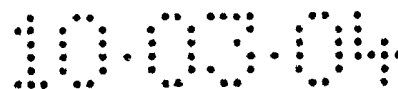
K suspenzi NaH 80 %/olej (4 mg, 3 ekv.) v bezvodém DMF (0,3 ml) se přidal pod atmosférou dusíku při pokojové teplotě dimethylacetal pyrazol-3-karboxaldehydu (20,5 mg, 3 ekv.) a reakční směs se míchala při pokojové teplotě 30 minut. Poté se přidal meziprodukt 8 (15 mg, 0,048 mmol) a reakční směs se zahřívala na 100 °C (v baňce se šroubovacím uzávěrem) 3 hodiny. Rozpouštědlo se odpařilo a zbytek se jímalo H₂O a extrahoval se CH₂Cl₂ (3x). Kombinované organické extrakty se vysušily nad Na₂SO₄, pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za vzniku požadované sloučeniny jako bílé pevné látky (16 mg, 80 %).

7-(2,4-Dichlorfenyl)-4-(3-ethyl-5-trifluormethylpyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-16)

Roztok meziproduktu 8 (21 mg, 0,067 mmol) a monohydrátu hydrazinu (65 µl, 1,34 mmol) v bezvodém MeOH (300 µl) se zahříval na 130 °C (v baňce se šroubovacím uzávěrem) 6 hodin. Směs se zkoncentrovala vakuu a k surovému produktu rozpuštěnému v EtOH (300 µl) se přidal 1,1,1-trifluor-2,4-hexandion (32 mg, 0,113 mmol). Roztok se míchal při 120 °C přes noc. Rozpouštědlo se odpařilo a zbytek se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 96:4). Požadovaná sloučenina se získala jako průzračný olej (5 mg).

7-(2,4-Dichlorfenyl)-4-(3-ethoxy-5-methyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-17)

K suspenzi NaH 80 %/olej (6 mg) v bezvodém DMF se přidal pod atmosférou dusíku při pokojové teplotě 3-methyl-5-(trifluormethyl)pyrazol (22 mg). Reakční směs se míchala při



pokožové teplotě dokud se nepřestal vyvíjet plyn (20 minut). Poté se přidal meziprodukt 8 (15 mg) a reakční směs se zahřívala na 100 °C (v baňce se šroubovacím uzávěrem) 18 hodin. Poté se ochladila a nalila se do EtOAc. Organická vrstva se promyla nasyceným vodným roztokem NaCl (3 x 5 ml) a vysušila se nad Na₂SO₄. Pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za vzniku požadované sloučeniny jako žluté pevné látky (0,013 g).

4-(4-Brom-3-methylpyrazol-1-yl)-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-18)

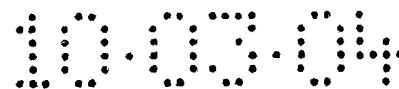
K suspenzi NaH 80 %/olej (6 mg) v bezvodém DMF se přidal pod atmosférou dusíku při pokojové teplotě 3-methyl-4-brompyrazol (23 mg). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě dokud se nepřestal vyvíjet plyn (20 minut). Poté se přidal meziprodukt 8 (15 mg) a reakční směs se zahřívala na 100 °C (v baňce se šroubovacím uzávěrem) 4 hodiny. Poté se ochladila a nalila se do EtOAc. Organická vrstva se promyla nasyceným vodným roztokem NaCl (3 x 5 ml) a vysušila se nad Na₂SO₄. Pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 90:10). Požadovaná sloučenina se získala jako žlutá pevná látka (0,018 g).

4-(4-Brom-pyrazol-1-yl)-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-19)

4-Brom-pyrazol (21 mg) se přidal k suspenzi NaH (80 % v minerálním oleji, 4 mg) v bezvodém DMF (300 µl). Po 30 minutách míchání se při pokojové teplotě přidal meziprodukt 8 (15 mg) a výsledná směs se zahřívala na 110 °C 3 hodiny. Reakční směs se poté zkoncentrovala ve vakuu a zbytek se zředil H₂O a extrahoval se CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Kombinované organické extrakty se vysušily nad Na₂SO₄, pevné částice se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Požadovaná sloučenina se získala po dvojitým vyčištění bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) jako bílá pevná látka (3,5 mg).

7-(2,4-Dichlorfenyl)-4-[3-(4-fluorfenyl)pyrazol-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-22)

3-(3-fluorfenyl)-pyrazol (3 ekv., 0,19 mmol) se přidal k suspenzi NaH (80 % v minerálním oleji, 6 mg, 3 ekv.) v bezvodém DMF (0,5 ml). Po 10 minutách se přidal meziprodukt 8 (20 mg, 0,064 mmol) a roztok se zahříval v nádobě s bezpečnostním uzávěrem na 100 °C 3 hodiny. Reakční směs se poté zředila vodou a extrahovala se EtOAc (3x). Kombinované



organické extrakty se vysušily nad Na_2SO_4 , pevné částice se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 90:10). Požadovaná sloučenina se získala jako bílá pevná látka (79 %).

7-(2,4-Dichlorfenyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)pyrazol-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-23)

3-(3-chlorfenyl)-pyrazol (3 ekv., 0,19 mmol) se přidal k suspenzi NaH (80 % v minerálním oleji, 6 mg, 3 ekv.) v bezvodém DMF (0,5 ml). Po 10 minutách se přidal meziprodukt 8 (20 mg, 0,064 mmol) a roztok se zahříval v nádobě s bezpečnostním uzávěrem na 100 °C 3 hodiny. Reakční směs se poté zředila vodou a extrahovala se EtOAc (3x). Kombinované organické extrakty se vysušily nad Na_2SO_4 , pevné částice se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 90:10). Požadovaná sloučenina se získala jako bílá pevná látka (60 %).

1-[7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-1H-pyrazol-3-karbonitril (1-10-27)

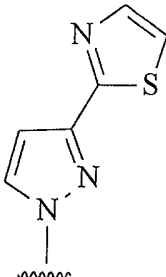
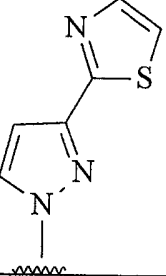
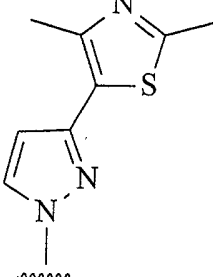
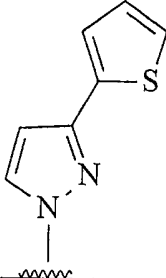
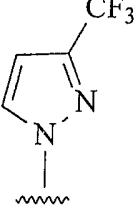
K suspenzi NaH 80 %/olej (4 mg, 3 ekv.) v bezvodém DMF (0,3 ml) se přidal pod atmosférou dusíku při pokojové teplotě 3-kyanopyrazol (14 mg, 3 ekv.) a reakční směs se míchala při pokojové teplotě 30 minut. Poté se přidal meziprodukt 8 (15 mg, 0,048 mmol) a reakční směs se míchala při 100 °C (v baňce se šroubovacím uzávěrem) 4 hodiny. Rozpouštědlo se odpařilo a zbytek se jímalo H_2O a extrahoval se CH_2Cl_2 (3x). Kombinované organické extrakty se vysušily nad Na_2SO_4 , pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za vzniku požadované sloučeniny jako bílé pevné látky (11 mg, 62 %).

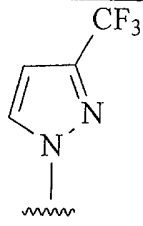
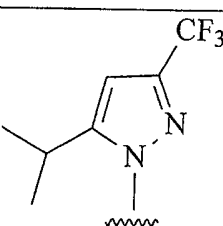
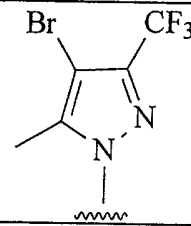
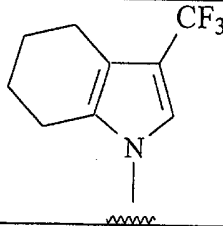
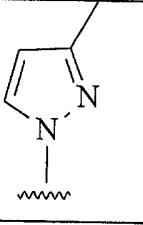
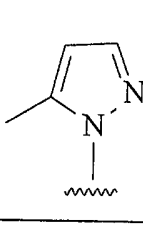
N-{5-Cyklopropyl-2-[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2H-pyrazol-3-yl}acetamid (1-10-28)

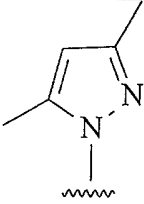
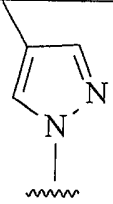
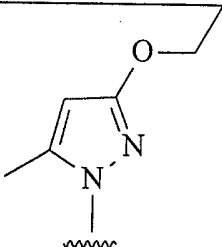
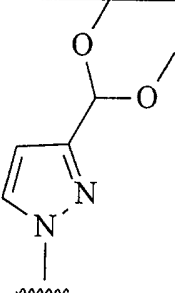
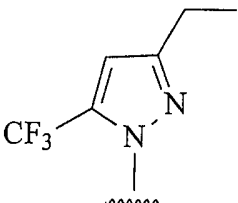
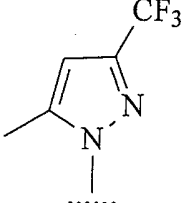
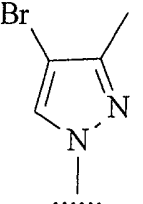
K suspenzi NaH 95 %/olej (3,7 mg) v bezvodém DMF (0,5 ml) se přidal N-(5-cyklopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-acetamid (24 mg) a reakční směs se míchala při pokojové teplotě 20 minut. Poté se přidal meziprodukt 8 (15 mg) a roztok se zahříval v baňce s bezpečnostním uzávěrem na 70 až 140 °C 23 hodiny. Poté se rozdělil mezi H_2O a EtOAc. Organická vrstva se promyla solankou, vysušila se nad Na_2SO_4 , a rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku. Surová sloučenina se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 2:8) za vzniku požadované sloučeniny jako bílé pevné látky (14 mg).

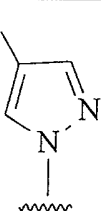
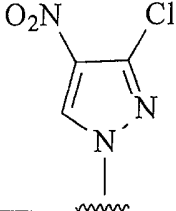
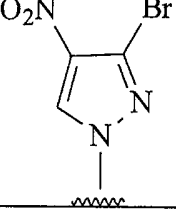
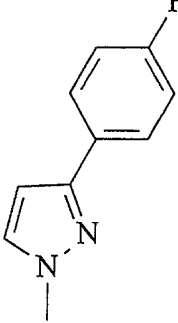
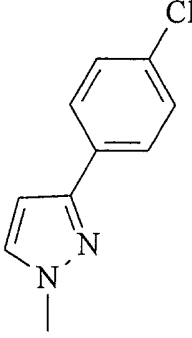
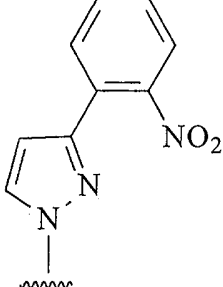
Veškerá analytická data jsou uvedena v následující Tabulce 1-10.

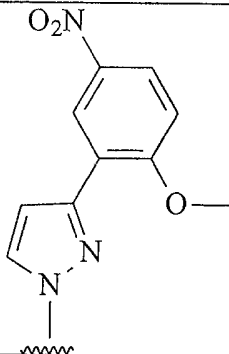
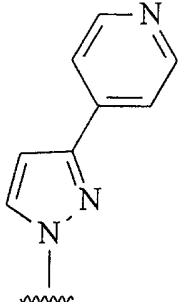
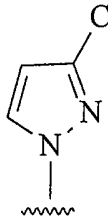
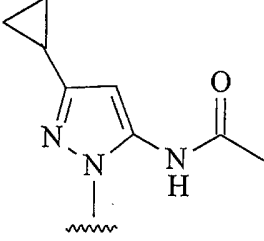
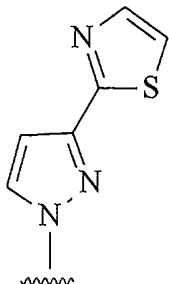
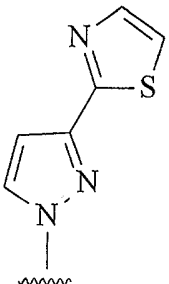
Tabulka 1-10

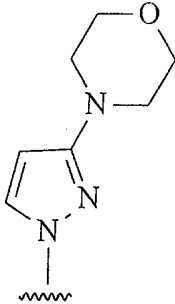
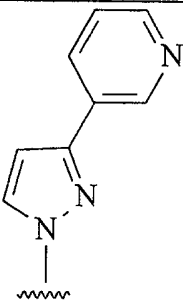
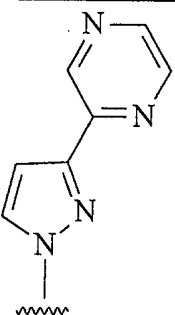
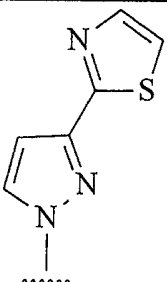
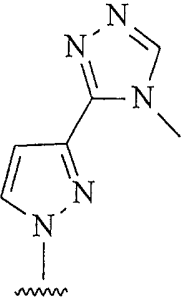
Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-10-1	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,74 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,34 (dd, 1H); 7,07 (d, 1H); 4,11 (t, 2H); 3,77 (t, 2H); 2,53 (s, 3H). MS (m/z): 429 [MH] ⁺ .
1-10-2	2,4-bis-trifluor-methylfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,69 (d, 1H); 8,06 (bs, 1H); 7,93 (bd, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 4,06 (t, 2H); 3,79 (t, 2H). MS (m/z): 497 [MH] ⁺ .
1-10-3	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,63 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,32 (dd, 1H); 6,59 (d, 1H); 4,05 (t, 2H); 3,69 (t, 2H); 2,69 (s, 3H); 2,67 (s, 3H); 2,46 (s, 3H). MS (m/z): 457 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-4	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 9,62 (d, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,33 (dd, 1H); 7,31 (dd, 1H); 7,10 (dd, 1H); 6,68 (d, 1H); 4,07 (t, 2H); 3,75 (t, 2H); 2,48 (s, 3H). MS (m/z): 428 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-5	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,65 (m, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,33 (dd, 1H); 6,68 (m, 1H); 4,04 (t, 2H); 3,65 (t, 2H); 2,46 (s, 3H). IR (, cm ⁻¹): 1570, 1626. MS (m/z): 428 [MH] ⁺ (2Cl).

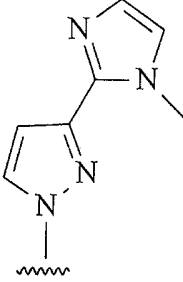
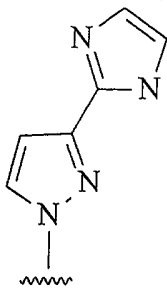
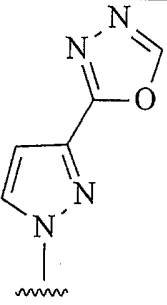
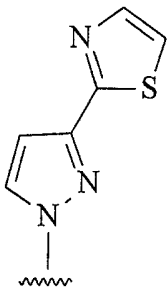
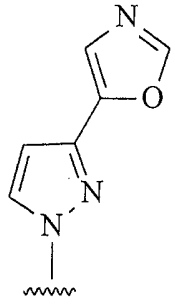
Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-10-6	2-brom-4-izopropylfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,67 (m, 1H); 7,54 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 6,69 (d, 1H); 4,05 (t, 2H); 3,65 (t, 2H); 2,93 (m, 1H); 2,47 (s, 3H); 1,28 (d, 6H). MS (m/z): 466 [MH] ⁺ , 1Br.
1-10-7	2,4-dichlorfenyl	CH ₃		<u>Izomer 1</u> (5-izopropyl-3-trifluoromethyl): δ 7,52 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,34 (dd, 1H); 6,47 (s, 1H); 4,03 (t, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,53 (t, 2H); 2,45 (s, 3H); 1,33 (d, 3H); 1,31 (d, 3H). <u>Izomer 2</u> (3-izopropyl-5-trifluoromethyl): δ 7,51 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,31 (dd, 1H); 6,69 (s, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,51 (t, 2H); 3,03 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 1,33 (d, 3H); 1,31 (d, 3H). MS (m/z): 456 [MH] ⁺ .
1-10-8	2,4-dichlorfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,52 (d, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,33 (dd, 1H); 4,03 (t, 2H); 3,52 (t, 2H); 2,72 (s, 3H); 2,45 (s, 3H). MS (m/z): 506 [MH] ⁺ .
1-10-9	2,4-dichlorfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,51 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,32 (dd, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,03 (t, 2H); 3,53 (t, 2H); 2,73 (q, 2H); 2,45 (s, 3H); 1,31 (t, 3H). MS (m/z): 442 [MH] ⁺ .
1-10-10	2,4-dichlorfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,49 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,31 (dd, 1H); 6,23 (d, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,64 (t, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,37 (s, 3H). MS (m/z): 360 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-11	2,4-dichlorfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,59 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,32 (dd, 1H); 6,17 (bd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,55 (t, 2H); 2,70 (s, 3H); 2,46 (s, 3H). MS (m/z): 360 [MH] ⁺ (2Cl).

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-10-12	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,49 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,30 (dd, 1H); 5,96 (s, 1H); 3,99 (t, 2H); 3,54 (t, 2H); 2,64 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 2,27 (s, 3H). MS (m/z): 374 [MH] ⁺ 2Cl.
1-10-13	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,38 (m, 1H); 7,58 (bs, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,32 (dd, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,62 (t, 2H); 2,46 (s, 2H); 2,17 (s, 3H). MS (m/z): 360 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-14	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,48 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,29 (dd, 1H); 5,63 (s, 1H); 4,26 (q, 2H); 3,96 (t, 2H); 3,57 (t, 2H); 2,66 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 1,40 (t, 3H). MS (m/z): 404 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-15	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,56 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,31 (dd, 1H); 6,51 (d, 1H); 5,50 (s, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,65 (t, 2H); 3,43 (s, 6H); 2,46 (s, 3H). MS (m/z): 420 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-16	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,51 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,32 (dd, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,03 (t, 2H); 3,53 (t, 2H); 2,73 (q, 2H); 2,45 (s, 3H); 1,31 (t, 3H). MS (m/z): 442 [MH] ⁺ .
1-10-17	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,52 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,33 (dd, 1H); 6,43 (s, 1H); 4,03 (t, 2H); 3,55 (t, 2H); 2,72 (s, 3H); 2,46 (s, 3H). MS (m/z): 428 [MH] ⁺ .
1-10-18	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,55 (s, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,31 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,59 (t, 2H); 2,43 (s, 3H); 2,31 (s, 3H). MS (m/z): 440 [MH] ⁺ .

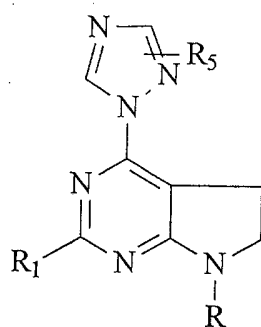
Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-10-19	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,63 (s, 1H); 7,68 (s, 1Z); 7,50 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,32 (dd, 1H); 4,03 (t, 2H); 3,59 (t, 2H); 2,44 (s, 3H). MS (m/z): 424 [MH] ⁺ .
1-10-20	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,70 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,3-7,2 (m, 2H); 4,00 (t, 2H); 3,60 (t, 2H); 2,40 (s, 3H). MS (m/z): 424 [MH] ⁺ (3Cl).
1-10-21	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,80 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,3-7,2 (m, 2H); 4,05 (t, 2H); 3,10 (t, 2H); 2,50 (s, 3H). MS (m/z): 424 [MH] ⁺ (1Cl, 1Br).
1-10-22	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,64 (d, 1H); 7,88 (dd, 2H); 7,51 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,32 (dd, 1H); 7,13 (t, 2H); 6,72 (d, 1H); 4,07 (t, 2H); 3,77 (t, 2H); 2,48 (s, 3H). MS (m/z): 440 [MH] ⁺ (2Cl).
1-10-23	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,64 (d, 1H); 7,84 (d, 2H); 7,51 (d, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,32 (dd, 1H); 6,75 (d, 1H); 4,07 (t, 2H); 3,76 (t, 2H); 2,48 (s, 3H). MS (m/z): 456 [MH] ⁺ (3Cl).
1-10-24	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,67 (d, 1H); 7,77 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,62 (dt, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,31 (dd, 1H); 6,69 (d, 1H); 4,05 (t, 2H); 3,57 (t, 2H); 2,46 (s, 3H). MS (m/z): 467 [MH] ⁺ (1Cl).

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-10-25	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		<p>NMR (¹H, CDCl₃): δ 9,00 (d, 1H); 8,67 (d, 1H); 8,24 (dd, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,07 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 4,10 (t, 2H); 4,07 (s, 3H); 3,80 (t, 1H); 2,48 (s, 3H).</p> <p>MS (m/z): 497 [MH]⁺ (2Cl).</p>
1-10-26	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		<p>NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,87 (d, 1H); 8,77 (d, 2H); 8,31 (d, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,36 (dd, 1H); 7,06 (d, 1H); 4,14 (t, 2H); 3,78 (t, 2H); 2,52 (s, 3H).</p> <p>MS (m/z): 423 [MH]⁺ (2Cl).</p>
1-10-27	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		<p>NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,74 (d, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,4-7,3 (m, 2H); 6,83 (d, 1H); 4,09 (t, 2H); 3,66 (t, 2H); 2,49 (s, 3H).</p> <p>MS (m/z): 371 [MH]⁺ (2Cl).</p>
1-10-28	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		<p>NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,62 (bs, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,32 (dd, 1H); 6,46 (s, 1H); 3,99 (t, 2H); 3,47 (t, 2H); 2,83 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,03-0,8 (m, 4H).</p> <p>IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3432, 1691.</p> <p>MS (m/z): 443 [MH]⁺.</p>
1-10-29	2-(3,5-dichlor-pyridin)	CH ₃		<p>NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,69 (d, 1H); 8,36 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 4,27 (t, 2H); 3,75 (t, 2H); 2,56 (s, 3H).</p> <p>MS (m/z): 430 [M]⁺.</p>
1-10-30	3-(2,6-bis-methoxy-pyridin)	CH ₃		<p>NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,70 (ba, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,04 (d, 1H); 6,39 (d, 1H); 4,04 (t, 2H); 3,96 (t, 3H); 3,94 (t, 3H); 3,69 (t, 2H); 2,51 (s, 3H).</p> <p>MS (m/z): 422 [MH]⁺.</p>

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-10-31	2,4-bis-trifluor-methylfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,46 (d, 1H); 8,02 (bs, 1H); 7,9 (bd, 1H); 7,56 (d, 1H); 5,96 (d, 1H); 3,98 (t, 2H); 3,87 (t, 4H); 2,41 (s, 3H). MS (m/z): 500 [MH] ⁺ .
1-10-32	2,4-bis-trifluor-methylfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 9,17 (bs, 1H); 8,70 (d, 1H); 8,62 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,06 (bs, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,41 (dd, 1H); 6,84 (d, 1H); 4,06 (t, 2H); 3,82 (t, 2H); 2,47 (s, 3H). MS (m/z): 491 [MH] ⁺ .
1-10-33	2,4-bis-trifluor-methylfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 9,36 (d, 1H); 8,73 (d, 1H); 8,61 (dd, 1H); 8,54 (d, 1H); 8,06 (sa, 1H); 7,94 (d, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,16 (d, 1H); 4,07 (t, 2H); 3,82 (t, 2H); 2,47 (s, 3H). MS (m/z): 492 [MH] ⁺ .
1-10-34	2-(3-chlor-5-trifluor-methyl-pyridin)	CH ₃		NMR (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8,70 (d, 1H); 8,63 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 4,35 (t, 2H); 3,76 (t, 2H); 2,55 (s, 3H). MS (m/z): 464 [M] ⁺ .
1-10-35	2,4-bis-trifluor-methylfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,76 (d, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,94 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 4,16 (s, 3H); 4,05 (t, 2H); 3,69 (t, 2H); 2,47 (s, 3H). MS (m/z): 495 [MH] ⁺ .

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-10-36	2,4-bis-trifluor-methylfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,72 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,94 (dd, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,5 (broad, 1H); 7,30 (bs, 1H); 4,19 (s, 3H); 4,04 (t, 2H); 3,70 (t, 2H); 2,46 (s, 3H). MS (m/z): 494 [MH] ⁺ , 238, 414.
1-10-37	2,4-bis-trifluor-methylfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,63 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,92 (dd, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,22 (s, 2H); 7,21 (bs, 1H); 4,03 (t, 2H); 3,74 (t, 2H); 2,44 (s, 3H). MS (m/z): 480 [MH] ⁺ , 414.
1-10-38	2,4-bis-trifluor-methylfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,76 (d, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 4,05 (t, 2H); 3,77 (t, 2H); 2,45 (s, 3H). MS (m/z): 482 [MH] ⁺ .
1-10-39	3-(2trifluor-methylpyridin)	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,97 (s, 1H); 8,79 (d, 1H); 8,70 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 4,16 (t, 2H); 3,78 (t, 2H); 2,52 (s, 3H). MS (m/z): 430 [MH] ⁺ .
1-10-40	2,4-bis-trifluor-methylfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, Aceton-d ₆): δ 8,76 (d, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,20 (m, 2H); 7,95 (d, 1H); 7,61 (s, 1H); 6,91 (d, 1H); 4,17 (t, 2H); 3,67 (t, 2H); 3,75 (t, 2H); 2,35 (s, 3H). MS (m/z): 481 [MH] ⁺ .

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (1-11)



(1-11)

7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-methyl-4-(3-trifluormethyl(1,2,4)triazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-11-2)

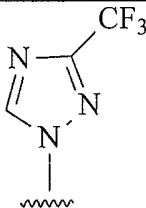
Roztok meziprojektu 8 (30 mg, 0,095 mmol) a monohydrátu hydrazinu (0,095 mmol) v bezvodém MeOH (950 μ l) se zahřívá na 130 °C (v baňce se šroubovacím uzávěrem) 6 hodin. Směs se poté odpařila do sucha a takto získaný surový produkt spolu s formyltrifluoracetylmidem (43 mg, 0,3 mmol) v N-methylpyrrolidonem (200 μ l) se zahřívá na 100 °C (v baňce se šroubovacím uzávěrem) 5 hodin. Směs se poté zředila studenou solankou a extrahovala se EtOAc (3x). Kombinované organické extrakty se vysušily nad Na₂SO₄, pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo ve vakuu. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, EtOAc/cHex 9:1) za vzniku požadované sloučeniny jako bílé pevné látky (99 %).

Sloučenina 1-11-1, jejíž analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 1-11, se připravily analogicky tak, že se použil diacetamid místo formyltrifluoracetylmidu.

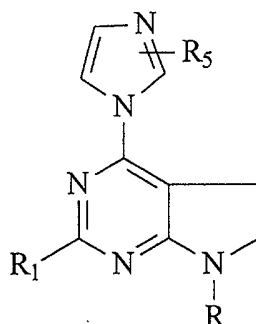
Veškeré analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 1-11

Tabulka 1-11

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-11-1	2,4-dichlorfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,51 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,33 (dd, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,54 (t, 2H); 2,84 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 2,40 (s, 3H). MS (m/z): 375 [MH] ⁺ .

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-11-2	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,13 (s, 1H); 7,54 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,35 (dd, 1H); 4,08 (t, 2H); 3,48 (t, 2H); 2,47 (s, 3H). MS (m/z): 415 [MH] ⁺ (2Cl).

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (1-12)



(1-12)

7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-methyl-4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-12-3)

K suspenzi NaH 80 %/olej (3 mg, 2 ekv.) v bezvodém DMF se přidal pod atmosférou dusíku při pokojové teplotě 2-methyl-imidazol (8 mg, 2 ekv.) a reakční směs se míchala při pokojové teplotě 20 minut. Poté se přidal meziprodukt 8 (15 mg, 0,048 mmol) a reakční směs se zahřívala na 80 °C (v baňce se šroubovacím uzávěrem) 90 minut. Poté se ochladila a nalila se do směsi EtOAc/nasycený vodný roztok NaCl. Fáze se oddělily a organická vrstva se promyla nasyceným vodným roztokem NaCl (2x) a vysušila se nad Na₂SO₄. Pevná látka se odfiltrovala a rozpouštědlo se odpařilo. Zbytek se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, 8 % MeOH/EtOAc) za vzniku požadované sloučeniny jako bílé pevné látky (0,017 mmol, 35 %).

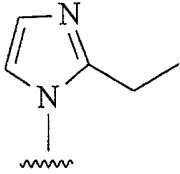
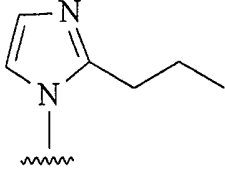
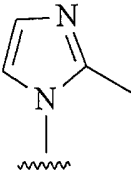
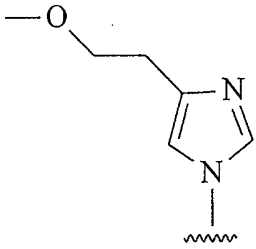
Sloučeniny 1-12-1, 1-12-2, 01-12-4, 1-12-5, 1-12-6 a 1-12-7, jejichž analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 1-12, byly připraveny analogicky tak, že se vycházelo z příslušného imidazolu.

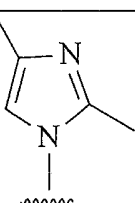
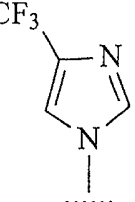
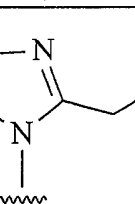
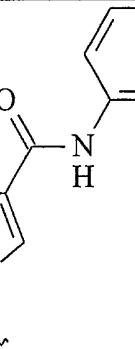
Fenylamid kyseliny 1-[7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-4-karboxylové (1-12-8)

K suspenzi NaH 95% (3,7 mg) v bezvodém DMF (0,5 ml) se přidal fenylamid kyseliny 1H-imidazol-4-karboxylové (27 mg) a reakční směs se míchala při pokojové teplotě 20 minut. Poté se přidal meziprodukt 8 (15 mg) a roztok se zahříval na 70 až 120 °C 6 hodin. Poté se rozdělil mezi H₂O a EtOAc. Organická vrstva se promyla solankou, vysušila se nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 1:9) za vzniku požadované sloučeniny jako žluté pevné látky (9,8 mg).

Veškeré analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 1-12

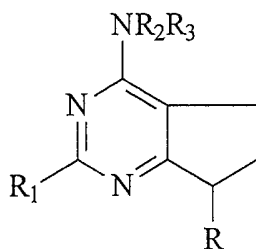
Tabulka 1-12

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-12-1	2,4-dichlorfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,51 (dd, 1H); 7,37 (dd, 1H); 7,32 (dd, 1H); 7,07 (d, 1H); 7,04 (d, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,16 (t, 2H); 2,90 (q, 2H); 2,45 (s, 3H); 1,32 (t, 3H). MS (m/z): 374 [MH] ⁺ (2Cl).
1-12-2	2,4-dichlorfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,50 (d, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,31 (dd, 1H); 7,07 (d, 1H); 7,04 (d, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,16 (t, 2H); 2,88 (dd, 2H); 2,46 (s, 3H); 1,75 (m, 2H); 0,93 (t, 3H). MS (m/z): 388 [MH] ⁺ (2Cl).
1-12-3	2,4-dichlorfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,52 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,34 (dd, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 4,04 (t, 2H); 3,21 (t, 2H); 2,58 (s, 3H); 2,47 (s, 3H). MS (m/z): 360 [MH] ⁺ 2Cl.
1-12-4	2,4-dichlorfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,31 (s, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,33 (dd, 1H); 4,09 (t, 2H); 3,73 (t, 2H); 3,42 (t, 2H); 3,40 (s, 3H); 2,94 (t, 2H), 2,46 (s, 3H). MS (m/z): 404 [MH] ⁺ (2Cl).

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
1-12-5	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,53 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,34 (dd, 1H); 6,83 (s, 1H); 4,04 (t, 2H); 3,22 (t, 2H); 2,56 (s, 3H); 2,47 (s, 3H); 2,23 (s, 3H). MS (m/z): 374 [MH] ⁺ .
1-12-6	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,34 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,36 (m, 2H); 4,13 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,47 (s, 3H). MS (m/z): 415 [MH] ⁺ (2Cl).
1-12-7	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,52 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,33 (dd, 1H); 6,79 (s, 1H); 4,03 (t, 2H); 3,19 (t, 2H); 3,19 (t, 2H); 2,90 (q, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 1,31 (t, 3H). MS (m/z): 388 [MH] ⁺ .
1-12-8	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 9,02 (bs, 1H); 8,48 (d, 1H); 8,26 (d, 1H); 7,74 (d, 2H); 7,54 (d, 1H); 7,38 (t, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,14 (t, 1H); 4,13 (t, 2H); 3,48 (t, 2H); 2,48 (s, 3H). MS (m/z): 465 [MH] ⁺ .

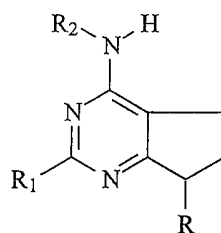
PŘÍKLAD 2

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (1a-2)



(1a-2)

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (2-1)



(2-1)

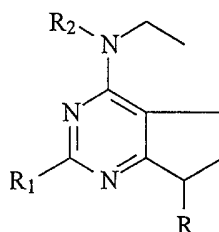
Reprezentativní sloučeniny podle tohoto vynálezu byly připraveny postupy uvedenými níže pro sloučeniny o obecném vzorci (2-2)

Všechny analytické údaje jsou v následující Tabulce 2-1

Tabulka 2-1

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytické údaje
2-1-1	2,4-dichlorfenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,38 (d, 1H); 7,12 (dd, 1H); 6,76 (d, 1H); 4,64 (m, 1H); 4,51 (br t, 1H); 3,40 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 2,66 (m, 1H); 2,50 (s, 3H); 1,84 (m, 1H); 1,10 (m, 1H); 0,58 (m, 2H); 0,30 (m, 2H). MS (m/z): 348 [MH] ⁺ .

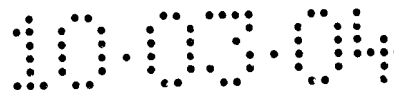
Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (2-2)



(2-2)

Butyl-[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin-4-yl]-ethylamin

(2-2-5)



Meziprodukt 34 (12 mg, 0,04 mmol) se rozpustil ve 300 μ l butylethylaminu a zahřívá se na 160 °C (v nádobě se šroubovacím uzávěrem) 18 hodin. Reakční směs se zředila vodou a extrahovala se CH_2Cl_2 (3x). Kombinované organické extrakty se promyla solankou, vysušila se nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 1:9) za vzniku požadované sloučeniny jako žlutého oleje (9,8 mg).

Sloučeniny 2-1-1, 2-2-1, 2-2-2, 2-2-3, 2-2-4, 2-2-6 a 2-2-7, jejichž analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 2-2, byly připraveny analogicky tak, že se vycházelo z příslušného aminu.

Použilo se zvláště různě substituované Grignardovo činidlo, (meziprodukt 41), ester kyseliny fenyloctové (meziprodukt 31) nebo fenyloborité (meziprodukt 35):

sloučenina 2-2-1: methyl 2,4-difluorfenylacetát (komerčně dostupný);

sloučenina 2-2-2: 2-brom-5-fluortoluen (komerčně dostupný);

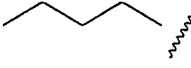
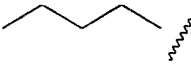
sloučenina 2-2-3: 2-brom-5-methyltoluen (komerčně dostupný);

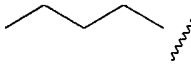
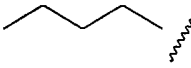
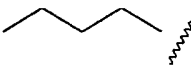

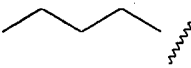
sloučenina 2-2-4: 1-brom-2,4-dimethoxybenzen (komerčně dostupný);

sloučenina 2-2-7: 1-brom-3,4-dimethoxybenzen (komerčně dostupný).

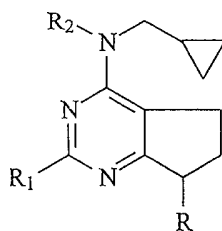
Všechny analytické údaje jsou v následující Tabulce 2-2

Tabulka 2-2

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Analytické údaje
2-2-1	2,4-bis-tri-fluor-methyl-fenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,88 (m, 1H); 6,77 (m, 2H); 4,40 (t, 1H); 3,6 (m, 2H); 3,5 (m, 2H); 3,03 (m, 2H); 2,52 (m, 1H); 2,42 (s, 3H); 1,86 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,35 (m, 2H); 1,19 (t, 3H); 0,95 (t, 3H). MS (m/z): 346 [MH] ⁺ .
2-2-2	2-methyl-4-fluorfenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,88 (dd, 1H); 6,75 (td, 1H); 6,64 (dd, 1H); 4,32 (m, 1H); 3,64 (m, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,02 (m, 2H); 2,52 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 1,78 (m, 1H); 1,65 (m, 2H); 1,36 (m, 2H); 1,20 (t, 3H); 0,96 (t, 3H). MS (m/z): 342 [MH] ⁺ .

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytické údaje
2-2-3	2,4-izopropylfenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,98 (d, 1H); 6,86 (dd, 1H); 6,56 (d, 1H); 4,32 (m, 1H); 3,70-3,44 (m, 2H+2H); 3,02 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 2,42 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 1,8 (m, 1H); 1,6 (m, 2H); 1,35 (m, 2H); 1,19 (t, 3H); 0,96 (t, 3H). MS (m/z): 338 [MH] ⁺ (100 %).
2-2-4	2,4-dimethoxyfenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,67 (d, 1H); 6,46 (d, 1H); 6,38 (dd, 1H); 4,44 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,67-3,44 (m, 4H); 3,00 (m, 2H); 2,45 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 1,83 (m, 1H); 1,6 (m, 2H); 1,36 (m, 2H); 1,20 (t, 3H); 0,97 (t, 3H). MS (m/z): 370 [MH] ⁺ .
2-2-5	2,4-dichlorfenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,39 (d, 1H); 7,12 (dd, 1H); 6,76 (d, 1H); 4,56 (m, 1H); 3,58 (m, 4H); 3,02 (m, 2H); 2,60 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 1,79 (m, 1H); 1,62 (m, 2H); 1,37 (m, 2H); 1,21 (t, 3H); 0,98 (t, 3H). MS (m/z): 378 [MH] ⁺ (2Cl).
2-2-6	2,4-dichlorfenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,37 (d, 1H); 7,15 (dd, 1H); 6,84 (d, 1H); 4,98 (s, 1H); 4,97 (bm, 2H); 4,74 (s, 1H); 4,15 (bm, 2H); 3,72 (bm, 2H); 3,09 (m, 2H); 2,68 (bs, 3H); 2,56 (bm, 1H); 2,04 (bm, 1H); 1,75 (s, 3H); 1,26 (t, 3H). MS (m/z): 376 [MH] ⁺ (2Cl).
2-2-7	3,4-dimethoxyfenyl	CH ₃		Et	MS (m/z): 370 [MH] ⁺ .

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (2-3)



(2-3)

Cyklopropylmethyl-[7-(2,4-dimethoxy-fenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopenta-pyrimidin-4-yl]-propylamin (2-3-5)

Meziprodukt 44 (16 mg, 0,053 mmol) a cyklopropylmethyl-propylamin (75 μ l, 10 ekv.) v DMSO (1 ml) se zahřívaly na 100 °C (v nádobě se šroubovacím uzávěrem) 18 hodin. Reakční směs se jímala EtOAc a promyla se nasyceným vodným roztokem NaCl (2x). Organická vrstva se vysušila nad Na₂SO₄, pevné části se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Surový produkt se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za vzniku požadované sloučeniny jako průzračného oleje (10 mg, 50 %).

Cyklopropylmethyl-[7-(2,4-dichlor-fenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopenta-pyrimidin-4-yl]-propylamin (2-3-6)

Meziprodukt 34 (12 mg, 0,038 mmol) se rozpustil v cyklopropylmethyl-propylaminu (0,3 ml, 55 ekv.) a směs se míchala v nádobě se šroubovacím uzávěrem při 160 °C 22 hodiny. Přebytek aminu se odpařil a zbytek se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5 až 9:1). Požadovaná sloučenina se získala jako bezbarvý olej (7 mg, 0,018 mmol, 47 %).

Sloučeniny 2-3-1, 2-3-2, 2-3-3, 2-3-4 a 2-3-7, jejichž analytické údaje jsou uvedeny v následující Tabulce 2-3, byly připraveny analogicky tak, že se vycházelo z příslušného aminu.

Použilo se zvláště různě substituované Grignardovo činidlo, (meziprodukt 41), ester kyseliny fenylactové (meziprodukt 31) nebo fenylborité (meziprodukt 35):

sloučenina 2-3-1: 2-brom-5-methyltoluen (komerčně dostupný);

sloučenina 2-3-2: methyl 2,4-difluorfenylacetát (komerčně dostupný);

sloučenina 2-3-3: 2-brom-5-methyltoluen (komerčně dostupný);

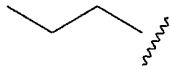

sloučenina 2-3-4: 2-brom-5-methyltoluen (komerčně dostupný);

sloučenina 2-2-7: 1-brom-3,4-dimethoxybenzen (komerčně dostupný).

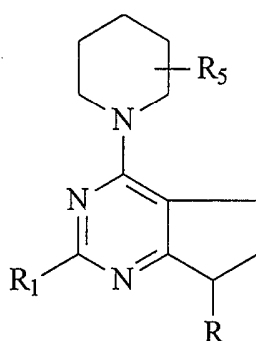
Všechny analytické údaje jsou v následující Tabulce 2-3

Tabulka 2-3

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytické údaje
2-3-1	3-methyl-5-methylfenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,85 (d, 1H); 6,73 (m, 2H); 4,05 (dd, 1H); 3,45-3,7 (m, 3H); 3,13 (m, 1H); 3,05 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,25 (s, 6H); 2,00 (m, 1H); 1,67 (m, 2H); 1,10 (m, 1H); 1,95 (m, 5H); 0,55 (m, 2H); 0,30 (m, 2H). MS (m/z): 350 [MH] ⁺ .
2-3-2	2,4-difluorfenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,87 (m, 1H); 6,77 (m, 2H); 4,40 (t, 1H); 3,58 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,04 (m, 2H); 2,55 (m, 1H); 2,43 (s, 3H); 1,86 (m, 1H); 1,65 (m, 2H); 1,07 (m, 1H); 0,92 (t, 3H); 0,58 (m, 2H); 0,27 (m, 2H). MS (m/z): 358 [MH] ⁺ (100 %).
2-3-3	2,4-dimethylfenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,98 (d, 1H); 6,87 (dd, 1H); 6,58 (d, 1H); 4,33 (m, 1H); 3,66-3,44 (m, 2H+2H); 3,05 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 2,42 (s, 3H); 1,85 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,08 (m, 1H); 0,91 (t, 3H); 0,53 (m, 2H); 0,29 (m, 2H). MS (m/z): 350 [MH] ⁺ (100 %).
2-3-4	2-methyl-4-fluorfenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,87 (dd, 1H); 6,74 (td, 1H); 6,63 (dd, 1H); 4,31 (dd, 1H); 3,56 (m, 2H); 3,51 (dd, 2H); 3,04 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 1,80 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 1,80 (m, 1H); 1,66 (q, 2H); 0,92 (t, 3H); 1,08-0,85 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,29 (m, 2H). MS (m/z): 353 [MH] ⁺ (100 %).
2-3-5	2,4-dimethoxyfenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,64 (d, 1H); 6,45 (d, 1H); 6,36 (dd, 1H); 4,45 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,6-3,4 (m, 2H); 3,55-3,49 (m, 2H); 3,1-2,9 (m, 2H); 2,45 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 1,81 (m, 1H); 1,66 (m, 2H); 1,08 (m, 1H); 0,91 (t, 3H); 0,6-0,2 (m, 4H). MS (m/z): 382 [MH] ⁺ .

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytické údaje
2-3-6	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,35 (d, 1H); 7,10 (dd, 1H); 6,75 (d, 1H); 4,55 (dd, 1H); 3,65-3,40 (m, 4H); 3,00 (t, 2H); 2,60 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 1,75 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,05 (m, 1H); 0,90 (t, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,25 (m, 2H). MS (m/z): 390 [MH] ⁺ .

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (2-4)

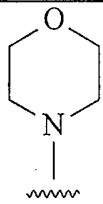


(2-4)

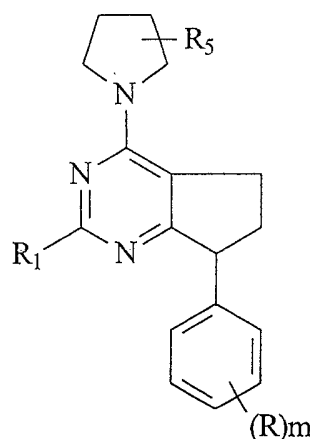
Reprezentativní sloučeniny podle tohoto vynálezu byly připraveny postupy uvedenými výše pro sloučeniny o obecném vzorci (2-1) (meziprodukt 41: fenylmagneziumbromid se použil jako Grignardovo činidlo).

Všechny analytické údaje jsou v následující Tabulce 2-4

Tabulka 2-4

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
2-4-1	fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,27 (m, 2H); 7,20 (m, 1H); 7,13 (d, 2H); 4,22 (dd, 1H); 3,78 (m, 4H); 3,75 (m, 4H); 3,07 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,54 (m, 1H); 2,46 (s, 3H); 2,05 (m, 1H). MS (m/z): 295 [MH] ⁺ .

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (2-5)



(2-5)

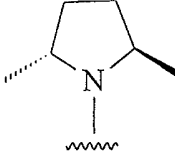
7-(2,4-Dichlor-fenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopenta-pyrimidin (2-5-1) a 7-(2,4-dichlor-fenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopenta-pyrimidin (2-5-2)

Meziprodukt 34 (27 mg, 0,086 mmol) se rozpustil v bezvodém DMSO (0,3 ml). Přidal se čistý enantiomer (2R,5R)-(-)-2,5-dimethylpyrrolidin (0,1 ml, 10 ekv.) a směs se míchala v nádobě se šroubovacím uzávěrem při 160 °C 4 hodiny. Směs se ochladila na p.t., zředila se EtOAc, promyla se vodou (3 x 10 ml) a vysušila se nad Na₂SO₄. Pevné části se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Diastereoizomery se oddělily bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1). Dvě požadované sloučeniny se získaly jako bezbarvé oleje (izomer 1: 11 mg, 0,029 mmol, 34 %) (izomer 2: 13 mg, 0,035 mmol, 40 %).

Všechny analytické údaje jsou v následující Tabulce 2-5

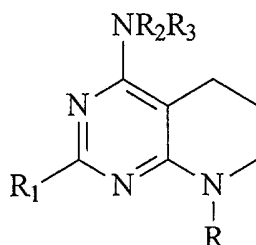
Tabulka 2-5

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
2-5-1	α-2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,39 (d, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,75 (d, 1H); 4,64 (dd, 1H); 4,50 (br s, 1H); 2,99 (m, 2H); 2,65 (m, 1H); 2,47 (s, 3H); 2,22 (m, 2H); 1,78 (m, 1H); 1,65 (m, 2H); 1,15 (br d, 6H). MS (m/z): 376 [MH] ⁺ .

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃ -	Analytické údaje
2-5-2	β-2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,39 (d, 1H); 7,12 (dd, 1H); 6,77 (d, 1H); 4,54 (dd, 1H); 4,50 (br s, 1H); 2,95 (m, 2H); 2,63 (m, 1H); 2,48 (s, 3H); 2,23 (m, 2H); 1,81 (m, 1H); 1,66 (m, 2H); 1,14 (br d, 6H). MS (m/z): 376 [MH] ⁺ .

PŘÍKLAD 3

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (Ib-1)



(Ib-1)

[8-(2,4-Bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-propyl-butyl)amin (3-1-1)

Směs meziprodktu 51 (22 mg, 0,0505 mmol) a 4-heptylaminu (150 μl) se zahřívala na 130 °C (v nádobě se šroubovacím uzávěrem) 18 hodin. Surový olej se přímo vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za vzniku požadované sloučeniny jako světle žlutého oleje (7 mg, 30 %).

Butyl-[8-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-ethylamin (3-1-2)

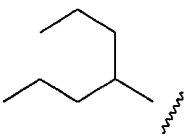
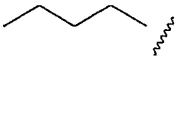
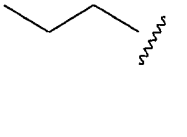

Směs meziprodktu 30 (8 mg) a n-butyl-ethylaminu (300 μl) se zahřívala v nádobě s bezpečnostním uzávěrem na 160 °C 18 hodin. Surový olej se přímo vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za vzniku požadované sloučeniny jako světle žlutého oleje (4 mg).

Cyklopropylmethyl-[8-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-propyl-amin (3-1-3)

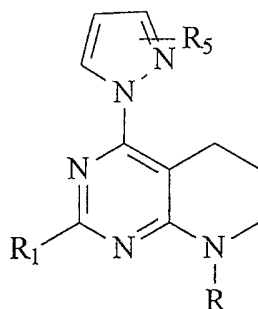
Směs meziprojektu 30 (8 mg, 0,024 mmol) a cyklopropylmethyl-propyl-aminu (300 μ l) se zahřívala na 160 °C (v nádobě se šroubovacím uzávěrem) 18 hodin. Surový olej se přímo vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za vzniku požadované sloučeniny jako světle žlutého oleje (4 mg, 41 %).

Všechny analytické údaje jsou v následující Tabulce 3

Tabulka 3

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytické údaje
3-1-1	2,4-bis-trifluor-methyl-fenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,96 (d, 1H); 7,79 (dd, 1H); 7,39 (d, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,86 (da, 1H); 3,51 (m, 2H); 2,39 (m, 2H); 2,15 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 1,5-1,2 (m, 8H); 0,88 (t, 6H). MS (m/z): 475 [MH] ⁺ .
3-1-2	2,4-dichlorfenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,4-7,2 (m, 3H); 3,63 (bm, 1H); 3,32-3,26 (m, 4H); 2,63 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,30 (m, 2H); 1,14 (t, 3H); 0,92 (t, 3H). MS (m/z): 405 [MH] ⁺ , 2Cl.
3-1-2	2,4-dichlorfenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,46 (d, 1H); 7,26-7,21 (dd/d, 2H); 3,64 (bm, 1H); 3,50 (bm, 1H); 3,35 (dd, 2H); 2,21 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,57 (m, 2H); 1,03 (m, 1H); 0,88 (t, 3H); 0,49 (m, 2H); 0,17 (m, 2H). MS (m/z): 405 [MH] ⁺ , 2Cl.

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (3-2)



(3-2)

Reprezentativní sloučeniny podle tohoto vynálezu byly připraveny postupy uvedenými výše pro sloučeniny o obecném vzorci (1-10).

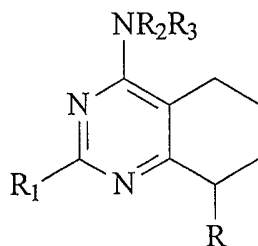
Všechny analytické údaje jsou v následující Tabulce 3-2

Tabulka 3-2

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -R ₃	Analytické údaje
3-2-1	2,4-bis-trifluor-methylfenyl	CH ₃		NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8,45 (d, 1H); 8,04/7,93 (bs/bd, 2H); 7,43 (d, 1H); 6,69 (d, 1H); 3,67 (m, 2H); 3,21 (m, 2H); 2,28/2,11 (s/m, 5H). MS (m/z): 496 [MH] ⁺ .

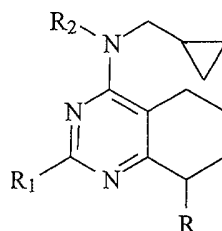
PŘÍKLAD 4

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (Ib-2)



(Ib-2)

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (4-1)



(4-1)

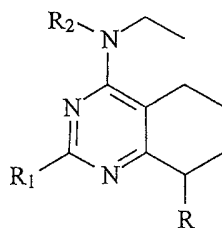
Reprezentativní sloučeniny podle tohoto vynálezu byly připraveny postupy uvedenými níže pro sloučeniny o obecném vzorci (4-2).

Všechny analytické údaje jsou v následující Tabulce 4-1

Tabulka 4-1

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytické údaje
4-1-1	2,4-dimethoxy-fenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,47 (d, 1H); 6,33 (dd, 1H); 4,35 (t, 1H); 3,77 (s, 6H); 3,46 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,27 (m, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,11 (m, 1H); 1,78 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,11 (m, 1H); 1,78 (m, 2H); 1,60 (m, 3H); 1,08 (m, 1H); 0,89 (t, 3H); 0,51 (m, 2H); 0,20 (m, 2H). MS (m/z): 396 [MH] ⁺ .
4-1-2	2-methyl-4-fluorfenyl	CH ₃			NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,87 (dd, 1H); 6,72 (td, 1H); 6,51 (dd, 1H); 4,26 (bt, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,29 (d, 2H); 2,63 (m, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 2,18 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,72 (m, 1H); 1,60 (m, 3H); 1,09 (m, 1H); 0,91 (t, 3H); 0,53 (dm, 2H); 0,21 (m, 2H). MS (m/z): 368 [MH] ⁺ .

Syntézy reprezentativních sloučenin se strukturou (4-2)



(4-2)

Butyl-[8-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinazolin-4-yl]-ethyl-amin

Meziprodukt 40 (89 mg, 0,27 mmol) a butyl-ethylamin (0,4 ml, 10 ekv.) rozpuštěné v bezvodém DMSO (4 ml) se zahřívaly (v nádobě se šroubovacím uzávěrem) na 100 °C 4 hodiny. Reakční směs se poté ochladila na p.t. a nalila se do směsi EtOAc/H₂O. Fáze se oddělily a organická vrstva se vysušila nad bezvodým Na₂SO₄. Pevná látka se odfiltrovala, rozpouštědlo se odpařilo a surový olej se vyčistil bleskovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 97:3) za vzniku požadované sloučeniny jako světle žlutého oleje (25 mg, 0,06 mmol, 24 %).

Sloučeniny 4-1-1, 4-1-2, 4-2-1, 4-2-2 a 4-2-3 byly připraveny analogicky tak, že se vycházelo z příslušného aminu. Chlor-pyrimidinové meziprodukty příkladů 4-1-1, 4-1-2, 4-2-1, 4-2-2 a 4-2-3 se připravily s použitím postupu uvedeného pro meziprodukt 41 s výjimkou, že:

- použil se 2-chlor-cyklohexanon místo 2-chlor-pentanonu a
- použila se jiná Grignardova činidla:

4-1-1 a 4-2-1 (1-brom-2,4-dimethoxybenzen),

4-1-2 a 4-2-2 (2-brom-5-fluor-toluen) a 4-2-3 (2-brom-5-methyl-toluen).

Tabulka 4-2

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytické údaje
4-2-1	2,4-dimethoxyfenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,47 (d, 1H); 6,44 (d, 1H); 6,33 (dd, 1H); 4,36 (t, 1H); 3,76 (s, 6H); 3,45-3,30 (m, 4H); 2,60 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,10 (m, 1H); 1,70-1,60 (m, 5H); 1,32 (q, 2H); 1,17 (t, 3H); 0,94 (t, 3H). MS (m/z): 383 [MH] ⁺ .

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytické údaje
4-2-2	2-methyl-4-fluorfenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,87 (dd, 1H); 6,72 (m, 1H); 6,51 (dd, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,5-3,3 (m, 4H); 2,60 (m, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 2,17 (m, 1H); 1,78 (m, 1H); 1,75-1,60 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 1,21 (t, 3H); 0,95 (t, 3H). MS (m/z): 356 [MH] ⁺ .
4-2-3	2,4-dimethyl-fenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 6,98 (bs, 1H); 6,84 (bd, 1H); 6,46 (d, 1H); 4,25 (t, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,28 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,17 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,72 (m, 1H); 1,63 (m, 3H); 1,08 (m, 1H); 0,89 (t, 3H); 0,51 (m, 2H); 0,20 (m, 2H). MS (m/z): 364 [MH] ⁺ .
4-2-4	2,4-dichlor-fenyl	CH ₃		Et	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,37 (d, 1H); 7,07 (dd, 1H); 6,57 (d, 1H); 4,45 (t, 1H); 3,43 (m, 4H); 2,59 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,24 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 1,6-1,5 (m, 2H); 1,32 (m, 2H); 1,38 (t, 3H); 0,94 (t, 3H). MS (m/z): 392 [MH] ⁺ (2Cl).

PŘÍKLAD 5

Účinnost vazby CRF

Vazebná afinita CRF se stanovila in vitro na základě schopnosti sloučenin nahradit ¹²⁵I-oCRF a ¹²⁵I-Sauvagine u CRF1 respektive CRF2 SPA z rekombinačních lidských receptorů CRF vylučovaných buněčnými membránami vaječníků-čínského křečka (CHO). Při přípravě membrán se CHO buňky na výtoku z baněk ve tvaru T jírnaly v SPA pufru (HEPES/KOH 50 mM, EDTA 2 mM; MgCl₂ 10 mM, pH 7,4.) ve zkumavkách odstředivky, homogenizovaly se Polytronem a odstředily se (50000 x g po 5 minut při 4°C ; na odstředivce Beckman s rotorem JA20). Pelety se znovu suspendovaly, homogenizovaly se a odstředily se opět stejně jako předtím.

Experiment SPA se prováděl na zařízení Optiplate přidáním 100 μl reagenční (testovací) směsi k 1 μl roztoku sloučeniny (100% roztok DMSO) na zkumavku. Testovací směs se

připravila smísením SPA pufru, kuličkami WGA SPA (2,5 mg/ml), BSA (1 mg/ml) a membrán (50 µg proteinu/ml pro CRF1 a 5 µg proteinu/ml pro CRF2) a 50 pM radioligandu. Plato se inkubovalo přes noc (>18 hodin) při pokojové teplotě a hodnoty se snímaly přístrojem Packard Topcount s výstupem WGA-SPA ¹²⁵I counting protocol.

PŘÍKLAD 6

Účinnost vazby CRF

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se charakterizovaly funkčními testy jejich inhibičního účinku. Lidské CRF-CHO buňky se stimulovaly CRF a aktivace receptoru se vyhodnocovala měřením akumulace cAMP.

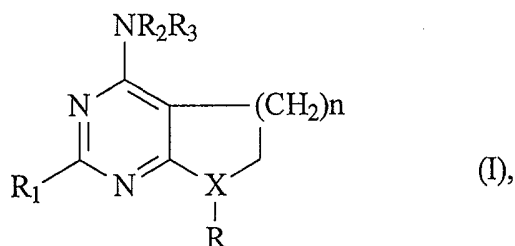
Buňky CHO z baňky ve tvaru T se suspendovaly v živné půdě bez G418 a rozdělily se na 96-sondové plato po 25000 buněk/sondu, tj. 100 µl/sondu a inkubovaly se přes noc. Po inkubaci se živná půda nahradila 100 µl pufru cAMP IBMX temperovaném na 37 °C (5mM KCl, 5mM NaHCO₃, 154mM NaCl, 5mM HEPES, 2,3mM CaCl₂, 1mM MgCl₂; 1 g/l glukózy, pH 7,4 doplněno 1 mg/ml BSA a 1mM IBMX) a 1 µl roztoku antagonisty v neředěném DMSO. Po dalších 10 minutách inkubace při 37 °C v inkubátoru bez CO₂ se přidal 1 µl roztoku agonisty v neředěném DMSO. Stejně tak jako předtím se plato inkubovalo 10 minut a poté se změřil obsah cAMP v buňkách na přístroji Amersham RPA 538.

Veškeré publikace zde citované, včetně, ale ne jenom, patentových dokumentů a patentových návrhů jsou včleněny do tohoto dokumentu jako odkazy.

Je třeba si uvědomit, že tento vynález zahrnuje všechny kombinace jednotlivých sloučenin i jejich skupin popsanych v tomto dokumentu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny o vzorci (I) včetně jejich stereoizomerů, proléků a farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů



vyznačující se tím, že

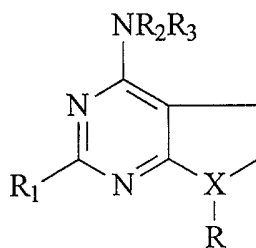
- R je aryl nebo heteroaryl a každý z nich může být substituován 1 až 4 skupinami volenými ze skupin:
halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -COR₄, nitro, -NR₉R₁₀ nebo kyano a R₅;
- R₁ je vodík, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, -NR₉R₁₀ nebo kyano;
- R₂ je vodík, C3-C7 cykloalkyl nebo R₆;
- R₃ má tentýž význam jako R₂, ale R₂ a R₃ nemohou být současně vodík nebo
- R₂ a R₃ spolu s N tvoří nasycený nebo nenasycený heterocyklus, který může být substituovaný 1 až 3 skupinami R₇ nebo
- R₂ a R₃ spolu s N tvoří 5-10 člennou heteroarylovou skupinu, kdy 5-členná heterocyklická skupina obsahuje alespoň jeden heteroatom volený z kyslíku, síry nebo dusíku a 6-10 členná heteroarylová skupina obsahuje 1 až 3 atomy dusíku a kdy zmíněný 5-10 členný heteroaryl může být substituován 1 až 3 skupinami R₇;
- R₄ je C1-C4 alkyl, -OR₉ nebo -NR₉R₁₀;
- R₅ je 5-6 členný heterocyklus, který může být nasycený nebo může obsahovat jednu až tři dvojně vazby a který může být substituován 1 nebo více skupinami R₈;

- R₆ je C1-C6 alkyl, který může být substituován jednou nebo více skupinami volenými ze skupin: C3-C7 cykloalkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, hydroxy, halo C1-C6 alkyl;
- R₇ je skupina R₅, skupina R₆, C3-C7 cykloalkyl, C1-C6 alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, kyano, C(O)NR₉R₁₀, fenylyl, který může být substituován 1 až 4 skupinami R₈;
- R₈ je C1-C6 alkyl, halo C1-C2 alkyl, halogen, nitro, C1-C6 alkoxy nebo kyano;
- R₉ je vodík nebo C1-C6 alkyl;
- R₁₀ nezávisle na R₉ představuje totéž;
- X je uhlík nebo dusík;
- n je 1 nebo 2.

2. Sloučeniny podle nároku 1 *vyznačující se tím, že*

- R₂ a R₃ spolu s N tvoří nasycený nebo nenasycený heterocyklus, který může být substituovaný 1 až 3 skupinami R₇ nebo
- R₂ a R₃ spolu s N tvoří 5-10 člennou heteroarylovou skupinu, kdy 5-členná heterocyklická skupina obsahuje alespoň jeden heteroatom volený z kyslíku, síry nebo dusíku a 6-10 členná heteroarylová skupina obsahuje 1 až 3 atomy dusíku a kdy zmíněný 5-10 členný heteroaryl může být substituován 1 až 3 skupinami R₇.

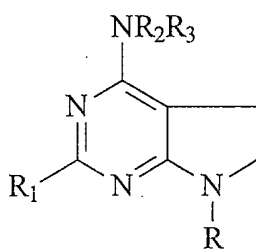
3. Sloučeniny podle nároku 1 o obecném vzorci (Ia)



(Ia)

vyznačující se tím, že R, R₁, R₂, R₃ a X jsou definovány stejně jako v nároku 1.

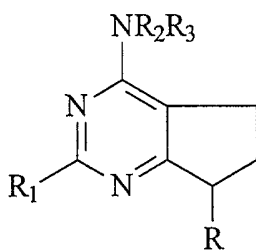
4. Sloučeniny podle nároku 3 o obecném vzorci (Ia-1)



(Ia-1)

vyznačující se tím, že R, R₁, R₂ a R₃ jsou definovány stejně jako v nároku 1.

5. Sloučeniny podle nároku 3 o obecném vzorci (Ia-2)

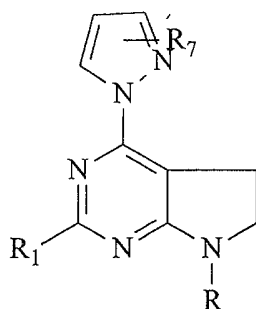


(Ia-2)

vyznačující se tím, že R, R₁, R₂ a R₃ jsou definovány stejně jako v nároku 1.

6. Sloučeniny podle nároku 4 *vyznačující se tím, že* skupina NR₂R₃ představuje 5-6 členný heterocyklus.

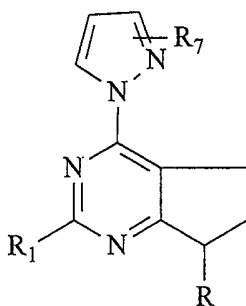
7. Sloučeniny podle nároku 6 o obecném vzorci



(1-10)

vyznačující se tím, že R, R₁ a R₇ jsou definovány stejně jako v nároku 1.

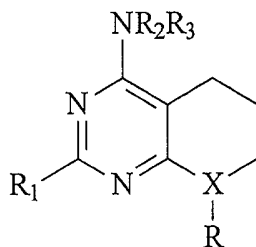
8. Sloučeniny podle nároku 6 o obecném vzorci



(3-4)

vyznačující se tím, že R, R₁ a R₇ jsou definovány stejně jako v nároku 1.

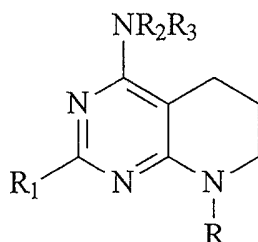
9. Sloučeniny podle nároku 1 o obecném vzorci (Ib)



(Ib)

vyznačující se tím, že R, R₁, R₂, R₃ a X jsou definovány stejně jako v nároku 1.

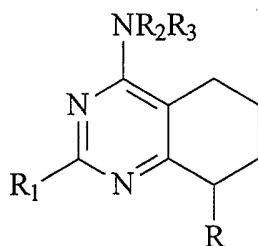
10. Sloučeniny podle nároku 9 o obecném vzorci (Ib-1)



(Ib-1)

vyznačující se tím, že R, R₁, R₂ a R₃ jsou definovány stejně jako v nároku 1.

11. Sloučeniny podle nároku 9 o obecném vzorci (Ib-2)

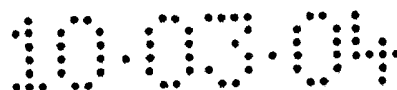


(Ib-2)

vyznačující se tím, že R, R₁, R₂ a R₃ jsou definovány stejně jako v nároku 1.

12. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11 *vyznačující se tím, že R₁ je skupina C1-C3 alkyl nebo skupina halo C1-C3 alkyl.*

13. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12 *vyznačující se tím, že R₁ je arylová skupina volená ze skupin: 2,4-dichlorfenyl, 2-chlor-4-methylfenyl, 2-chlor-4-trifluorfenyl, 2-chlor-4-methoxyfenyl, 2,4,5-trimethylfenyl, 2,4-dimethylfenyl, 2-methyl-4-methoxyfenyl, 2-methyl-4-chlorfenyl, 2-methyl-4-trifluormethyl, 2,4-dimethoxyfenyl, 2-methoxy-4-trifluormethylfenyl, 2-methoxy-4-chlorfenyl, 3-methoxy-4-chlorfenyl, 2,5-dimethoxy-4-chlorfenyl, 2-methoxy-4-izopropylfenyl, 2-methoxy-4-*



trifluormethylfenyl, 2-methoxy-4-izopropylfenyl, 2-methoxy-4-methylfenyl, 2-trifluormethyl-4-chlorfenyl, 2,4-trifluormethylfenyl, 2-trifluormethyl-4-methylfenyl, 2-trifluormethyl-4-methoxyfenyl, 2-brom-4-izopropylfenyl, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-yl, 3,5-dichlor-pyridin-2-yl, 2,6-bismethoxy-pyridin-3-yl a 3-chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-yl.

14. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12 *vyznačující se tím, že* jsou vybrány ze skupiny:

[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)amin;

[7-(2-brom-4-izopropylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)amin;

[7-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-propylbutyl)amin;

butyl-[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]ethylamin;

[7-(2-brom-4-izopropylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-butylethylamin;

butyl-[7-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]ethylamin;

[7-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-butylethylamin;

[7-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyklopropylmethylpropylamin;

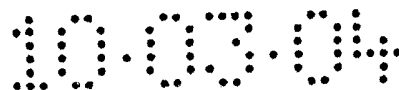
[7-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyklopropylmethylpropylamin;

[7-(2-brom-4-izopropylfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyklopropylmethylpropylamin;

cyklopropylmethyl[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]propylamin;

7-(2,4-dichlorfenyl)-4-(2-ethyl-piperidin-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-dichlorfenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;



7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2-brom-4-izopropylfenyl)-2-methyl-4-(3-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-dichlorfenyl)-4-(5-izopropyl-3-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin a 7-(2,4-dichlorfenyl)-4-(3-izopropyl-5-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-dichlorfenyl)-4-(3-ethyl-5-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-dichlorfenyl)-4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-dichlorfenyl)-4-(3-dimethoxymethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-dichlorfenyl)-4-(3-ethyl-5-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-(4-brom-3-methyl-pyrazol-1-yl)-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1-10-18);

4-(4-brom-pyrazol-1-yl)-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-dichlorfenyl)-4-[3-(4-chlorfenyl)-pyrazol-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-dichlorfenyl)-4-[3-(2-nitrofenyl)-pyrazol-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-2-methyl-4-(3-thiazol-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-2-methyl-4-(3-morfolin-4-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-2-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-2-methyl-4-(3-pyrazin-2-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-2-methyl-4-(3-oxalol-5-yl-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-4-(3-trifluormethyl-(1,2,4)triazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

butyl[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin-4-yl]-ethyl-amin;

cyklopropylmethyl[7-(2,4-dimethoxyfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin-4-yl]-propyl-amin;

cyklopropylmethyl[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin-4-yl]-propyl-amin;

7-(2,4-dichlorfenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin;

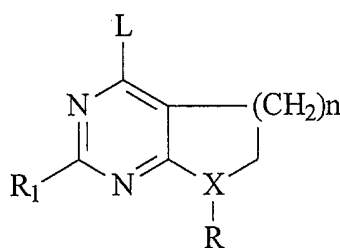
7-(2,4-dichlorfenyl)-4-[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin;

[8-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1-propylbutyl)amin;

butyl-[8-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-ethylamin;

cyklopropylmethyl-[8-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-propylamin.

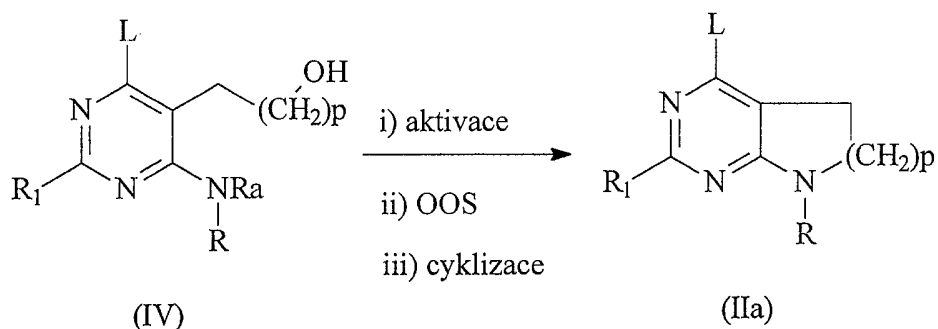
15. Způsob přípravy sloučeniny o vzorci (I) nárokované v nároku 1 *vyznačující se tím, že* zahrnuje reakci sloučeniny o vzorci (II)



(II)

ve kterém L je odštěpitelná skupina, s aminosloučeninou R_2R_3NH (III), kdy R, R_2 a R_3 jsou definovány stejně jako v nároku 1, následovanou, pokud je nezbytné nebo žádoucí, izolací sloučeniny nebo její soli.

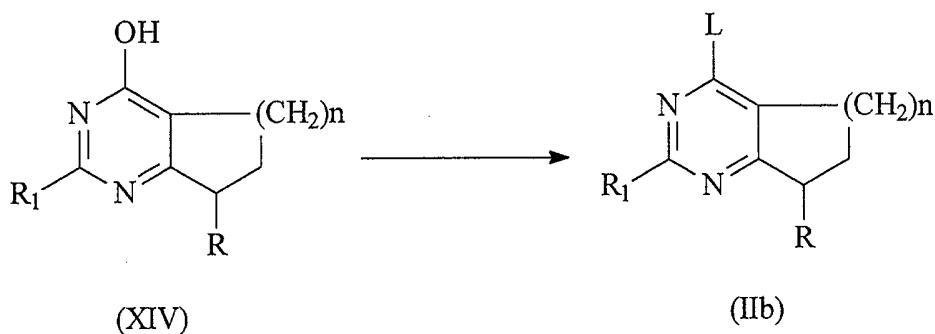
16. Způsob, podle nároku 15, přípravy sloučenin o vzorci (IIa)



které jsou ekvivalenty sloučenin o vzorci (II), kdy X je dusík, zahrnující následující kroky:

- i) aktivaci hydroxylové skupiny sloučenin o vzorci (IV), ve kterém p je 1 nebo 2, Ra je vhodná ochranná skupina aminoskupiny, R a R₁ jsou definovány stejně jako v nároku 1, konverzí ve vhodnou odštěpitelnou skupinu;
- ii) odstranění ochranné skupiny chránící aminoskupinu;
- iii) cyklizaci.

17. Způsob, podle nároku 15, přípravy sloučenin o vzorci (IIb)



které jsou ekvivalenty sloučenin o vzorci (II), kdy X je uhlík, zahrnující konverzi hydroxylové skupiny sloučenin o vzorci (XIV), ve kterém R a R₁ jsou definovány jako v nároku 1, v odštěpitelnou skupinu.

18. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12 při přípravě léku pro léčení stavů zprostředkovaných CRF (faktorem uvolňujícím kortikotropin).

19. Použití sloučeniny podle nároku 18 při přípravě léku pro léčení deprese a úzkostných stavů.
20. Použití sloučeniny podle nároku 18 při přípravě léku pro léčení IBS (dráždivé střevní nemoci) a IBD (zánětlivé střevní nemoci).
21. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12 při léčení stavů zprostředkovaných CRF (faktorem uvolňujícím kortikotropin).
22. Použití sloučeniny podle nároku 21 při léčení deprese a úzkostných stavů.
23. Použití sloučeniny podle nároku 21 při léčení IBS (dráždivé střevní nemoci) a IBD (zánětlivé střevní nemoci).
24. Farmaceutická směs obsahující sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12 spolu s jedním nebo více fyziologicky přijatelnými nosiči nebo základy.
25. Způsob léčby savců, včetně člověka, a zvláště léčby stavů zprostředkovaných CRF (faktorem uvolňujícím kortikotropin), zahrnující aplikaci účinného množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12.
26. Způsob, podle nároku 25, léčby deprese a úzkostných stavů, zahrnující aplikaci účinného množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12.
27. Způsob, podle nároku 25, léčby IBS (dráždivé střevní nemoci) a IBD (zánětlivé střevní nemoci), zahrnující aplikaci účinného množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12.