PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2002 - 2768

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07 D	239/56	A 61 K	31/505
C 07 D	401/12	A 61 P	3/06
C 07 D	239/12		
C 07 D	239/70		
C 07 D	239/26		
C 07 D	213/06		
C 07 D	213/54		
C 07 C	15/14		

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.02.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.02.2000 19.01.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0003636 2001/0101437**

(33) Země priority: **GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/01515**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/060805**

(71) Přihlašovatel:
SMITHKLINE BEECHAM P. L. C., Brentford, GB;

(72) Původce:
Hickey Deirdre Mary Bernardette, Harlow Essex, GB;
Ife Robert John, Harlow Essex, GB;
Leach Colin Andrew, Harlow Essex, GB;
Pinto Ivan Leo, Harlow Essex, GB;
Smith Stephen Allan, Harlow Essex, GB;
Stanway Steven James, Harlow Essex, GB;

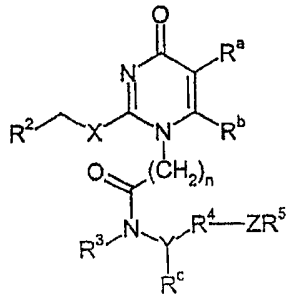
(74) Zástupce:
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty pyrimidin-4-onu jakožto LDL-PLA2 inhibitory

(57) Anotace:

Pyrimidonové sloučeniny obecného vzorce I jsou inhibitory enzymu Lp-PLA_2 a jsou vhodné k léčení ateroskleróz.



(I)

CZ 2002 - 2768 A3

03.01.03

Deriváty pyrimidin-4-onu jakožto LDL-PLA$_2$ inhibitory

2002-2768

Oblast techniky

Přítomný vynález se týká určitých nových pyrimidinonových sloučenin, způsobů jejich přípravy, meziproduktů vhodných pro jejich přípravu, farmaceutických prostředků, které je obsahují a jejich použití v terapii, konkrétně v léčení aterosklerózy.

Dosavadní stav techniky

Dokument WO 97/09042 (SmithKline Beecham) popisuje enzym fosfolipázu A_2, lipoproteinovou fosfolipázu A_2 (s lipoproteidem spojenou fosfolipázu A_2, Lp-PLA$_2$), jeho sekvenci, izolaci a čištění, izolované nukleové kyseliny kódující tento enzym a rekombinantní hostitelské buňky transformované s DNA kódující tento enzym. Navrhovaná terapeutická použití pro inhibici tohoto enzymu zahrnují aterosklerózu, diabetes, revmatoidní artritidu, cévní mozkovou příhodu, infarkt myokardu, reperfusní poranění a akutní a chronický zánět. Následná publikace od stejné skupiny autorů dále popisuje tento enzym (D. Tew a kol., Arterioscler. Thromb. Vas. Biol., 16, 591 až 599 (1996)), kde je tento enzym uváděn jako LDL-PLA$_2$. Pozdější patentová přihláška (WO 95/09921, Icos Corporation) a sní související publikace v Nature (Tjoelker a kol., svazek 374, str. 549 (6. dubna 1995)) popisuje enzym PAF-AH, který má v podstatě shodnou sekvenci jako Lp-PLA$_2$ a navrhuje, že by mohl být účinný jako terapeutický protein v regulaci patologických zánětlivých příhod.

Ukázalo se, že Lp-PLA$_2$ je odpovědný za konverzi

fosfatidylcholinu na lyzofosfatidylcholin během konverze lipoproteinu s nízkou hustotou (LDL) na jeho oxidovanou formu. Tento enzym je znám, že hydrolyzuje sn-2 ester oxidovaného fosfatidylcholinu za účelem poskytnutí lyzofosfatidylcholinu a oxidací modifikovanou mastnou kyselinu. Oba produkty působení Lp-PLA_2 jsou biologicky aktivní s lyzofosfatidylcholinem, komponentou oxidovaného LDL, známého jako potentní látka atrahující cirkulující monocyty. Předpokládá se, že lyzofosfatidylcholin jako takový sehrává významnou roli v ateroskleróze tak, že je odpovědný za akumulaci buněk deponujících ester cholesterolu v tepnách. Inhibice Lp-PLA_2 enzymu by tedy podle očekávání měla zastavit hromadění těchto na makrofágy bohatých lezí (inhibicí formace lyzofosfatidylcholinu a oxidovaných volných mastných kyselin) a tak být vhodná při léčení aterosklerózy.

Nedávno publikovaná studie (WOSCOPS - Packard a kol., N. Engl. J. Med., 343, 1148 až 1155 (2000)) ukázala, že hladina enzymu Lp-PLA_2 je nezávislým rizikovým faktorem vzniku postižení koronárních tepen.

Předpokládá se též, že zvýšený obsah lyzofosfatidylcholinu v oxidačně modifikovaném LDL je odpovědný za endotheliální dysfunkci pozorovanou u pacientů s aterosklerózou. Inhibitory Lp-PLA_2 by proto mohly být přínosné v terapii tohoto jevu. Inhibitor Lp-PLA_2 by též mohl najít uplatnění v terapii dalších chorobných stavů vykazujících endotheliální dysfunkci, včetně diabetu, hypertenze, anginy pectoris a ischemie a reperfuse.

Navíc inhibitory Lp-PLA_2 mohou mít také obecné uplatnění v případě jakékoliv poruchy, u které se vyskytují

03.01.03

aktivované monocyty, makrofágy nebo lymfocyty, protože všechny uvedené buněčné typy exprimují Lp-PLA_2. Příkladem takovéto poruchy je psoriáza.

Dále inhibitory Lp-PLA_2 mohou mít také obecné použití v případě jakékoliv poruchy zahrnující oxidaci lipidů spojenou s aktivitou Lp-PLA_2 vyúsťující v tvorbu dvou poškozujících produktů, lyzofosfatidylcholinu a oxidované mastné kyseliny. Takovéto stavy zahrnují dříve zmíněné stavy aterosklerózu, diabetes, revmatoidní artritidu, cévní mozkovou příhodu, infarkt myokardu, reperfusní poranění a akutní a chronický zánět.

Patentové přihlášky WO 96/13484, WO 96/19451, WO 97/02242, WO 97/217 675, WO 97/217 676, WO 97/41098 a WO 97/41099 (SmithKline Beecham plc) popisují mimo jiné různé řady 4-thionyl/sulfinyl/sulfonylazetidinonových sloučenin, které jsou inhibitory enzymu Lp-PLA_2. Jedná se o ireverzibilní acylační inhibitory (Tew a kol., Biochemistry, 37, 10 087 (1998)).

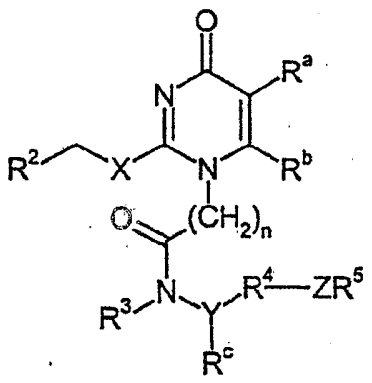
Podstata vynálezu

Nyní byla nalezena další třída sloučenin, které jsou non-acylačními inhibitory enzymu Lp-PLA_2. Dokument WO 99/24420 (SmithKline Beecham plc) uvádí třídu pyrimidonových sloučenin. Mezinárodní patentové přihlášky WO 00/10980, WO 00/66566, WO 00/66567 a WO 00/68208 (SmithKline Beecham plc, publikované po datu priority přítomného vynálezu) popisují další třídy pyrimidonových sloučenin. Původci přítomného vynálezu našli další třídu pyrimidonových sloučenin, které jsou charakterizovány substitučním vzorem v poloze 5 a 6 pyrimidonového kruhu, a

03.01.03

které jsou dobře účinné jako inhibitory enzymu Lp-PLA_2.

Proto poskytuje přítomný vynález sloučeninu obecného vzorce I



(I)

kde

R^a je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyskupina s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylthioskupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, mono- nebo dialkylaminoalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v obou alkylových částech, alkylkarbonylaminoalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v obou alkylových částech, alkoxyalkylkarbonylaminoalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku obou alkylových i alkoxylové části, alkylsulfonylaminoalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku obou alkylových částech, alkylkarboxyskupina s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo alkylkarboxyalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku obou alkylových

03.01.03

částech;

R_b je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, s podmínkou, že R^a a R^b nejsou současně každá atom vodíku; nebo

R^a a R^b jsou společně skupina $(CH_2)_n$, kde n je 3 nebo 4, za účelem tvorby kondenzovaného pěti- nebo šestičlenného karbocyklického kruhu s kruhovými atomy pyrimidinového kruhu, na který jsou navázány; nebo

R^a a R^b vytváří společně s kruhovými atomy pyrimidinového kruhu, na který jsou navázány, kondenzovaný benzo- nebo heteroarylový kruh popřípadě substituovaný 1, 2, 3 nebo 4 substituenty, které mohou být stejné nebo odlišné, a vyberou se z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo mono- až perfluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^c je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku;

R^2 je arylová nebo heteroarylová skupina popřípadě substituovaná 1, 2, 3 nebo 4 substituenty, které mohou být stejné či odlišné a vyberou se ze skupiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), alkoxyskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s

výhodou alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), alkylthioskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), aralkoxyskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou aralkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), hydroxyskupiny, atomu halogenu, CN, COR^6, karboxyskupiny, $COOR^6$, NR^6COR^7, $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9, mono- až perfluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono- až perfluoralkoxyarylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a aralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^3 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být nesubstituovaná nebo substituovaná 1, 2 nebo 3 substituenty, které se vyberou ze skupiny sestávající z hydroxyskupiny, atomu halogenu, OR^6, COR^6, karboxyskupiny, $COOR^6$, $CONR^8R^9$, NR^8R^9, NR^8COR^9, mono- nebo di-(hydroxyalkyl)aminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, a N-hydroxyalkyl-N-alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových částech, jako je například 1- piperidinoethylová skupina; nebo

R^3 je Het-alkylová skupina s 0 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde Het je pěti- až sedmičlenný heterocyklylový kruh obsahující atom dusíku a popřípadě atom kyslíku nebo atom síry navázaný prostřednictvím atomu uhlíku v kruhu a kde atom dusíku může být substituován skupinou COR^6, $COOR^6$, $CONR^8R^9$, nebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou 1, 2 nebo 3 substituenty vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, OR^6,

COR^6, karboxyskupinou, $COOR^6$, $CONR^8R^9$ nebo NR^8R^9, například 4-piperidinylová skupina, 3-pyrrolidinylová skupina;

R^4 je arylový nebo heteroarylový kruh popřípadě substituovaný 1, 2, 3 nebo 4 substituenty, které mohou být stejné či odlišné a vyberou se ze skupiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), alkoxyskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), alkylthioskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), aralkoxyskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou aralkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), hydroxyskupiny, atomu halogenu, CN, COR^6, karboxyskupiny, $COOR^6$, NR^6COR^7, $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9, mono- až perfluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono- až perfluoralkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^5 je arylový nebo heteroarylový kruh popřípadě dále substituovaný 1, 2, 3 nebo 4 substituenty, které mohou být stejné či odlišné a vyberou se ze skupiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), alkoxyskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), alkylthioskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), arylalkoxyskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou arylalkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), hydroxyskupiny, atomu halogenu, CN, COR^6,

karboxyskupiny, $COOR^6$, NR^6COR^7, $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9, mono- až perfluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono- až perfluoralkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^6 a R^7 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 20 atomy uhlíku, například alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (například methylová skupina nebo ethylová skupina);

R^8 a R^9 mohou být stejné či odlišné a každá se vybere z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 12 atomy uhlíku (s výhodou alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku); nebo

R^8 a R^8 vytváří společně s atomem dusíku, nakterý jsou navázány pěti- až sedmičlenný kruh popřípadě obsahující jeden či více další heteroatomy vybrané z atomu kyslíku, atomu dusíku a atomu síry, a popřípadě je substituován jedním či dvěma substituenty vybranými z hydroxyskupiny, oxoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl-CO- skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, arylové skupiny, jako jsou je například fenylová skupina, nebo aralkylové skupiny, jako je benzylová skupina, například morfolinová skupina nebo piperazinylová skupina; nebo

R^8 a R^8 které jsou stejné či odlišné, se každá vybere ze skupiny sestávající z CH_2R^{10}, $CHR^{11}CO_2H$, nebo její soli, kde
R^{10} je COOH nebo její sůl, $COOR^{12}$, $CONR^6R^7$, CN, CH_2OH nebo CH_2OR^6;

R^{11} je aminokyselinový postranní řetězec, jako je CH_2OH odvozený od serinu;
R^{12} je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo její farmaceuticky přijatelná in vivo hydrolyzovatelná esterová skupina;

n je celé číslo od 1 do 4, s výhodou 1 až 3, nejvýhodněji 1;

X je atom kyslíku nebo atom síry;

Y je $(CH_2)_p(O)_q$, kde p je 1, 2 nebo 3 a q je 0 nebo p je 2 nebo 3 a q je 1; a

Z je atom kyslíku nebo vazba.

Reprezentativní příklady R^a zahrnují atom chloru, atom bromu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxymethylovou skupinu, hydroxyethylovou skupinu, methylthioskupinu, methylsulfinylskupinu, aminoethylovou skupinu, dimethylaminomethylovou skupinu, acetylaminoethylovou skupinu, 2-(methoxyacetamido)ethylovou skupinu, mesylaminoethylovou skupinu, ethylkarboxyskupinu, methansulfonamidoethylovou skupinu, (methoxyacetamido)ethylovou skupinu a isopropylkarboxymethylovou skupinu.

Reprezentativní příklady R^b zahrnují atom vodíku a methylovou skupinu.

Reprezentativní příklady R^a a R^b společně s atomy uhlíku pyrimidinového kruhu, na které jsou navázány, čímž

formují kondenzovaný benzo- nebo heteroarylový kruh, zahrnují benzoskupinu (za účelem vzniku kvinazolinylového kruhu), pyridoskupinu a thienoskupinu.

R^a je s výhodou methylová skupina nebo ethylová skupina a R^b je atom vodíku nebo methylová skupina, nebo R^a a R^b společně s atomy uhlíku pyrimidinového kruhu, na které jsou navázány formují kondenzovaný pěti- nebo šestičlenný karbocyklický kruh. Výhodněji R^a a R^b společně s atomy uhlíku pyrimidinového kruhu, na které jsou navázány formují kondenzovaný pětičlenný karbocyklický kruh.

Reprezentativní příklady R^c zahrnují atom vodíku a methylovou skupinu. R^c je s výhodou atom vodíku.

X je s výhodou atom síry.

Y je s výhodou CH_2.

Z je s výhodou přímá vazba.

Reprezentativní příklady R^2, pokud se jedná o arylovou skupinu, zahrnují fenylovou a naftylovou skupinu. Reprezentativní příklady R^2, pokud se jedná o heteroarylovou skupinu, zahrnují pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, furanylovou skupinu, thienylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, chinolylovou skupinu, benzothiazolylovou skupinu, pyridazolylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu.

R^2 je s výhodou arylová skupinu popřípadě substituovaná 1, 2, 3 nebo 4 substituenty, které mohou být stejné či odlišné, a vyberou se z alkylové skupiny s 1 až 6

03.01.03

atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, atomu halogenu, CN, mono- až perfluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono- až perfluoralkoxyarylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a aralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku. Výhodněji je R^2 fenylová skupina popřípadě substituovaná atomem halogenu, s výhodou 1 až 3 atomy fluoru, nejvýhodněji je to 4-fluoroskupina.

R^2CH_2X je s výhodou 4-fluorbenzylthioskupina.

Reprezentativní příklady R^3 zahrnují atom vodíku, methylovou skupinu, 2-(ethylamino)ethylovou skupinu, 2-(diethylamino)ethylovou skupinu, 2-(ethylamino)-2-methylpropylovou skupinu, 2-(terc-butylamino)ethylovou skupinu, 1-piperidinoethylovou skupinu, 1-ethylpiperidin-4-ylovou skupinu.

R^3 je s výhodou alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku substituovaná substituentem vybraným z NR^8R^9; nebo R^3 je Het-alkylová skupina s 0 až 2 atomy uhlíku, kde Het je pěti- až sedmičlenný heterocyklylový kruh obsahující atom dusíku, a kde atom dusíku může být substituován alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku. Výhodněji je R^3 2-(diethylamino)ethylová skupina.

Reprezentativní příklady R^4 zahrnují fenylovou skupinu, pyridinovou skupinu a pyrimidinovou skupinu. R^4 je s výhodou fenylová skupina.

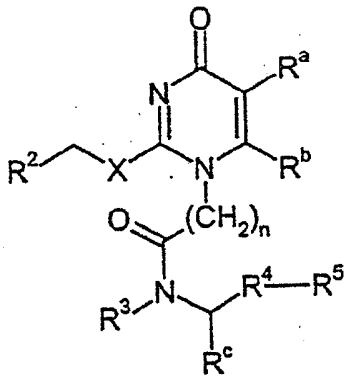
Reprezentativní příklady R^5 zahrnují fenylovou nebo thienylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem

03.01.03

halogenu nebo trifluormethylovou skupinu, s výhodou v poloze 4. R^5 je s výhodou fenylová skupina substituovaná trifluormethylovou skupinou, s výhodou v poloze 4.

R^4 a R^5 jsou s výhodou společně vytváří 4-(fenyl)fenylový substituent, 2-(fenyl)pyrimidinylový substituent nebo 4-(fenyl)pyridinylový substituent, kde odlehlý fenylový kruh může být popřípadě substituován atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou, s výhodou v poloze 4. Výhodněji R^4 a R^5 společně vytváří 4-(4-trifluormethylfenyl)fenylovou část.

Bude oceněno, že mezi sloučeniny obecného vzorce I patří podskupina sloučenin obecného vzorce IA

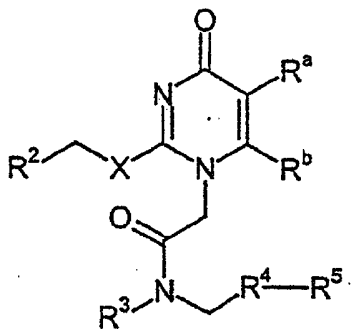


IA

kde

R^a, R^b, R^c, n, R^2, R^3, R^4, R^5, a mají význam popsaný výše; a

další podskupina sloučenin obecného vzorce IB



IB

kde

R^a, R^b, R^c, n, R^2, R^3, R^4, R^5, a mají význam popsaný výše; a obzvláště

R^a a R^b společně s atomy uhlíku pyrimidinového kruhu, na který jsou navázány, vytváří kondenzovaný pětičlenný karbocyklický kruh;

R^2CH_2X je 4-fluorbenzylthioskupina;

R^3 je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku substituovaná NR^8R^9; nebo

R^3 je Het-alkylová skupina s 0 až 2 atomy uhlíku, kde Het je pěti- až sedmičlenný heterocyklylový kruh obsahující atom dusíku, a kde atom dusíku může být substituován alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^4 a R^5 vytváří 4-(4-trifluormethylfenyl)fenylovou část;

R^8 a R^9, které mohou být stejné či odlišné, se každý vybere z atomu vodíku nebo alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; a

X je atom síry.

Farmaceuticky přijatelné in vivo hydrolyzovatelné

esterové skupiny R^{12} zahrnují ty, které se snadno rozkládají v lidském těle a zanechávají základní kyselinu nebo její sůl. Farmaceuticky přijatelné in vivo hydrolyzovatelné esterové skupiny jsou v oboru dobře známé a příklady použitelné v případě R^{12} jsou popsány v dokumentu WO 00/68208 (SmithKline Beecham).

Bude oceněno, že pokud je R^c alkylová skupina, potom atom uhlíku, na který je navázána bude chirálním centrem, takže mohou být formovány diastereomery. V nepřítomnosti dalších chirálních center se bude jednat o enantiomery. Přítomný vynález zahrnuje všechny takovéto diastereomery a enantiomery, včetně jejich směsí.

Bude oceněno, že v některých případech mohou sloučeniny podle přítomného vynálezu zahrnovat bázické funkční skupiny, například pokud je substituentem aminoskupina. Takovéto bázické funkční skupiny mohou být použity k tvorbě kyselých adičních solí, obzvláště farmaceuticky přijatelných solí. Farmaceuticky přijatelné soli zahrnují soli popsané v publikaci Berge, Bighley a Monkhouse, J. Pharm. Sci, 66, 1 až 19 (1977). Tyto soli mohou být vytvořeny z anorganických a organických kyselin. Reprezentativní příklady takovýchto kyselin zahrnují kyselinu maleinovou, kyselinu fumarovou, kyselinu benzoovou, kyselinu askorbovou, kyselinu pamoovou, kyselinu jantarovou, kyselinu bismethylensalicylovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu ethandisulfonovou, kyselinu octovou, kyselinu propionovou, kyselinu vinnou, kyselinu salicylovou, kyselinu citrónovou, kyselinu glukonovou, kyselinu asparagovou, kyselinu stearovou, kyselinu palmitovou, kyselinu itakonovou, kyselinu glykolovou, kyselinu para-aminobenzoovou, kyselinu glutamovou, kyselinu

taurocholovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu cyklohexylsulfamovou, kyselinu fosforečnou a kyselinu dusičnou.

Bude oceněno, že v některých případech mohou sloučeniny podle přítomného vynálezu zahrnovat karboxyskupinu jako substituent. Takovéto karboxyskupiny mohou být použity k vytváření solí, obzvláště farmaceuticky přijatelných solí. Farmaceuticky přijatelné soli zahrnují ty, které jsou popsány v publikaci Berge, Bighley a Monkhouse, J. Pharm. Sci, 66, 1 až 19 (1977). Výhodné soli zahrnují soli alkalických kovů, jako jsou soli sodné a draselné.

V případě, kdy je použit termín "alkylová skupina" a jemu podobné termíny jako "alkoxyskupina", zahrnují tyto všechny izomery s přímým a rozvětveným řetězcem. Reprezentativní příklady těchto skupin zahrnují methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, sec-butylovou skupinu, iso-butylovou skupinu, terc-butylovou skupinu, terc-butylovou skupinu, n-pentylovou skupinu a n-hexylovou skupinu.

V případě, kdy je použit termín "arylová skupina", zahrnuje tento, pokud není definováno jinak, mono- nebo bicyklický aromatický kruhový systém obsahující do 10 atomů uhlíku, jako je například fenylová skupina a naftylová skupina.

V případě, kdy je použit termín "heteroarylová skupina", zahrnuje tento, pokud není definováno jinak,

mono- nebo bicyklický heteroaromatický kruhový systém obsahující do 4, s výhodou 1 nebo 2 heteroatomy, každý vybraný z atomu kyslíku, dusíku a síry. Každý kruh může mít 4 až 7, s výhodou 5 nebo 6 atomů v kruhu. Bicyklický heteroaromatický kruhový systém může zahrnovat karbocyklický kruh.

V případě, kdy je použit termín "atom halogenu" a "halogenová skupina", zahrnuje tento atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu.

Protože se předpokládá, že sloučeniny podle přítomného vynálezu, obzvláště sloučeniny obecného vzorce I, budou použity ve farmaceutických prostředcích, rozumí se, že každá bude poskytnuta v podstatě čisté formě, například alespoň s 50% čistotou, výhodněji alespoň 75% čistotou a s výhodou alespoň 95% čistotou (% hmot./hmot.). Přípravky sloučenin obecného vzorce I obsahující nečistoty mohou být použity pro přípravu čistších forem, které se dále použijí ve farmaceutických prostředcích. Ačkoliv čistota intermediárních sloučenin podle přítomného vynálezu není tak kritická, je jasné, že v podstatě čisté formy jsou výhodné, jak je tomu v případě sloučenin obecného vzorce I. Pokud je to možné, tak se sloučeniny podle přítomného vynálezu s výhodou připraví v krystalické formě.

V případě, že některé sloučeniny podle přítomného vynálezu krystalují nebo rekrystalují z organických rozpouštědel, může být rozpouštědlo použité pro krystalizaci přítomno v krystalickém produktu. Přítomný vynález zahrnuje do svého rámce takovéto solváty. Obdobně, některé sloučeniny podle přítomného vynálezu krystalují nebo rekrystalují z rozpouštědel obsahujících vodu.

V těchto případech může docházet k tvorbě hydratační vody. Přítomný vynález zahrnuje do svého rámce stoichiometrické hydraty, stejně jako sloučeniny obsahující různá množství vody, která může vznikat při procesech jako je například lyofilizace. Navíc odlišné podmínky krystalizace mohou vést k formaci různých polymorfních forem krystalických produktů. Přítomný vynález zahrnuje do svého rámce všechny polymorfní formy sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny podle přítomného vynálezu jsou inhibitory enzymu lipoproteinové fosfolipázy A_2 (Lp-PLA_2) a očekává se, že jako takové budou použity pro terapii, obzvláště pro primární a sekundární prevenci akutních koronárních příhod, například těch, které jsou zapříčiněny aterosklerózou včetně periferní cévní aterosklerózy a cerebrovaskulární aterosklerózy. V dalším aspektu poskytuje přítomný vynález sloučeninu obecného vzorce I pro použití v terapii.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou inhibitory produkce lyzofosfatidylcholinu zprostředkované Lp-PLA_2 a proto mohou mít také obecné využití v případě jakékoliv poruchy, která zahrnuje endoteliální dysfunkci, jako je například ateroskleróza, diabetes, hypertenze, angina pectoris a reperfuse. Navíc mohou mít sloučeniny obecného vzorce I obecné využití v jakékoliv poruše zahrnující oxidaci lipidů spojené například s enzymatickou aktivitou, navíc ke stavům jako jsou ateroskleróza a diabetes, u dalších stavů jako ischemie, revmatoidní artritidy, cévní mozkové příhody, zánětlivých stavů mozku jako Alzheimerova choroba, infarktu myokardu, reperfusního poranění, sepse a akutního a chronického zánětu.

Další aplikace zahrnují jakoukoliv poruchu

03.01.03

zahrnující aktivované monocyty, makrofágy nebo lymfocyty, protože všechny tyto buněčné typy exprimují Lp-PLA_2. Mezi příklady takovýchto poruch patří psoriáza.

Následně v dalším aspektu poskytuje přítomný vynález způsob léčení chorobného stavu spojeného s aktivitou enzymu Lp-PLA_2, a tento způsob zahrnuje léčení pacienta, který to potřebuje, terapeuticky účinným množstvím inhibitoru uvedeného enzymu. Chorobný stav může být spojen se zvýšenou aktivací monocytů, makrofágů nebo lymfocytů; s tvorbou lyzofosfatidylcholinu a oxidovaných volných mastných kyselin; s oxidací lipidů související s aktivitou Lp-PLA_2; nebo s endoteliální dysfunkcí.

Sloučeniny podle přítomného vynálezu mohou být též použity pro léčení výše uvedených chorobných stavů v kombinaci s antihyperlipidemickým, antiaterosklerotickým, antidiabetickým, antianginosním, protizánětlivým nebo antihypertenzním prostředkem nebo prostředkem po snižování Lp(a). Příklady výše uvedených prostředků zahrnují inhibitory syntézy cholesterolu, jako jsou statiny, antioxidanty, jako je probukol, prostředky zvyšující citlivost na inzulin, antagonisty kalciových kanálů a protizánětlivá léčiva, jako NSAID - nesteroidní protizánětlivá léčiva. Příklady prostředků snižujících Lp(a) zahrnují aminofosfonaty popsané v dokumentech WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 a WO 98/28312 (Sympar SA a SmithKline Beecham).

Očekává se, že sloučeniny podle přítomného vynálezu mohou být použity v kombinaci s látkami snižujícími cholesterol, například statiny. Statiny jsou dobře známá třída prostředků snižujících hladinu cholesterolu (jsou to

inhibitory HMG-CoA reduktázy) a zahrnují atorvastatin, simvarstatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin a ZD 4522 (též zmiňován jako S-4522, Astra Zeneca). Tyto dva prostředky mohou být použity v podstatě najednou nebo odděleně, podle potřeby klinika.

Podstatná menšina (přibližně 30 %) pacientů se zvýšenými hladinami cholesterolu se objevuje jako neodpovídající na terapii statiny. V dalším použití se sloučenina podle přítomného vynálezu podá pacientovi, u kterého selhala terapie statiny.

Další výhodná kombinační terapie bude použití sloučeniny podle přítomného vynálezu a antidiabetického prostředku nebo prostředku zvyšujícího citlivost na inzulin, protože onemocnění koronárních tepen je vedoucí příčinou smrti u diabetiků. Do této třídy výhodných prostředků pro použití v kombinaci se sloučeninami podle přítomného vynálezu patří aktivátory PPAR gamma, například GI262570 (Glaxo Wellcome) a glitazonová třída sloučenin, jako je rosiglitazon (Avandia, SmithKline Beecham), troglitazon a pioglitazon.

Výhodné indikace zahrnují primární a sekundární prevenci akutních koronárních příhod, například těch zapříčiněných aterosklerózou, včetně periferní cévní aterosklerózy a cerebrovaskulární aterosklerózy; přídatnou terapii při prevenci restenosy a oddalování progrese diabetické/hypertenzní renální insuficience.

V terapeutickém použití se sloučeniny podle přítomného vynálezu většinou podávají jako běžný farmaceutický prostředek. Přítomný vynález proto v dalším

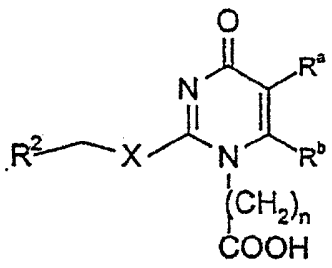
aspektu poskytuje farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vhodné farmaceutické prostředky zahrnují ty, které jsou upraveny pro perorální nebo parenterální podání, nebo jsou ve formě čípku. Sloučeniny obecného vzorce 1, které jsou účinné, pokud se podají perorálně, mohou být formulovány jako kapaliny, například sirupy, suspenze, emulze, tablety, kapsle a tobolky. Kapalný prostředek bude obecně sestávat ze suspenze nebo roztoku sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli ve vhodném kapalném nosiči (nosičích), například ethanolu, glycerinu, nevodném rozpouštědle, například polyethylenglykolu, olejích nebo vodě se suspendujícím přípravkem, konzervačním přípravkem, ochucovacím přípravkem nebo barvícím přípravkem. Prostředek ve formě tablety může být připraven za použití jakéhokoliv farmaceuticky přijatelného nosiče (nosičů) běžně používaných pro přípravu pevných formulací. Příklady takovýchto nosičů zahrnují stearat hořečnatý, škrob, laktózu, sacharózu a celulózu. Prostředek ve formě kapsle může být připraven za použití běžných enkapsulačních metod. Například pelety obsahující aktivní složku mohou být připraveny za použití standardních nosičů a poté naplněny do tvrdé želatinové kapsle; alternativně může být připravena disperze nebo suspenze za použití jakéhokoliv vhodného farmaceutického nosiče (nosičů), například vodné gumy, celulózy, silikátů nebo olejů a disperze nebo suspenze se potom naplní do měkké želatinové kapsle. Typické parenterální prostředky sestávají z roztoku nebo suspenze sloučeniny obecného vzorce I ve sterilním vodném nosiči nebo parenterálně přijatelném oleji, například polyethylenglykolu, polyvinylpyrrolidonu, lecitinu,

arašídového nebo sezamového oleje. Alternativně může být roztok lyofilizován a poté rekonstituován s vhodným rozpouštědlem těsně před podáním. Typický čípek obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, která je účinná při podání touto cestou, s vazebným a/nebo lubrikačním přípravkem, jako jsou polymerní glykoly, želatiny nebo kakaové máslo nebo rostlinné nebo syntetické vosky nebo tuky s nízkou teplotou tání.

Prostředek je s výhodou ve formě jednotkové dávky, jako je tableta nebo kapsle. Každá jednotková dávka pro perorální podání obsahuje s výhodou od 1 do 500 mg (a pro parenterální podávání obsahuje s výhodou od 0,1 do 25 mg) sloučeniny obecného vzorce I. Denní dávkovací režim pro dospělého pacienta může například být perorální dávka pohybující se v rozmezí 1 a 1000 mg, s výhodou je v rozmezí 1 až 500 mg, nebo intravenózní, subkutánní nebo intramuskulární dávka pohybující se v rozmezí 0,1 a 100 mg, s výhodou se pohybuje v rozmezí 0,1 až 25 mg sloučeniny obecného vzorce I, přičemž se tato sloučenina podá 1- až 4-krát za den. Sloučeniny se vhodně podávají během období kontinuální terapie, například po dobu jednoho týdne či déle.

Sloučenina obecného vzorce I může být připravena reakcí sloučeniny obecného vzorce II



(II)

kde

X, n, R^a, R^b a R^2 mají význam popsaný výše,

se sloučeninou obecného vzorce III

$$R^5ZR^4\text{-}YR^cNHR^3 \qquad \text{(III)}$$

kde

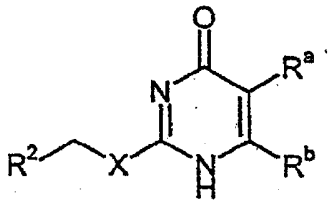
R^c, R^3, R^4, R, Y a Z mají význam popsaný výše;

za podmínek pro formaci amidu.

Podmínky vhodné pro formaci amidu jsou v oboru dobře známé, viz například Comprehensive Organic Synthesis, 6, 382 až 399, a zahrnují reakci sloučeniny obecného vzorce II a aminové sloučeniny obecného vzorce III, v inertním rozpouštědle, například dichlormethanu, za teploty místnosti, za přítomnosti kondenzačního činidla. Výhodná kondenzační činidla zahrnují ta, která byla vyvinuta pro použití v chemii peptidů, jako je hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu ("EDC"), s výhodou za přítomnosti přídatného přípravku, jako je 1-hydroxybenzotriazol nebo O-(7-aza-1-benzotriazolyl)-N,N,N´,N´-tetramethyluronium-hexafluorfosfat ("HATU"), s výhodou za přítomnosti diisopropylethylaminu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být připraveny mnoha dalšími způsoby, například

a) reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

kde

X, R^a, R^b a R^2 mají význam popsaný výše,

se sloučeninou obecného vzorce V

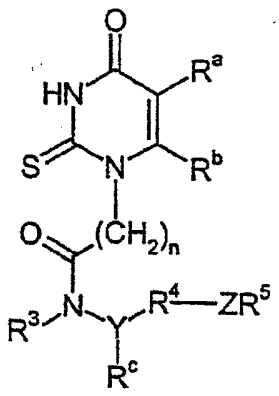
$$R^5Z\text{-}R^4\text{-}YR^cNR^3\text{-}CO\text{-}(CH_2)_n\text{-}L^1 \qquad (V)$$

kde

R^3, R^4, R^5, R^c, Y a Z mají význam popsaný výše;
L^1 je odstupující skupina, například atom halogenu, jako je atom bromu nebo atom jodu nebo trifluoracetat;

za přítomnosti báze, například sekundárního nebo terciárního aminu, jako je diisopropylethylenamin, v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan;

b) v případě, kdy X je atom síry, potom reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



(VI)

kde

X, R^a, R^b, R^c, R^3, R^4, R^5, Y a Z mají význam popsaný výše,

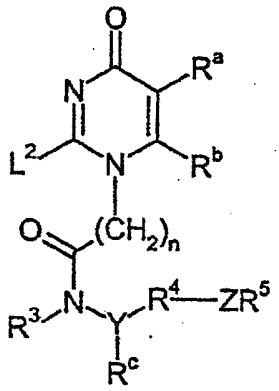
se sloučeninou obecného vzorce VII

$$R^2\text{-}CH_2\text{-}L^1 \qquad \text{(VII)}$$

kde

R^2 a L^1 mají význam popsaný výše;
za přítomnosti báze, například sekundárního nebo terciárního aminu, jako je diisopropylethylamin, v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan; nebo

c) v případě, kdy X je atom kyslíku, potom reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII



(VIII)

kde

n, R^a, R^b, R^c, R^3, R^4, R^5, Y a Z mají význam popsaný výše a L^2 je odstupující skupina, jako je atom halogenu nebo alkylthioskupina, například methylthioskupina

se sloučeninou obecného vzorce IX

$$R^2\text{-}CH_2\text{-}OH \qquad \text{(IX)}$$

kde

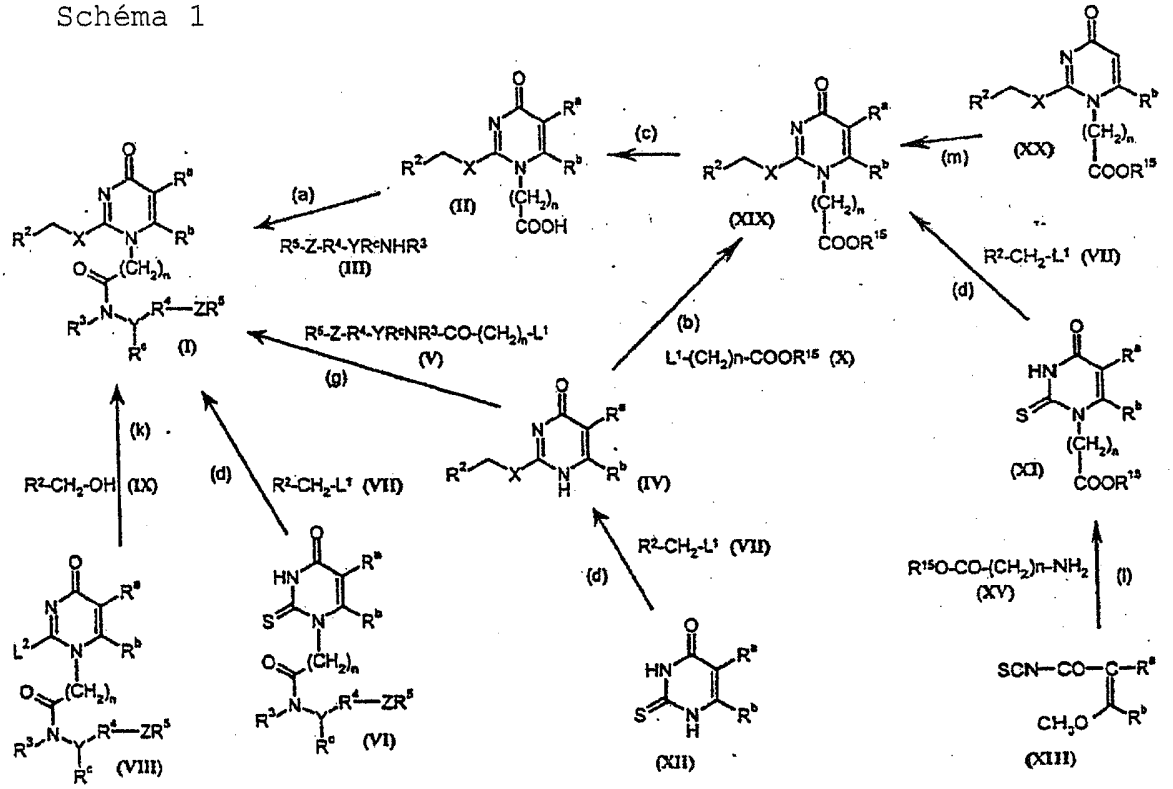
R^2 má význam popsaný výše;

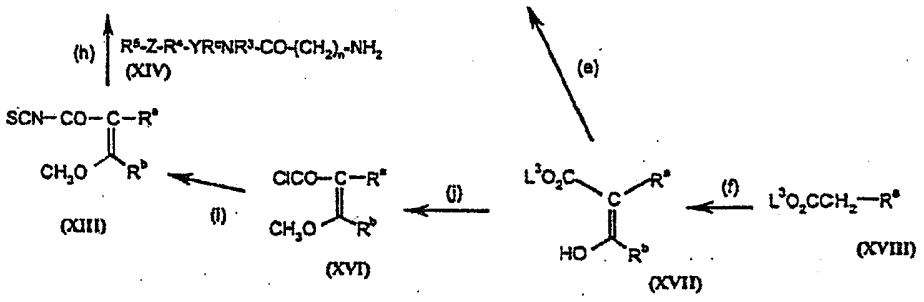
za přítomnosti báze, například 4-dimethylaminopyridinu v inertním rozpouštědle, jako je pyridin.

Bude oceněno, že iniciálně připravená sloučenina obecného vzorce I může být konvertována na jinou sloučeninu obecného vzorce I modifikací funkční skupiny, za použití způsobů, které jsou odborníkovi v oboru známé, například konverzí sloučeniny obecného vzorce I, kde R^a je aminoalkylová skupina na sloučeninu obecného vzorce I, kde R^a je alkylkarbonylaminoalkylová skupina, reakcí s acylačním činidlem, například acetanhydridem.

Sloučeniny obecných vzorců II, IV, VI a VIII mohou být pro použití ve výše uvedených postupech připraveny postupy ilustrovanými v následujícím schématu I

Schéma 1





kde

L^3 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, například methylová skupina;

R^{15} je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, například ethylová skupina nebo terc-butylová skupina; a

L^1, L^2, R^a, R^b, R^c, R^3, R^4, R^5, n, Y a Z mají význam popsaný výše.

Odkazy ke schématu 1

Podmínky formace amidu zmíněné v kroku a) jsou v oboru dobře známé. S výhodou kyselina obecného vzorce II reaguje s aminem obecného vzorce III v inertním rozpouštědle, například dichlormethanu, za teploty místnosti, a za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je O-(7-aza-1-benzotriazolyl)-N,N,N´,N´-tetramethyluronium-hexafluorfosfat a diisopropylethylamin nebo hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylakarbodiimidu za přítomnosti 1-hydroxybezotriazolu.

Podmínky alkylace v kroku b) zahrnují reakci za přítomnosti báze, jako je sekundární nebo terciární amin, například diisopropylethylamin, v inertním rozpouštědle,

jako je dichlormethan.

Podmínky pro krok c) zahrnují hydrolýzu, například za použití vodného hydroxidu sodného v rozpouštědle jako je dioxan, nebo v případě, kdy R^{15} je terc-butylová skupina, dealkylaci s kyselinou, jako je kyselina trifluoroctová za přítomnosti rozpouštědla, jako je dichlormethan.

Podmínky pro krok d) zahrnují podmínky pro formaci thioetheru. S výhodou se reakce provede za přítomnosti báze, jako je ethoxid sodný nebo uhličitan draselný, s výhodou v rozpouštědle, jako je ethanol, dimethylformamid nebo aceton, nebo za přítomnosti sekundární či terciární aminová báze, jako je diisopropylethylamin v rozpouštědle, jako je dichlormethan.

V kroku e) reaguje sloučenina obecného vzorce XVII s thiomočovinou za přítomnosti ethoxidu sodného (s výhodou připraveného in situ ze sodíku a ethanolu).

V kroku f) reaguje sloučenina obecného vzorce XVIII s ethylformiatem za přítomnosti báze, jako je hydrid sodný nebo isopropoxid sodný.

V kroku g) reaguje sloučenina obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V za přítomnosti báze, jako je sekundární či terciární amin, například diisopropylethylamin, v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan.

V kroku h) reaguje sloučenina obecného vzorce XIII se sloučeninou obecného vzorce XIV v rozpouštědle, jako je dimethylformamid, za účelem vzniku intermediární thiomočoviny, která se následně zpracuje s bází, jako je

methoxid sodný.

V kroku i) reaguje sloučenina obecného vzorce XVI s kovovým thiokyanatem, například thiokyanatem draselným, v rozpouštědle, jako je acetonitril.

V kroku j) reaguje sloučenina obecného vzorce XVII s methylačním činidlem, jako je dimethylsulfat, za přítomnosti báze, jako je uhličitan draselný, a následuje hydrolýza intermediárního esteru běžným způsobem, například bázickou hydrolýzou za použití hydroxidu sodného, za účelem přípravy odpovídající karboxylové kyseliny, která může být poté konvertována na acylchlorid, například zpracováním s oxalylchloridem.

V kroku k) se použije katalyzátor, jako je 4-dimethylaminopyridin v rozpouštědle, jako je pyridin.

V kroku l) reaguje sloučenina obecného vzorce XIII se sloučeninou obecného vzorce XV v rozpouštědle, jako je dimethylformamid, za účelem vzniku intermediární thiomočoviny, která se následně zpracuje s bází, jako je methoxid sodný.

V kroku m) se sloučenina obecného vzorce XX konvertuje na sloučeninu obecného vzorce XIX, kde R^a je atom halogenu zpracováním s N-halogensukcinimidem, například N-chlorsukcinimidem nebo N-bromsukcinimidem, v rozpouštědle, jako je například chlorid uhličitý.

Sloučeniny obecného vzorce II a IV, konkrétně ty, kde R^a a R^b společně s atomy uhlíku pyrimidinového kruhu, na který jsou navázány, vytváří kondenzovaný pětičlenný

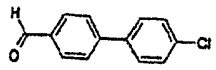
karbocyklický kruh, jsou nové a reprezentují další aspekt přítomného vynálezu.

Přítomný vynález je ilustrován následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Struktura a čistota meziproduktů a sloučenin z příkladů se potvrdí ^{1}H-NMR a (téměř ve všech případech) hmotnostní spektrometrií, i v tom případě, kdy není níže explicitně toto uvedeno.

Meziprodukt A1 - 4-(4-chlorfenyl)benzaldehyd



a) Směs 2,50 g (2 ekvivalenty) kyseliny 4-formylbenzenborité, 1,98 g (1 ekvivalent) 4-chlorjodbenzenu, 0,50 g (0,05 ekvivalentu) tetrakis(trifenylfosfin)palladia, 18 ml 2M (2 ekvivalenty) vodného roztoku uhličitanu sodného a 50 ml dimethoxyethanu se míchá při zpětném toku pod argonem přes noc; potom se ochladí a přidá se ethylacetat. Směs se přefiltruje a nezbytně se odstraní anorganické zbytky, potom se organická vrstva promyje postupně vodnou kyselinou citrónovou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpaří. Surový produkt se čistí chromatografií na oxidu křemičitém za eluování 5% ethylacetatem v hexanu; frakce produktu se odpaří, čímž se dostane pevná látka bílé barvy v množství 1,32 g (72%).

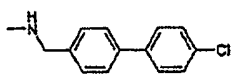
b) Směs 19,4 g (1 ekvivalent) kyseliny 4-chlorbenzenborité,

22,9 g (1 ekvivalent) 4-brombenzaldehydu, 1,4 g (0,05 ekvivalentu) octanu palladnatého, 144 ml vodného roztoku 30,3 g (2 ekvivalenty) uhličitanu sodného a 500 ml dimethoxyethanu se míchá při zpětném toku pod argonem po dobu 2,5 hodiny, poté se odpaří na nižší objem a zředí se dichlormethanem. Zpracování pokračuje postupem uvedeným v bodu a), čímž se dostane 25,2 g (94%) stejné látky, jak je uvedeno v nadpisu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 10,05 (1H, s), 7,96 (2H, d), 7,73 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,46 (2H, d);

MS (AP+) nalezeno (M + 1) = 217 $C_{13}H_9{}^{35}ClO$ vyžaduje 216.

Meziprodukt A2 - N-methyl-4-(4-chlorfenyl)benzylamin

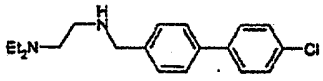


Směs 3,5 g (1 ekvivalent) meziproduktu A1, 32,3 ml 2M roztoku methylaminu v THF (4 ekvivalenty) a 4,47 g (2 ekvivalenty) bezvodého síranu hořečnatého se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin, potom se přefiltruje, pevná látka se důkladně promyje ethylacetatem a spojené filtráty se odpaří, čímž se dostane 3,7 g pevné látky bílé barvy. Tento iminový meziprodukt se suspenduje ve 100 ml ethanolu, ochladí se na ledu a po částech se přidá 0,61 g (1 ekvivalent) tetrahydroboritanu sodného. Ledová lázeň se odstraní a směs se míchá po dobu 45 minut při teplotě místnosti a 1 hodinu při teplotě 50 °C. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, k odparku se přidá voda a produkt se extrahuje do dichlormethanu. Vysušením a odpařením rozpouštědla se dostane 3,56 g pevné látky bílé barvy.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,51 (4H, d), 7,40 (4H, d), 3,79 (2H, s), 2,48 (3H, s);

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 232 $C_{14}H_{14}{}^{35}ClN$ vyžaduje 231.

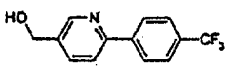
Meziprodukt A3 - N-(2-diethylaminoethyl)-4-(4-chlorfenyl)-benzylamin



Směs 55,0 g meziproduktu A1, 35,6 ml N,N-diethyl-ethylendiaminu v THF (4 ekvivalenty), 37 g 4A molekulárního síta a 1100 ml dichlormethanu reaguje při teplotě místnosti pod argonem po dobu 16 hodin, za občasného protřepání. Pevná látka se odfiltruje, promyje se dichlormethanem, a spojené filtráty se odpaří na 72,4 g žluté pěny. Tento iminový meziprodukt se redukuje 8,7 g tetrahydroboritanu sodného v 850 ml ethanolu, postupem popsaným pro meziprodukt A2, čímž se dostane 72,7 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako žlutého oleje.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,70 (2H, t), 2,22 (6H, s), 2,33 (2H, t), 2,69 (2H, □irokú m), 3,83 (2H, s), 7,37 až 7,43 (4H, m), 7,52 až 7,56 (4H, m).

Meziprodukt A4 - 5-hydroxymethyl-2-(4-trifluormethylfenyl)-pyridin

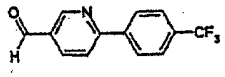


Roztok 4,63 g meziproduktu A20 ve 100 ml suchého dichlormethanu se ochladí na teplotu - 78 °C pod argonem, potom se během 20 minut po kapkách přidává 26,7 ml 1,5M roztoku DIBAL-H v toluenu. V míchání se pokračuje po dobu 40 minut při teplotě - 78 °C, potom se během 15 minut po kapkách přidá 52 ml 2M kyseliny chlorovodíkové. Roztok se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti, poté se oddělí organická vrstva, promyje se vodou, vysuší se a odpaří se. Chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylacetatu a hexanu v poměru 1:1 se dostane 3,03 g (75%) pevné látky bílé barvy.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,85 (1H, t), 4,81 (2H, d), 7,75 (2H, m), 7,83 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 8,72 (1H, m);

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 254 $C_{13}H_{10}F_3NO$ vyžaduje 253.

Meziprodukt A5 - 5-formyl-2-(4-trifluormethylfenyl)pyridin

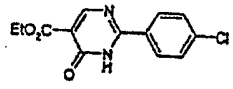


3,19 g aktivovaného dioxidu manganičitého se přidá do roztoku 0,75 g meziproduktu A4 v 50 ml dichlormethanu a míchá se při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Pevné látky se odfiltrují a filtrát se odpaří, čímž se dostane 0,57 g světle žluté pevné látky.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,7 (2H, d), 7,96 (1H, d), 8,21 (2H, d), 8,27 (1H, dd), 9,17 (1H, d), 10,19 (1H, s);

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 252 $C_{13}H_8F_3NO$ vyžaduje 251.

Meziprodukt A6 - ethyl-2-(4-chlorfenyl)-4-oxopyrimidin-5--karboxylat

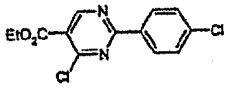


11,12 ml (2 ekvivalenty) ethoxidu sodného jako 21% hmot./objem roztok v ethanolu se po kapkách přidá do suspenze 3,03 ml (1 ekvivalent) diethylethoxymalonatu a 4,23 g (1 ekvivalent) hydrochloridu 4-chlorbenzamidinu ve 30 ml ethanolu, potom se směs zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 4 hodin. Po ochlazení se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a odparek se rozetře s etherem. Pevná látka se odfiltruje a potom se znovu suspenduje ve vodě a okyselí se na pH 2. Produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší; výtěžek je 2,94 g.

^{1}H-NMR (DMSO -d_6) δ 1,29 (3H, t), 4,26 (2H, q), 7,65 (2H, m), 8,18 (2H, m), 8,65 (1H, s);

MS (APCI-) nalezeno (M - 1) = 277/279 $C_{13}H_{11}ClN_3O_3$ vyžaduje 278/280.

Meziprodukt A7 - ethyl-2-(4-chlorfenyl)-4-chlorpyrimidin-5--karboxylat

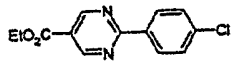


0,31 ml (2 ekvivalenty) oxalylchloridu se přidají k 0,49 g meziproduktu A6 ve 20 ml dichlormethanu za chlazení ledem, poté se směs míchá po dobu 3 hodin za ohřívání na teplotu místnosti. Odpařením těkavých složek se dostane 2,94 g produktu jako pevné látky bílé barvy.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,44 (3H, t), 4,48 (2H, q), 7,50 (2H, m), 8,45 (2H, m), 9,17 (1H, s);

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 297 $C_{13}H_{10}CI_2N_3O_2$ vyžaduje 296.

Meziprodukt A8 - ethyl-2-(4-chlorfenyl)pyrimidin-5-karboxylat

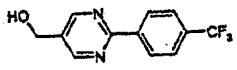


Směs 6,8 g (1 ekvivalent), 1,79 g (1,2 ekvivalentu) zinku v prášku, 1,5 ml (1,2 ekvivalentu) kyseliny octové a 100 ml THF a míchá se po dobu 18 hodin při teplotě 60 °C pod argonem, potom se přidá další část kyseliny octové (1 ml) a zinku (1,0 g) a reakce se nechá běžet po dobu dalších 24 hodin. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, odparek se vyjme do směsi dichlormethanu a methanolu a nerozpuštěný zinkový prášek se odstraní filtrací. Po odpaření rozpouštědla krystaluje produkt z ethanolu, s celkovým výtěžkem 2,02 g.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,44 (3H, t), 4,46 (2H, q), 7,48 (2H, m), 8,48 (2H, m), 9,30 (2H, s);

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 263 $C_{13}H_{11}CIN_3O_2$ vyžaduje 262.

Meziprodukt A9 - 5-hydroxymethyl-2-(4-trifluormethylfenyl)pyrimidin



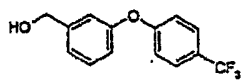
0,96 g Meziproduktu A1 se hydrogenuje na 96 g 10% palladia na uhlí ve směsi 2 ml triethylaminu a 20 ml ethanolu po dobu 90 minut při tlaku 1 atmosféry.

Katalyzátor se odstraní filtrací, rozpouštědlo se odpaří a odparek se vyjme do ethylacetatu a popořadě se promyje vodným roztokem chloridu amonného a uhličitanem sodným. Vysušením a odpařením se dostane 0,77 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 4,82 (2H, s), 7,75 (2H, m), 8,57 (2H, m), 8,85 (2H, s);

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 255 $C_{13}H_9F_3N_2O$ vyžaduje 254.

Meziprodukt A10 - 3-(4-trifluormethylfenoxy)benzylalkohol

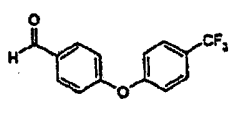


Směs 27,1 g (1,5 ekvivalentu) 4-chlorbenzotrifluoridu, 12,4 g (1 ekvivalent) 3-hydroxybenzylalkoholu, 0,2 g (0,02 ekvivalentu) chloridu měďného, 8,3 g (0,6 ekvivalentu) uhličitanu draselného, 0,29 g (0,02 ekvivalentu) 8-chinolinolu a 50 ml 1,3-dimethyl-2-imidazolidinonu se míchá při teplotě 150 °C pod argonem po dobu 3 dnů. Po ochlazení se produkt vlije do vody a extrahuje se ethylacetatem. Vysušením a odpařením následovaným chromatografií na oxidu křemičitém za eluování dichlormethanem se dostane 11,33 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako světlá kapalina.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,88 (1H, t), 4,69 (2H, d), 6,97 (1H, m), 7,04 (3H, m), 7,17 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,57 (2H, m);

MS (APCI-) nalezeno (M - 1) = 267 $C_{14}H_{11}F_3O_2$ vyžaduje 268.

Meziprodukt A11 - 4-(4-trifluormethylfenoxy)benzylaldehyd

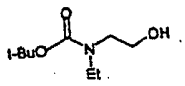


Směs 4,86 g (1 ekvivalent) 4-(trifluormethyl)fenolu, 3,22 ml (1 ekvivalent) 4-fluorbenzylaldehydu, 4,15 g (1 ekvivalent) uhličitanu draselného a 60 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě 150 °C pod argonem po dobu 3 hodin a potom se vlije do směsi led/voda. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou, potom extrahuje horkým ethanolem. Nerozpuštěná pevná látka se odstraní filtrací a filtrát se odpaří a čistí se chromatografií na oxidu křemičitém.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,14 (4H, m), 7,66 (2H, m), 7,90 (2H, m), 9,97 (1H, s);

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 267 $C_{14}H_9F_3O_2$ vyžaduje 266.

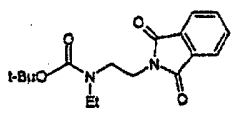
Meziprodukt A12 - terc-Butyl-(2-hydroxyethyl)ethylkarbamat



15,5 g (1 ekvivalent) di-terc-butyldikarbonatu se v průběhu 1 hodiny přidává do roztoku 7,5 g (1 ekvivalent) 2-(ethylamino)ethanolu ve 30 ml dichlormethanu, při teplotě 0 °C. Po míchání při teplot místnosti po dobu 16 hodin se rozpouštědlo odpaří a odparek se destiluje při teplotě 115 °C a tlaku 0,6 Torr, za účelem zisku 13,42 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako bezbarvého oleje.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,11 (3H, t), 1,47 (9H, s), 3,27 (2H, q), 3,38 (2H, t), 3,75 (2H, t).

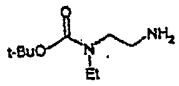
Meziprodukt A13 - terc-butyl[2-(ftalimidyl)ethyl]ethyl-karbamat



13,25 g (1 ekvivalent) diethylazodikarbonatu se po kapkách přidá ke směsi 13,42 g (1 ekvivalent) meziproduktu A12, 10,43 g (1 ekvivalent) ftalimidu a 18,6 g (1 ekvivalent) trifenylfosfinu ve 200 ml THF a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a přidá se diethylether. Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a nerozpustné produkty se odstraní filtrací. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se naloží do chromatografického sloupce obsahujícího oxid křemičitý, eluuje se směsí hexanu a ethylacetatu v poměru 9:1, za účelem zisku 17 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako bezbarvého oleje.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,13 (3H, m), 1,29 (9H, s), 3,26 (2H, m), 3,48 (2H, m), 3,84 (2H, t), 7,71 (2H, m), 7,85 (2H, m).

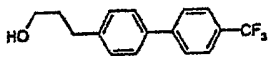
Meziprodukt A14 - terc-butyl-(2-aminoethyl)ethylkarbamat



5,2 ml (1 ekvivalent) hydrazin-monohydratu se přidá do roztoku 17 g (1 ekvivalent) meziproduktu A13 ve 300 ml ethanolu a reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Výsledná pevná látka se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se rozdělí do diethyletheru a 150 ml 1M hydroxidu sodného a organická fáze se vysuší K_2CO_3 a rozpouštědlo se odpaří za účelem zisku 9,05 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako oleje žluté barvy.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,10 (3H, t), 1,45 (9H, s), 2,65 (2H, q), 2,73 (2H, t), 3,23 (2H, m).

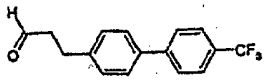
Meziprodukt A15 - 3-(4-trifluormethyl-bifenyl-4-yl)propan--1-ol



1,0 M, 44,5 ml (2,5 ekvivalentu) boritanu v tetrahydrofuranu se po kapkách přidá do roztoku 5,23 g (1 ekvivalent) meziproduktu A 23 v 65 ml tetrahydrofuranu při teplotě 0 °C. Roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a v míchání se pokračuje po dobu 16 hodin. Reakce se přeruší přidáním vody a směs se extrahuje ethylacetatem. Organická fáze se promyje vodným roztokem dihydrogenuhličitanu sodného, vysuší $MgSO_4$ a rozpouštědlo se odpaří, čímž se dostane odparek, který se vloží do chromatografického sloupce obsahujícího oxid křemičitý, eluuje se dichlormethanem, čímž se dostane 4,31 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako bezbarvá pevná látka.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,76 (2H, m), 2,67 (2H, t), 3,45 (2H, m), 7,32 (2H, d), 7,64 (2H, d), 7,78 (2H, d), 7,78 (2H, d), 7,86 (2H, d).

Meziprodukt A16 - 3-(4-trifluormethyl-bifenyl-4-yl)propionalehyd

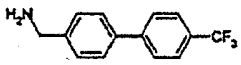


2,36 ml (2,4 ekvivalentu) dimethylsulfoxidu se při teplotě -55 °C po kapkách přidá do roztoku 1,46 ml (1,1 ekvivalentu) oxalylchloridu ve 34 ml dichlormethanu a roztok se míchá po dobu 2 minut. Roztok 4,28 g (1 ekvivalent) meziproduktu A15 ve 40 ml dichlormethanu se při

teplotě - 55 °C pomalu přidá k roztoku uvedenému výše a míchá se po dobu dalších 10 minut, potom se přidá 9,7 ml (5 ekvivalentů) triethylaminu. Po míchání po dalších 5 minut se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se zředí vodou. Organická fáze se oddělí, vysuší $MgSO_4$ a rozpouštědlo se odpaří, čímž se dostane 3,48 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,83 (2H, m), 3,02 (2H, t), 7,29 (2H, d), 7,51 (2H, d), 7,67 (4H, s), 9,85 (1H, s).

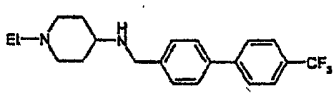
Meziprodukt A17 - C-(4´-trifluormethyl-bifenyl-4-yl)-methylamin



Roztok 31 g (1 ekvivalent) meziproduktu A 130 ve 300 ml tetrahydrofuranu se po kapkách přidá do roztoku 188 ml (1,5 ekvivalentu) 1,0M lithiumaluminiumhydridu, při teplotě místnosti, za míchání. Reakční směs se míchá po dobu 8 hodin, poté se přidá 200 ml chloridu amonného a potom 200 ml vody. Výsledná směs se přefiltruje přes rozsivkovou zeminu a potom se extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se vysuší $MgSO_4$ a rozpouštědlo se odpaří, čímž se dostane 26,7 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

^{1}H-NMR (DMSO) δ 3,89 (2H, s), 7,52 (2H, d), 7,73 (2H, d), 7,82 (2H, d), 7,98 (2H, d).

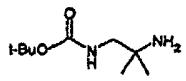
Meziprodukt A18 - N-(1-ethylpiperid-4-yl)-(4´-trifluor-methylfenyl)benzylamin



Roztok 9,3 g (1 ekvivalent) meziproduktu A17 a 5,0 ml (1,05 ekvivalentu) 1-ethyl-4-piperidonu ve 135 ml 1,2-dichlorethanu ve 135 ml 1,2-dichlorethanu se při teplotě místnosti zpracuje s 11 g (1,4 ekvivalentu) triacetoxy-tetrahydroboritanu sodného a 2,23 g (1,05 ekvivalentu) kyseliny octové a míchá se po dobu 24 hodin. Reakce se přeruší přidáním 125 ml 2M hydroxidu sodného a extrahuje se diethyletherem. Organická fáze se vysuší $MgSO_4$ a rozpouštědlo se odpaří, čímž se dostane odparek, který se rozetře s hexanem, čímž se dostane 8,2 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako nezcela bílá pevná látka.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,06 (3H, t), 1,48 (3H, m), 2,01 (4H, m), 2,38 (2H, q), 2,55 (1H, m), 2,92 (2H, m), 3,88 (2H, s), 7,43 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,68 (4H, s).

Meziprodukt A120 - terc-butyl-(2-amino-2-methylpropyl)-karbamat

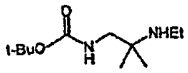


6,58 g (1 ekvivalent) di-terc-butyldikarbonatu ve 100 ml tetrahydrofuranu se po kapkách při teplotě 0 °C přidá k roztoku 8,86 g (3,3 ekvivalenty) 1,2-diamino-2-methylpropanu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Roztok se potom míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se rozdělí do vodného roztoku chloridu sodného a ethylacetat. Organická fáze se vysuší K_2CO_3 a rozpouštědlo se odpaří, čímž se dostane 5,45 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako bezbarvá pevná látka.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,09 (6H, s), 1,45 (9H, s), 3,00 (2H, d).

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 189 $C_9H_{20}N_2O_2$ vyžaduje 188.

Meziprodukt A121 - terc-butyl-(2-ethylamino-2-methyl-propyl)karbamat

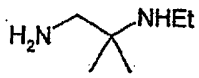


5,45 g (1 ekvivalent) meziproduktu A120, 2,32 ml (1 ekvivalent) jodethanu a 4 g (1 ekvivalent) uhličitanu draselného v 80 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se rozdělí do dichlormethanu a vody. Organická fáze se vysuší K_2CO_3, rozpouštědlo se odpaří, odparek se vloží do chromatografického sloupce obsahujícího oxid křemičitý a eluuje se směsí dichlormethanu a methanolu v poměru 10 :1, čímž se dostane 3,89 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako olej světle hnědé barvy.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,05 (6H, s), 1,08 (3H, t), 1,45 (9H, s), 2,54 (2H, q), 3,03 (2H, m).

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 217 $C_{11}H_{24}N_2O_2$ vyžaduje 216.

Meziprodukt A122 - dihydrochlorid N^2-ethyl-2-methylpropan--1,2-diaminu



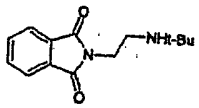
70 ml 4M chlorovodíku v dioxanu se přidá k roztoku 3,89 g meziproduktu A121 ve 100 ml dioxanu a výsledná suspenze se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se suspenduje v diethyletheru, výsledná pevná látka se odfiltruje a

sebere se, čímž se dostane 2,99 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako bezbarvá pevná látka.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,26 (3H, t), 1,39 (6H, s), 2,97 (2H, q), 3,19 (2H, s).

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 117 $C_6H_{16}N_2$ vyžaduje 116.

Meziprodukt A123 - 2-(2-terc-butylaminoethyl)ftalimid



Směs 20 g (2 ekvivalenty) 2-bromethylftalimidu, 41 ml (1 ekvivalent) terc-butylaminu a 10,86 g (2 ekvivalenty) uhličitanu draselného ve 200 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě 50 °C po dobu 48 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se rozdělí do dichlormethanu a vody. Organická fáze se vysuší K_2CO_3 a rozpouštědlo se odpaří, čímž se dostane 18,93 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako pevná látka oranžové barvy.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,05 (9H, s), 2,85 (2H, t), 3,77 (2H, t), 7,72 (2H, m), 7,85 (2H, m).

Meziprodukt A124 - N-terc-butylethan-1,2-diamin



Směs 4 g (1 ekvivalent) meziproduktu A123, a 1,58 ml (2 ekvivalenty) hydrazinhydratu ve 100 ml methylovaného alkoholu se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 16 hodin. Pevná látka se odfiltruje a roztok se přímo použije v následujícím kroku.

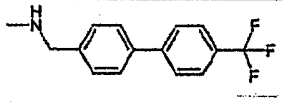
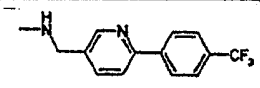
Následující meziprodukty se připraví stejným

03.01.03

způsobem, jako meziprodukt A1:

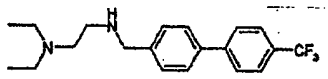
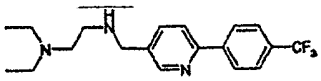
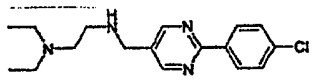
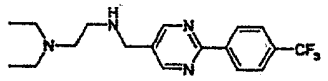
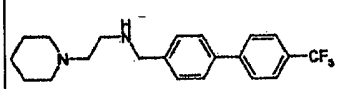
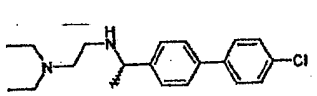
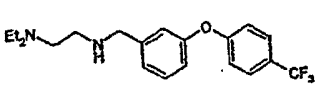
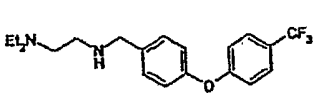
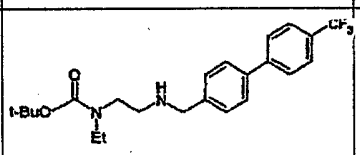
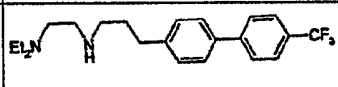
Č.	Prekurzory	Název
A20	methyl-6-chlornikotinat, kyselina 4-trifluormethyl-benzenboritá	methyl-6-(4-trifluormethyl-fenyl)nikotinat
A21	4-brombenzaldehyd, kyselina 4-trifluormethyl-benzenboritá	4-(4-trifluormethylfenyl)-benz-aldehyd
A22	4-bromacetofenon, kyselina 4-chlorbenzenboritá	4-acetyl-4´-chlorbifenyl
A23	4-(trifluormethyl)brombenzen, kyselina 4-(2-karboxy-ethyl)fenylboritá	Kyselina 3-(4-(trifluormethyl-bifenyl-4-yl)propionová
A24	2-(4-bromfenoxy)ethanol, kyselina 4-trifluormethyl-benzenboritá	2-(4-trifluormethyl-bifenyloxy)-ethanol
A25	4-brombenzonitril kyselina 4-trifluormethyl-benzenboritá	4´-trifluormethyl-bifenyl-4-karbonitril

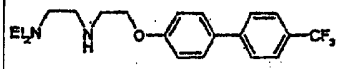
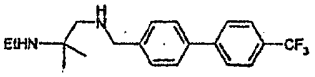
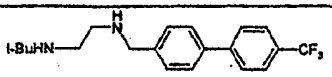
Následující meziprodukty se připraví stejným způsobem, jako meziprodukt A2:

Č.	Prekurzor	Struktura	Název
A25	A21		N-methyl-4-(4-trifluormethylfe-nyl)benzylamin
A26	A5		N-methyl-2-(4-trifluormethylfe-nyl)pyrid-5-ylmethylamin

Následující meziprodukty se připraví stejným způsobem, jako meziprodukt A3:

03.01.03

Č.	Prekurzor	Struktura	Název
A30	A21		N-(2-(diethylamino)ethyl)-4-(4-trifluormethylfenyl)benzylamin
A31	A5		N-(2-(diethylamino)ethyl)-2-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-5-ylmethylamin
A32	A50		N-(2-(diethylamino)ethyl)-2-(4-chlorfenyl)pyrimid-5-ylmethyl-amin
A33	A51		N-(2-(diethylamino)ethyl)-2-(4-trifluormethylfenyl)pyrimid-5-yl-methylamin
A34	A21		N-(2-(1-piperidin)ethyl)-4-(4-trifluormethylfenyl)benzylamin
A35	A22		(±)-N-(2-(diethylamino)ethyl)-1-(4-(4-chlorfenyl)fenyl)ethylamin
A36	A54		N-(2-(diethylamino)ethyl)-3-(4-trifluormethylfenoxy)benzylamin
A37	A11		N-(2-(diethylamino)ethyl)-4-(4-trifluormethylfenoxy)benzylamin
A38	A14 A21		terc-butyl-{2-[4-(4-trifluor-methylfenyl)-benzylamino]ethyl}-ethylkarbamat
A39	A16		N-(2-(diethylamino)ethyl)-3-(4-trifluormethyl-bifenyl-4-yl)-

			propylamin
A140	A55		N-(2-(diethylamino)ethyl)-2-(4-trifluormethyl-bifenyl-4-yl-oxy)ethylamin
A141	A21 A122		N-[2-(diethylamino)-2-ethyl)-propyl]-4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzylamin
A142	A21 A124		N-terc-butylaminoethyl-4-(4-trifluormethylfenyl)benzylamin

Následující meziprodukty se připraví stejným způsobem, jako meziprodukt A4:

Č.	Prekurzor	Název
A40	A8	5-hydroxymethyl-2-(4-chlorfenyl)pyrimidin
A41	A53	4-chlor-5-hydroxymethyl-2-(4-trifluormethylfenyl)-pyrimidin

Následující meziprodukty se připraví stejným způsobem, jako meziprodukt A5:

Č.	Prekurzor	Název
A50	A40	5-formyl-2-(4-chlorfenyl)pyrimidin
A51	A9	5-formyl-2-(4-trifluormethylfenyl)pyrimidin
A54	A10	3-(4-trifluormethylfenoxy)benzaldehyd

Následující meziprodukt se připraví stejným způsobem, jako meziprodukt A6:

Č.	Prekurzory	Název
A52	Diethylethoxymalonat, hydrochlorid 4-tri-	Ethyl-2-(4-trifluormethylfenyl)-4-oxo-pyrimidin-5-karboxylat

	fluormethylbenzamidinu	

Následující meziprodukt se připraví stejným způsobem, jako meziprodukt A7:

Č.	Prekurzor	Název
A53	A52	Ethyl-2-(4-trifluormethylfenyl)-4-chlorpyrimidin-5-karboxylat

Následující meziprodukt se připraví stejným způsobem, jako meziprodukt A16:

Č.	Prekurzor	Název
A55	A24	(4-trifluormethyl-bifenyl-4-yloxy)acetaldehyd

Následující meziprodukty se připraví způsobem popsaným pro meziprodukt A18, za použití meziproduktu A17 a příslušně substituovaného 1-alkyl-4-piperidonu:

Č.	Název
A60	N-(1-methylpiperidin-4-yl)-(4´-trifluormethylfenyl)benzylamin
A61	N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-(4´-trifluormethylfenyl)-benzylamin
A62	N-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)-(4´-trifluormethylfenyl)-benzylamin

Následující vyčtené sloučeniny jsou komerčně dostupné:

meziprodukt B1 - 2-thiouracil;
meziprodukt B2 - 5-methyl-2-thiouracil;
meziprodukt B3 - 5-ethyl-2-thiouracil;

meziprodukt B4 - 5-propyl-2-thiouracil;
meziprodukt B5 - 5,6-dimethyl-2-thiouracil;

Následující sloučeniny se dají připravit způsoby popsanými v literatuře:

meziprodukt B6 - 5-karbethoxy-2-thiouracil (J. Amer. Chem. Soc., 64, 794 (1942));
meziprodukt B7 - 5,6-trimethylen-2-thiouracil (J. Amer. Chem. Soc., 81, 3108 (1959));
meziprodukt B8 - 5,6-tetramethylen-2-thiouracil (J. Org. Chem., 18, 133 (1953));
meziprodukt B9 - 5-methoxy-2-thiouracil (J. Chem. Soc., 4590 (1960)).

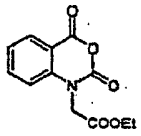
Meziprodukt B10 - 5-(2-hydroxyethyl)-2-thiouracil

Roztok 33,1 ml (2,1 ekvivalentu) ethylformiatu a 15 ml (1 ekvivalent) γ-butyrolaktonu ve 400 ml etheru se za mvchaní po kapkách přidá k roztoku 52,5 g (2,4 ekvivalenty) terc-butoxidu draselného ve 400 ml tetrahydrofuranu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, přidá se 600 ml 2-propanolu a 29,7 g (2 ekvivalenty) thiomočoviny a směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 5 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se sraženina odfiltruje, rozpustí se v 500 ml vody a dvakrát se promyje etherem. Vodný roztok se okyselí na pH 5,5 kyselinou octovou a výsledná sraženina se odfiltruje, důkladně promyje vodou a vysuší ve vakuu; výtěžek je 23,85 g.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 2,36 (2H, t), 3,47 (2H, m), 4,57 (1H, m), 7,24 (1H, s), 12,2 a 12,4 (ka□dý 1H, široký s);

MS (APCI-) nalezeno (M - H) = 171 $C_6H_8N_2O_2S$ vyžaduje 172.

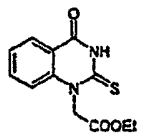
Meziprodukt B111 - ethyl-(2,4-dioxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin--1-yl)acetat



10 g (1 ekvivalent) anhydridu kyseliny isatoové ve 30 ml dimethylformamidu se při teplotě místnosti po kapkách přidá k suspenzi 2,45 g (1 ekvivalent) hydridu sodného v 60% minerálním oleji v 70 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny, než se přidá 6,8 ml (1 ekvivalent) ethylbromacetatu a výsledná směs se míchá po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří, odparek se suspenduje ve vodě a pevná látka se sebere. Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dostane krystalizací z ethylacetatu ve výtěžku 10,5 g.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,29 (3H, t), 4,27 (2H, q), 4,82 (2H, s), 6,96 (1H, d), 7,33 (1H, t), 7,74 (1H, dvojitý t); 8,19 (1H, dvojitý d).

Meziprodukt B112 - ethyl-(4-oxo-2-thioxo-3,4-dihydro-2H--chinazolin-1-yl)acetat

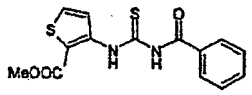


2,64 g (1 ekvivalent) meziproduktu B111 a 2,42 g (4 ekvivalenty) thiomočoviny ve 40 ml 1-methyl-2-pyrrolidonu se zahřívá na teplotu 180 °C po dobu 2 hodin. Po ochlazení

se směs zpracuje s vodou a výsledná pevná látka se sebere filtrací. Tato pevná látka se vloží do chromatografického sloupce s oxidem křemičitým, eluuje se směsí 2% ethanolu a dichlormethanu, čímž se dostane 0,169 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako bezbarvé pevné látky.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,22 (3H, t), 4,21 (2H, q), 5,53 (2H, □irokú s), 7,46 (1H, t), 7,53 (1H, t); 7,81 (1H, dvojitý t), 8,07 (1H, dvojitý d).

Meziprodukt B113 - methyl-3-[3-(1-fenylmethanoyl)thio-ureido]thiofen-2-karboxylat

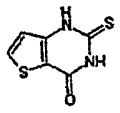


30 g (1 ekvivalent) methyl-3-amino-2-thiofen-karboxylatu a 46 ml (1,8 ekvivalentu) benzoylisothio-kyanatu ve 250 ml acetonu se zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 30 minut. Po ochlazení se roztok odpaří a výsledná pevná látka se odfiltruje a vysuší; výtěžek 40,54 g.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 3,98 (3H, s), 7,54 (4H, m), 7,94 (2H, m), 8,81 (1H, d), 9,15 (1H, □irokú s).

MS (APCI+) nalezeno (M + H) = 321 $C_{14}H_{12}N_2O_3S_2$ vyžaduje 320.

Meziprodukt B114 - 2-thioxo-2,3-dihydro-1H-thieno[3,2-d]-pyrimidin-4-on



13,83 g (2 ekvivalenty) hydroxidu draselného se

rozpustí v 1000 ml ethanolu a poté se za míchání vlije do 40,54 g (1 ekvivalent) meziproduktu B113. Směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 1 hodiny a po ochlazení se filtrací dostane 17,32 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 6,87 (1H, d), 7,77 (1H, d), 10,46 (2H, □irokú s).

MS (APCI-) nalezeno (M - H) = 183 $C_6H_4N_2OS_2$ vyžaduje 184.

Následující meziprodukty se připraví stejným způsobem, jako meziprodukt B10:

Č.	Prekurzor	Název
B11	monoethylsukcinat	5-karboxymethyl-2-thiouracil
B12	ethylethoxyacetat	5-ethoxy-2-thiouracil
B13	ethyl(methylthio)acetat	5-methylthio-2-thiouracil

Meziprodukt B20 - 2-(4-fluorbenzylthio)-5-methylpyrimidin-4-on

Směs 9,45 g (1 ekvivalent) meziproduktu B2, 7,96 ml (1 ekvivalent) 4-fluorbenzylchloridu, 18,4 g (2 ekvivalenty) uhličitanu draselného a 100 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě 90 °C pod argonem po dobu 16 hodin. DMF se odpaří ve vakuu, přidá se voda a produkt se extrahuje do ethylacetatu. Organická vrstva se vysuší a odpaří a odparek se rozetře s petroletherem, čímž se dostane 8,76 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako pevná látka bílé

barvy.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,02 (3H, s), 4,38 (2H, s), 6,97 (2H, m), 7,35 (2H,m), 7,74 (1H, s).

MS (APCI+) nalezeno (M + H) = 251 $C_{12}H_{11}FN_2OS$ vyžaduje 250.

Následující meziprodukty se připraví stejným způsobem, jako meziprodukt B20:

Č.	Prekurzor	Název
B21	B1	2-(4-fluorbenzylthio)-pyrimidin-4-on
B22	B3	2-(4-fluorbenzylthio)-5-ethylpyrimidin-4-on
B23	B4	2-(4-fluorbenzylthio)-5-propylpyrimidin-4-on
B24	B6	2-(4-fluorbenzylthio)-5-ethoxykarbonylpyrimidin-4-on
B25	B10	2-(4-fluorbenzylthio)-5-(2-hydroxyethyl)pyrimidin-4-on
B26	B5	2-(4-fluorbenzylthio)-5,6-dimethylpyrimidin-4-on
B27	B7	2-(4-fluorbenzylthio)-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on
B28	B8	2-(4-fluorbenzylthio)-5,6-tetramethylenpyrimidin-4-on
B29	B9	2-(4-fluorbenzylthio)-5-methoxypyrimidin-4-on
B30	B12	2-(4-fluorbenzylthio)-5-ethoxypyrimidin-4-on
B31	B13	2-(4-fluorbenzylthio)-5-methylthiopyrimidin-4-on
B132	B114	2-(4-fluorbenzylthio)-1H-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-on

Následující meziprodukty se připraví stejným způsobem, jako meziprodukt B20:

Č.	Prekurzor	Název
B133	B7 2,3-difluor-	2-(2,3-difluorbenzylthio)-5,6-trimethylen-pyrimidin-4-on

	benzylchlorid	
B134	B7 3,4-difluor- benzylchlorid	2-(3,4-difluorbenzylthio)-5,6-trimethylen- pyrimidin-4-on
B135	B7 2,3,4-trifluor- benzylchlorid	2-(2,3,4-trifluorbenzylthio)-5,6-trimethylen- pyrimidin-4-on
B136	B7 Fluorbenzyl- chlorid	2-(2-fluorbenzylthio)-5,6-trimethylen- pyrimidin-4-on

Meziprodukt B37 - 2-(4-fluorbenzylthio)-5-hydroxymethyl-pyrimidin-4-on

143 ml (2,2 ekvivalentu) 1,0M boritan-tetrahydrofuranového komplexu v THF se za míchání pod argonem po kapkách přidá do ledově vychlazeného roztoku 20 g (1 ekvivalent) meziproduktu B24 v 700 ml suchého THF. Po dalších 30 minut při teplotě 0 °C se směs nechá ohřát na teplotu místnosti a v míchání se pokračuje přes noc. Rozpouštědlo se odpaří, za míchání se přidá 500 ml 50% vodné kyseliny octové a směs se odpaří do sucha. Přidá se 500 ml horké vody a nechá se 5 minut, poté se pevná látka odfiltruje. Jak tato pevná látka, tak filtrát se extrahují dichlormethanem a organické extrakty se spojí a čistí se chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí 2 až 8% ethanolu v dichlormethanu. Frakce produktu se odpaří na 6,14 g pevné látky bílé barvy.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 4,25 (2H, s), 4,39 (2H, s), 7,14 (2H, t), 7,45 (2H, m), 7,82 (1H, široký s).

MS (APCI+) nalezeno (M + H) = 267 $C_{12}H_{11}FN_2O_2S$ vyžaduje 266.

Meziprodukt B38 - 2-(4-fluorbenzylthio)-5-isopropoxykarbonylmethylpyrimidin-4-on

Směs 2,60 g (1 ekvivalent) meziproduktu B11, 1,74 ml (1 ekvivalent) 4-fluorbenzylbromidu a 50 ml 2-propanolu se míchá při zpětném toku po dobu 3 hodin, potom se odpaří ve vakuu na suspenzi a zředí se etherem. Pevná látka se odfiltruje, promyje etherem a vysuší se, čímž se dostane 2,87 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,17 (6H, d), 3,31 (2H, s), 4,40 (2H, s), 4,89 (1H, m), 7,14 (2H, t), 7,45 (2H, m), 7,84 (1H, s);

MS (APCI+) nalezeno (M + H) = 325 $C_{15}H_{17}FN_2O_3S$ vyžaduje 324.

Meziprodukt B40 - 1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4--fluorbenzylthio)-5-methylpyrimidin-4-on

Směs 6,30 g (1 ekvivalent) meziproduktu B20, 6,1 g (1 ekvivalent) terc-butyljodacetatu, 5,27 ml (1,2 ekvivalentu) diisopropylethylaminu a 100 ml dichlormethanu se míchá při teplotě místnosti pod argonem po dobu 16 hodin, potom se roztok promyje vodným chloridem amonným a vodným dihydrogenuhličitanem sodným, vysuší se a odpaří. Chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylacetatu a 0,5% objem/objem vodného amoniaku následovanou krystalizací z ethylacetatu se dostane 3,36 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako pevná látka bílé barvy.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,44 (9H, s), 2,01 (3H, d), 4,36 (2H, s),

4,51 (2H, s), 6,98 (3H, m), 7,36 (2H, m).

MS (APCI+) nalezeno (M + H) = 365 $C_{18}H_{21}FN_2O_3S$ vyžaduje 364.

Následující meziprodukty se připraví stejným způsobem, jako meziprodukt B40:

Č.	Prekurzor	Název
B41	B21	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-pyrimidin-4-on
B42	B22	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5-ethylpyrimidin-4-on
B43	B23	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5-propylpyrimid-4-on
B44	B24	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5-ethoxykarbonylpyrimidin-4-on
B45	B38	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5-isopropoxykarbonylmethylpyrimidin-4-on
B46	B37	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5-hydroxymethylpyrimidin-4-on
B47	B25	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5-(2-hydroxyethyl)pyrimidin-4-on
B48	B26	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5,6-dimethylpyrimidin-4-on
B49	B27	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on
B50	B28	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5,6-tetramethylenpyrimidin-4-on
B51	B29	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5-methoxypyrimidin-4-on
B52	B30	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5-ethoxypyrimidin-4-on

B53	B31	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4-fluorbenzylthio)-5-methylthiopyrimidin-4-on
B154	B133	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(2,3-difluorbenzylthio)-5,6-tetramethylenpyrimidin-4-on
B155	B134	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(3,4-difluorbenzylthio)-5,6-tetramethylenpyrimidin-4-on
B156	B135	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(2,3,4-trifluorbenzylthio)-5,6-tetramethylenpyrimidin-4-on
B157	B136	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(2-fluorbenzylthio)-5,6-tetramethylenpyrimidin-4-on
B158	B132	1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4-fluorbenzylthio)-4-oxo-4H-thieno[3,2-d]pyrimidin-1-on

Následující meziprodukt se připraví způsobem jako meziprodukt B20:

Č.	prekurzor	Název
B159	B112	ethyl[2-(4-fluorbenzylthio)-4-oxo-4H-chinazolin-1--yl]acetat

Meziprodukt B56 - 1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4--fluorbenzylthio)-5-chlorpyrimidin-4-on

Směs 7,45 g (1 ekvivalent) meziproduktu B41, 2,84 g (1 ekvivalent) N-chlorsukcinimidu a 150 ml tetrachlormethanu se míchá pod argonem při zpětném toku po dobu 2 hodin, potom se roztok odpaří. Chromatografií na oxidu křemičitém za eluování ethylacetatem a následným rozetřením produktu s etherem se dostane 4,45 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako pevná látka bílé barvy.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,45 (9H, s), 4,40 (2H, s), 4,50 (2H, s), 6,99 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,40 (1H, s).

MS (APCI+) nalezeno (M + H) = 365/387 $C_{17}H_{18}ClFN_2O_3S$ vyžaduje 384/386.

Meziprodukt B57 - 1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4--fluorbenzylthio)-5-brompyrimidin-4-on

Připraví se jako meziprodukt B56, s rozdílem, že místo N-chlorsukcinimidu se použije N-bromsukcinimid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,45 (9H, s), 4,40 (2H, s), 4,49 (2H, s), 6,99 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,53 (1H, s).

MS (APCI+) nalezeno (M + H) = 429/431 $C_{17}H_{18}BrFN_2O_3S$ vyžaduje 428/430.

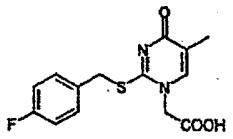
Meziprodukt B58 - 1-(terc-butoxykarbonylmethyl)-2-(4--fluorbenzylthio)-5-methylsulfinylpyrimidin-4-on

0,93 g kyseliny meta-chlorperbenzoové se přidá k ledově vychlazené suspenzi 1,50 g meziproduktu B53 ve 20 ml dichlormethanu. Výsledný roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 30 minut, potom se promyje vodným dihydrogeuhličitanem sodným. Chromatografií na oxidu křemičitém za eluování 3 až 8% methanolem v ethylacetatu se dostane 1,15 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako pevná látka bílé barvy.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,46 (9H, s), 2,94 (3H, s), 4,51 (4H, m), 7,01 (2H, m), 7,37 (2H, m), 7,60 (1H, s).

MS (APCI+) nalezeno (M + H) = 413 $C_{18}H_{21}FN_2O_4S_2$ vyžaduje 412.

Meziprodukt B60 - 1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzylthio)--5-methylpyrimidin-4-on

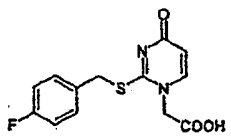
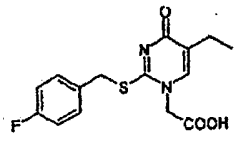


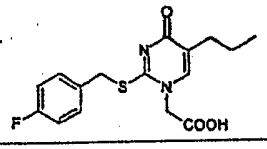
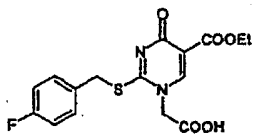
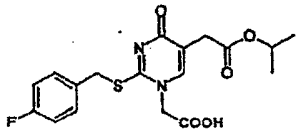
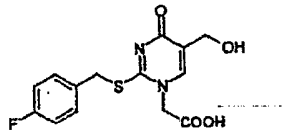
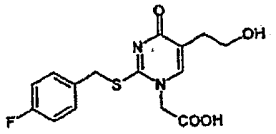
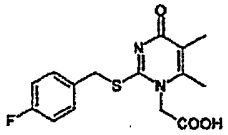
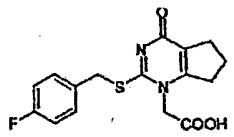
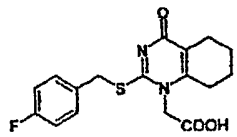
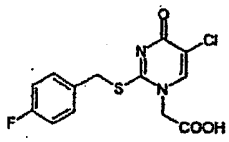
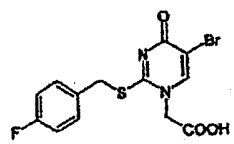
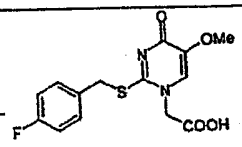
3,88 g meziproduktu B40 se pod argonem přidá do roztoku 10 ml kyseliny trifluoroctové ve 20 ml dichlormethanu a míchá se přes noc při teplotě místnosti. Odpařením rozpouštědla a rozetřením s etherem se dostane 3,04 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako pevná látka bílé barvy.

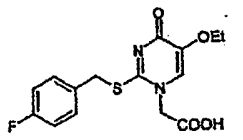
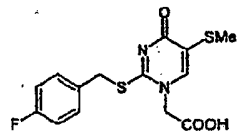
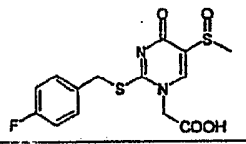
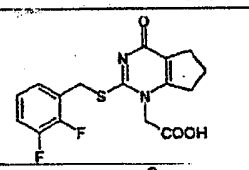
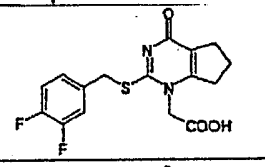
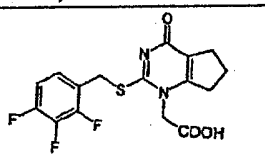
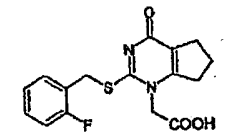
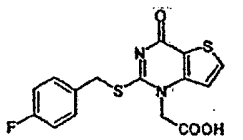
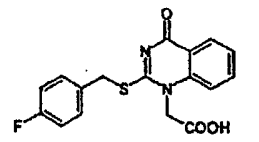
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,81 (3H, d), 4,42 (2H, s), 4,66 (2H, s), 7,14 (2H, m), 7,47 (2H, m), 7,63 (1H, m).

MS (APCI+) nalezeno (M + H) = 309 $C_{14}H_{13}FN_2O_3S$ vyžaduje 308.

Následující meziprodukty se připraví stejným způsobem, jako meziprodukt B60:

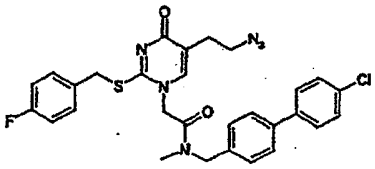
Č.	Pre-kurzor	Struktura	Název
B61	B41		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-pyrimidin-4-on
B62	B42		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-ethylpyrimidin-4-on
B63	B43		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzyl-

			thio)-propylpyrimidin-4-on
B64	B44		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-ethoxykarbonylpyrimidin-4-on
B65	B45		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-isopropoxykarbonylmethyl-pyrimidin-4-on
B66	B46		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-hydroxymethylpyrimidin-4-on
B67	B47		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-2-hydroxyethyl)pyrimidin-4-on
B68	B48		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5,6-dimethylpyrimidin-4-on
B69	B49		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on
B70	B50		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5,6-tetramethylenpyrimidin-4--on
B71	B56		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5-chlorpyrimidin-4-on
B72	B57		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5-brompyrimidin-4-on
B73	B51		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzyl-thio)-5-methoxypyrimidin-4-on

B74	B52		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzylthio)-5-ethoxypyrimidin-4-on
B75	B53		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzylthio)-5-methylthiopyrimidin-4-on
B76	B58		1-(karboxymethyl)-2-(4-fluorbenzylthio)-5-methylsulfinylpyrimidin-4--on
B177	B154		1-(karboxymethyl)-2-(2,3-difluorbenzylthio)-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on
B178	B155		1-(karboxymethyl)-2-(3,4-difluorbenzylthio)-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on
B179	B156		1-(karboxymethyl)-2-(2,3,4-trifluorbenzylthio)-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on
B180	B157		1-(karboxymethyl)-2-(2-fluorbenzylthio)-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on
B181	B158		kyselina {2-(4-fluorbenzylthio)-4--oxo-4H-thieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl}octová
B182	B159		kyselina [2-(4-fluorbenzylthio)-4--oxo-4H-chinazolin-1-yl]octová

Meziprodukt B80 - 1-{N-methyl-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarboxymethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-azidoethyl)-

pyrimidin-4-on



1,88 g (1 ekvivalent) směsi z příkladu 39, 0,713 g (1,2 ekvivalentu) anhydridu kyseliny methansulfonové, 0,665 ml triethylaminu a 20 ml dichlormethanu se míchá při teplotě 0 °C po dobu 4 hodin. Roztok se promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se dostane 2,4 g světlé pěny. Tato pěna se rozpustí ve 20 ml dimethylformamidu, přidá se 0,266 g (1,2 ekvivalentu) azidu sodného a směs se míchá pod argonem přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se rozdělí do vody a dichlormethanu, organická vrstva se vysuší a odpaří. Chromatografií na oxidu křemičitém za eluování ethylacetatem se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpisu jako pevná látka bílé barvy.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,66 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,60 (2H, m), 4,46 a□ 4,64 (6H, m), 6,84 a□ 7,50 (12H, m), 8,02 (1H, s).

MS (APCI+) nalezeno (M + H) = 577/579; $C_{29}H_{26}ClFN_6O_2S$ vyžaduje 576/578.

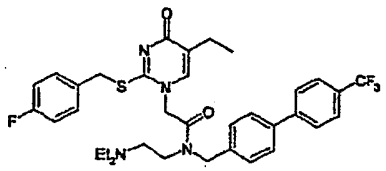
Následující meziprodukt se připraví způsobem jako meziprodukt B80:

Č.	Prekurzor	Název
B81	Příklad 42	1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5-(2-azidoethyl)pyrimidin-4-on

03.01.03

Příklad 1

Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-ethylpyrimidin-4-onu



Směs 0,403 g (1 ekvivalent) meziproduktu A30, 0,371 g (1 ekvivalent) meziproduktu B62, 0,426 g (1,2 ekvivalentu) HATU, 0,428 ml (2,4 ekvivalentu) diisopropylethylaminu a 15 ml dichlormethanu se míchá při teplotě místnosti přes noc, potom se promyje vodným chloridem amonným a vodným dihydrogenuhličitanem sodným. Organická vrstva se vysuší a odpaří a produkt se čistí chromatografií na oxidu křemičitém za eluování 5% methanolem v dichlormethanu. Frakce produktu se odpaří, čímž se dostane 0,627 g bílé pěny. Tato volná báze v množství 0,612 g se rozpustí v 10 ml methanolu, přidá se 0,14 g kyseliny vinné, směs se míchá po dobu 5 minut a potom se odpaří. Rozetřením s etherem se dostane 0,622 g soli bitartratu jako pevná látka bílé barvy.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, směs rotamerů v poměru cca 1:1) delta 0,96 (3H, m), 1,07 (6H, m), 2,27 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,84 (2H, m), 3,37/3,50 (4H, m), 4,26 (2H, s), 4,39/4,43 (2H, 2 x s), 4,64/4,72 (2H, 2 x s), 4,94/5,09 (2H, 2 x s), 7,11/7,14 (2H, 2 x m), 7,36 až 7,49 (5H, m), 7,63/7,72 (2H, 2 x d), 7,84 (4H, m).

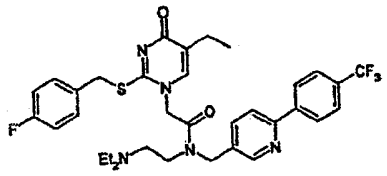
MS (APCI+) nalezeno (M + H) = 655; $C_{35}H_{38}F_4N_4O_2S$ vyžaduje

03-01-03

654.

Příklad 2

Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4--trifluormethylfenyl)pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-ethylpyrimidin-4-onu



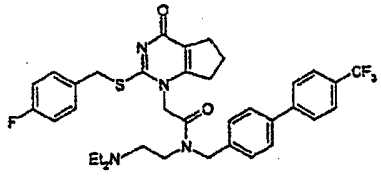
Připraví se z meziproduktů A31 a B62 způsobem popsaným v příkladu 1.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, směs rotamerů v poměru cca 2:1) delta 0,93 (6H, m), 1,08 (3H, m), 2,27 (2H, m), 2,66 (4H, m), 3,39/3,45 (4H, m), 4,21 (2H, s), 4,39/4,42 (2H, 2 x s), 4,66/4,77 (2H, 2 x s), 4,97/5,10 (2H, 2 x s), 7,09/7,12 (2H, 2 x t), 7,42/7,49 (2H, 2 x t), 7,84 (4H, m), 7,79/7,86 (1H, 2 x dvojitý d), 7,87 (2H, d), 7,97/8,06 (1H, 2 x dvojitý d), 8,28 (2H, d), 8,62/8,71 (2H, 2 x s).

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 656; $C_{34}H_{37}F_4N_5O_2S$ vyžaduje 655.

Příklad 3 (a)

1-{N-[2-(Diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6--trimethylenpyrimidin-4-on



v nadpisu ve výtěžku 63,5 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, směs rotamerů v poměru cca 1,9:1) delta 0,96 (6H, t), 2,10 (2H, m), 2,50 (4H, q), 2,58/2,62 (2H, 2 x t), 2,70/2,82 (2H, 2 x t), 2,86 (2H, t), 3,28/3,58 (2H, 2 x t), 4,45/4,52 (2H, 2 x s), 4,68/4,70 (2H, 2 x s), 4,93 (2H, s), 6,95 (2H, m), 7,31 (2H, d), 7,31/7,37 (2H, 2 x m), 7,48/7,52 (2H, d), 7,65 (2H, m), 7,72 (2H, m).

MS (APCI+) nalezeno (M + H) = 667;

Příklad 3 (b)

Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluor-methylfenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu

Připraví se z meziproduktů A30 a B69 způsobem popsaným v příkladu 1.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, směs rotamerů v poměru cca 1:1) delta 0,92/0,99 (6H, 2 x t), 1,99 (2H, m), 2,54 (6H, m), 2,68/2,74 (4H, m), 3,36 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,37/4,44 (2H, 2 x s), 4,63/4,74 (2H, 2 x s), 4,89/5,13 (2H, 2 x s), 7,08/7,14 (2H, 2 x m), 7,36 až 7,50 (4H, m), 7,64/7,70 (2H, 2 x d), 7,83 (4H, m).

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 667; $C_{36}H_{38}F_4N_4O_2S$ vyžaduje 666.

87,1 g (0,26 mol) meziproduktu B69 se suspenduje v 2,9 litru dichlormethanu. Přidá se 35,2 g (0,26 mol) hydratu 1-hydroxybezotriazolu a 99,7 g (0,52 mol) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a suspenze se míchá po dobu 45 minut, během tohoto času se získá kompletní roztok. Během 5 minut se přidá 91,2 g (0,26 mol) meziproduktu A30 jako roztok v 100 ml dichlormethanu a roztok se míchá po dobu 4 hodin. Přidá se 1 litr nasyceného roztoku chloridu amonného ve vodě (poměr 1:1) a roztok se míchá 10 minut. Organická fáze se oddělí a extrahuje se 1 litrem směsi nasyceného roztoku chloridu amonného ve vodě (poměr 1:1), extrakty mají pH 6. Organická fáze se oddělí a extrahuje se 1 litrem vody obsahujícím 10 ml kyseliny octové, extrakty mají pH 5. Dichlormethanová vrstva se oddělí a extrahuje se 1 litrem nasyceného roztoku uhličitanu sodného, vody a nasyceného roztoku chloridu sodného v poměru 1:3:2; pH je 10,5, potom se extrahuje 1 litrem směsi nasyceného roztoku chloridu sodného a vody v poměru 1:1. Roztok hnědé barvy se vysuší bezvodým síranem sodným za přítomnosti 35 g odbarvujícího uhlí, přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se dostane pěna tmavě hnědé barvy. Tato pěna se rozpustí ve 100 ml isopropylacetatu a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Gumovitý odparek tmavě hnědé barvy se rozpustí v 500 ml vroucího isopropylacetatu, ochladí se na teplotu místnosti, naočkuje se a míchá se přes noc. Vyprodukovaná pevná látka krémové konzistence se odfiltruje a promyje se 100 ml isopropylacetatu. Pevná látka se nechá vysychat v sintrované rudě po dobu 1 hodiny, potom rekrystalovat ze 400 ml ethylacetatu. Po míchání přes noc se vytvořená pevná látka odfiltruje, promyje 80 ml isopropylacetatu a vysuší se ve vakuu, čímž dostane 110 g sloučeniny pojmenované

Příklad 3(c)

Hydrochlorid 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu

3,00 g (0,0045 mol) volné báze z příkladu 3(a) se za míchání suspenduje ve 30 ml isopropanolu a zahřívá se na teplotu 45 °C, za účelem zisku čirého roztoku. Tento roztok se poté ochladí na teplotu místnosti a přidá se 0,40 ml (0,045 mol) koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná suspenze se potom míchá při teplotě místnosti po dobu 35 minut, potom se chladí na 0 °C po dobu 35 minut. Suspenze se potom přefiltruje a promyje 10 ml isopropanolu, potom 30 ml heptanu a potom se vysuší ve vakuu, čímž dostane 3,00 g 95% sloučeniny pojmenované v nadpisu jako pevná látka bílé barvy.

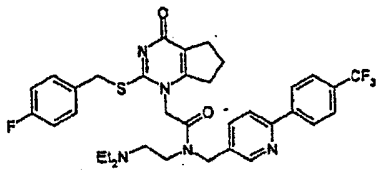
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,38 (6H, t), 2,08 (2H, m), 2,82 (2H, t), 2,99 (2H, t), 3,19 (4H, m), 3,35 (2H, m), 3,97 (2H, s), 4,42 (2H, s), 4,81 (2H, s), 4,99 (2H, s), 6,87 (2H, t), 7,26 (2H, t), 7,33 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,53 (2H, d), 7,71 (2H, d), 11,91 (1H, s).

Příklad 4

Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-

03.01.03

-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu



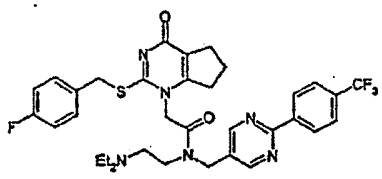
Připraví se z meziproduktů A31 a B69 způsobem popsaným v příkladu 1.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, směs rotamerů v poměru cca 3:1) delta 0,92/0,98 (6H, t), 1,99 (2H, m), 2,53 (6H, m), 2,68/2,75 (4H, m), 3,41 (2H, m), 4,22 (2H, s), 4,37/4,42 (2H, 2 x s), 4,66/4,79 (2H, 2 x s), 4,93/5,13 (2H, 2 x s), 7,07/7,12 (2H, 2 x t), 7,39/7,47 (2H, 2 x t), 7,77 až 7,86 (1H, 2 x dvojitý d), 7,87 (2H, d), 7,98/8,05 (1H, 2 x dvojitý d), 8,28 (2H, d), 8/61/8,69 (1H, 2 x s).

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 668; $C_{35}H_{37}F_4N_5O_2S$ vyžaduje 667.

Příklad 5

Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2--(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu



Připraví se z meziproduktů A33 a B69 způsobem popsaným v příkladu 1.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, směs rotamerů v poměru cca 3:1) delta 0,92/1,09 (6H, t), 1,96 (2H, m), 2,60 (6H, m), 2,75 (4H,

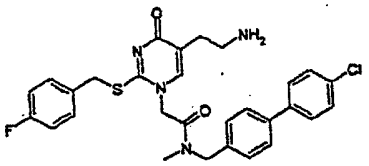
03.01.03

m), 3,48 (2H, m), 4,23 (2H, s), 4,38/4,40 (2H, 2 x s), 4,65/4,81 (2H, 2 x s), 4,97/5,11 (2H, 2 x s), 7,07/7,10 (2H, 2 x t), 7,38/7,44 (2H, 2 x t), 7,91 (2H, d), 8,57 (2H, d), 8,84/8,93 (2H, 2 x s).

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 669; $C_{34}H_{36}F_4N_6O_2S$ vyžaduje 668.

Příklad 6

Hydrochlorid 1-{N-methyl-N-[2-(4-chlorfenyl)benzyl]amino-karbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-aminoethyl)-pyrimidin-4-onu



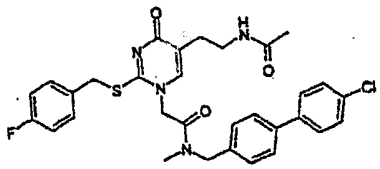
Roztok 0,228 g meziproduktu B80 ve 20 ml ethanolu se hydrogenuje na 0,09 g 10% palladia na uhlí při atmosférickém tlaku po dobu 2 dnů. Katalyzátor se odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a výsledný olej se čistí chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí 10% methanolového roztoku amoniaku a dichlormethanu. Volná báze se rozpustí v 5 ml dichlormethanu a přidá se ekvimolární množství chlorovodíku v etheru. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se rozetře s etherem, čímž se dostane 0,132 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, směs rotamerů v poměru cca 2:1) delta 2,58 (2H, m), 2,87/2,99 (3H, 2 x s), 2,99 (2H, m), 4,40/4,45 (2H, 2 x s), 4,57/4,66 (2H, 2 x s), 4,97/5,00 (2H, 2 x s), 7,16 (2H, m), 7,33/7,38 (2H, 2 x d), 7,4 až 7,7 (9H, m), 8,02 (2H, široký m).

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 551/553; $C_{29}H_{28}F_4ClFN_4O_2S$ vyžaduje 550/552.

Příklad 7

1-{N-Methyl-N-[2-(4-chlorfenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}--2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-acetamidoethyl)pyrimidin-4-on



Roztok 0,173 g (1 ekvivalent) sloučeniny z příkladu 6, 0,033 ml (1,1 ekvivalentu) acetanhydridu a 0,066 ml (1,2 ekvivalentu) diisopropylaminu v 10 ml dichlormethanu se míchá při teplotě místnosti přes noc. Roztok se promyje vodným chloridem amonným a vodným hydrogenuhličitanem sodným, potom se organická vrstva vysuší a odpaří. Odparek se rozetře s etherem, čímž se dostane 0,156 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako pevná látka bílé barvy.

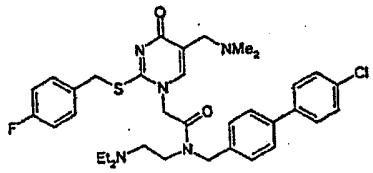
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, směs rotamerů v poměru cca 2:1) delta 1,96 (3H, s), 2,64 (2H, m), 2,96/3,10 (3H, 2 x s), 3,49 (2H, m), 4,46 až 4,64 (6H, m), 6,77 (1H, široký t), 6,97 až 7,16 (3H, m), 7,26 až 7,49 (10H, m).

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 593/595; $C_{31}H_{30}F_4ClFN_4O_3S$ vyžaduje 592/594.

Příklad 8

1-{N-[2-(Diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-chlorfenyl)benzyl]-

aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(dimethyl-aminoethyl)pyrimidin-4-on



0,134 g(1,2 ekvivalentu) anhydridu kyseliny methansulfonové se přidá do roztoku 0,40 g (1 ekvivalent) sloučeniny z příkladu 37 a 0,124 ml (1,4 ekvivalentu) triethylaminu v 5 ml dichlormethanu při teplotě 0 °C, a při této teplotě se míchá po dobu 4 hodin. Směs se promyje vodou, vysuší se a odpaří, čímž se dostane mesylat jako pevná látka světlé barvy. Ten se rozpustí v 10 ml 2M roztoku dimethylaminu v THF a míchá se při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo a přebytek dimethylaminu se odpaří ve vakuu a produkt se čistí chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí 5 až 20% methanolu v ethylacetatu, potom směsí 1 až 10% methanolového roztoku amoniaku v dichlormethanu, čímž se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpisu.

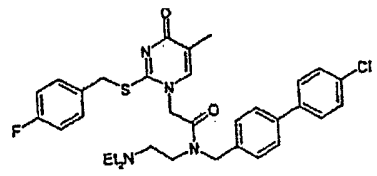
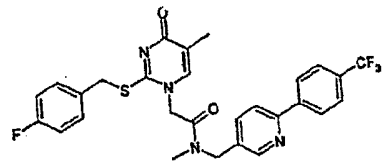
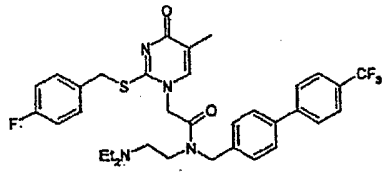
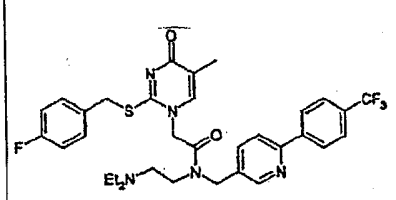
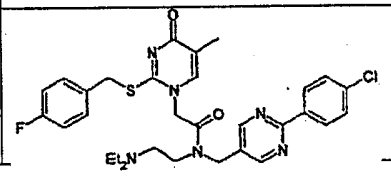
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0,98 (6H, t), 2,28/2,30 (každý 3H, s), 2,46 až 2,65 (6H, m), 3,26/3,56 (2H, 2 x t), 3,33/3,36 (2H, 2 x s), 4,46/4,53/5,54/4,90 (4H, 4 x s), 4,67 (2H, s), 6,98 (2H, m), 7,21 až 7,50 (11H, m).

MS (APCI+) nalezeno (M + 1) = 650/652; $C_{35}H_{41}ClFN_5O_2S$ vyžaduje 649/651.

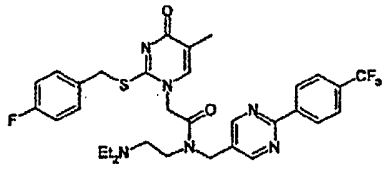
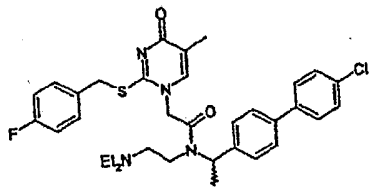
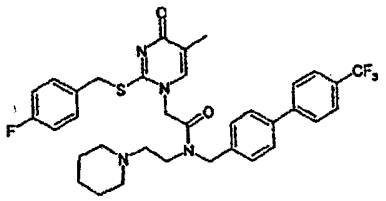
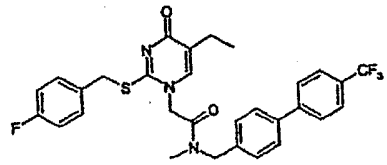
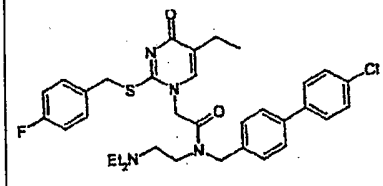
Sloučeniny z následujících příkladů se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, s výjimkou, že v několika případech se místo HATU a diisopropylaminu použije EDC (2 ekvivalenty) a 1-hydroxybenzotriazol (1 ekvivalent),

03.01.03

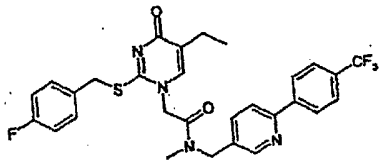
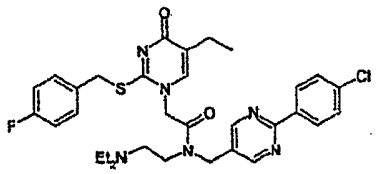
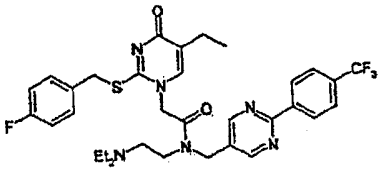
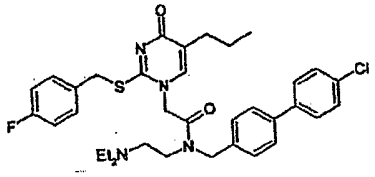
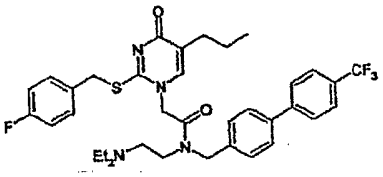
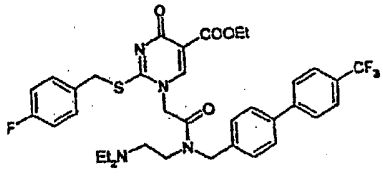
v podstatě stejným postupem. Tam, kde je vyznačeno, se následně připraví soli, a to příslušnými postupy z příkladů 1 nebo 6.

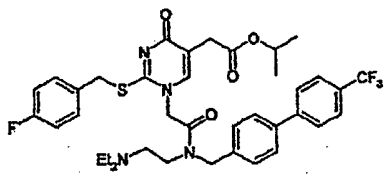
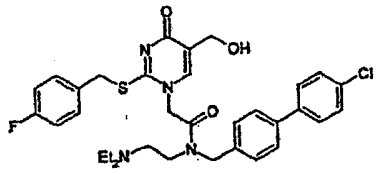
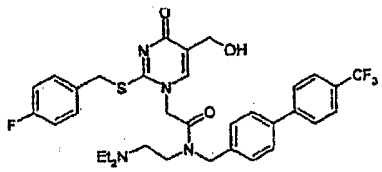
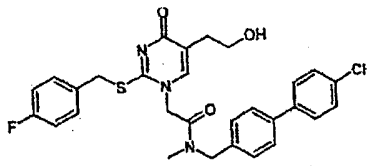
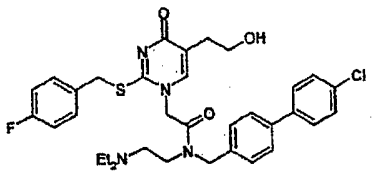
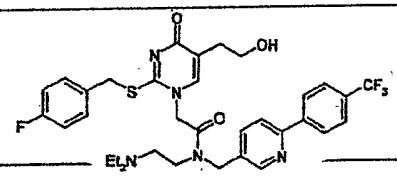
Př.č.	Prekurzory	Struktura	Název
20	A3 B60		Hydrochlorid 1-{N-[2-(diethyl-amino)ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)-benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methyl-pyrimidin-4-onu
21	A26 B60		Hydrogentartarat 1-{N-methyl-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-5-yl-methyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methyl-pyrimidin-4-onu
22	A30 B60		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluor-methylfenyl)benzyl]-aminokarbonyl-methyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methylpyrimidin-4-onu
23	A31 B60		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[2-(4-trifluor-methylfenyl)pyrid-5-ylmethyl]-aminokarbonyl-methyl}-2-(4-fluor-benzyl)thio-5-methylpyrimidin-4-onu
24	A32 B60		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[2-(4-chlorfenyl)pyrimid-5-ylmethyl]-

03.01.03

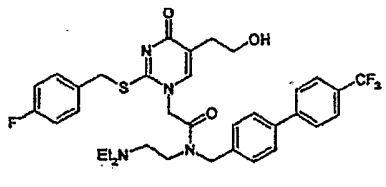
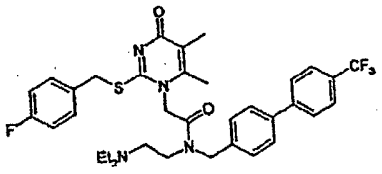
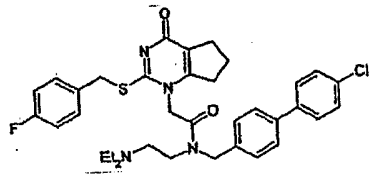
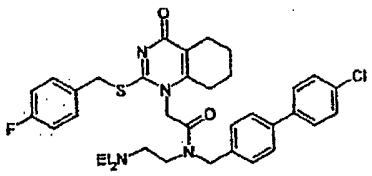
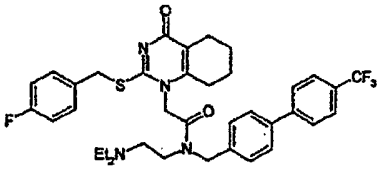
			aminokarbonyl-methyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methyl-pyrimidin-4-onu
25	A33 B60		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)pyrimid-5-ylmethyl]amino-karbonyl-methyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5-methylpyrimidin-4-onu
26	A35 B60		Hydrogentartarat (±)-1-{N-[2-(diethyl-amino)ethyl]-N-[1-(4-chlorfenyl)-ethyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methylpyrimidin--4-onu
27	A34 B60		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(1-piperidino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methyl-pyrimidin-4-onu
28	A25 B62		Hydrogentartarat 1-{N-methyl-N-[4-(4-tri-fluormethylfenyl)benzyl]aminokarbo-nylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-ethylpyrimidin-4-onu
29	A3 B62		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluor-benzyl)thio-5-ethylpyrimidin-4-onu
30	A26		Hydrogentartarat 1-{N-methyl-N-[2-

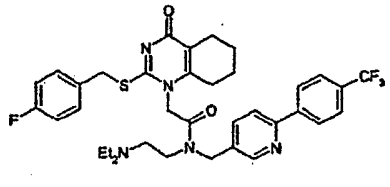
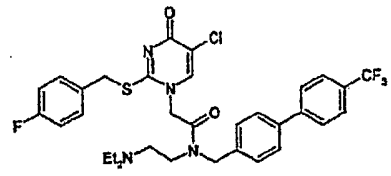
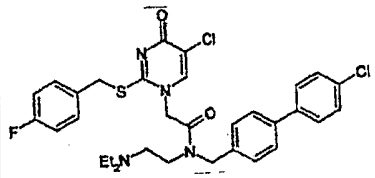
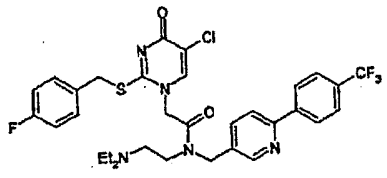
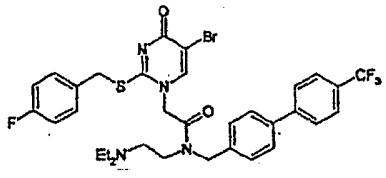
03.01.03

	B62		(4-trifluormethylfenyl)pyrid-5-yl-methyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-ethylpyrimidin--4-onu
31	A32 B62		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[2-(4-chlorfenyl)pyrimid- -5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2--(4-fluor-benzyl)thio-5-ethyl-pyrimidin-4-onu
32	A33 B62		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)pyrimid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluor-benzyl)thio-5-ethylpyrimidin-4-onu
33	A3 B63		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluor-benzyl)thio-5-propylpyrimidin-4-onu
34	A30 B63		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-propyl-pyrimidin-4-onu
35	A30 B64		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-ethoxy-

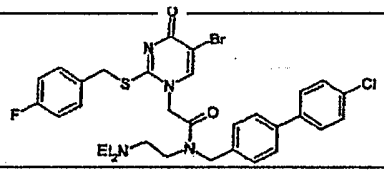
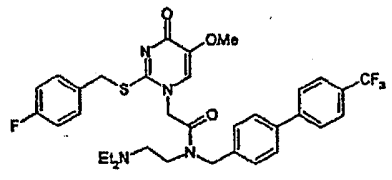
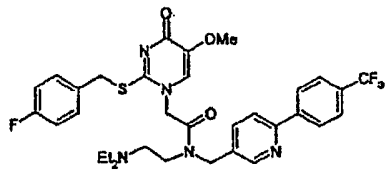
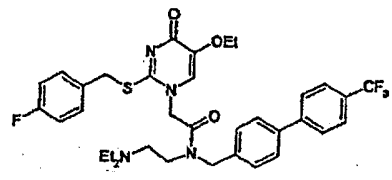
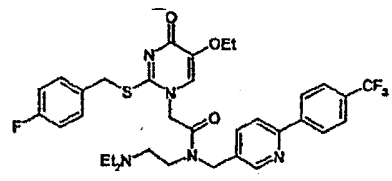
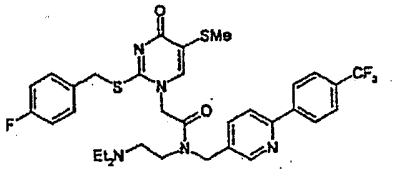
			karbonylmethylpyrimidin-4-onu
36	A30 B65		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-isopropoxy-karbonylmethylpyrimidin-4-onu
37	A3 B66		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluor-benzyl)thio-5-hydroxymethyl-pyrimidin-4-onu
38	A30 B66		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-hydroxy-methylpyrimidin-4-onu
39	A2 B67		Hydrogentartarat 1-{N-methyl-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]aminokarbonyl-methyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-hydroxyethyl)pyrimidin-4-onu
40	A3 B67		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-hydroxy-ethyl)pyrimidin-4-onu
41	A31 B67		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-5-

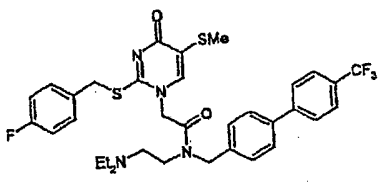
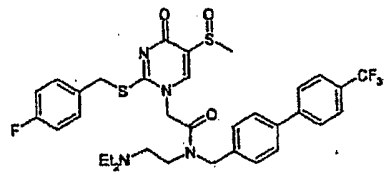
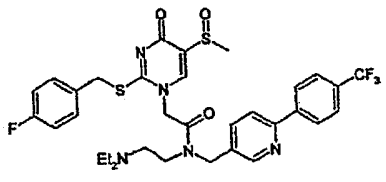
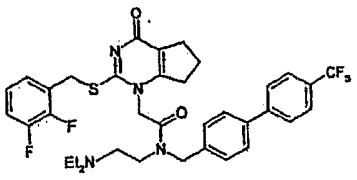
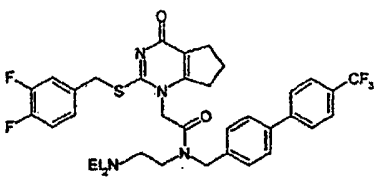
03.01.03

			ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-hydroxyethyl)pyrimidin-4-onu
42	A30 B67		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-hydroxyethyl)pyrimidin-4-onu
43	A30 B68		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-dimethylpyrimidin-4-onu
44	A3 B69		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-triethylenpyrimidin-4-onu
45	A3 B70		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-tetramethylenpyrimidin-4-onu
46	A30 B70		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-

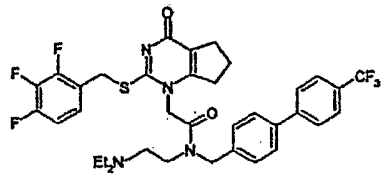
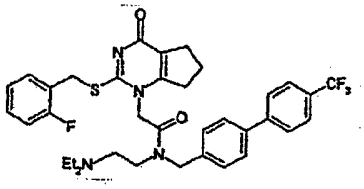
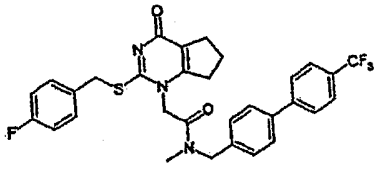
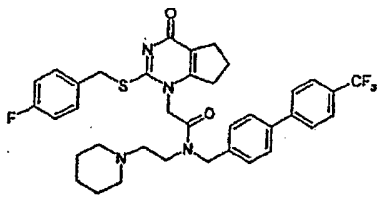
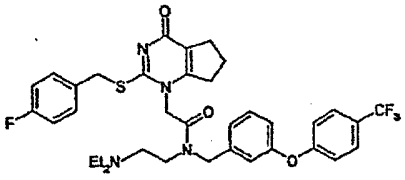
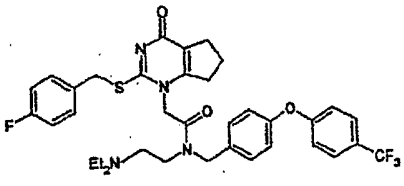
			tetramethylenpyrimidin-4-onu
47	A31 B70		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-tetramethylenpyrimidin-4-onu
49	A30 B71		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-chlor-pyrimidin-4-onu
50	A3 B71		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluor-benzyl)thio-5-chlorpyrimidin-4-onu
51	A31 B71		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-chlorpyrimidin-4-onu
52	A30 B72		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-brom-pyrimidin-4-onu
53	A3 B72		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-

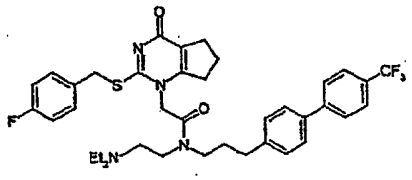
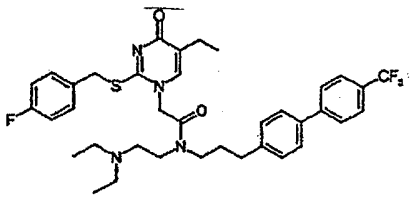
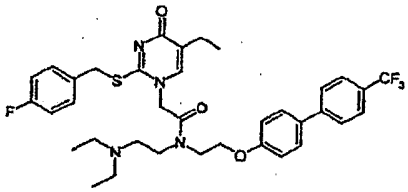
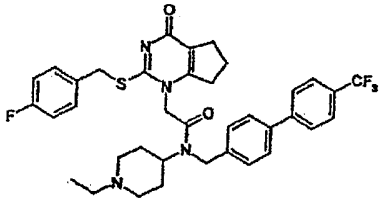
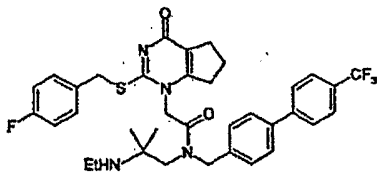
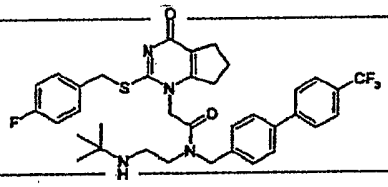
03.01.03

			chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluor-benzyl)thio-5-brompyrimidin-4-onu
54	A30 B73		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methoxy-pyrimidin-4-onu
55	A31 B73		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methoxypyrimidin-4-onu
56	A30 B74		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-ethoxy-pyrimidin-4-onu
57	A31 B74		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-ethoxypyrimidin-4-onu
58	A31 B75		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-

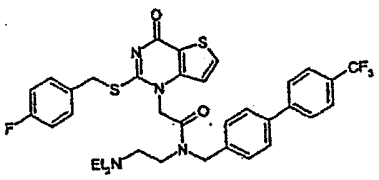
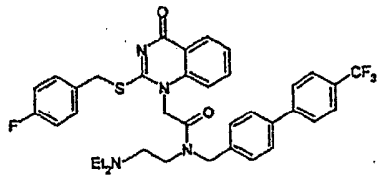
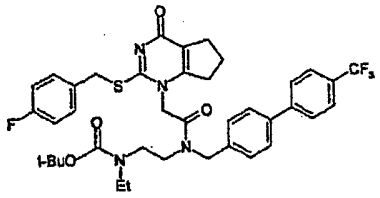
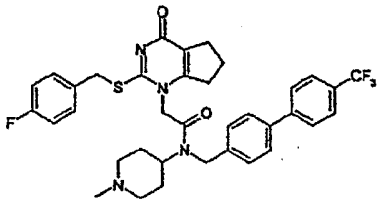
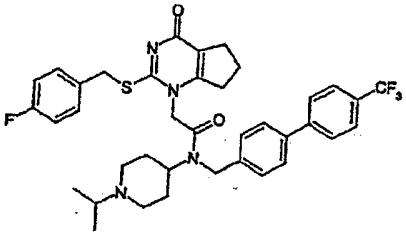
			methylthiopyrimidin-4-onu
59	A30 B75		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methylthiopyrimidin-4-onu
60	A30 B76		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methyl-sulfinylpyrimidin-4-onu
61	A31 B76		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methylsulfinylpyrimidin-4-onu
62	A30 B177		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(2,3-difluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu
63	A30 B178		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(3,4-difluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu
64	A30		Hydrogentartarat 1-{N-[2-

03.01.03

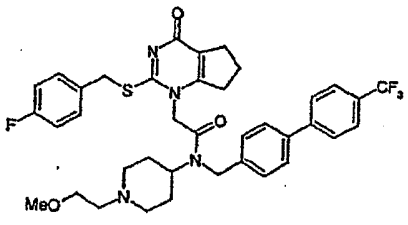
	B179		(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(2,3,4-trifluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu
65	A30 B180		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(2-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu
66	A25 B69		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(1-piperidin)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu
67	A34 B69		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(1-piperidin)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu
68	A36 B69		1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[3-(4-trifluormethylfenoxy)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylen-pyrimidin-4-on
69	A37 B69		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenoxy)benzyl]aminokarbonylmethyl-

			2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu
70	A39 B69		1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylbifenyl-4-yl)-propyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on
71	A39 B62		1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylbifenyl-4-yl)-propyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-ethylpyrimidin-4-on
72	A140 B62		1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylbifenyl-4-yloxy)-ethyl]aminokarbonylmethyl-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-ethylpyrimidin-4-on
73	A18 B69		Hydrogentartarat 1-{N-[1-ethylpiperidin-4-yl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu
74	A141 B69		Hydrogentartarat 1-{N-[1-ethylamino-2-methylpropyl]-N-[4-(4-trifluor-methylfenyl)benzyl]aminokarbonyl-methyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu
75	A142 B69		Hydrogentartarat 1-(2-terc-butylaminoethyl)-N-[4-(4-trifluormethyl-

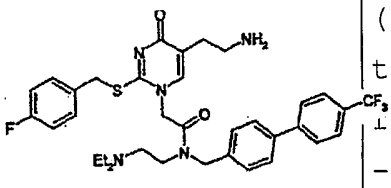
03.01.03

			fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu
76	A30 B181		Hydrogentartarat 1-(2-diethylaminoethyl)-2-[2-(4-fluorbenzylthio)benzyl-4-oxo-4H-thieno[3,2-d]pyrimid-1-yl]-N´-(4´-trifluorbifenyl-4-ylmethyl)-acetamidu
77	A30 B182		Hydrogentartarat N-(2-diethylaminoethyl)-2-[2-(4-fluorbenzylthio)-4-oxo-4H-chinazolin-1-yl]-N-(4´-trifluor-bifenyl-4-ylmethyl)acetamidu;
78	A38 B69		terc-butylester kyseliny ethyl-{2--[2-{2-(4-fluorbenzylthio)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydrocyklopentan-pyrimidin-1-yl]ethanoyl}-4-{4´-tri-fluormethylbifenyl-4-ylmethyl)-amino]ethyl}karbamové
79	A60 B69		Hydrogentartarat 1-{N-(1-methylpiperidin-4-yl)-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu
80	A61 B69		Hydrogentartarat 1-{N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu

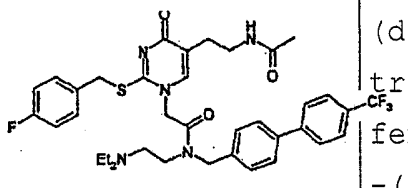
03-01-03

81	A62 B69		Hydrogentartarat 1-{N-[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)-N-[4-(4-tri-fluormethylfenyl)benzyl]amino-karbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5,6-tri-methylenpyrimidin-4-onu

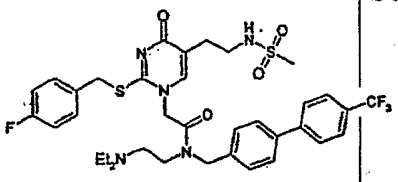
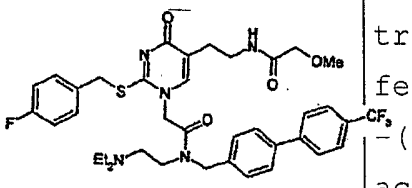
Následující sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 6:

Č.	Pre-kurzor	Struktura	Název
85	B81		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl-2--(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-amino-ethyl)pyrimidin-4-onu

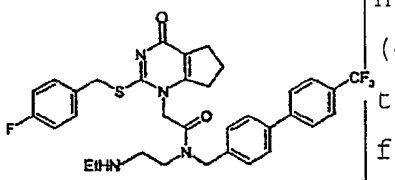
Následující sloučeniny se připraví způsobem popsaným v příkladu 7:

Č.	Pre-kurzor	Struktura	Název
90	acet-anhyd-rid slouč. 85		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl-2--(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-acet-amidoethyl)pyrimidin-4-onu

03.01.03

91	Anhydrid kys. methansulfonové a slouč. 85		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl-2--(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-methansulfonamidoethyl)pyrimidin-4-onu
92	Methoxyacetylchlorid slouč. 85		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl-2--(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-methoxyacetamidoethyl)pyrimidin-4-onu

Následující sloučeniny se připraví způsobem popsaným pro meziprodukt B60. Její sůl se připraví způsobem popsaným v příkladu 1.

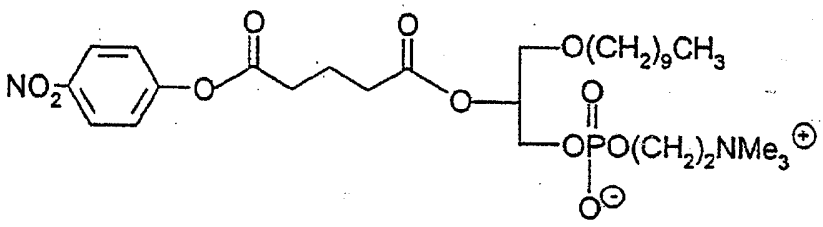
Č.	Prekurzor	Struktura	Název
93	slouč. z příkladu 78		Hydrogentartarat 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl-2--(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-onu

Biologické údaje

03.01.03

1. Screen inhibice Lp-PLA_2

Aktivita enzymu se stanoví měřením rychlosti metabolismu umělého substrátu (A) při teplotě 37 °C v 50 mM HEPES (kyselina N-2-hydroxyethyl-piperazin-N´-2-ethansulfonová) pufru obsahujícího 150 mM NaCl o pH = 7,4.



(A)

Stanovení se provedou na titrační plotně o 96 jamkách. Rekombinantní Lp-PLA_2 se čistí do homogenity z buněk Sf9 infikovaných baculovirem za použití zinkového chelatačního sloupce, afiniční chromatografií se sefarózovou modří a anionového výměnného sloupce. Po čištění a ultrafiltraci se enzym skladuje v koncentraci 6 mg/ml při teplotě 4 °C. Zkoumané plotny se sloučeninou nebo vehikulem v pufru se nastaví za použití automatického robota na objem 170 µl. Reakce se zahájí přidáním 20 µl 10x substrátu (A) na konečnou koncentraci substrátu 20 µM a 10 µl ψedµného enzymu na konečnou koncentraci 0,2 nM Lp-PLA_2.

Reakce se sleduje při 405 nm a 37 °C po dobu 20 minut za použití čítače ploten s automatickým mísením. Rychlost reakce se stanoví jako rychlost změny absorbance.

03.01.03

Výsledky

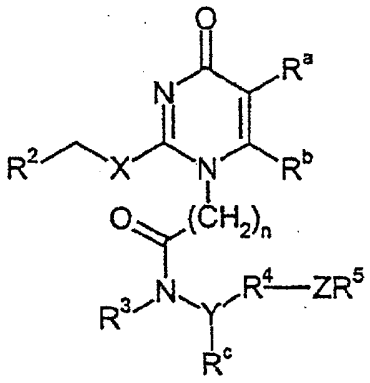
Sloučeniny popsané v příkladech provedení vynálezu se testují postupem popsaným výše a mají hodnoty IC_{50} v rozmezí <0,1 nM až 10 μM.

03.01.03

2002-2469

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



(I)

kde

R^a je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyskupina s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylthioskupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku,mono- nebo di-alkylaminoalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v obou alkylových částech, alkylkarbonyl-aminoalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v obou alkylových částech, alkoxyalkylkarbonylaminoalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku obou alkylových i alkoxylové části, alkylsulfonylaminoalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku obou alkylových částech, alkylkarboxyskupina s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo alkylkarboxyalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku

03.01.03

obou alkylových částech;

R_b je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, s podmínkou, že R^a a R^b nejsou současně každá atom vodíku; nebo

R^a a R^b jsou společně skupina $(CH_2)_n$, kde n je 3 nebo 4, za účelem tvorby kondenzovaného pěti- nebo šestičlenného karbocyklického kruhu s kruhovými atomy pyrimidinového kruhu, na který jsou navázány; nebo

R^a a R^b vytvářejí společně s atomy uhlíku pyrimidinového kruhu, na který jsou navázány, kondenzovaný benzo- nebo heteroarylový kruh popřípadě substituovaný 1, 2, 3 nebo 4 substituenty, které mohou být stejné nebo odlišné, a vyberou se z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo mono- až perfluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^c je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku;

R^2 je arylová nebo heteroarylová skupina popřípadě substituovaná 1, 2, 3 nebo 4 substituenty, které mohou být stejné či odlišné a vyberou se ze skupiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 18 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku, aralkoxy-

03.01.03

skupiny s 1 až 18 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, atomu halogenu, CN, COR^6, karboxyskupiny, $COOR^6$, NR^6COR^7, $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9, mono- až perfluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono- až perfluoralkoxyarylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a aralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^3 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být nesubstituovaná nebo substituovaná 1, 2 nebo 3 substituenty, které se vyberou ze skupiny sestávající z hydroxyskupiny, atomu halogenu, OR^6, COR^6, karboxyskupiny, $COOR^6$, $CONR^8R^9$, NR^8R^9, NR^8COR^9, mono- nebo di(hydroxyalkyl)-aminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, a N-hydroxyalkyl-N-alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových částech; nebo

R^3 je Het-alkylová skupina s 0 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde Het je pěti- až sedmičlenný heterocyklylový kruh obsahující atom dusíku a popřípadě atom kyslíku nebo atom síry navázaný prostřednictvím atomu uhlíku v kruhu a kde atom dusíku může být substituován skupinou COR^6, $COOR^6$, $CONR^8R^9$, nebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou 1, 2 nebo 3 substituenty vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, OR^6, COR^6, karboxyskupinou, $COOR^6$, $CONR^8R^9$ nebo NR^8R^9;

R^4 je arylový nebo heteroarylový kruh popřípadě substituovaný 1, 2, 3 nebo 4 substituenty, které mohou být stejné či odlišné a vyberou se ze skupiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 18 atomy

uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku, aralkoxyskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, atomu halogenu, CN, COR^6, karboxyskupiny, $COOR^6$, NR^6COR^7, $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9, mono- až perfluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono- až perfluoralkoxy-skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^5 je arylový nebo heteroarylový kruh popřípadě substituovaný 1, 2, 3 nebo 4 substituenty, které mohou být stejné či odlišné a vyberou se ze skupiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), alkoxyskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), alkylthioskupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), aralkoxy-skupiny s 1 až 18 atomy uhlíku (s výhodou aralkoxy-skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku), hydroxyskupiny, atomu halogenu, CN, COR^6, karboxyskupiny, $COOR^6$, NR^6COR^7, $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9, mono- až perfluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono- až perfluoralkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^6 a R^7 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 20 atomy uhlíku, například alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^8 a R^9 mohou být stejné či odlišné a každá se vybere z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 12 atomy uhlíku; nebo

R^8 a R^8 vytváří společně s atomem dusíku, na který jsou navázány pěti- až sedmičlenný kruh popřípadě obsahující jeden či více další heteroatomy vybrané z atomu kyslíku, atomu dusíku a atomu síry, a popřípadě je substituován jedním či dvěma substituenty vybranými z hydroxyskupiny, oxoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl-CO- skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, arylové skupiny nebo aralkylové skupiny; nebo

R^8 a R^9 které jsou stejné či odlišné, se každá vybere ze skupiny sestávající z CH_2R^{10}, $CHR^{11}CO_2H$, nebo její soli, kde
R^{10} je COOH nebo její sůl, $COOR^{12}$, $CONR^6R^7$, CN, CH_2OH nebo CH_2OR^6;
R^{11} je aminokyselinový postranní řetězec, jako je CH_2OH odvozený od serinu;
R^{12} je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo její farmaceuticky přijatelná in vivo hydrolyzovatelná esterová skupina;

n je celé číslo od 1 do 4, s výhodou 1 až 3, nejvýhodněji 1;

X je atom kyslíku nebo atom síry;

Y je $(CH_2)_p(O)_q$, kde p je 1, 2 nebo 3 a q je 0 nebo p je 2 nebo 3 a q je 1; a

Z je atom kyslíku nebo vazba.

2. Sloučenina podle nároku 1 kde R^a zahrnuje atom

chloru, atom bromu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxymethylovou skupinu, hydroxyethylovou skupinu, methylthioskupinu, methylsulfinylovou skupinu, aminoethylovou skupinu, dimethylaminomethylovou skupinu, acetylaminoethylovou skupinu, 2-(methoxyacetamido)ethylovou skupinu, mesylaminoethylovou skupinu, ethylkarboxyskupinu, methansulfonamidoethylovou skupinu, (methoxyacetamido)-ethylovou skupinu a isopropylkarboxymethylovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 kde R^b je atom vodíku nebo methylová skupina.

4. Sloučenina podle nároku 1 kde R^a a R^b společně s atomy uhlíku pyrimidinového kruhu, na které jsou navázány, formují pětičlenný karbocyklický kruh nebo kondenzovaný benzo- nebo heteroarylový kruh vybraný z benzoskupiny, pyridoskupiny a thienoskupiny.

5. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 4, kde R^c je atom vodíku nebo methylová skupina.

6. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 5, kde X je atom síry.

7. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 6, kde Y je CH_2.

9. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7, kde Z je přímá vazba.

9. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 8, kde R^2 je arylová skupina popřípadě substituovaná 1, 2, 3 nebo

03.01.03

4 substituenty, které mohou být stejné či odlišné a vyberou se ze skupiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthio-skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, atomu halogenu, CN, mono- až perfluoralkylovéskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono- až perfluoralkoxyarylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a aralkylové skupiny s 1 až 18 atomy uhlíku.

10. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 9, kde R^2 je fenylová skupina popřípadě substituovaná atomem halogenu.

11. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 10, kde R^2 je fenylová skupina popřípadě substituovaná jedním až třemi atomy fluoru.

12. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 11, kde R^3 je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku substituovaná substituentem vybraným z NR^8R^9; nebo R^3 je Het-alkylová skupina s 0 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, kde Het je pěti- až sedmičlenný heterocyklylový kruh obsahující atom dusíku a kde atom dusíku může být substituován alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku.

13. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 12, kde R^3 je 2-(diethylamino)ethylová skupina.

14. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 13, kde R^4 je fenylová skupina.

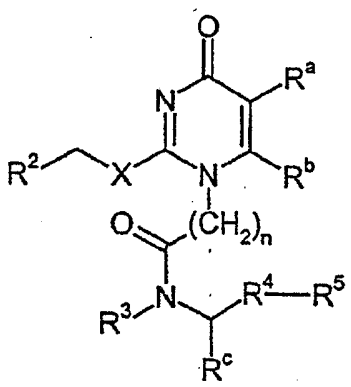
15. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 14, kde R^5 je fenylová skupina popřípadě substituovaná

03.01.03

trifluormethylovou skupinou, s výhodou v poloze 4.

16. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 15, kde R^4 a R^5 společně formují 4-(4-trifluormethylfenyl)-fenylovou skupinu.

17. Sloučenina obecného vzorce IA

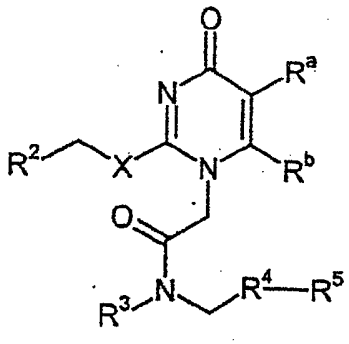


IA

kde

R^a, R^b, R^c, n, R^2, R^3, R^4, R^5, a X mají význam popsaný v nároku 1.

18. Sloučenina obecného vzorce IB



IB

kde

03.01.03

R^a a R^b společně s atomy uhlíku pyrimidinového kruhu, na který jsou navázány, vytváří kondenzovaný pětičlenný karbocyklický kruh;

R^2CH_2X je 4-fluorbenzylthioskupina;

R^3 je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku substituovaná NR^8R^9; nebo

R^3 je Het-alkylová skupina s 0 až 2 atomy uhlíku, kde Het je pěti- až sedmičlenný heterocyklylový kruh obsahující atom dusíku, a kde atom dusíku může být substituován alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^4 a R^5 vytváří 4-(4-trifluormethylfenyl)fenylovou část;

R^8 a R^9, které mohou být stejné či odlišné, se každá vybere z atomu vodíku nebo alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; a

X je atom síry.

19. Sloučenina podle nároku 1 vybraná z následujících sloučenin:

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-ethyl-pyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)--pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5-ethylpyrimidin-4-on;

03.01.03

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;

hydrochlorid 1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)-pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;

1-{N-methyl-N-[2-(4-chlorfenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-aminoethyl)pyrimidin-4-on;

1-{N-methyl-N-[2-(4-chlorfenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}--2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-acetamidoethyl)pyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(dimethyl-aminoethyl)pyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methyl-pyrimidin-4-on;

1-{N-methyl-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-5-ylmethyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methylpyrimi-din-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)-pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5-methylpyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[2-(4-chlor-fenyl)pyrimid--5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluor-benzyl)thio-5-

03.01.03

methylpyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)-pyrimid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl-thio-5-methylpyrimidin-4-on;
(±)-1-{N-[2-(diethyl-amino)ethyl]-N-[1-(4-chlorfenyl)-ethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methyl-pyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(1-piperidino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5-methylpyrimidin-4-on;
1-{N-methyl-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)benzyl]amino-karbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-ethylpyrimidin-4--on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-ethylpyrimidin-4-on;
1-{N-methyl-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-5-ylmethyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-ethylpyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[2-(4-chlor-fenyl)pyrimid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluor-benzyl)thio-5--ethyl-pyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)pyrimid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluor-benzyl)thio-5-ethylpyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-propylpyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-propyl--pyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-ethoxy-

03.01.03

karbonylmethylpyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-hydroxy-methylpyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5--isopropoxykarbonylmethylpyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-hydroxymethylpyrimidin-4-on;
1-{N-methyl-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}--2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-hydroxyethyl)pyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-hydroxy-ethyl)pyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(2-hydroxyethyl)pyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5-(2-hydroxyethyl)pyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5,6-dimethylpyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-triethyl-enpyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-tetra-methylenpyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluor-benzyl)thio-5,6-tetramethylenpyrimidin-4-on;

03.01.03

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)-pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5,6-tetramethylenpyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5-chlor-pyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-chlorpyri-midin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)-pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5-chlorpyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-brom-pyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-chlorfenyl)benzyl]-aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-brompyrimidin--4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluor-benzyl)thio-5-me-thoxypyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)-pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5-methoxypyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5-etho-xypyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)-pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5-ethoxypyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[2-(4-trifluormethylfenyl)-pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5-methylthiopyrimidin-4-on;

03.01.03

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methyl-thiopyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methylsulfinylpyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)pyrid-5-ylmethyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-methylsulfinylpyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(2,3-difluorbenzyl)thio-5,6--trimethylenpyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(3,4-difluorbenzyl)thio-5,6--trimethylenpyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(2,3,4-trifluorbenzyl)thio--5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(2-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;

1-{N-methyl-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)benzyl]amino-karbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylen-pyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(1-piperidin)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[3-(4-trifluormethylfenoxy)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethyl-fenoxy)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;

03.01.03

1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylbifenyl-4-yl)propyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5,6-trimethylen-pyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylbifenyl-4-yl)propyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5--ethylpyrimidin-4-on ;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylbifenyl-4-yl)propyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5--ethylpyrimidin-4-on;

1-{N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylbifenyl-4-yloxy)ethyl]-aminokarbonylmethyl-2-(4-fluorbenzyl)thio-5--ethylpyrimidin-4-on;

1-{N-[1-ethylpiperidin-4-yl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;

1-{N-[1-ethylamino-2-methylpropyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;

1-(2-terc-butylamino-ethyl)-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;

1-(2-diethylaminoethyl)-2-[2-(4-fluorbenzyl-thio)benzyl-4--oxo-4H-thieno[3,2-d]pyrimid-1-yl]-N´-(4´-tri-fluorbifenyl--4-ylmethyl)acetamid;

N-(2-diethylaminoethyl)-2-[2-(4-fluorbenzylthio)-4-oxo-4H--chinazolin-1-yl]-N-(4´-trifluorbifenyl-4-ylmethyl)acetamid;

terc-butylester kyseliny ethyl-{2-[2{2-(4-fluorbenzyl-thio)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydrocyklopentanpyrimidin-1-yl]-ethanoyl}-4-{4´-trifluormethylbifenyl-4-ylmethyl)amino]-ethyl}karbamové;

1-{N-(1-methylpiperidin-4-yl)-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5,6-tri-

methylenpyrimidin-4-on;
1-{N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)thio--5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;
1-{N-[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)benzyl]aminokarbonylmethyl}-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(2—aminoethyl)pyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl-2-(4-fluorbenzyl)thio-5-(2—acetamidoethyl)pyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5-(2—methansulfonamidoethyl)pyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl-2-(4-fluorbenzyl)-thio-5-(2—methoxyacetamidoethyl)pyrimidin-4-on;
1-{N-[2-(diethylamino)-ethyl]-N-[4-(4-trifluormethylfenyl)-benzyl]aminokarbonylmethyl-2-(4-fluorbenzyl)thio-5,6-trimethylenpyrimidin-4-on;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

20. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

21. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití v terapii.

22. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle

03.01.03

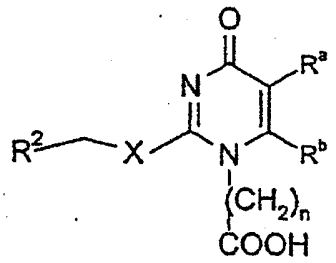
nároku 1 pro výrobu léčiva pro primární a sekundární prevenci akutních koronárních příhod.

23. Použití podle nároku 22, kde koronární příhoda je zapříčiněna aterosklerózou.

24. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 pro výrobu léčiva pro léčení chorobného stavu spojeného s aktivitou enzymu Lp-PLA_2.

25. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje:

a) reakci sloučeniny obecného vzorce II



(II)

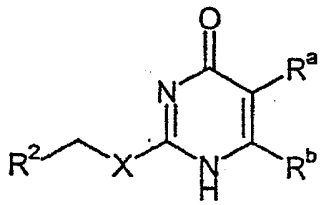
kde X, n, R^a, R^b a R^2 mají význam popsaný výše,
se sloučeninou obecného vzorce III

$$R^5ZR^4\text{-}YR^cNHR^3 \qquad \text{(III)}$$

kde R^c, R^3, R^4, R, Y a Z mají význam popsaný výše; za podmínek pro formaci amidu;

b) reakci sloučeniny obecného vzorce IV

03.01.03



(IV)

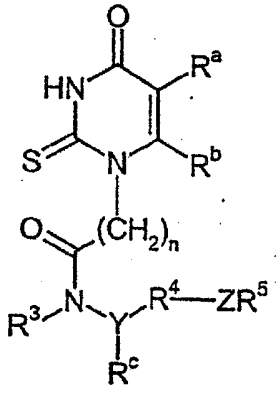
kde

X, R^a, R^b a R^2 mají význam popsaný výše,
se sloučeninou obecného vzorce V

$$R^5Z\text{-}R^4\text{-}YR^cNR^3\text{-}CO\text{-}(CH_2)_n\text{-}L^1 \qquad (V)$$

kde R^3, R^4, R^5, R^c, Y a Z mají význam popsaný výše, a L^1 je odstupující skupina, například atom halogenu, jako je atom bromu nebo atom jodu nebo trifluoracetat; za přítomnosti báze, například sekundárního nebo terciárního aminu, jako je diisopropylethylenamin, v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan;

c) v případě, kdy X je atom síry, potom reakci sloučeniny obecného vzorce VI



(VI)

kde

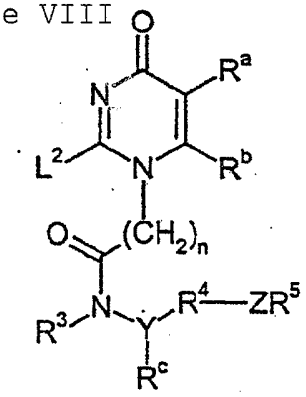
X, R^a, R^b, R^c, R^3, R^4, R^5, Y a Z mají význam popsaný výše,
se sloučeninou obecného vzorce VII

03.01.03

$R^2-CH_2-L^1$ (VII)

kde R^2 a L^1 mají význam popsaný výše;
za přítomnosti báze, například sekundárního nebo terciárního aminu, jako je diisopropylethylamin, v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan;

d) v případě, kdy X je atom kyslíku, potom reakci sloučeniny obecného vzorce VIII



(VIII)

kde n, R^a, R^b, R^c, R^3, R^4, R^5, Y a Z mají význam popsaný výše a L^2 je odstupující skupina, jako je atom halogenu nebo alkylthioskupina, například methylthioskupina, se sloučeninou obecného vzorce IX

R^2-CH_2-OH (IX)

kde R^2 má význam popsaný výše; za přítomnosti báze, například 4-dimethylaminopyridinu v inertním rozpouštědle, jako je pyridin, nebo

e) konverzi sloučeniny obecného vzorce I jinou sloučeninu obecného vzorce I modifikací funkční skupiny, za použití způsobů, které jsou odborníkovi v oboru známé, například konverzí sloučeniny obecného vzorce I, kde R^a je aminoalkylová skupina na sloučeninu obecného vzorce I, kde R^a je alkylkarbonylaminoalkylová skupina, reakcí

s acylačním činidlem, například acetanhydridem.