

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 16.03.2000

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 01.04.1999

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1999/127437

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 16.10.2002
(Věstník č. 10/2002)

(86) PCT číslo: PCT/IB00/00296

(87) PCT číslo zveřejnění: WO00/59510

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 3465

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 498/04

C 07 D 451/02

C 07 D 241/44

C 07 D 487/08

C 07 D 405/12

A 61 K 31/505

A 61 P 3/10

/(C 07 D 498/04, C 07 D 263:00)

(71) Přihlašovatel:
PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

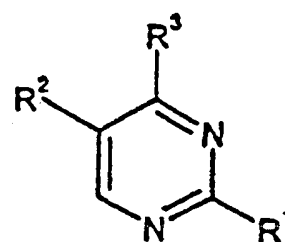
(72) Původce:
Chu-Moyer Margaret Yuhua, Groton, CT, US;
Murry Jerry Anthony, Groton, CT, US;
Mylari Banavara Lakshmann, Groton, CT, US;
Zembrowski William James, Groton, CT, US;

(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Aminopyrimidiny jako inhibitory
sorbitoldehydrogenasy**

(57) Anotace:

Inhibitory sorbitoldehydrogenasy obecného vzorce I, kde R¹, R² a R³ mají specifický význam. Farmaceutické kompozice obsahující uvedené sloučeniny a na způsoby léčení nebo prevence diabetických komplikací, zejména diabetické neuropatie, diabetické nefropatie, diabetické mikroangiopatie, diabetické makroangiopatie a diabetické kardiomyopatie podáváním uvedených sloučenin savci trpícím diabetem u kterého proto existuje riziko vývoje uvedených komplikací. farmaceutické kompozice obsahující kombinaci sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu s inhibitorem aldosareduktasy a na způsoby léčení nebo prevence komplikací diabetu uvedenou kombinací. Vynález je rovněž zaměřen na farmaceutické kompozice obsahující kombinaci sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu s inhibitorem NHE-1 a na způsoby léčení kardiomyopatie a dalších onemocnění srdce uvedenou kombinací. Meziprodukty vhodné k syntéze sloučenin obecného vzorce I a způsob jejich přípravy.



(I)

Aminopyrimidiny jako inhibitory sorbitoldehydrogenasy

Oblast techniky

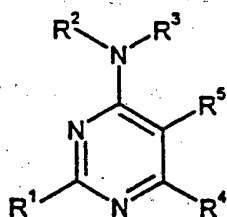
Vynález se týká nových derivátů pyrimidinu a použití těchto derivátů a příbuzných sloučenin k inhibici sorbitoldehydrogenasy (SDH), ke snižování hladiny fruktosy nebo k léčbě komplikací diabetu jako je diabetická neuropatie, diabetická retinopatie, diabetická nefropatie, diabetická kardiomyopatie, diabetická mikroangiopatie a diabetická makroangiopatie savců. Vynález se rovněž vztahuje na farmaceutické kompozice obsahující uvedené deriváty pyrimidinu a příbuzné sloučeniny. Vynález rovněž zahrnuje farmaceutické kompozice obsahující kombinaci inhibitoru sorbitoldehydrogenasy obecného vzorce (I) a inhibitoru aldosareduktasy a použití těchto kompozic k léčbě nebo prevenci komplikací diabetu u savců. Vynález rovněž zahrnuje farmaceutické kompozice obsahující kombinaci inhibitoru sorbitoldehydrogenasy obecného vzorce (I) a inhibitoru NHE-1 a použití těchto kompozic k omezení poškození tkání následkem ischemie a zejména k prevenci perioperativního ischemického poškození myokardu.

Dosavadní stav techniky

S.Ao a sp., Metabolism, 40, 77-87 (1991) prokázali, že při farmakologicky vyvolaném snížení koncentrace fruktosy v nervech diabetických krys dochází k významnému zlepšení jejich funkce (založenému na rychlosti nervového přenosu) a že uvedená zlepšená funkce souvisí více se snížením koncentrace fruktosy v nervu než se snížením sorbitolu v nervu. Podobné výsledky uvádějí N.E.Cameron a M.A.Cotter, Diabetic Medicine, 8, Suppl.1, 35A-36A (1991). V obou výše uvedených případech

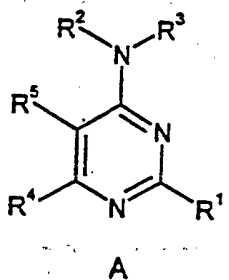
bylo snížení koncentrace fruktosy dosažené použitím vysokých dávek inhibitorů aldosareduktasy, které inhibují tvorbu sorbitolu, prekursoru fruktosy, z glukosy prostřednictvím enzymu aldosareduktasy.

V U.S.patentech č.5,138,058 a 5,215,990, které jsou včleněné do tohoto textu odkazem, jsou uvedené sloučeniny obecného vzorce



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají význam uvedený v příslušných pracech. Uvedené sloučeniny jsou popsány prostředky pro hodnocení inhibitorů aldosareduktasy prostřednictvím aktivity uvedených sloučenin akumulovat sorbitol.

Ve vydaných U.S.patentech č.5,728,704 a 5,866,578, které jsou včleněné do tohoto textu odkazem, se uvádějí sloučeniny obecného vzorce A.

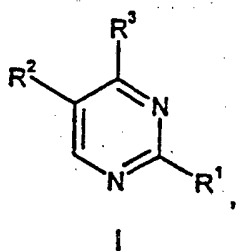


kde R^1 až R^5 mají význam uvedený v příslušných popisech. Kromě toho se v U.S. 5,728,704 uvádí, že uvedené sorbitol-dehydrogenasové sloučeniny jsou prospěšné při léčbě komplikací diabetu.

Deriváty pyrimidinu obecného vzorce A uvedeného níže a jejich farmaceuticky přijatelné sole snižují hladiny fruktosy v tkáních savců které diabetes postihuje (např. tkáň nervů, ledvin, a sítnice) a jsou vhodné pro léčbu a prevenci komplikací diabetu popsanych výše. Uvedené sloučeniny nebo jejich metabolity in vivo, jsou inhibitory enzymu sorbitoldehydrogenasy, který katalyzuje oxidaci sorbitolu na fruktosu.

Podstata vynálezu

Vynález se vztahuje na sloučeninu obecného vzorce (I)



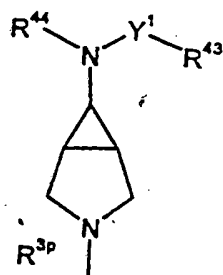
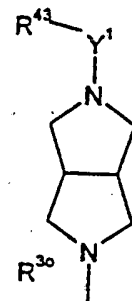
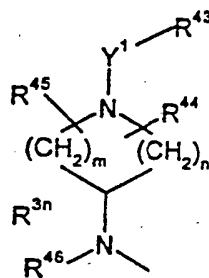
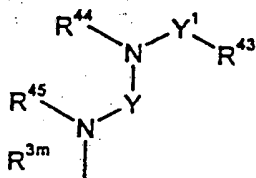
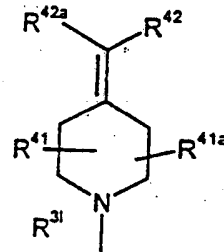
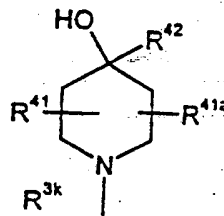
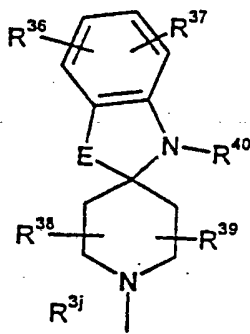
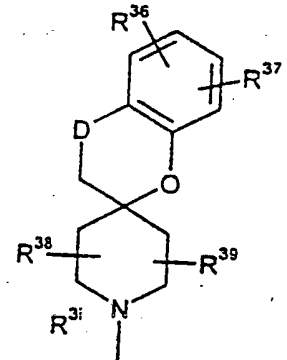
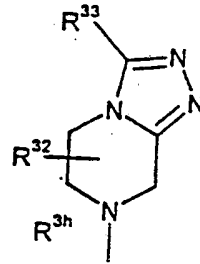
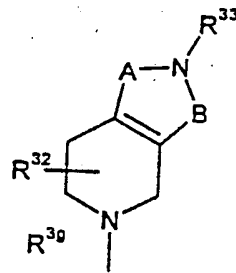
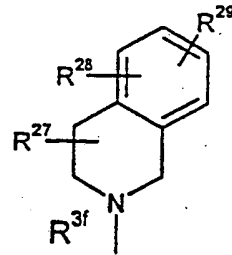
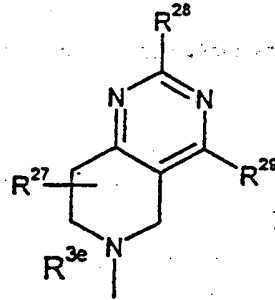
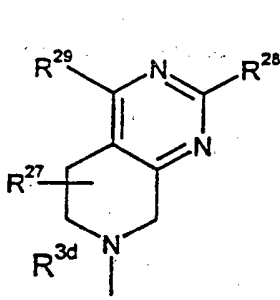
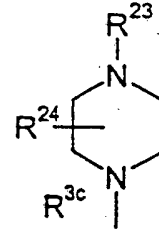
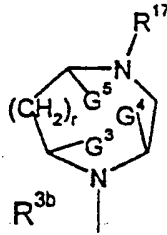
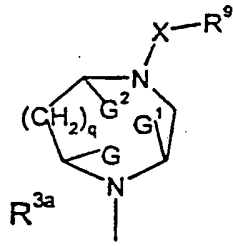
její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva, kde

R^1 znamená skupinu ze skupiny zahrnující formyl, acetyl, propionyl, karbamoyl nebo $-C(OH)R^4R^5$;

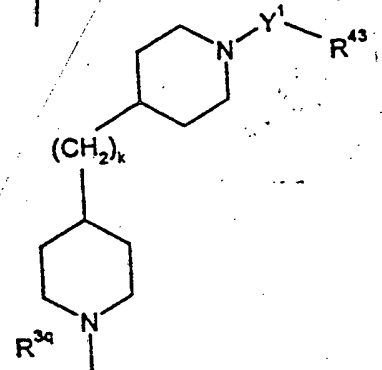
R^4 a R^5 každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, methyl, ethyl a hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl;

R^2 znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík (C_1 - C_4)alkyl nebo (C_1 - C_4)alkoxy;

R^3 znamená radikál obecného vzorce ze skupiny:



nebo



kde uvedený radikál R^{3a} je v kruhu dále substituovaný substituenty R^6 , R^7 a R^8 ;

uvedený radikál R^{3b} je v kruhu dále substituovaný substituenty R^{18} , R^{19} a R^{20} ;

G , G^1 a G^2 jsou samostatné a každý znamená vodík a R^6 znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl případně nezávisle substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl v definici R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy v definici R^6 je případně a nezávisle substituovaný až pěti atomy fluoru; R^7 a R^8 každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkyl; nebo

G a G^1 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu, a R^6 , R^7 , R^8 a G^2 znamenají vodík; nebo

G^1 a G^2 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu, a R^6 , R^7 , R^8 a G znamenají vodík;

q znamená 0 nebo 1;

X znamená kovalentní vazbu, skupinu ze skupiny zahrnující $-(C=NR^{10})-$, oxykarbonyl, vinylenylkarbonyl, oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, (C_3-C_4) alkenylkarbonyl, thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, vinylenylsulfonyl, sulfinyl- (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, sulfonyl- (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl nebo karbonyl (C_0-C_4) alkylenylkarbonyl; kde skupiny zahrnující oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, $(C_1-$

C_4)alkylenylkarbonyl, (C_3-C_4) alkenylkarbonyl, thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl ve významu X jsou každá případně a nezávisle substituované až dvěma (C_1-C_4) alkylovými, benzylovými nebo Ar skupinami; uvedená vinylenylsulfonylová a uvedená vinylenylkarbonylová skupina ve významu X jsou případně a nezávisle substituované na jednom nebo dvou vinylenylových atomech uhlíku skupinou ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, benzyl nebo Ar; a uvedená karbonyl (C_0-C_4) alkylenylkarbonylová skupina ve významu X je případně nezávisle substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, benzyl nebo Ar;

R^{10} znamená vodík nebo C_1-C_4 alkyl;

R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^1-(C_0-C_3)$ alkylenyl nebo (C_1-C_6) alkyl s případnou substitucí až pěti atomy fluoru; s výhradou, že když $q=0$ a X znamená kovalentní vazbu, oxykarbonylovou nebo (C_1-C_4) alkylenylkarbonylovou skupinu, tak R^9 neznámá (C_1-C_6) alkylovou skupinu;

Ar a Ar^1 nezávisle znamenají plně nasycený, částečně nasycený nebo plně nenasycený pěti- až osmičlenný kruh případně obsahující až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruh obsahující dva kondenzované nezávisle zvolené částečně nasycené, plně nasycené nebo plně nenasycené pěti- až sedmičlenné kruhy, které, každý samostatně, mohou případně obsahovat až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, nebo tricyklický kruh obsahující tři kondenzované nezávislé zvolené částečně nasycené, plně nasycené nebo plně nenasycené pěti- až sedmičlenné kruhy, které, každý samostatně, mohou případně

obsahovat až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, kde uvedený částečně nasycený, plně nasycený nebo plně nenasycený monocyklický kruh, bicyklický kruh nebo tricyklický případně obsahuje jednu nebo dvě oxoskupiny jako substituenty na atomu uhlíku nebo jednu nebo dvě oxoskupiny jako substituenty na atomu síry.

Ar a Ar¹ jsou případně nezávisle substituované na atomu uhlíku nebo dusíku, na jednom kruhu v případě monocyklické skupiny, nebo na jednom nebo na obou kruzích v případě bicyklické skupiny, nebo na jednom, dvou nebo třech kruzích v případě tricyklické skupiny, celkem až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴; kde R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴ znamenají samostatné skupiny a každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující halogen, formyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkylenyloxykarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, C(OH)R¹⁵R¹⁶, naftyl, fenyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, morfolinyl, (C₀-C₄)alkylsulfamoyl, N-(C₀-C₄)alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₄)alkylkarbamoyl, N-fenylkarbamoyl, N-(C₁-C₄)alkyl-N-fenylkarbamoyl, N,N-difenylkarbamoyl, (C₁-C₄)alkylkarbonylamido, (C₃-C₇)cykloalkylkarbonylamido, fenylkarbonylamido, piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, kyan, benzimidazolyl, amino, anilino, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfanyl, furyl, 8-(C₁-C₄)alkyl-3,8-diaza[3.2.1]bicyklooktyl, 3,5-dioxo-1,2,4-triazinyl, fenoxo, thiofenoxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující naftyl, fenyl, pyridyl, piperidinyl,

benzimidazolyl, pyrimidiny, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, benzoxazolyl, pyridaziny, pyridyloxy, pyridylsulfanyl, furyl, thiofeny, anilino a fenyl ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až třemi substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl a pyrazolyl ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená morfolinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituované až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující (C_1 - C_4)alkyl; kde uvedená pyrrolidinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituované až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená piperazinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituované až třemi substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, fenyl, pyridyl, (C_0 - C_4)alkylsulfamoyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená triazolylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituované skupinou ze skupiny

zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená tetrazolylová skupina ve významu R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴ je případně substituované skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₂-C₃)alkyl nebo (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená fenylová a pyridylová skupina, které jsou případnými substituenty na piperazinové skupině ve významu R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R¹¹ a R¹² na sousedících atomech uhlíku jsou spojené a znamenají -CH₂OC(CH₃)₂OCH₂- nebo -O-(CH₂)_p-O-; a R¹³ a R¹⁴ jsou samostatné a každý nezávisle znamená vodík nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinu;

p znamená 1, 2 nebo 3;

R¹⁵ a R¹⁶ jako samostatné skupiny každá nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík a (C₁-C₄)alkylovou skupinu případně substituovanou až pěti atomy fluoru; nebo R¹⁵ a R¹⁶ jsou samostatné skupiny a R¹⁵ znamená vodík a R¹⁶ znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C₃-C₆)cykloalkyl, hydroxy-(C₁-C₃)alkyl, fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, benzothiazolyl nebo benzoxazolyl; nebo R¹⁵ a R¹⁶ jsou spojené a znamenají (C₃-C₆)alkylenovou skupinu;

G^3 , G^4 a G^5 jako samostatné skupiny každá znamená vodík; r znamená 0; R^{18} skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl případně nezávisle substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; a R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G^3 , G^4 a G^5 jako samostatné skupiny každá znamená vodík; r znamená 1; R^{18} skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl případně nezávisle substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; a R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G^3 a G^4 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} a G^5 znamenají vodík; nebo

G^4 a G^5 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} a G^3 znamenají vodík;

R^{17} znamená skupinu ze skupiny zahrnující $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkylkarbonyl, Ar^2 -karbonyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, (C_1-C_6) alkylsulfinyl, Ar^2 -sulfonyl, Ar^2 -sulfinyl a (C_1-C_6) alkyl;

R^{21} a R^{22} jako samostatné skupiny každý nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cykloalkyl a $Ar^2-(C_0-C_4)$ alkylenyl; nebo

R^{21} a R^{22} jsou spojené a společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]heptyl, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl nebo 5,6,7,8-tetrahydropyrido-[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedený azetidiny ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený pyrrolidiny, piperidiny, azepiny ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený morfoliny ve významu R^{21} a R^{22} je případně substituovaný až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený piperaziny ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze

skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl a (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyl a uvedený 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidinyl ve významu R²¹ a R²² jsou případně nezávisle substituované až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedený 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinyl ve významu R²¹ a R²² je případně nezávisle substituovaný až čtyřmi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený pyrimidinyl, pyridyl a fenyl které jsou případnými substituenty na uvedeném piperazinu ve významu R²¹ a R²² jsou případně substituované až třemi skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar² nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny uvedené výše pro Ar a Ar¹;

Uvedený Ar² je případně nezávisle substituovaný způsobem uvedeným výše pro Ar a Ar¹;

R²³ znamená CONR²⁵R²⁶ nebo SO₂R²⁵R²⁶, kde R²⁵ znamená vodík, (C₁-C₄)alkylovou skupinu nebo Ar³-(C₀-C₄)alkylenylovou skupinu a R²⁶ znamená Ar³-(C₀-C₄)alkylenylovou skupinu; s výhradou, že když Ar³ znamená fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou

skupinu, tak R^{23} nemůže znamenat $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ kde R^{25} znamená vodík nebo Ar^3 a R^{26} znamená Ar^3 ;

R^{24} znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkoxykarbonyl, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkoxy- $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkyl, hydroxy- $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkyl nebo fenyl případně substituovaný až třemi skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkoxy- $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkyl nebo $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkoxy kde uvedený $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkyl ve významu R^6 nebo $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkoxy ve významu R^6 je případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar^3 nezávisle znamená skupinu uvedenou výše pro Ar a Ar^1 ;

kde uvedený Ar^3 je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar^1 ;

R^{27} znamená vodík nebo $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkylovou skupinu;

R^{28} a R^{29} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, halogen, hydroxy- $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkoxy- $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru, fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, fenoxý, thiofenoxý, $\text{SO}_2\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ nebo $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující thienyl, pyrimidinyl, furyl, thiazolyl a oxazolyl ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkoxy- $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde skupiny ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, fenoxý a thiofenoxý ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně

substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru, (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁰ a R³¹ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl nebo fenyl, kde uvedená fenyllová skupina je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R³⁰ a R³¹ společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující indoliny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny nebo morfoliny; kde uvedená pyrrolidinylová a piperidinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená indolinylová a piperazinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená morfolinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-

C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

A znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinou a B znamená karbonylovou skupinu; nebo A znamená karbonylovou skupinu a B znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinou;

R³² znamená vodík nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinu;

R³³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl nebo benzothienyl; kde uvedený fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl a benzothienyl ve významu R³³ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující fenyl, fenoxi, NR³⁴R³⁵, halogen, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁴ a R³⁵ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, fenyl nebo fenylsulfonyl; kde uvedená fenylová skupina a fenylsulfonylová skupina ve významu R³⁴ a R³⁵ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

D znamená CO, CHOH nebo CH₂;

E znamená O, NH nebo S;

R^{36} a R^{37} jako jednotlivé skupiny každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, halogen, kyan, hydroxy, amino, (C_1-C_6) alkylamino, di (C_1-C_6) alkylamino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, Ar^4 , (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R^{38} , R^{39} a R^{40} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) -alkyl;

Ar^4 znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl nebo pyridazinyl; kde uvedený Ar^4 je případně substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R^{36} a R^{37} společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené znamenají $-O-(CH_2)_t-O-$;

t znamená 1, 2 nebo 3;

Y znamená (C_2-C_6) alkylenovou skupinu;

R^{44} , R^{45} a R^{46} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_6) alkylovou skupinu;

m a n každý nezávisle znamená 1, 2 nebo 3 s výhradou, že součet m a n je 2, 3 nebo 4;

k znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4;

Y znamená kovalentní vazbu, karbonylovou, sulfonylovou nebo oxykarbonylovou skupinu;

R^{43} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl, $NR^{47}R^{48}$ nebo (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný jedním až pěti atomy fluoru; s výhradou, že když Y^1 znamená kovalentní vazbu nebo oxykarbonylovou skupinu, tak R^{43} neznámá $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} a R^{48} v případě že znamenají samostatné skupiny, každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, Ar^5 , (C_1-C_6) alkyl a $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl; nebo

R^{47} a R^{48} společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]hepty, 1,2,3,4-tetrahydroisochinoly, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny nebo 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedená azetidinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituovaná jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená pyrrolidinylová, piperidinylová a azepinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená morfolinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituované až dvěma

skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená piperazinylová, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylová a 5,6,7,8-tetrahydro[4,3-d]pyrimidinylová skupina ve významu R⁴⁷ a R⁴⁸ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedená 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinylová skupina ve významu R⁴⁷ a R⁴⁸ je případně substituovaná až čtyřmi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar⁵ znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupin výše uvedených pro Ar a Ar¹;

Ar⁵ je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar¹;

R⁴² a R^{42a} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₃-C₆)cykloalkyl, Ar⁶-(C₀-C₃)alkylenyl, Ar⁶-(C₂-C₄)alkenyl, Ar⁶-karbonyl nebo (C₁-C₆)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

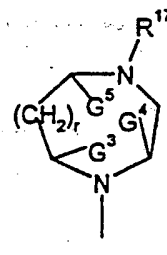
Ar⁶ znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupin výše uvedených pro Ar a Ar¹;

Ar⁶ je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar¹; a

R^{41} a R^{41a} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu.

Výhodná skupina sloučenin obecného vzorce (I) označená jako skupina A, zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I), jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné soli uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde

R^3 znamená skupinu obecného vzorce



substituovanou R^{18} , R^{19} nebo R^{20} ;

G^3 , G^4 a G^5 jsou samostatné skupiny a každá znamená vodík, r znamená 0 a R^{18} znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl nebo fenyl případně substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená (C_1-C_4) alkylovou skupinu;

G^3 , G^4 a G^5 znamenají samostatné skupiny kde každá znamená vodík, r znamená 1; a R^{18} znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl nebo fenyl případně substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy

fluoru; R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu;

nebo G^3 a G^4 jsou spojené a tvoří (C_1-C_3) alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} a G^5 znamenají vodík; nebo

nebo G^4 a G^5 jsou spojené a tvoří (C_1-C_3) alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} a G^3 znamenají vodík;

R^{17} znamená skupinu ze skupiny zahrnující $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkylkarbonyl, Ar^2 -karbonyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, (C_1-C_6) alkylsulfinyl, Ar^2 -sulfonyl, Ar^2 -sulfinyl a (C_1-C_6) alkyl;

R^{21} a R^{22} v případě že jsou samostatné skupiny každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cykloalkyl a $Ar^2-(C_0-C_4)$ alkylenyl; nebo

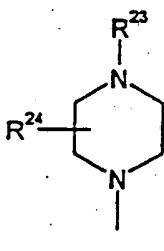
R^{21} a R^{22} jsou spojené a společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[3.2.1]heptyl, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl nebo 5,6,7,8-tetrahydro[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedená azetidynová skupina ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaná jedním substituentem který znamená skupinu ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená

pyrrolidinylová, piperidinylová, morfolinylová a azepinylová skupina ve významu R^{21} a R^{22} jsou případně nezávisle substituované až dvěma substituenty, který znamenají skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená morfolinylová skupina ve významu R^{21} a R^{22} je případně substituovaná až dvěma substituenty, kde každý znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená piperazinylová skupina ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaná až třemi substituenty, které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, (C_1-C_4)alkoxy-karbonyl a (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedené 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylová a 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidinylová skupina ve významu R^{21} a R^{22} jsou případně nezávisle substituované až třemi substituenty které nezávisle znamenají skupiny zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená pyrimidilová, pyridylová a fenylová skupina, které mohou znamenat substituenty na uvedené piperazinové skupině ve významu R^{21} a R^{22} , mohou být případně substituované třemi substituenty, které znamenají skupiny zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedená 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinylová skupina ve významu R^{21} a R^{22}

je případně substituovaná až čtyřmi substituenty, které nezávisle znamenají skupiny zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru.

Další výhodná skupina sloučenin obecného vzorce (I), označená jako skupina B, zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I), jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde

R³ znamená

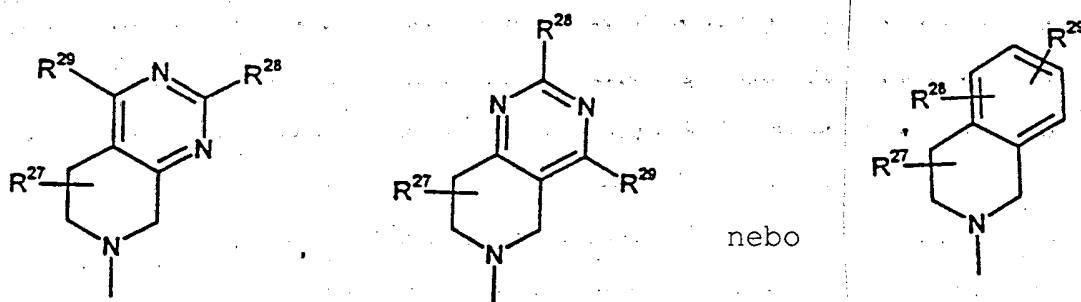


R²³ znamená CONR²⁵R²⁶ nebo SO₂R²⁵R²⁶, kde R²⁵ znamená vodík, (C₁-C₄)alkylovou skupinu nebo Ar³-(C₀-C₄)alkylenylovou skupinu a R²⁶ znamená Ar³-(C₀-C₄)alkylenylovou skupinu; s výhradou, že když Ar³ znamená fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou skupinu, tak R²³ nemůže znamenat CONR²⁵R²⁶ kde R²⁵ znamená vodík nebo Ar³ a R²⁶ znamená Ar³;

R²⁴ znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl, nebo fenyl případně substituovaný až třemi (C₁-C₄)alkylovými skupinami s případnou substitucí až pěti atomy fluoru, (C₁-C₄)alkoxyskupinami s případnou substitucí až pěti atomy fluoru, halogen-skupinami, nebo hydroxy-(C₁-C₃)alkylovými skupinami.

Další výhodná skupina sloučenin obecného vzorce (I), označená jako skupina C, zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I), jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uveděných sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde

R^3 znamená



R^{27} znamená vodík nebo C_1 - C_4)alkylovou skupinu;

R^{28} a R^{29} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru, (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru, fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, fenoxý, thiofenoxý, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ nebo $NR^{30}R^{31}$; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující thienyl, pyrimidinyl, furyl, thiazolyl a oxazolyl ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde skupiny ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, fenoxý a thiofenoxý ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný

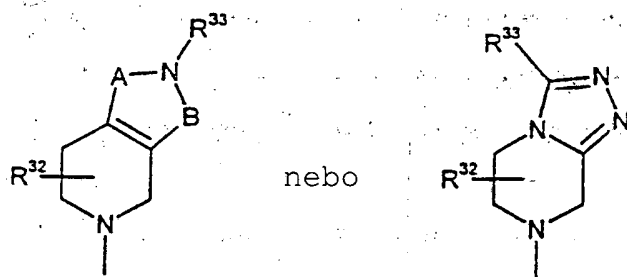
až pěti atomy fluoru, (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁰ a R³¹ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl nebo fenyl, kde uvedená fenylová skupina je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R³⁰ a R³¹ společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující indoliny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny nebo morfoliny; kde uvedená pyrrolidinylová a piperidinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená indolinylová a piperazinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená morfolinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru.

Ještě další výhodná skupina sloučenin obecného vzorce (I), označená jako skupina D, zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I), jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde

R^3 znamená



A znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinou a B znamená karbonylovou skupinu; nebo

A znamená karbonylovou skupinu a B znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinou;

R^{32} znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu;

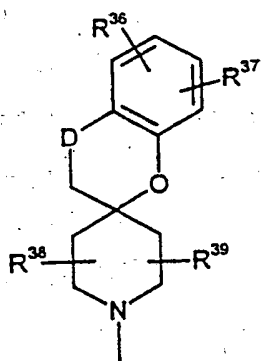
R^{33} znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxalinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl nebo benzothienyl; kde uvedený fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxalinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl a benzothienyl ve významu R^{33} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující fenyl, fenoxi, $NR^{34}R^{35}$, halogen, hydroxy, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl

případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

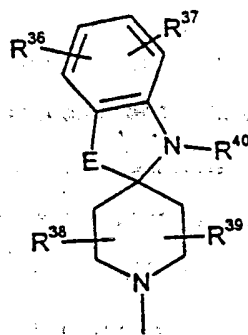
R^{34} a R^{35} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, fenyl nebo fenylsulfonyl; kde uvedená fenyllová skupina a fenylsulfonylová skupina ve významu R^{34} a R^{35} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru.

Ještě další výhodná skupina sloučenin obecného vzorce (I), označená jako skupina E, zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I), jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde

R^3 znamená



nebo



D znamená CO, CHOH nebo CH_2 ;

E znamená O, NH nebo S;

R^{36} a R^{37} jako jednotlivé skupiny každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, halogen, kyan, hydroxy, amino, (C_1-C_6) alkylamino, di (C_1-C_6) alkylamino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl,

hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, Ar⁴, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁸, R³⁹ a R⁴⁰ každý nezávisle znamená vodík nebo (C₁-C₄)-alkylovou skupinu;

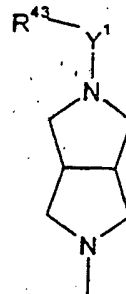
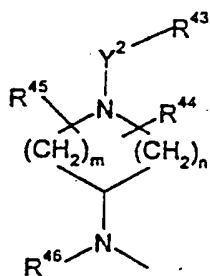
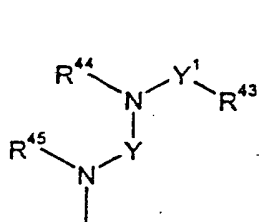
Ar⁴ znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl nebo pyridazinyl; kde uvedený Ar⁴ je případně substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

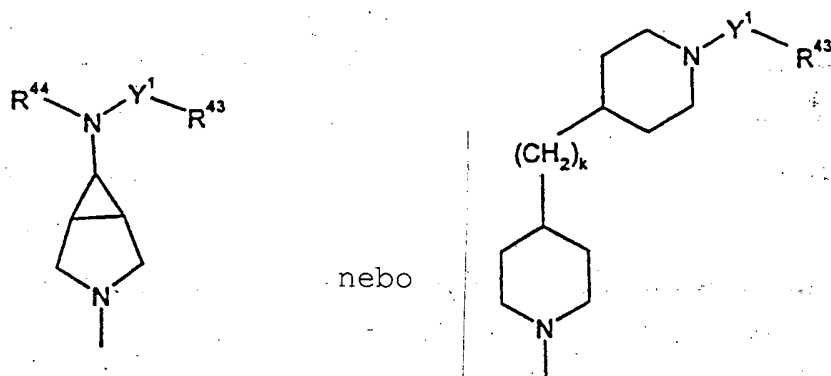
R³⁶ a R³⁷ společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené znamenají -O-(CH₂)_t-O-;

t znamená 1, 2 nebo 3.

Ještě další výhodná skupina sloučenin obecného vzorce (I), označená jako skupina F, zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I), jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde

R³ znamená





Y znamená (C_2-C_6) alkylenovou skupinu;

R^{44} , R^{45} a R^{46} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu;

m a n každý nezávisle znamená 1, 2 nebo 3 s výhradou, že součet m a n je 2, 3 nebo 4;

k znamená 0 až 4;

Y^1 znamená kovalentní vazbu, karbonylovou, sulfonylovou nebo oxykarbonylovou skupinu;

R^{43} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl, $NR^{47}R^{48}$ nebo (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný jedním až pěti atomy fluoru; s výhradou, že když Y^1 znamená kovalentní vazbu nebo oxykarbonylovou skupinu, tak R^{43} neznámá $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} a R^{48} jako samostatné skupiny, každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, Ar^5 , (C_1-C_6) alkyl a $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl; nebo

R^{47} a R^{48} společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny,

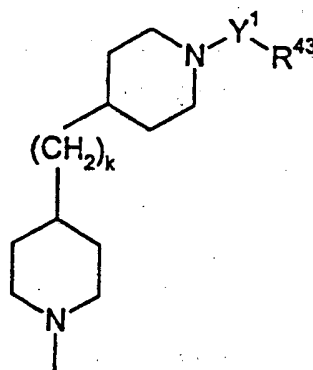
pyrrolidinylyl, piperidinylyl, piperazinylyl, morfolinylyl, azepinylyl, azabicyklo[3.2.2]nonanylyl, azabicyklo[2.2.1]heptylyl, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinylyl nebo 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidinylyl; kde uvedená azetidinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituovaná jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená pyrrolidinylová, piperidinylová a azepinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená morfolinová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituované až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená piperazinylová, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolyllová a 5,6,7,8-tetrahydro[4,3-d]pyrimidinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedená 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituovaná až čtyřmi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru.

Výhodná skupina sloučenin v rámci sloučenin skupiny F, označená jako skupina FA zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu;

R^2 znamená vodík;

R^3 znamená



k znamená 0;

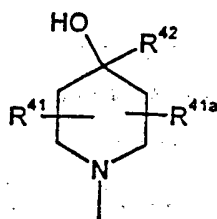
Y^1 znamená kovalentní vazbu; a

R^{43} znamená 4-pyrimidinylovou skupinu substituovanou v poloze 2 1-hydroxymethylovou skupinou.

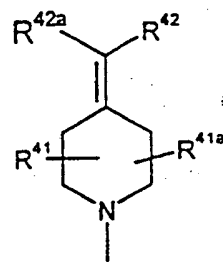
Výhodná skupina sloučenin v rámci sloučenin skupiny FA, označená jako skupina FB zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, zahrnující 1R-(4-{1'-[2-(1R-1-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-pyrimidin-2-yl)ethanol.

Další výhodná skupina sloučenin označená jako skupina G zahrnuje ty sloučeniny obecného vzorce (I), jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde:

R^3 znamená



nebo



R^{42} a R^{42a} každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^6-(C_0-C_3)$ alkylenyl, $Ar^6-(C_2-C_4)$ alkenyl, Ar^6 -karbonyl nebo (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a

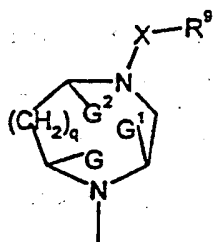
R^{41} a R^{41a} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu.

Ještě další výhodná skupina sloučenin označená jako skupina H zahrnuje ty sloučeniny obecného vzorce (I), jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde:

R^1 znamená $C(OH)R^4R^5$, kde R^4 a R^5 každý nezávisle znamená vodík nebo methylovou skupinu;

R^2 znamená vodík;

R^3 znamená



kde uvedený R^3 je substituovaný R^6 , R^7 nebo R^8 ;

G , G^1 a G^2 jsou samostatné skupiny a každá znamená vodík a R^6 znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; R^7 a R^8 každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G a G^1 jsou spojené a tvoří (C_1-C_3) alkylenovou skupinu, a R^6 , R^7 , R^8 a G^2 znamenají vodík; nebo

G^1 a G^2 jsou spojené a tvoří (C_1-C_3) alkylenovou skupinu, a R^6 , R^7 , R^8 a G znamenají vodík;

q znamená 0 nebo 1;

X znamená skupinu ze skupiny zahrnující kovalentní vazbu, oxykarbonyl, vinylenylkarbonyl, oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl nebo vinylenylsulfonyl; kde uvedená vinylenylkarbonylová a uvedená vinylenylsulfonylová skupina ve významu X jsou případně substituované na jednom nebo na dvou atómech uhlíku vinylenylové skupiny (C_1-C_4) alkylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo Ar; uvedená oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonylová a thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonylová skupiny ve významu X jsou případně substituované až dvěma (C_1-C_4) alkylovými skupinami, benzylovými skupinami nebo Ar;

R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^1-(C_0-C_4)$ alkylenyl nebo (C_1-C_6) alkyl s případnou substitucí až pěti atomy fluoru;

Ar^1 znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, chinolyl, isochinolyl, chinazolyl, chinoxalyl, ftalazinyl, cinnolinyl, naftyridinyl, pteridinyl, pyrazinopyrazinyl, pyrazinopyridazinyl, pyrimidopyridazinyl, pyrimidopyrimidinyl, pyridopyrimidinyl, pyridopyrazinyl, pyridopyridazinyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl,

benzoimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl, thienopyridyl, imidazolopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl, pyrazolopyridyl, isoxazolopyridyl, isothiazolopyridyl, pyrrolopyrimidinyl, fuopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, imidazopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, thiazolopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, isoxazolopyrimidinyl, isothiazolopyrimidinyl, pyrrolopyrazinyl, fuopyrazinyl, thienopyrazinyl, imidazolopyrazinyl, oxazolopyrazinyl, thiazolopyrazinyl, pyrazolopyrazinyl, isoxazolopyrazinyl, isothiopyrazinyl, isothiazolopyrazinyl, pyrrolopyridazinyl, fuopyridazinyl, thienopyridazinyl, imidazolopyridazinyl, oxazolopyridazinyl, thiazolopyridazinyl, pyrazolopyridazinyl, isoxazolopyridazinyl a isothiazolopyridazinyl; a

uvedený Ar^1 je případně substituované jak je popsáno výše.

Výhodná skupina sloučenin v rámci sloučenin skupiny H, označená jako skupina HA zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde:

X znamená skupinu ze skupiny zahrnující kovalentní vazbu, oxykarbonyl, vinylenylkarbonyl případně substituovaný na jednom nebo na dvou atomech uhlíku vinylenylové skupiny (C_1 - C_4)alkylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo Ar ;

R^9 znamená Ar^1 -(C_0 - C_4)alkylenylovou skupinu;

Ar^1 znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, chinolyl, isochinolyl, chinazolyl, chinoxalyl, furyl, thienyl, indolyl,

benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, furopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl, thienopyridyl, furopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl a thiazolopyrimidinyl; kde uvedený Ar^1 je případně substituovaný jak je uvedené výše a v nároku 1.

Výhodná skupina sloučenin v rámci sloučenin skupiny HA, označená jako skupina HB zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde:

R^2 znamená vodík;

R^4 znamená vodík nebo methylovou skupinu;

R^5 znamená methylovou skupinu;

G , G^1 a G^2 znamenají vodík;

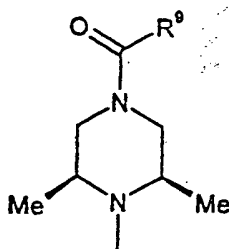
R^6 a R^7 každý nezávisle znamená vodík nebo methylovou skupinu;

R^8 znamená vodík.

Výhodná skupina sloučenin v rámci sloučenin skupiny HB, označená jako skupina HC zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde:

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylou skupinu; a

R^3 znamená



Výhodná sloučenina v rámci skupiny HC je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-furo[3,2-c]pyridylovou skupinu, její proléčivo a farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HC je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-(4-chlorfuro[3,2-c]pyridyl)-skupinu, její proléčivo a farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HC je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-(4-pyrrolidin-1-yl-furo[3,2-c]pyridyl)-skupinu, její proléčivo a farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HC je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-(4-morfolin-4-ylfuro[3,2-c]pyridyl)-skupinu, její proléčivo a farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HC je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-imidazo [1,2-a]pyridylovou skupinu, její proléčivo a farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

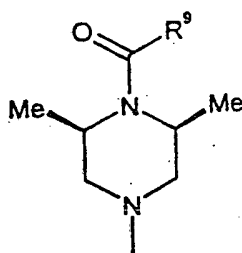
Výhodné sloučeniny v rámci skupiny HC zahrnují furo[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon; (4-chlorfuro[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon; {4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-

-yl}methanon; {4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-
-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-yl-furo-
[3,2-c]pyridin-2-yl)methanon; a {4-[2-(1R-hydroxyethyl)-
pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}imidazo[1,2-a]-
pyridin-2-yl-methanon.

Další výhodná skupina sloučenin v rámci sloučenin skupiny HB, označená jako skupina HD zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde:

R¹ znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu; a

R³ znamená



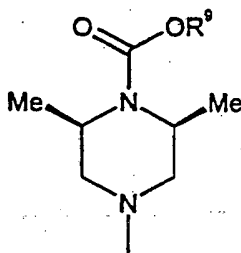
Výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HD je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-furo[3,2-c]pyridylovou skupinu, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Zvláště výhodná sloučenina v rámci skupiny HD je furo[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-
-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon.

Další výhodná skupina sloučenin v rámci sloučenin skupiny HB, označená jako skupina HE zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde:

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu; a

R^3 znamená



Výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HE je sloučenina ve které R^9 znamená 3-pyridylovou skupinu, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HE je sloučenina ve které R^9 znamená 3-(2-methylpyridyl)-skupinu, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HE je sloučenina ve které R^9 znamená skupinu 3-(2-chlorpyridyl), její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HE je sloučenina ve které R^9 znamená 3-(6-methylpyridyl)-skupinu, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

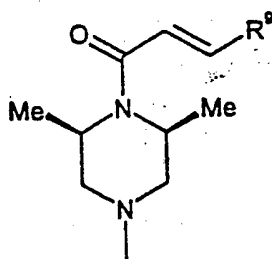
Výhodné sloučeniny v rámci skupiny HE zahrnují pyridin-3-yl-ester kyseliny 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny; 2-methylpyridin-3-yl-ester kyseliny 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny; 5-chlorpyridin-3-yl-ester kyseliny 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-

dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny; a 6-methylpyridin-3-yl-ester kyseliny 4-[2-(1-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny.

Další výhodná skupina sloučenin v rámci sloučenin skupiny HB, označená jako skupina HF zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde:

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu; a

R^3 znamená



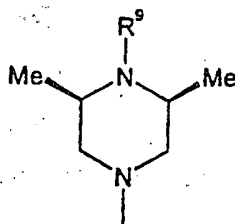
Výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HF je sloučenina ve které R^9 znamená 2-thienylovou skupinu, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Zvláště výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HF je (E)-1-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}-3-thiofen-2-yl-propenon.

Další výhodná skupina sloučenin v rámci sloučenin skupiny HB, označená jako skupina HG zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde:

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu; a

R^3 znamená



; a

R^9 znamená pyrimidinylovou nebo triazinylovou skupinu; kde uvedená pyrimidinylová nebo triazinylová skupina je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_7) cykloalkyl, (C_1-C_4) alkoxy, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkylenyl, fenyl, piperazinyll případně substituovaný (C_1-C_4) alkylovou skupinou nebo imidazolyl případně substituovaný až dvěma (C_1-C_4) alkylovými skupinami.

Výhodná skupina sloučenin v rámci sloučenin skupiny HG, označená jako skupina HH zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, ve kterých: R^9 znamená pyrimidin-2-yl případně substituovaný až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl.

Výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HH je sloučenina ve které R^9 znamená 4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-skupinu, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HH je sloučenina ve které R^9 znamená skupinu 4-methoxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HH je sloučenina ve které R^9 znamená skupinu 4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Výhodná skupina sloučenin v rámci sloučenin skupiny HH zahrnuje 1R-{4-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol; 1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol; a 1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol.

Další výhodná skupina sloučenin v rámci sloučenin skupiny HG, označená jako skupina HI zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, ve kterých: R^9 znamená pyrimidin-4-yl případně substituovaný až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkylpiperazin-1-yl nebo imidazolylyl; kde uvedená imidazolylová skupina je případně substituovaná až dvěma (C_1-C_4) alkylovými skupinami.

Výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HI je sloučenina ve které R^9 znamená 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl-skupinu, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HI je sloučenina ve které R^9 znamená 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl-skupinu, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HI je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-(4-methylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl-skupinu, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HI je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-(2-methylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl-skupinu, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HI je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl-skupinu, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HI je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl-skupinu, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Výhodné sloučeniny v rámci skupiny HI zahrnují

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(2-methylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol; a

1R-(4-{4-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

Další výhodná skupina sloučenin v rámci sloučenin skupiny HG, označená jako skupina HJ zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, ve kterých: R⁹ znamená skupinu [1,3,5]triazin-2-yl případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, (C₁-C₄)alkoxy, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkylpiperazin-1-yl nebo fenyl.

Výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HJ je sloučenina ve které R⁹ znamená 4-methyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-[1,3,5]triazin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HJ je sloučenina ve které R⁹ znamená 4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HJ je sloučenina ve které R⁹ znamená 4-ethoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HJ je sloučenina ve které R⁹ znamená 4-isopropoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HJ je sloučenina ve které R^9 znamená 4-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HJ je sloučenina ve které R^9 znamená 4-hydroxymethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HJ je sloučenina ve které R^9 znamená 4-isopropoxy-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HJ je sloučenina ve které R^9 znamená 4-isopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HJ je sloučenina ve které R^9 znamená 4-ethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HJ je sloučenina ve které R^9 znamená 4-cyklopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HJ je sloučenina ve které R^9 znamená 4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl,

její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HJ je sloučenina ve které R⁹ znamená 4-methyl-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Výhodné sloučeniny v rámci skupiny HJ zahrnují

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[4-methyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-[1,3,5]triazin-2-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)-ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-ethoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-isopropoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-isopropoxy-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-isopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-methyl-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

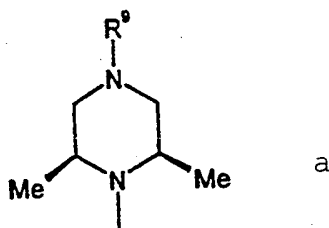
1R-{4-[4-(4-cyklopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol; a

1R-{4-[4-(4-ethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol.

Další výhodná skupina sloučenin v rámci skupiny HB označená jako skupina HK, zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, ve kterých:

R¹ znamená skupinu (R)-1-hydroxyethyl;

R³ znamená



R⁹ znamená pyrimidinylovou nebo triazinylovou skupinu, kde uvedená pyrimidinylová nebo triazinylová skupina je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, (C₁-C₄)alkoxy, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, triazolyl, acetyl, morfolinyl, (C₁-C₄)alkylpiperazinyl, fenyl nebo imidazolyl s případnou substitucí až dvěma (C₁-C₄)alkylovými skupinami.

Výhodná skupina sloučenin v rámci skupiny HK označená jako skupina HL, zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, ve kterých: R⁹ znamená skupinu pyrimidin-2-yl případně substituovanou až dvěma (C₁-C₄)alkylovými, hydroxy-(C₁-C₄)alkylovými nebo triazolylovými

skupinami

Výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HL je sloučenina ve které R^9 znamená 4,6-dimethylpyrimidin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HL je sloučenina ve které R^9 znamená 4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HL je sloučenina ve které R^9 znamená 4-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Výhodné sloučeniny v rámci sloučenin skupiny HL zahrnují:

1R-{4-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol; a

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

Další výhodná skupina sloučenin v rámci skupiny HK označená jako skupina HM, zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, ve kterých: R^9 znamená skupinu pyrimidin-4-yl případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, acetyl,

morfolinyl, (C₁-C₄)alkylpiperazinyl, triazolyl nebo imidazolyl s případnou substitucí až dvěma (C₁-C₄)alkylovými skupinami.

Výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HM je sloučenina ve které R⁹ znamená 2,6-dimethylpyrimidin-2-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HM je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-4-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HM je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-acetylpyrimidin-4-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HM je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HM je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HM je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-[1,2,4]triazol-1-ylpyrimidin-4-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HM je sloučenina ve které R^9 znamená 2-(1S-hydroxyethyl)-pyrimidin-4-yl; její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HM je sloučenina ve které R^9 znamená 2-(1R-hydroxyethyl)-pyrimidin-4-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HM je sloučenina ve které R^9 znamená 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HM je sloučenina ve které R^9 znamená 2-(4-methylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci sloučenin skupiny HM je sloučenina ve které R^9 znamená 2-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Výhodné sloučeniny v rámci skupiny HB zahrnují:

1R-{4-[4-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{4-[2-(1S-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanon;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-morfolin-4ylpyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{2R,6S-dimethyl-4[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6R-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

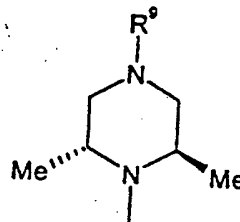
1R-(4-{4-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol; a

1R-(4-{4-[2-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HB je sloučenina, ve které R¹ znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu;

R³ znamená skupinu obecného vzorce



a R⁹ znamená 2-(1R-hydroxyethylpyrimidin-4-yl)ovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Výhodná skupina sloučenin v rámci skupiny HK označená jako skupina HN, zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, ve kterých R^9 znamená skupinu [1,3,5]triazin-2-yl případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_7) cykloalkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, morfolinyl nebo fenyl.

Výhodná sloučenina v rámci skupiny HN je sloučenina ve které R^9 znamená 4-morfolin-4-yl[1,3,5]triazin-2-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HN je sloučenina ve které R^9 znamená 4-methoxy-6-methyl[1,3,5]triazin-2-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HN je sloučenina ve které R^9 znamená 4,6-dimethoxy[1,3,5]triazin-2-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HN je sloučenina ve které R^9 znamená 4-fenyl[1,3,5]triazin-2-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HN je sloučenina ve které R^9 znamená 4-cyklopropyl[1,3,5]triazin-2-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl

uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HN je sloučenina ve které R⁹ znamená 4,6-dimethyl[1,3,5]triazin-2-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HN je sloučenina ve které R⁹ znamená 4-hydroxymethyl-6-fenyl[1,3,5]triazin-2-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HN je sloučenina ve které R⁹ znamená 4-methoxy-6-methoxymethyl[1,3,5]triazin-2-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HN je sloučenina ve které R⁹ znamená 4-methyl[1,3,5]triazin-2-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HN je sloučenina ve které R⁹ znamená 4-methoxymethyl-6-fenyl[1,3,5]triazin-2-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Výhodné sloučeniny v rámci skupiny HN zahrnují:

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-morfolin-4-yl[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methyl[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethoxy[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-cyklopropyl[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethyl[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-fenyl[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methoxymethyl[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(2R,6S-dimethyl-4-(4-methyl[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

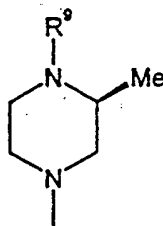
1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-6-fenyl[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol; a

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-fenyl[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol.

Další výhodná skupina sloučenin v rámci skupiny HB označená jako skupina HO, zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, ve kterých:

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu;

R^3 znamená skupinu



; a

R⁹ znamená skupinu ze skupiny zahrnující pyrimidinyl, chinoxalyl a oxazolopyridyl, případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy a hydroxy(C₁-C₄)alkyl.

Výhodná sloučenina v rámci skupiny HO je sloučenina ve které R⁹ znamená 4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HO je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-hydroxymethylpyrimidin-4-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HO je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-4-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HO je sloučenina ve které R⁹ znamená skupinu 2-(oxazolo[5,4-b]pyridyl), její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HO je sloučenina ve které R⁹ znamená skupinu 2-(oxazolo[4,5-b]pyridyl), její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Další výhodná sloučenina v rámci skupiny HO je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-chinoxalylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo

jejího proléčiva.

Výhodné sloučeniny v rámci skupiny HO zahrnují:

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(2-hydroxymethylpyrimidin-4-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol;

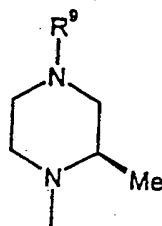
1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol; a

1R-[4-(3S-methyl-4-chinoxalin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]ethanol.

Další výhodná skupina sloučenin v rámci skupiny HB označená jako skupina HP, zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, ve kterých:

R¹ znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu;

R³ znamená skupinu



; a

R⁹ pyrimidinylovou skupinu případně substituovanou až

dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy a hydroxy(C₁-C₄)alkyl.

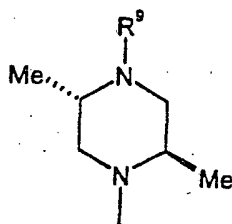
Výhodná sloučenina v rámci skupiny HP je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Výhodná sloučenina v rámci skupiny HP je 1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R-methylpiperazin-1-yl}-pyrimidin-2-yl)ethanol.

Další výhodná skupina sloučenin v rámci skupiny HB označená jako skupina HQ, zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, ve kterých:

R¹ znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu;

R³ znamená skupinu



; a

R⁹ pyrimidinylovou skupinu případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy a hydroxy(C₁-C₄)alkyl.

Výhodná sloučenina v rámci skupiny HQ je sloučenina ve které R⁹ znamená 2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené

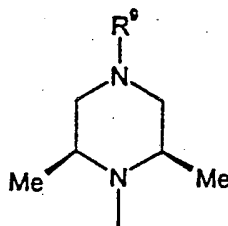
sloučeniny nebo jejího proléčiva:

Zvláště výhodná sloučenina v rámci skupiny HQ je
(4-{4-[2-(1R-hydroethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,5S-dimethyl-
piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol.

Další výhodná skupina sloučenin v rámci skupiny HB označená
jako skupina HR, zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a
farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo
uvedených proléčiv, ve kterých:

R^1 znamená (S)-1-hydroxyethylovou skupinu;

R^3 znamená skupinu



; a

R^9 pyrimidinylovou skupinu případně substituovanou až
dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)alkyl; (C₁-
C₄)alkoxy a hydroxy(C₁-C₄)alkyl.

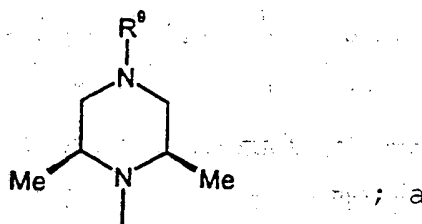
Výhodná sloučenina v rámci skupiny HR je sloučenina ve
které R^9 znamená 2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-ylovou skupinu,
její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené
sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Zvláště výhodná sloučenina v rámci skupiny HQ je
1S-(4-{4-[2-(1R-hydroethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-
piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol.

Ještě další výhodná skupina sloučenin v rámci skupiny HB označená jako skupina HS, zahrnuje ty sloučeniny, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, ve kterých:

R^1 znamená acetylovou skupinu;

R^3 znamená skupinu



R^9 pyrimidinylovou skupinu případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, acetyl a hydroxy (C_1-C_4) alkyl.

Výhodná sloučenina v rámci skupiny HS je sloučenina ve které R^9 znamená 2-acetylpyrimidin-4-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Výhodná sloučenina v rámci skupiny HS je sloučenina ve které R^9 znamená 2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-ylovou skupinu, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva.

Zvláště výhodné sloučeniny v rámci skupiny HS zahrnují:

1-{4-[4-(2-acetylpyrimidin-4-yl)-2R*,6S*-dimethyl-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanon a

1-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl)-2R,6S-

-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl}ethanon.

Farmaceutická kompozice označená jako kompozice A, která obsahuje sloučeninu obecného vzorce (I), její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.

Způsob inhibice sorbitoldehydrogenasy u savců u kterých je uvedena inhibice potřebná, který zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce (I), jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva danému savci v množství které je účinné pro inhibici sorbitoldehydrogenasy.

Způsob léčby diabetu savců trpících diabetem zahrnující podávání sloučeniny obecného vzorce (I), jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva danému savci v množství které je účinné pro uvedený účel.

Způsob léčby nebo prevence komplikací diabetu savců označený jako způsob A, zahrnující podávání sloučeniny obecného vzorce (I), jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva danému savci v množství které je účinné pro uvedený účel.

Způsob podle způsobu A, kde uvedený savec trpí diabetem.

Způsob podle způsobu A, kde uvedenou komplikací diabetu je diabetická neuropatie.

Způsob podle způsobu A, kde uvedenou komplikací diabetu

je diabetická nefropatie.

Způsob podle způsobu A, kde uvedenou komplikací diabetu je diabetická retinopatie.

Způsob podle způsobu A, kde uvedenou komplikací diabetu jsou vředy na noze.

Způsob podle způsobu A, kde uvedenou komplikací diabetu je kardiovaskulární porucha.

Farmaceutická kompozice označená jako kompozice B, která obsahuje sloučeninu obecného vzorce (I), její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva a inhibitor aldosaředuktasy, jeho proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného inhibitoru aldosaředuktasy nebo uvedeného proléčiva.

Kompozice druhu kompozice B která navíc obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.

Způsob léčby diabetu savců trpících diabetem zahrnující podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I), jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva, a inhibitoru aldosaředuktasy, proléčiva uvedeného inhibitoru aldosaředuktasy nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného inhibitoru aldosaředuktasy nebo uvedeného proléčiva danému savci.

Způsob léčby nebo prevence komplikací diabetu u savců označený jako způsob B, zahrnující podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I), jejího proléčiva nebo

farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva, a inhibitoru aldosaředuktasy, proléčiva uvedeného inhibitoru aldosaředuktasy nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného inhibitoru aldosaředuktasy nebo uvedeného proléčiva danému savci.

Způsob podle způsobu B, kde uvedený savec trpí diabetem.

Způsob podle způsobu B, kde uvedenou komplikací diabetu je diabetická neuropatie.

Způsob podle způsobu B, kde uvedenou komplikací diabetu je diabetická nefropatie.

Způsob podle způsobu B, kde uvedenou komplikací diabetu je diabetická retinopatie.

Způsob podle způsobu B, kde uvedenou komplikací diabetu jsou vředy na noze.

Způsob podle způsobu B, kde uvedenou komplikací diabetu je kardiovaskulární porucha.

Farmaceutická kompozice označená jako kompozice C, která obsahuje sloučeninu obecného vzorce (I), její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva a inhibitor výměny iontů sodíku a vodíku (NHE-1), proléčiva uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo jeho proléčiva.

Způsob léčby ischémie u savců trpících ischémií zahrnující podávání účinného množství sloučeniny obecného

vzorce (I), jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva, a inhibitoru výměny iontů sodíku a vodíku (NHE-1), proléčiva uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo uvedeného proléčiva danému savci.

Způsob podle způsobu C kde uvedené ischemie je perioperační ischemie myokardu.

Způsob léčby nebo prevence komplikací diabetu u savců označený jako způsob D, zahrnující podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I), jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva, a inhibitoru výměny iontů sodíku a vodíku (NHE-1), proléčiva uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo uvedeného proléčiva danému savci.

Způsob podle způsobu D, kde uvedený savec trpí diabetem.

Způsob podle způsobu D, kde uvedenou komplikací diabetu je diabetická neuropatie.

Způsob podle způsobu D, kde uvedenou komplikací diabetu je diabetická nefropatie.

Způsob podle způsobu D, kde uvedenou komplikací diabetu je diabetická retinopatie.

Způsob podle způsobu D, kde uvedenou komplikací diabetu jsou vředy na noze.

Způsob podle způsobu B, kde uvedenou komplikací diabetu je kardiovaskulární porucha.

Způsob léčby diabetu u savců trpících diabetem zahrnující podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I), jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva, a inhibitoru výměny iontů sodíku a vodíku (NHE-1), proléčiva uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo uvedeného proléčiva danému savci.

Kit obsahující:

a. sloučeninu obecného vzorce (I), její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva v první jednodávkové formě;

b. inhibitor aldosaředuktasy, jeho proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedeného inhibitoru aldosaředuktasy nebo uvedeného proléčiva aldosaředuktasy v druhé jednodávkové formě; a

c. nádobku.

Kit obsahující:

a. sloučeninu obecného vzorce (I), její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva v první jednodávkové formě;

b. inhibitor výměny iontů sodíku a vodíku (NHE-1), jeho proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo uvedeného proléčiva inhibitoru NHE-1

v druhé jednodávkové formě; a

c. nádobku.

Způsob inhibice sorbitoldehydrogenasy u savců u kterých je to potřebné, kde uvedený způsob je označený jako způsob E, který zahrnuje podávání kompozice A danému savci.

Způsob podle způsobu E, kde uvedená ischemie je perioperativní ischemie myokardu.

Způsob léčby ischemie u savců trpících ischemií který zahrnuje podávání kompozice C danému savci.

Způsob léčby nebo prevence komplikací diabetu u savců označený jako způsob F, který zahrnuje podávání kompozice A danému savci.

Způsob podle způsobu F kde uvedený savec trpí diabetem.

Způsob léčby nebo prevence komplikací diabetu u savců označený jako způsob G, který zahrnuje podávání kompozice B danému savci.

Způsob podle způsobu G kde uvedený savec trpí diabetem.

Způsob léčby nebo prevence komplikací diabetu u savců označený jako způsob H, který zahrnuje podávání kompozice C danému savci.

Způsob podle způsobu H kde uvedený savec trpí diabetem.

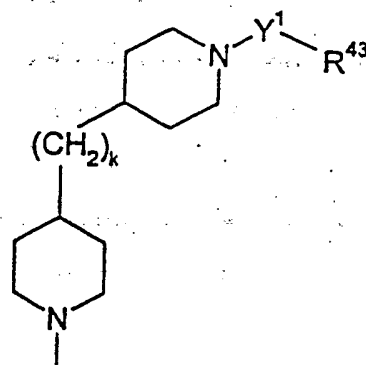
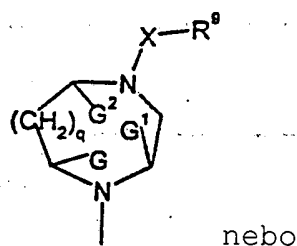
Sloučenina obecného vzorce (I), její proléčivo nebo

farmaceuticky přijatelná sůl uvedeného sloučeniny nebo uvedeného
proléčiva, kde

R^1 $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^4\text{R}^5$, kde R^4 a R^5 každý nezávisle znamená vodík
nebo methylovou skupinu;

R^2 znamená vodík;

R^3 znamená



kde piperaziny v R^3 je substituovaný substituenty R^6 , R^7
nebo R^8 ;

G , G^1 a G^2 jsou samostatné a každý znamená vodík a R^6
znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; R^7 a R^8 každý
nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G a G^1 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou
skupinu, a R^6 , R^7 , R^8 a G^2 znamenají vodík; nebo

G^1 a G^2 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou
skupinu, a R^6 , R^7 , R^8 a G znamenají vodík;

q znamená 0 nebo 1;

X znamená kovalentní vazbu, skupinu ze skupiny zahrnující
oxykarbonyl, vinylenylkarbonyl, oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl,
thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl a vinylenylsulfonyl; kde uvedená

vinylenylsulfonylová a uvedená vinylenylkarbonylová skupina ve významu X jsou případně a nezávisle substituované na jednom nebo dvou vinylenylových atomech uhlíku skupinou ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)alkyl, benzyl nebo Ar; a uvedená oxy(C₁-C₄)alkylenylkarbonylová skupina a uvedená thio(C₁-C₄)alkylenylkarbonylová skupina ve významu X jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)alkyl, benzyl nebo Ar;

R⁹ znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C₃-C₇)cykloalkyl, Ar¹-(C₀-C₃)alkylenyl nebo (C₁-C₆)alkyl s případnou substitucí až pěti atomy fluoru;

Ar¹ znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, chinolyl, isochinolyl, chinazolyl, chinoxalyl, ftalazinyl, cinnolyl, naftyridinyl, pteridinyl, pyrazinopyrazinyl, pyrazinopyridazinyl, pyrimidopyridazinyl, pyrimidopyrimidinyl, pyridopyrimidinyl, pyridopyrazinyl, pyridopyridazinyl, pyrrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl, thienopyridyl, imidazolopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl, pyrazolopyridyl, isoxazolopyridyl, isothiazolopyridyl, pyrrolopyrimidinyl, fuopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, imidazolopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, thiazolopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, isoxazolopyrimidinyl, isothiazolopyrimidinyl, pyrrolopyrazinyl, fuopyrazinyl, thienopyrazinyl, imidazolopyrazinyl, oxazolopyrazinyl, thiazolopyrazinyl, pyrazolopyrazinyl, isoxazolopyrazinyl, isothiazolopyrazinyl,

pyrrolopyridazinyl, furopyridazinyl, thienopyridazinyl, imidazolopyridazinyl, oxazolopyridazinyl, thiazolopyridazinyl, pyrazolopyridazinyl, isoxazolopyridazinyl a isothiazolopyridazinyl; a

uvedený Ar^1 je případně substituovaný jak je popsáno výše;

k znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4;

Y znamená kovalentní vazbu, skupinu ze skupiny zahrnující karbonyl, sulfonyl a oxykarbonyl;

R^{43} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3 - C_7)cykloalkyl, Ar^5 -(C_0 - C_4)alkylenyl, $NR^{47}R^{48}$ nebo (C_1 - C_6)alkyl s případnou substitucí jedním až pěti atomy fluoru; s výhradou, že pokud Y^1 znamená kovalentní vazbu nebo oxykarbonylovou skupinu, pak R^{43} neznámá $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} a R^{48} jsou samostatné skupiny a každý z nich nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, Ar^5 , (C_1 - C_6)alkyl, a Ar^5 -(C_0 - C_4)alkylenyl; nebo

R^{47} a R^{48} jsou spojené a s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]heptyl, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl, 6,7-dihydro-5H'-dibenzo[c,e]azepiny a 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidyl; kde uvedené azetidinylová ve skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy

případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená pyrrolidinylová, piperidinylová a azepinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená morfolinová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituovaná až dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená piperazinylová, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylová a 5,6,7,8-tetrahydro[4,3-d]dipyrimidylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedená 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až čtyřmi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar^5 znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupin popsanych výše pro Ar^1 a Ar^2 .

Ar^5 je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar^1 .

Sloučenina zvolená ze skupiny sloučenin zahrnujících:

1R-(4-{1'-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-[4,4']-
bipiperidinyl-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;
furo[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-
4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon;
(4-chlorfuro[3,2-c]pyridin-yl)-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)-
pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon;
{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-
piperazin-1-yl}-(4-pyrrolidin-1-yl-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-
methanon;
{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-
piperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-yl-furo[3,2-c]pyridin-2-
-yl)methanon;
{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-
piperazin-1-yl}-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-methanon;
furo[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-
4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon;
pyridin-3-yl-ester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-
-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny;
2-methylpyridin-3-yl-ester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)-
pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové
kyseliny;
5-chlorpyridin-3-yl-ester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)-
pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové
kyseliny;
6-methylpyridin-3-yl-ester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)-
pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové
kyseliny;
(E)-1-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl}-3-thiofen-2-yl-propenon;
1R-{4-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(2-methylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[4-methyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-[1,3,5]triazin-2-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-ethoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-isopropoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-isopropoxy-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-
-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-isopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-
-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-ethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-
-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin-
-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{4-[2-(1S-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1S-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1-{4-[4-(2-acetylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1RS-(4-{4-[2-(1RS-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-
-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-morfolin-4-yl-pyrimidin-4-yl)-
piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6R-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-morfolin-4-yl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(2-hydroxymethylpyrimidin-4-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

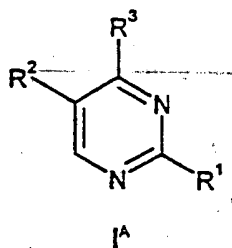
1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol;

1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol;

1R-[4-(3S-methyl-4-chinoxalin-2-yl)piperazin-
 -1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
 (4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-
 -2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;
 1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-
 -dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
 1R-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-methyl-6-fenyl-[1,3,5]triazin-
 -2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
 1R-{4-[4-(4-cyklopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-
 -dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
 1R-{4-[4-(cyklopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-
 -dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
 1R-{4-[4-(4,5-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-
 -dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
 1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-
 -2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
 1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methoxymethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-
 -2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-
 -piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
 1R-{4-[4-(2-acetylpyrimidin-4-yl)-2R*,6S*-
 -dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanon;
 1-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-
 -dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanon;
 1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-
 -2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol; a
 1S-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-
 -dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol.

Sloučenina obecného vzorce (I^A)



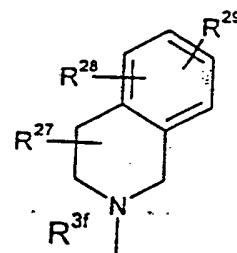
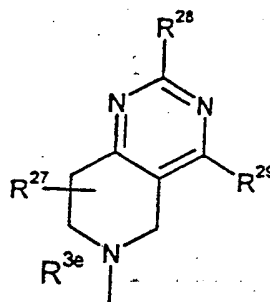
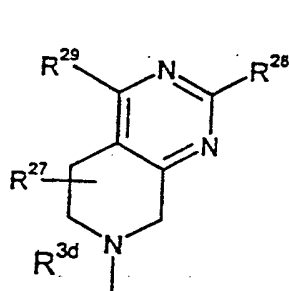
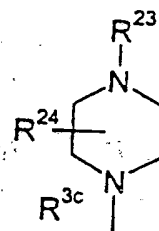
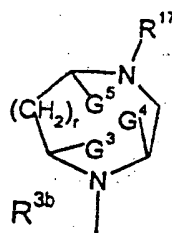
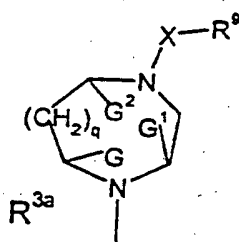
kde:

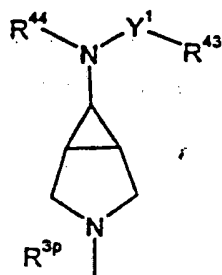
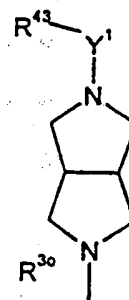
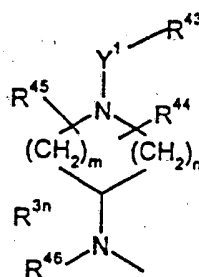
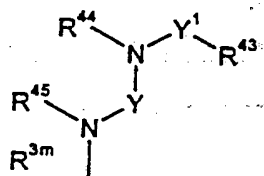
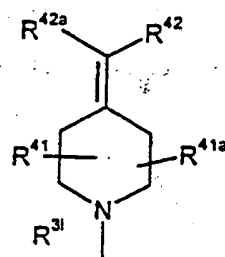
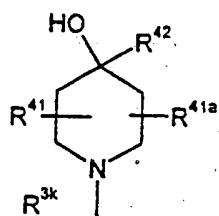
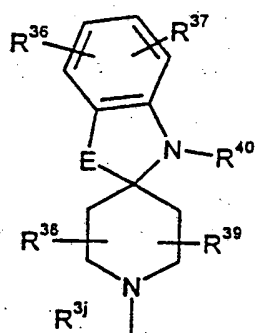
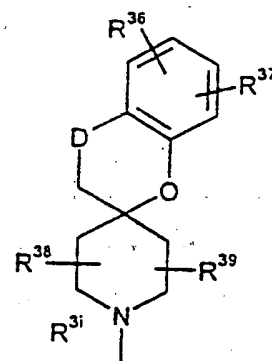
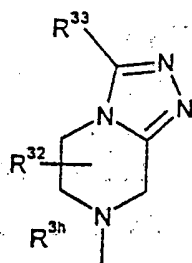
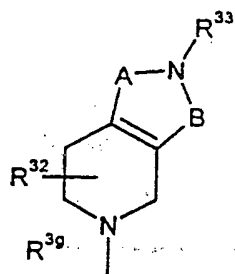
R^1 znamená $C-(OR^{80})R^4R^5$, kde R^{80} znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, benzyl, (C_1-C_6) alkylkarbonyl a fenyلكarbonyl, kde uvedená benzylová skupina a uvedená fenylová skupina jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, halogen, a nitro;

R^4 a R^5 každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, methyl, ethyl a hydroxy- (C_1-C_3) alkyl;

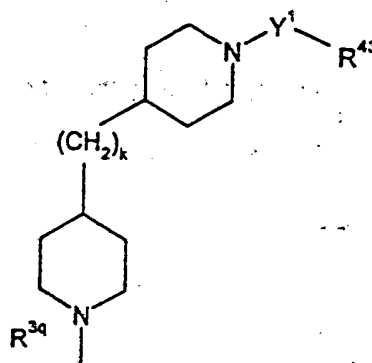
R^2 znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl a (C_1-C_4) alkoxy;

R^3 znamená radikál obecného vzorce





nebo



kde uvedený radikál obecného vzorce R^{3a} je substituovaný substituenty R^6 , R^7 a R^8 ;

a kde uvedený radikál obecného vzorce R^{3b} je substituovaný substituenty R^{18} , R^{19} a R^{20} ;

G , G^1 a G^2 mohou být samostatné skupiny a každá z nich znamená vodík a R^6 znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl s případnou nezávislou substitucí až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; R^7 a R^8 každý nezávisle znamenají vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G a G^1 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu a R^6 , R^7 , R^8 a G^2 znamenají vodík; nebo

G^1 a G^2 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu a R^6 , R^7 , R^8 a G znamenají vodík;

q znamená 0 nebo 1;

X znamená kovalentní vazbu, skupinu ze skupiny zahrnující $-(C=NR^{10})-$, oxykarbonyl, vinylenylkarbonyl, oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, (C_3-C_4) alkenylkarbonyl, thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, vinylenylsulfonyl, sulfinyl- (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, sulfonyl- (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl nebo karbonyl (C_0-C_4) alkylenylkarbonyl;

kde skupiny zahrnující oxy(C_1-C_4)alkylenylkarbonyl, (C_1-C_4)alkylenylkarbonyl, (C_3-C_4)alkenylkarbonyl, thio(C_1-C_4)alkylenylkarbonyl ve významu X jsou každá případně a nezávisle substituované až dvěma (C_1-C_4)alkylovými, benzylovými nebo Ar skupinami; uvedená vinylenylsulfonylová a uvedená vinylenylkarbonylová skupina ve významu X jsou případně a nezávisle substituované na jednom nebo dvou vinylenyllových atomech uhlíku skupinou ze skupiny zahrnující (C_1-C_4)alkyl, benzyl nebo Ar; a uvedená karbonyl(C_0-C_4)alkylenylkarbonylová skupina ve významu X je případně nezávisle substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4)alkyl, benzyl nebo Ar;

R^{10} znamená vodík nebo C_1-C_4)alkylovou skupinu;

R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7)cykloalkyl, $Ar^1-(C_0-C_3)$ alkylenyl nebo (C_1-C_6)alkyl s případnou substitucí až pěti atomy fluoru; s výhradou, že když $q=0$ a X znamená kovalentní vazbu, oxykarbonylovou nebo (C_1-C_4)alkylenylkarbonylovou skupinu, tak R^9 neznámá (C_1-C_6)alkylovou skupinu;

Ar a Ar^1 nezávisle znamenají plně nasycený, částečně nasycený nebo plně nenasycený pěti- až osmičlenný kruh případně obsahující až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruh obsahující dva kondenzované nezávisle zvolené částečně nasycené, plně nasycené nebo plně nenasycené pěti- až sedmičlenné kruhy, které, každý samostatně, mohou případně obsahovat až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, nebo tricyklický kruh obsahující tři kondenzované nezávislé zvolené částečně nasycené, plně nasycené nebo plně nenasycené pěti- až

sedmičlenné kruhy, které, každý samostatně, mohou případně obsahovat až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, kde uvedený částečně nasycený, plně nasycený nebo plně nenasyčený monocyklický kruh, bicyklický kruh nebo tricyklický případně obsahuje jednu nebo dvě oxoskupiny jako substituenty na atomu uhlíku nebo jednu nebo dvě oxoskupiny jako substituenty na atomu síry.

Ar a Ar¹ jsou případně nezávisle substituované na atomu uhlíku nebo dusíku, na jednom kruhu v případě monocyklické skupiny, nebo na jednom nebo na obou kruzích v případě bicyklické skupiny, nebo na jednom, dvou nebo třech kruzích v případě tricyklické skupiny, celkem až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴; kde R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴ znamenají samostatné skupiny a každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující halogen, formyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkylenyloxykarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, C(OH)R¹⁵R¹⁶, naftyl, fenyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, morfolinyl, (C₀-C₄)alkylsulfamoyl, N-(C₀-C₄)alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₄)alkylkarbamoyl, N-fenylkarbamoyl, N-(C₁-C₄)alkyl-N-fenylkarbamoyl, N,N-difenylkarbamoyl, (C₁-C₄)alkylkarbonylamido, (C₃-C₇)cykloalkylkarbonylamido, fenylkarbonylamido, piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, kyan, benzimidazolyl, amino, anilino, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfanyl, furyl, 8-(C₁-C₄)alkyl-3,8-diaza[3.2.1]-bicyklooktyl, 3,5-dioxo-1,2,4-triazinyl, fenoxo, thiofenoxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedené skupiny ze

skupiny zahrnující naftyl, fenyl, pyridyl, piperidyl, benzimidazolyl, pyrimidinyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfanyl, furyl, thiofenoxo, anilino a fenoxo ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až třemi substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl a pyrazolyl ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená morfolinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující (C_1 - C_4)alkyl; kde uvedená pyrrolidinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená piperazinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná až třemi substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, fenyl, pyridyl, (C_0 - C_4)alkylsulfamoyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená triazolylová skupina ve významu

R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená tetrazolylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₂-C₃)alkyl nebo (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená fenyllová a pyridylová skupina, které jsou případnými substituenty na piperazinové skupině ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R^{11} a R^{12} na sousedících atomech uhlíku jsou spojené a znamenají $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2-$ nebo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, a R^{13} a R^{14} jsou samostatné a každý nezávisle znamená vodík nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinu;

p znamená 1, 2 nebo 3;

R^{15} a R^{16} jako samostatné skupiny každá nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík a (C₁-C₄)alkylovou skupinu případně substituovanou až pěti atomy fluoru; nebo R^{15} a R^{16} jsou samostatné skupiny a R^{15} znamená vodík a R^{16} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C₃-C₆)cykloalkyl, hydroxy-(C₁-C₃)alkyl, fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, benzothiazolyl nebo benzoxazolyl; nebo R^{15} a R^{16} jsou spojené a znamenají (C₃-C₆)alkylenovou skupinu;

G^3 , G^4 a G^5 jsou samostatné skupiny a každá znamená vodík; r znamená 0; R^{18} skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl s případnou nezávislou substitucí až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; a R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G^3 , G^4 a G^5 jako samostatné skupiny každá znamená vodík; r znamená 1; R^{18} skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl s případnou nezávislou substitucí až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; a R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G^3 a G^4 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} a G^5 znamenají vodík; nebo

G^4 a G^5 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} a G^3 znamenají vodík;

R^{17} znamená skupinu ze skupiny zahrnující $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkylkarbonyl, Ar^2 -karbonyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, (C_1-C_6) alkylsulfinyl,

Ar²-sulfonyl, Ar²-sulfinyl a (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ a R²² jako samostatné skupiny každý nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl a Ar²-(C₀-C₄)alkylenyl; nebo

R²¹ a R²² jsou spojené a společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidy, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]hepty, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl nebo 5,6,7,8-tetrahydropyrido-[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedený azetidiny ve významu R²¹ a R²² je případně nezávisle substituovaný jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený pyrrolidiny, piperidy, azepiny ve významu R²¹ a R²² je případně nezávisle substituovaný až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený morfoliny ve významu R²¹ a R²² je případně substituovaný až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený piperaziny ve významu R²¹ a R²² je případně nezávisle substituovaný až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, pyrimidiny, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl a (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený 1,2,3,4-tetrahydroisochinoliny a

uvedený 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidinyl ve významu R^{21} a R^{22} jsou případně nezávisle substituované až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedený 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinyl ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný až čtyřmi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený pyrimidinyl, pyridyl a fenyl které jsou případnými substituenty na uvedeném piperazinu ve významu R^{21} a R^{22} jsou případně substituované až třemi skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1-C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar^2 nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny uvedené výše pro Ar a Ar^1 ;

Uvedený Ar^2 je případně nezávisle substituovaný způsobem uvedeným výše pro Ar a Ar^1 ;

R^{23} znamená $CONR^{25}R^{26}$ nebo $SO_2R^{25}R^{26}$, kde R^{25} znamená vodík, (C_1-C_4)alkylovou skupinu nebo Ar^3 -(C_0-C_4)alkylenylovou skupinu a R^{26} znamená Ar^3 -(C_0-C_4)alkylenylovou skupinu; s výhradou, že když Ar^3 znamená fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou skupinu, tak R^{23} nemůže znamenat $CONR^{25}R^{26}$ kde R^{25} znamená vodík nebo Ar^3 a R^{26} znamená Ar^3 ;

R^{24} znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl s případnou substitucí až třemi skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 nebo (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 je případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar^3 nezávisle znamená skupinu uvedenou výše pro Ar a Ar^1 ;

a uvedený Ar^3 je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar^1 ;

R^{27} znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu;

R^{28} a R^{29} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru, (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru, fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, fenoxý, thiofenoxý, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ nebo $NR^{30}R^{31}$; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující thienyl, pyrimidinyl, furyl, thiazolyl a oxazolyl ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde skupiny ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, fenoxý a thiofenoxý ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy

fluoru, (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁰ a R³¹ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl nebo fenyl, kde uvedená fenylová skupina je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R³⁰ a R³¹ společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující indoliny, pyrrolidiny, piperidy, piperaziny nebo morfoliny; kde uvedená pyrrolidinylová a piperidylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená indolinylová a piperazinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená morfolinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

A znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinou a B znamená karbonylovou skupinu; nebo A znamená karbonylovou skupinu a B znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinou;

R³² znamená vodík nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinu;

R³³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl nebo benzothienyl; kde uvedený fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl a benzothienyl ve významu R³³ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující fenyl, fenoxi, NR³⁴R³⁵, halogen, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁴ a R³⁵ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, fenyl nebo fenylsulfonyl; kde uvedená fenylová skupina a fenylsulfonylová skupina ve významu R³⁴ a R³⁵ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

D znamená CO, CHOH nebo CH₂;

E znamená O, NH nebo S;

R^{36} a R^{37} znamenají samostatné skupiny kde každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, halogen, kyan, hydroxy, amino, (C_1-C_6) alkylamino, di (C_1-C_6) alkylamino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, Ar^4 , (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R^{38} , R^{39} a R^{40} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) -alkylovou skupinu;

Ar^4 znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl nebo pyridazinyl; kde uvedený Ar^4 je případně substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R^{36} a R^{37} společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené znamenají $-O-(CH_2)_t-O-$;

t znamená 1, 2 nebo 3;

Y znamená (C_2-C_6) alkylenovou skupinu;

R^{44} , R^{45} a R^{46} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_6) alkylovou skupinu;

m a n každý nezávisle znamená 1, 2 nebo 3 s výhradou, že součet m a n je 2, 3 nebo 4;

k znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4;

Y znamená kovalentní vazbu, karbonylovou, sulfonylovou nebo oxykarbonylovou skupinu;

R^{43} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl, $NR^{47}R^{48}$ nebo (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný jedním až pěti atomy fluoru; s výhradou, že když Y^1 znamená kovalentní vazbu nebo oxykarbonylovou skupinu, tak R^{43} neznámá $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} a R^{48} v případě že znamenají samostatné skupiny, každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, Ar^5 , (C_1-C_6) alkyl a $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl; nebo

R^{47} a R^{48} společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidy, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]hepty, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny nebo 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedená azetidinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituovaná jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená pyrrolidinylová, piperidylová a azepinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená morfolinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituované až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, $(C_1-$

C_4)alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená piperazinylová, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylová a 5,6,7,8-tetrahydro[4,3-d]pyrimidinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedená 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituovaná až čtyřmi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar^5 znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupin výše uvedených pro Ar a Ar^1 ;

Ar^5 je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar^1 ;

R^{42} a R^{42a} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_3-C_6) cykloalkyl, $Ar^6-(C_0-C_3)$ alkylenyl, $Ar^6-(C_2-C_4)$ alkenyl, Ar^6 -karbonyl nebo (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar^6 znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupin výše uvedených pro Ar a Ar^1 ;

Ar^6 je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar^1 ; a

R^{41} a R^{41a} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1 - C_4)alkylovou skupinu.

Sloučenina obecného vzorce (I^A) zvolená ze skupiny zahrnující:

1(R)-(4-{4-[2-(1R-butyryloxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate;

1(R)-(4-{4-[2-(1S-butyryloxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate;

1(S)-(4-{4-[2-(1R-butyryloxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate;

(E)-1R-{4-[4-(2-methyl-3-phenylacryloyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-acetate;

(R)-1-[4-(4-chinoxalin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-acetate;

1(R)-(4-{4-[2-(1-(RS)-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate;

1-(RS)-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)-ethyl-butyrate;

1(R)-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate;

1(R)-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-methyl-6-phenyl-[1,3,5]-triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate;

1(R)-{4-[4-(4-cyclopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate;

1(R)-{4-[4-(4-cyclopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate;

1(R)-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate;

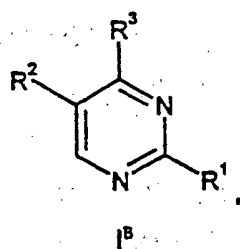
1(R)-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-

-yl)-2R, 6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát;

1(R)-{4-[4-(4-methoxy-6-methoxymethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-R, 6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát; a

1(R)-{4-[2R, 6S-dimethyl-4-(4-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát.

Vynález se rovněž vztahuje na společné proléčivo obecného vzorce (I^B)



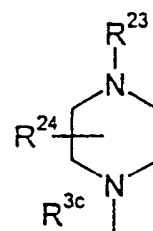
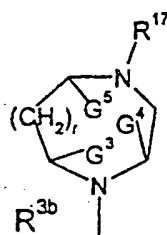
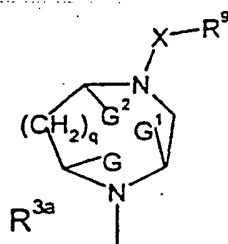
kde:

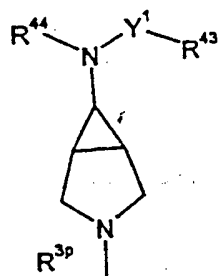
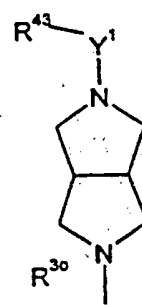
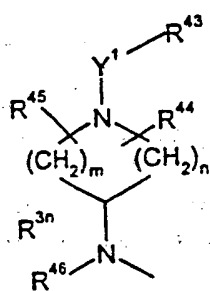
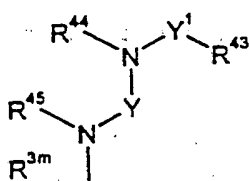
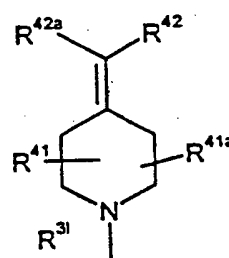
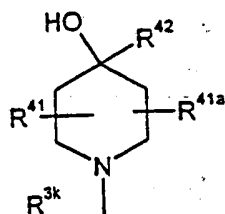
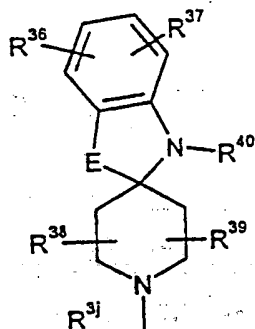
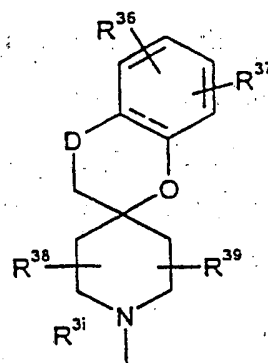
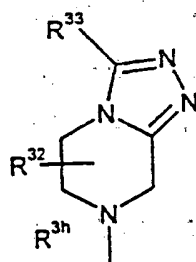
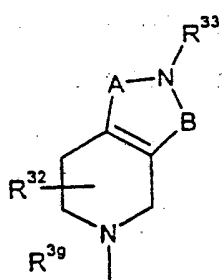
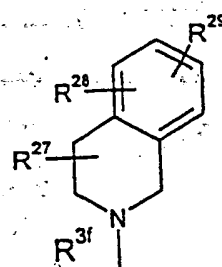
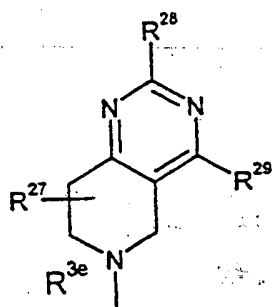
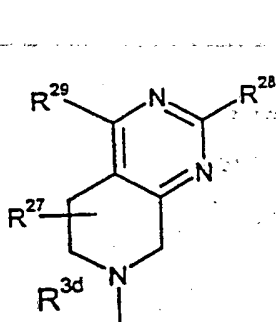
R¹ znamená C-(OR⁸¹)R⁴R⁵, kde R⁸¹ znamená nezávisle zvolený acylový radikál karboxylové kyseliny inhibitoru aldosareduktasy;

R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, methyl, ethyl nebo hydroxy-(C₁-C₃)alkyl;

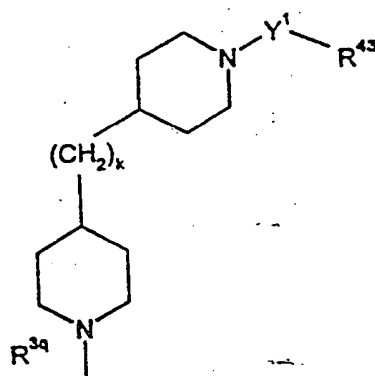
R² znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl a (C₁-C₄)alkoxy;

R³ znamená radikál obecného vzorce:





or



kde uvedený radikál obecného vzorce R^{3a} je substituovaný substituenty R^6 , R^7 a R^8 ;

a kde uvedený radikál obecného vzorce R^{3b} je substituovaný substituenty R^{18} , R^{19} a R^{20} ;

G , G^1 a G^2 znamenají samostatné skupiny a každá z nich znamená vodík a R^6 znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl s případnou nezávislou substitucí až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; R^7 a R^8 každý nezávisle znamenají vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G a G^1 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu a R^6 , R^7 , R^8 a G^2 znamenají vodík; nebo

G^1 a G^2 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu a R^6 , R^7 , R^8 a G znamenají vodík;

q znamená 0 nebo 1;

X znamená kovalentní vazbu, skupinu ze skupiny zahrnující $-(C=NR^{10})-$, oxykarbonyl, vinylenylkarbonyl, oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, (C_3-C_4) alkenylkarbonyl, thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, vinylenylsulfonyl, sulfinyl- (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, sulfonyl- (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl nebo karbonyl (C_0-C_4) alkylenylkarbonyl; kde skupiny zahrnující oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, $(C_1-$

C_4)alkylenylkarbonyl, (C_3-C_4) alkenylkarbonyl, thio(C_1-C_4)alkylenylkarbonyl ve významu X jsou každá případně a nezávisle substituované až dvěma (C_1-C_4) alkylovými, benzylovými nebo Ar skupinami; uvedená vinylenylsulfonylová a uvedená vinylenylkarbonylová skupina ve významu X jsou případně a nezávisle substituované na jednom nebo dvou vinylenylových atomech uhlíku skupinou ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, benzyl nebo Ar; a uvedená karbonyl(C_0-C_4)alkylenylkarbonylová skupina ve významu X je případně nezávisle substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, benzyl nebo Ar;

R^{10} znamená vodík nebo C_1-C_4 alkylovou skupinu;

R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^1-(C_0-C_3)$ alkylenyl nebo (C_1-C_6) alkyl s případnou substitucí až pěti atomy fluoru; s výhradou, že když $q=0$ a X znamená kovalentní vazbu, oxykarbonylovou nebo (C_1-C_4) alkylenylkarbonylovou skupinu, tak R^9 neznámá (C_1-C_6) alkylovou skupinu;

Ar a Ar^1 nezávisle znamenají plně nasycený, částečně nasycený nebo plně nenasycený pěti- až osmičlenný kruh případně obsahující až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruh obsahující dva kondenzované nezávisle zvolené částečně nasycené, plně nasycené nebo plně nenasycené pěti- až sedmičlenné kruhy, které, každý samostatně, mohou případně obsahovat až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, nebo tricyklický kruh obsahující tři kondenzované nezávisle zvolené částečně nasycené, plně nasycené nebo plně nenasycené pěti- až sedmičlenné kruhy, které, každý samostatně, mohou případně

obsahovat až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, kde uvedený částečně nasycený, plně nasycený nebo plně nenasycený monocyklický kruh, bicyklický kruh nebo tricyklický kruh případně obsahuje jednu nebo dvě oxoskupiny jako substituenty na atomu uhlíku nebo jednu nebo dvě oxoskupiny jako substituenty na atomu síry.

Ar a Ar¹ jsou případně nezávisle substituované na atomu uhlíku nebo dusíku, na jednom kruhu v případě monocyklické skupiny, nebo na jednom nebo na obou kruzích v případě bicyklické skupiny, nebo na jednom, dvou nebo třech kruzích v případě tricyklické skupiny, celkem až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴; kde R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴ znamenají samostatné skupiny a každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující halogen, formyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkylenyloxykarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, C(OH)R¹⁵R¹⁶, naftyl, fenyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, morfolinyl, (C₀-C₄)alkylsulfamoyl, N-(C₀-C₄)alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₄)alkylkarbamoyl, N-fenylkarbamoyl, N-(C₁-C₄)alkyl-N-fenylkarbamoyl, N,N-difenylkarbamoyl, (C₁-C₄)alkylkarbonylamido, (C₃-C₇)cykloalkylkarbonylamido, fenylkarbonylamido, piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, kyan, benzimidazolyl, amino, anilino, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfanyl, furyl, 8-(C₁-C₄)alkyl-3,8-diaza[3.2.1]-bicyklooktyl, 3,5-dioxo-1,2,4-triazinyl, fenoxo, thiofenoxo; (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedené skupiny ze

skupiny zahrnující naftyl, fenyl, pyridyl, piperidyl, benzimidazolyl, pyrimidinyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfanyl, furyl, thiofenoxy, anilino a fenoxi ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až třemi substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl a pyrazolyl ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená morfolinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující (C_1 - C_4)alkyl; kde uvedená pyrrolidinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená piperazinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná až třemi substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, fenyl, pyridyl, (C_0 - C_4)alkylsulfamoyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená triazolylová skupina ve významu

R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená tetrazolylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy-(C_2 - C_3)alkyl nebo (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená fenylová a pyridylová skupina, které jsou případnými substituenty na piperazinové skupině ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R^{11} a R^{12} na sousedících atomech uhlíku jsou spojené a znamenají $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2-$ nebo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, a R^{13} a R^{14} jsou samostatné a každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1 - C_4)alkylovou skupinu;

p znamená 1, 2 nebo 3;

R^{15} a R^{16} jsou samostatné skupiny a každá nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík a (C_1 - C_4)alkylovou skupinu případně substituovanou až pěti atomy fluoru; nebo R^{15} a R^{16} jsou samostatné skupiny; a R^{15} znamená vodík a R^{16} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3 - C_6)cykloalkyl, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, benzothiazolyl nebo benzoxazolyl; nebo R^{15} a R^{16} jsou spojené a znamenají (C_3 - C_6)alkylenovou skupinu;

G^3 , G^4 a G^5 jsou samostatné skupiny a každá znamená vodík; r znamená 0; R^{18} skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl nebo fenyl s případnou nezávislou substitucí až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl nebo (C₁-C₄)alkoxy, kde uvedený (C₁-C₄)alkyl ve významu R^6 a uvedený (C₁-C₄)alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; a R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená (C₁-C₄)alkylovou skupinu; nebo

G^3 , G^4 a G^5 jako samostatné skupiny každá znamená vodík; r znamená 1; R^{18} skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl nebo fenyl s případnou nezávislou substitucí až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl nebo (C₁-C₄)alkoxy, kde uvedený (C₁-C₄)alkyl ve významu R^6 a uvedený (C₁-C₄)alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; a R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená vodík nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinu; nebo

G^3 a G^4 jsou spojené a znamenají (C₁-C₃)alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} a G^5 znamenají vodík; nebo

G^4 a G^5 jsou spojené a znamenají (C₁-C₃)alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} a G^3 znamenají vodík;

R^{17} znamená skupinu ze skupiny zahrnující $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkylkarbonyl, Ar^2 -karbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfinyl,

Ar²-sulfonyl, Ar²-sulfinyl a (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ a R²² jako samostatné skupiny každý nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl a Ar²-(C₀-C₄)alkylenyl; nebo

R²¹ a R²² jsou spojené a společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidy, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]hepty, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny, 1,2,3,4-tetrahydroisochinoliny nebo 5,6,7,8-tetrahydropyrido-[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedený azetidiny ve významu R²¹ a R²² je případně nezávisle substituovaný jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený pyrrolidiny, piperidy, azepiny ve významu R²¹ a R²² je případně nezávisle substituovaný až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený morfoliny ve významu R²¹ a R²² je případně substituovaný až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený piperaziny ve významu R²¹ a R²² je případně nezávisle substituovaný až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující fenyl, pyridy, pyrimidiny, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl a (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený 1,2,3,4-tetrahydroisochinoliny a

uvedený 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidinyl ve významu R^{21} a R^{22} jsou případně nezávisle substituované až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedený 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinyl ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný až čtyřmi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený pyrimidinyl, pyridyl a fenyl které jsou případnými substituenty na uvedeném piperazinu ve významu R^{21} a R^{22} jsou případně substituované až třemi skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar^2 nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny uvedené výše pro Ar a Ar^1 ;

Uvedený Ar^2 je případně nezávisle substituovaný způsobem uvedeným výše pro Ar a Ar^1 ;

R^{23} znamená $CONR^{25}R^{26}$ nebo $SO_2R^{25}R^{26}$, kde R^{25} znamená vodík, (C₁-C₄)alkylovou skupinu nebo Ar^3 -(C₀-C₄)alkylenylovou skupinu a R^{26} znamená Ar^3 -(C₀-C₄)alkylenylovou skupinu; s výhradou, že když Ar^3 znamená fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou skupinu, tak R^{23} nemůže znamenat $CONR^{25}R^{26}$ kde R^{25} znamená vodík nebo Ar^3 a R^{26} znamená Ar^3 ;

R^{24} znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl s případnou substitucí až třemi skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 nebo (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 je případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar^3 nezávisle znamená skupinu uvedenou výše pro Ar a Ar^1 ;

a uvedený Ar^3 je případně nezávisle substituovaný způsobem popsáným výše pro Ar a Ar^1 ;

R^{27} znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu;

R^{28} a R^{29} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru, (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru, fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, fenoxý, thiofenoxý, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ nebo $NR^{30}R^{31}$; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující thienyl, pyrimidinyl, furyl, thiazolyl a oxazolyl ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde skupiny ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, fenoxý a thiofenoxý ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy

fluoru, (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁰ a R³¹ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl nebo fenyl, kde uvedená fenylová skupina je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R³⁰ a R³¹ společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené společně tvoří skupinu ze skupiny zahrnující indolinylyl, pyrrolidinylyl, piperidyl, piperazinylyl nebo morfolinylyl; kde uvedená pyrrolidinylová a piperidylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená indolinylová a piperazinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená morfolinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

A znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinou a B znamená karbonylovou skupinu; nebo A znamená karbonylovou skupinu a B znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinou;

R³² znamená vodík nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinu;

R³³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl nebo benzothienyl; kde uvedený fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl a benzothienyl ve významu R³³ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující fenyl, fenoxi, NR³⁴R³⁵, halogen, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁴ a R³⁵ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, fenyl nebo fenylsulfonyl; kde uvedená fenylová skupina a fenylsulfonylová skupina ve významu R³⁴ a R³⁵ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

D znamená CO, CHOH nebo CH₂;

E znamená O, NH nebo S;

R^{36} a R^{37} znamenají samostatné skupiny kde každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, halogen, kyan, hydroxy, amino, (C_1-C_6) alkylamino, di (C_1-C_6) alkylamino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, Ar^4 , (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R^{38} , R^{39} a R^{40} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) -alkylovou skupinu;

Ar^4 znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl nebo pyridazinyl; kde uvedený Ar^4 je případně substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R^{36} a R^{37} společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené znamenají $-O-(CH_2)_t-O-$;

t znamená 1, 2 nebo 3;

Y znamená (C_2-C_6) alkylenovou skupinu;

R^{44} , R^{45} a R^{46} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_6) alkylovou skupinu;

m a n každý nezávisle znamená 1, 2 nebo 3 s výhradou, že součet m a n je 2, 3 nebo 4;

k znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4;

Y znamená kovalentní vazbu, karbonylovou, sulfonylovou nebo oxykarbonylovou skupinu;

R^{43} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl, $NR^{47}R^{48}$ nebo (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný jedním až pěti atomy fluoru; s výhradou, že když Y¹ znamená kovalentní vazbu nebo oxykarbonylovou skupinu, tak R^{43} neznámá $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} a R^{48} znamenají samostatné skupiny, a každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, Ar^5 , (C_1-C_6) alkyl a $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl; nebo

R^{47} a R^{48} jsou spojené a společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidy, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]hepty, 1,2,3,4-tetrahydroisochinoly, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny nebo 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedená azetidinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituovaná jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená pyrrolidinylová, piperidylová a azepinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená morfolinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituované až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-

(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená piperazinylová, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylová a 5,6,7,8-tetrahydro[4,3-d]pyrimidinylová skupina ve významu R⁴⁷ a R⁴⁸ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedená 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinylová skupina ve významu R⁴⁷ a R⁴⁸ je případně substituovaná až čtyřmi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar⁵ znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupin výše uvedených pro Ar a Ar¹;

Ar⁵ je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar¹;

R⁴² a R^{42a} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₃-C₆)cykloalkyl, Ar⁶-(C₀-C₃)alkylenyl, Ar⁶-(C₂-C₄)alkenyl, Ar⁶-karbonyl nebo (C₁-C₆)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar⁶ znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupin výše uvedených pro Ar a Ar¹;

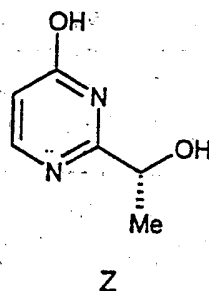
Ar⁶ je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar¹; a

R^{41} a R^{41a} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1 - C_4)alkylovou skupinu.

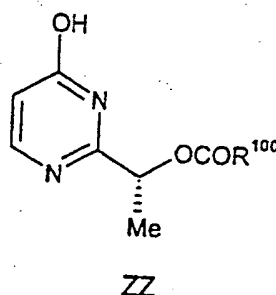
Výhodná skupina sloučenin v rámci sloučenin obecného vzorce (I^B) zahrnuje sloučeniny, ve kterých R^{81} znamená acylový radikál ponalrestatu, tolrestatu, zenarastatu, zopolrestatu, epalrestatu, ZD5522 nebo sorbinilu.

Zvláště výhodná společná proléčiva podle vynálezu zahrnují sloučeniny zvolené ze skupiny zahrnující 1R-[4-(4-chinoxalin-2-ylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]-ethylester kyseliny (E)-[4-oxo-3-(5-trifluormethylbenzo-thiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydroftalazin-1-yl]octové kyseliny a 1R-{4-[4-(3-thiofen-2-ylakryloyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethylester kyseliny (E)-[4-oxo-3-(5-trifluormethylbenzo-thiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydroftalazin-1-yl]octové kyseliny.

Vynález se rovněž vztahuje na meziproduktové sloučeniny mající obecný vzorec (Z):



Ještě dále je vynález zaměřen na meziproduktové sloučeniny zahrnuté ve skupině označené AA, které mají obecný vzorec (ZZ):

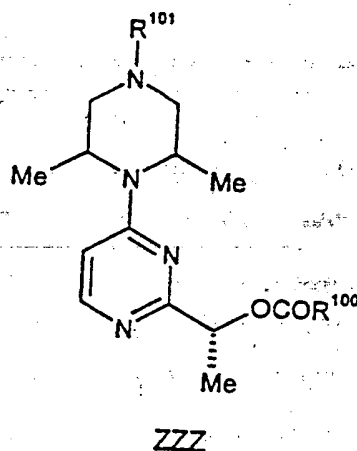


kde R^{100} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_1-C_8) alkyl, benzyl a fenyl, kde uvedený benzyl a fenyl jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující halogen a (C_1-C_4) alkyl.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny AA označená jako skupina AB zahrnuje sloučeniny, ve kterých R^{100} znamená (C_1-C_4) alkylovou skupinu.

Ještě výhodnější sloučeniny v rámci skupiny AB jsou sloučeniny, ve kterých R^{100} znamená butylovou nebo ethylovou skupinu.

Vynález se dále vztahuje na sloučeninu obecného vzorce (ZZZ)



kde:

kde R^{100} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_1-C_8) alkyl, benzyl a fenyl, kde uvedený benzyl a fenyl jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující halogen a (C_1-C_4) alkyl; a

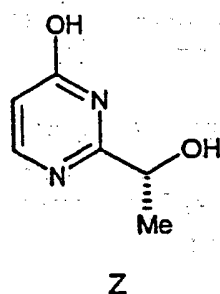
R^{101} znamená vodík nebo chránící skupinu aminoskupiny.

Výhodná skupina sloučenin vzorce (ZZZ) označená jako skupina AC zahrnuje sloučeniny, ve kterých R^{100} znamená (C_1-C_4) alkylovou skupinu a R^{101} znamená benzylovou nebo terc-butyloxykarbonylovou skupinu.

Výhodná skupina sloučenin v rámci skupiny sloučenin AC zahrnuje sloučeniny ve kterých R^{100} znamená butylovou nebo ethylovou skupinu a R^{101} znamená benzylovou skupinu.

Další výhodná skupina sloučenin v rámci skupiny sloučenin AC zahrnuje sloučeniny ve kterých R^{100} znamená butylovou nebo ethylovou skupinu a R^{101} znamená terc-butoxyoxykarbonylovou skupinu.

Vynález je rovněž zaměřen na způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (Z):



zahrnující:

a) reakci (R)-(+)-2-hydroxypropionamidu s triethyloxonium-tetrafluorborátem v rozpouštědle pro reakci inertním při době reakce 10 minut až 24 hodin při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplotě místnosti za tvorby příslušného imidátu;

b) reakci uvedeného imidátu s bezvodým amoniakem v rozpouštědle pro reakci inertním při době reakce 2 hodiny až 24 hodin při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplotě místnosti za tvorby (R)-(+)-2-hydroxypropionamidin-hydrochloridu; a

c) reakci uvedeného (R)-(+)-2-hydroxypropionamidin-hydrochloridu se sodnou solí ethyl-3-hydroxyakrylátu a vhodnou bází v rozpouštědle pro reakci inertním za tvorby uvedené sloučeniny obecného vzorce (Z).

Vynález se rovněž vztahuje na farmaceutickou kompozici, označenou jako kompozici AA, obsahující sloučeninu podle nároku 1, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedeného proléčiva nebo uvedené sloučeniny, a inhibitor glykogenfosforylasy (GPI), proléčivo uvedeného GPI nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedeného GPI nebo jeho proléčiva.

Vynález je rovněž zaměřen na kit obsahující:

a) sloučeninu podle nároku 1, její proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedeného proléčiva nebo uvedené sloučeniny v první jednodávkové lékové formě;

b) inhibitor glykogenfosforylasy (GPI), jeho proléčivo, nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedeného proléčiva nebo uvedeného GPI ve druhé jednodávkové lékové formě; a

c) obal.

Vynález je rovněž zaměřen na způsob léčení nebo prevence komplikací diabetu u savců, který zahrnuje podávání farmaceutické kompozice AA danému savci.

Vynález je rovněž zaměřen na způsob léčení hyperglykémie u savců, který zahrnuje podávání farmaceutické kompozice AA danému savci.

Vynález je rovněž zaměřen na způsob léčení ischemie savců trpících ischemií, který zahrnuje podávání farmaceutické kompozice AA danému savci.

Vynález je rovněž zaměřen na způsob léčení diabetu u savců, který zahrnuje podávání farmaceutické kompozice AA danému savci.

Vynález je rovněž zaměřen na způsob léčení diabetických komplikací u savců, který zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce (I), jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva a inhibitoru glykogenfosforylasy (GPI), proléčiva uvedeného GPI nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného GPI nebo jeho proléčiva danému savci.

Vynález je rovněž zaměřen na způsob léčení hyperglykémie savců, který zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce (I), jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva a inhibitoru glykogenfosforylasy (GPI), proléčiva uvedeného GPI nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného GPI nebo jeho proléčiva danému savci.

Vynález je rovněž zaměřen na způsob léčení ischemie savců, který zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce (I), jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva a inhibitoru glykogenfosforylasy (GPI), proléčiva uvedeného GPI nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného GPI nebo jeho proléčiva danému savci.

Vynález je rovněž zaměřen na způsob léčení diabetu savců, který zahrnuje podávání sloučeniny obecného vzorce (I), jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného sloučeniny nebo jejího proléčiva a inhibitoru glykogenfosforylasy (GPI), proléčiva uvedeného GPI nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného GPI nebo jeho proléčiva danému savci.

Vynález rovněž zahrnuje sloučeniny značené isotopem, které jsou totožné se sloučeninami podle obecného vzorce (I) až na skutečnost, že jeden nebo více atomů je nahrazeno atomem o atomové hmotnosti nebo o hmotnostním čísle jiným než jsou obvyklé při přirozeném výskytu. Příklady isotopů které je možné včlenit do sloučenin podle vynálezu zahrnují isotopy vodíku, uhlíku, dusíku, kyslíku, fosforu, síry, fluoru a chloru jako je v příslušném pořadí ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}P , ^{18}F , a ^{35}Cl . Vynález zahrnuje tyto sloučeniny podle vynálezu, jejich proléčiva, a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených farmaceuticky přijatelných solí, které obsahují výše uvedené isotopy a/nebo další isotopy dalších atomů. Určité isotopy značené sloučeniny podle vynálezu, například sloučeniny obsahující radioaktivní isotopy jako je ^3H a ^{14}C , jsou vhodné ve stanoveních distribuce léčiva a/nebo stanovení distribuce do cílené substrátové tkáně. Tritiované tj. ^3H isotopy a isotopy uhlíku 14 tj. ^{14}C , jsou zvláště vhodné z hlediska jejich snadné přípravy a výhodné detegovatelnosti. Kromě toho, substituce těžšími isotopy, jako deuteriovanými, tj. pomocí ^2H , může poskytnout určité terapeutické výhody vyplývající z vyšší metabolické stability, například ze zvýšeného poločasu in vivo nebo ze sníženého požadavku na dávkování, což může být v určitých případech výhodné. Isotopicky značené sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu a jejich proléčiva je možné

připravit způsobem popsáným níže ve schématech přípravy a/nebo v příkladech a přípravách; nahrazením neisotopového reakčního prostředku snadno dostupným isotopově značeným prostředkem.

Výraz "snížení" znamená částečnou prevenci nebo takovou prevenci, která i když převyšuje stav bez podání sloučeniny nebo stav s podáním placeba, je menší než v podstatě celková 100% prevence.

Výraz "poškození následkem ischemie" použité v tomto textu se vztahuje na stav přímo související se sníženým průtokem krve ke tkáním způsobeným například sraženinou nebo obstrukcí krevních cév zásobujících krví danou tkáň což vede mezi jiným ke sníženému přívodu kyslíku k takové tkáni, zhoršené funkci tkáně dysfunkci tkáně a/nebo nekróze tkáně. Alternativně, při kvantitativně přiměřeném průtoku krve nebo přiměřené perfuzi orgánem může být schopnost krve nebo perfuzního média přenášet kyslík snižena, například v hypoxickém prostředí, takže dochází ke snížení přívodu kyslíku do tkáně, a následnému zhoršení funkce tkáně, dysfunkci tkáně a/nebo k nekróze tkáně.

Výraz "léčení", "léčit" nebo "léčba" použitý v tomto popisu zahrnuje preventivní (například profylatickou) a paliativní léčbu.

Výraz "farmaceuticky přijatelný" znamená, že nosič, ředidlo, přísady a/nebo sůl musí být kompatibilní s dalšími složkami přípravku a nesmí být pro příjemce škodlivé.

Výrazem "proléčivo" se označují sloučeniny které jsou prekurzory léčiva, a ze kterých se podání léčivo uvolňuje in vivo některými chemickými nebo fyzikálními procesy (konverze proléčiva na léčivo probíhá například uvedením proléčiva do

styku s prostředím o fyziologické hodnotě pH nebo účinkem enzymu).

Vynález je dále zaměřen na sloučeniny které jsou společným proléčivem inhibitorů aldosareduktasy a sorbitoldehydrogenasy. Výraz společné proléčivo znamená, že sloučenina obsahuje dvě aktivní složky, v tomto případě inhibitor aldosareduktasy a inhibitor sorbitoldehydrogenasy, kde uvedená sloučenina se po podání štěpí na dvě samostatné aktivní složky. Uvedená společná proléčiva inhibitoru aldosareduktasy a sorbitoldehydrogenasy je možné připravit standardními esterifikačními způsoby známými pracovníkům v oboru.

Výraz "alkylen" znamená nasycený uhlovodík (s přímým nebo s rozvětveným řetězcem) ve kterém na každém z terminálních atomů uhlíku je odstraněný atom vodíku. Příklady těchto skupin (se zahrnutím délky řetězce pro daný příklad) zahrnují methylen, ethylen, propylen, butylen, pentylen, hexylen, heptylen.

Příklady "halogenu" zahrnují chlor, brom, jod a fluor.

Výraz "alkyl" znamená nasycený uhlovodík s přímým nebo s rozvětveným řetězcem. Příklady alkylových skupin (se zahrnutím délky řetězce pro daný příklad) zahrnují methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, terc-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, terc-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, hexyl, isohexyl, heptyl a oktyl.

Výraz "alkoxy" znamená nasycenou alkylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem navázaný přes atom kyslíku. Příklady alkoxylových skupin (se zahrnutím délky

řetězce pro daný příklad) zahrnují methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, terc-butoxy, pentoxy, isopentoxy, neopentoxy, terc-pentoxy, hexoxy, isohexosy, heptoxy a oktoxy.

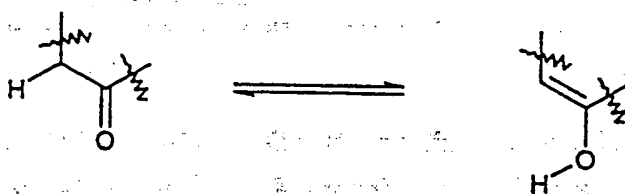
Je nutné si uvědomit, že jestliže karbocyklická nebo heterocyklická skupina může být navazaná nebo jinak připojená k danému substrátu přes různé kruhové atomy bez vyznačení specifického místa připojení, pak připadají v úvahu všechna možná místa připojení ať je to atom uhlíku nebo trojmocný atom dusíku. Například výraz "pyridyl" znamená 2-, 3- nebo 4-pyridyl, výraz "thienyl" znamená 2- nebo 3-thienylů a podobně.

Výraz "farmaceuticky přijatelná sůl" zahrnuje netoxické aniontové sole obsahující anionty jako jsou (ale bez omezení jen na ně) chlorid, bromid, jodid, sulfát, hydrogensulfát, fosfát, acetát, maleinát, fumarát, oxalát, laktát, tartrát, citrát, glukonát, methansulfonát a 4-tolouensulfonát. Jestliže sloučenina obsahuje více než jednu bazickou skupinu, tak mohou existovat vícesytné sole (například di-sóle). Uvedený výraz rovněž zahrnuje netoxické kationtové sole zahrnující (ale bez omezení jen na ně) sole sodné, hořečnaté a amonné nebo sole obsahující protonizovaný bezathin (N,N'-dibenzylethylendiamin), cholin, ethanolamin, diethanolamin, ethylendiamin, meglamin (N-methylglutamin), benethamin (N-benzylfenethylamin), piperazin nebo tromethamin (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol).

Výrazy "rozpouštědlo pro reakci inertní" a "inertní rozpouštědlo" znamenají rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel které neinteragují s výchozími složkami, reagenčními prostředky, meziprodukty nebo produkty způsobem které by měly nežádoucí účinky na výtěžek požadovaného produktu.

Chemikovi zkušenému v oboru bude zřejmé, že některé sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu obsahují jeden nebo více atomů které mohou mít zvláštní stereochemickou nebo geometrickou konfiguraci umožňující vznik stereoisomeru a konfiguračních isomerů. Všechny tyto isomery a směsi vynález zahrnuje. Sloučeniny obecného vzorce (I) mohou být chirální. V těchto případech je výhodné, když R^1 má konfiguraci R. Vynález rovněž zahrnuje hydráty sloučenin obecného vzorce (I).

Chemikovi zkušenému v oboru bude rovněž zřejmé, že některé sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu mohou existovat v tautomerní formě, tj. v rovnovážném stavu mezi dvěma isomery ve vzájemně se ustavujícím rychlém rovnovážném stavu. Obvyklým příkladem tautomerie je keto-enol tautomerie tj.

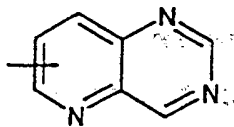


Příklady sloučenin, které mohou být ve formě tautomerů zahrnují hydroxypyridiny, hydroxypyrimidiny a hydroxychinoliny. Další příklady budou pracovníkům v oboru zřejmé. Vynález zahrnuje všechny takové tautomery a jejich směsi.

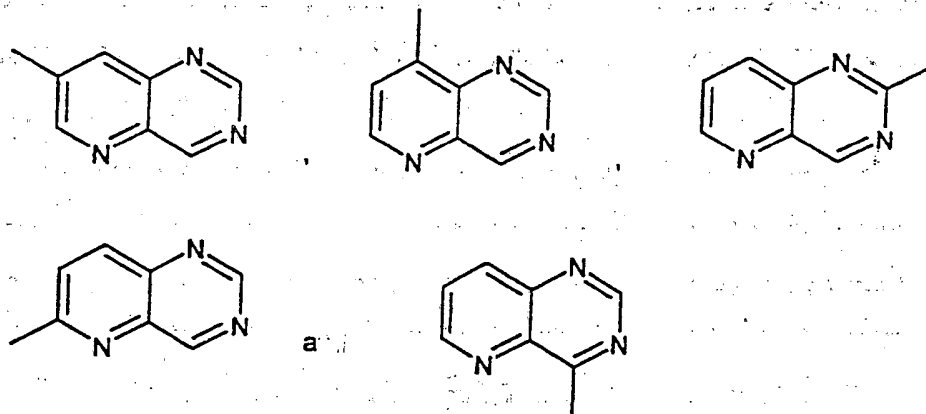
DMF znamená N,N-dimethylformamid. DMSO znamená dimethylsulfoxid. THF znamená tetrahydrofuran.

Jestliže ve struktuře cyklického radikálu je znázorněná vazba směřující z vnějšku kruhu směrem dovnitř, obvykle se tím v oboru rozumí, že tato vazba může být na každém atomu kruhu

který má dostupné vazebné místo. Například vzorec



znamená kterýkoliv nebo všechny následující radikály:

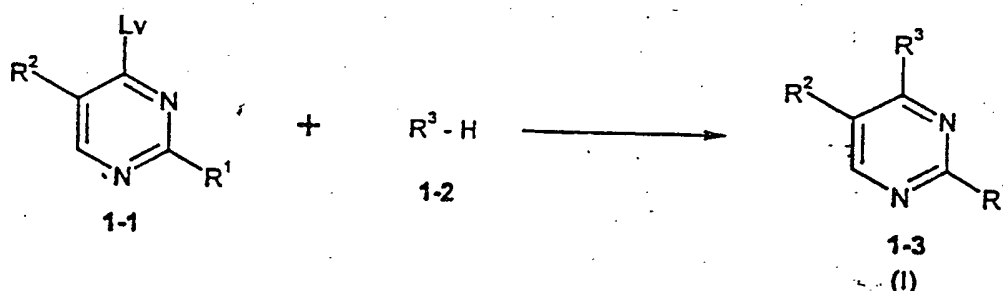


Další rysy a výhody vynálezu budou jasné z popisu a z připojených patentových nároků vynálezu.

Podrobný popis vynálezu

Obecně je možné sloučeniny obecného vzorce (I) připravit způsoby v oboru obecně známými, zřejmými zejména v souvislosti s připojeným popisem. Některé způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce (I) podle vynálezu jsou uvedené jako další rysy vynálezu a jsou znázorněny následujícími reakčními schémata. Další způsoby jsou popsány v pokusné části zahrnující příklady provedení.

Schéma 1



Sloučeniny obecného vzorce (1-3) (tj. vzorce I) se připraví způsobem podle schématu 1, zejména způsobem popsáným níže.

Sloučeniny obecného vzorce (1-3) se připraví výtěšňovací reakcí pyrimidinu obecného vzorce (1-1) kde R^1 a R^2 mají význam popsáný výše. Lv je odštěpitelná skupina zvolená ze skupiny zahrnující fluor, chlor, brom, jod, thiomethyl, methylsulfon, nebo OSO_2J kde J znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) -nižší alkyl, trifluormethyl, pentafluormethyl, fenyl případně substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, nitro, nebo halogen. Odštěpitelná skupina Lv se nahradí aminem obecného vzorce (1-2) kde R^3 má význam uvedený výše. Reakce se provede v přítomnosti nevodné baze, výhodně v přítomnosti organického aminu nebo anorganické baze. Výhodné organické baze zahrnují triethylamin, pyridin, dimethylaminopyridin a N,N'-diisopropylethylamin (Hunigova baze). Výhodné anorganické baze zahrnují uhličitany alkalických kovů jako je uhličitan sodný nebo draselný a hydrogenuhličitan sodný nebo draselný. Zvláště výhodná anorganická baze je uhličitan draselný. Zvláště výhodný organický amín je triethylamin. Alternativně je možné jako bazi použít přebytek reagujícího aminu vzorce (1-2). Reakce se provede v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v rozpouštědle pro reakci inertním. Výraz "rozpouštědlo pro reakci inertní" v tomto popisu znamená, že uvedené rozpouštědlo neinteraguje s výchozími složkami, reagenčními prostředky, meziprodukty nebo produkty způsobem který by nežádoucím směrem ovlivnil výtěžek požadovaného produktu. Výhodná rozpouštědla pro reakci inertní zahrnují vodná média, pyridin, (C_1-C_4) alkohol, (C_2-C_8) glykol, halogenuhlovodík, alifatický/aromatický uhlovodík, etherové rozpouštědlo, polární aprotické rozpouštědlo, ketonové rozpouštědlo nebo jejich kombinace. Doba reakce se pohybuje od

15 minut do 3 dnů a reakční teplota je v rozmezí od 0 °C do 180 °C. Vhodně se reakce provede při teplotě zpětného toku rozpouštědla použitého k reakci. Reakce se výhodně provede při tlaku místnosti. Výraz tlak místnosti použitý v tomto textu znamená tlak v laboratoři ve které se reakce provádí. Výraz Teplota místnosti použitý v tomto textu znamená teplotu v laboratoři ve které se reakce provádí.

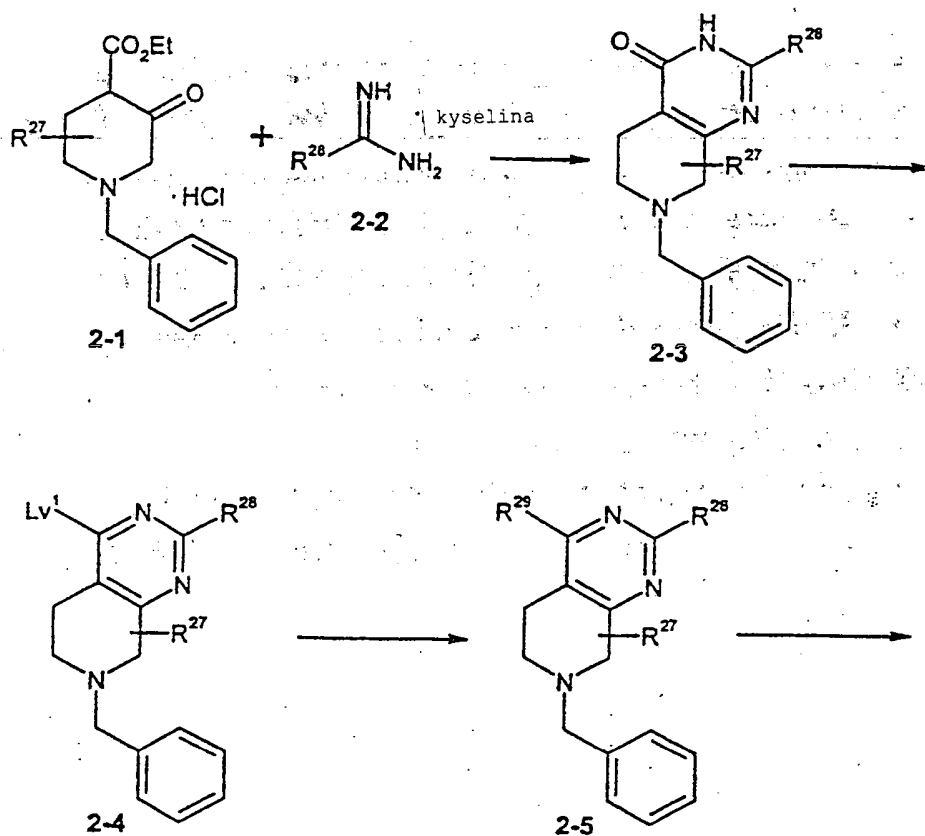
Pokud R^1 obsahuje hydroxylovou skupinu, uvedená hydroxylová skupina může nebo nemusí být chráněná. Pokud je hydroxylová skupina chráněná, chránicí skupina může být každá vhodná skupina pro chránění hydroxylové skupiny. Podmínky vhodné k sejmutí případných hydroxylové skupiny chránicí skupiny v R^1 sloučenin obecného vzorce (1-3) jsou následující. Pokud chránicí skupina tvoří ester, odstranění esterových chránicích skupin se provede za bazických podmínek s použitím anorganických hydroxidů nebo uhličitánů, výhodně s použitím hydroxidu lithného, hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo uhličitanu draselného. Reakce se výhodně provede v rozpouštědle pro reakci inertním, výhodně v alkoholovém rozpouštědle. Zvláště výhodné je použití methanolu nebo methanolu v kombinaci s korozpouštědly jako je voda, tetrahydrofuran nebo dioxan. Doba reakce je v rozmezí od 15 minut do 24 hodin a reakční teplota je v rozmezí od 0 °C do 100 °C nebo teploty zpětného toku použitého rozpouštědla (rozpouštědel). Alternativně je možné štěpení esteru provést za kyselých podmínek. Výhodné je použití vodné kyseliny chlorovodíkové, obecně o koncentraci od 2 mol/l až ke koncentrované kyselině, s korozpouštědlem nebo bez něj. Pokud se použije korozpouštědlo, výhodně je jím dioxan nebo methanol. Doba reakce je od 4 hodin do 3 dnů a reakční teplota je v rozmezí od 0 °C do 60 °C.

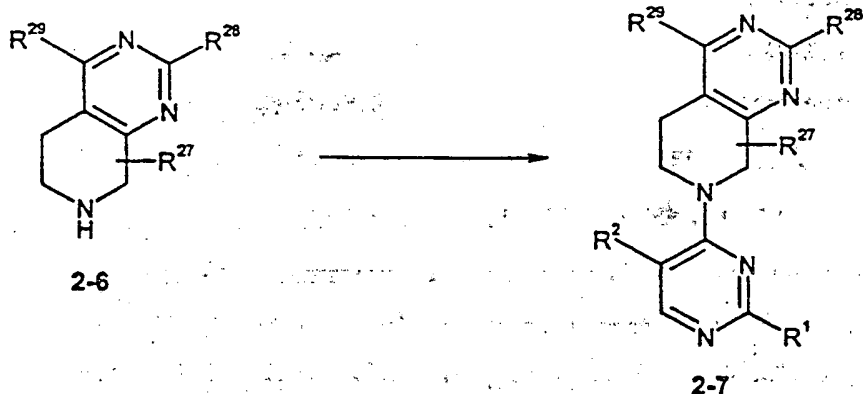
Pokud chránicí skupina tvoří alkylether, odstranění uvedené alkyletherové chránicí skupiny se provede v oboru dobře známými dealkylačními způsoby. Například je možné alkyletherovou skupinu štěpit reakcí bromidem boritým nebo s diethylbromidem boru v rozpouštědle pro reakci inertním, výhodně v halogenovaném rozpouštědle. Jak bude pracovníkům v oboru zřejmé, k usnadnění reakce je výhodné použít jako pufr triethylamin. Doba reakce se pohybuje v rozmezí od 15 minut do 24 hodin a reakční teplota v rozmezí od 0 °C do 60 °C. Kromě toho chránicí skupinu ve formě bezyletheru lze sejmut standardní nebo přenosovou hydrogenolýzou s použitím palladiového katalyzátoru jako je palladium na uhlíku. Hydrogenolyzační reakce se provede v atmosféře vodíku při tlaku do 50 psi (344,7 kPa), v rozpouštědle pro reakci inertním, výhodně v methanolu. Zdrojem vodíku může být plyný vodík, amonium-formiát, trialkylamonium-formiát nebo cyklohexen. Reakční teplota je v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Doba reakce je v rozmezí od 15 minut do 24 hodin.

Pokud chránicí skupina tvoří silyletherovou skupinu, odstranění silyletherové skupiny se provede za kyselých podmínek, výhodně s použitím kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 mol/l až 6 mol/l. Uvedenou deprotekci je možné provést v přítomnosti rozpouštědla jako je methanol nebo tetrahydrofuran. Reakční doba je v rozmezí od 2 hodin do 48 hodin a reakční teplota je v rozmezí od 0 °C do 100 °C. Alternativně je možné silyletherovou chránicí skupinu odstranit deprotekci pomocí fluoridu. V tomto případě se deprotekce provede s použitím tetrabutylamonium-fluoridu nebo jednoho nebo více zdrojů kyseliny fluorovodíkové v rozpouštědle pro reakci inertním. Výhodné je použití etherových rozpouštědel jako je diethylether, dioxan, nebo

tetrahydrofuran, kde zvláště výhodný je tetrahydrofuran. Doba reakce je v rozmezí od 0 °C do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Další způsoby odstranění výše uvedených chránících skupin jsou v oboru dobře známy a jsou popsány v práci autorů Greene T.W., Wuts P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydání; John Wiley and Sons Inc.; New York, 1991. V uvedené práci je možné nalézt i další vhodné skupiny pro chránění hydroxyskupiny a způsoby jejich sejmutí. Výhodné je, když ve schématu 1 R^3 znamená $R^{3k,l,m,n,o,p}$ a q . Sloučeniny obecného vzorce (1-2) podle uvedeného schématu reagují se sloučeninami obecného vzorce (1-1). Sloučeniny obecného vzorce (1-2) ve kterých R^3 znamená $R^{3k,l,m,n,o,p}$ nebo q jsou obchodně dostupné nebo je možné je připravit způsoby obecně známými v oboru.

Schéma 2





Podle schématu 2 je možné připravit sloučeniny obecného vzorce (2-7), zejména způsobem popsáným níže.

V případě kdy R^{27} znamená H, sloučenina obecného vzorce (2-1), ethyl-1-benzyl-3-oxo-4-piperidin-karboxylát-hydrochlorid, sloučenina která je obchodně dostupná u firmy Aldrich se kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce (2-2) za tvorby sloučeniny obecného vzorce (2-3). Sloučeniny obecného vzorce (2-1), ve kterých R^{23} neznámá H, je možné připravit způsoby v oboru obecně známými. Reakce se provede v přítomnosti přebytku base ze skupiny zahrnující nevodné base, organické aminy a anorganické base. Výhodné organické aminy jsou triethylamin a pyridin. Výhodné nevodné base zahrnují (C_1-C_4) alkoxydy alkalických kovů. Výhodné anorganické base zahrnují uhličitan draselný. Reakce se provede v rozpouštědle pro reakci inertním. Mezi výhodná rozpouštědla patří (C_1-C_4) alkoholy, aromatické nebo alifatické uhlovodíky, polární aprotická rozpouštědla, halogované uhlovodíky a etherová rozpouštědla. Zvláště výhodně se použijí (C_1-C_4) alkoholy. Doba reakce je v rozmezí od 2 hodin do 3 dnů. Reakční teplota je v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Reakce se výhodně provede při tlaku místnosti ale je možné ji provést při tlaku až do 250 psi (1723,7 kPa).

Sloučeniny obecného vzorce (2-4) se připraví ze sloučenin obecného vzorce (2-3) konverzí sloučeniny obecného vzorce (2-3) na aktivovanou sloučeninu obecného vzorce (2-4), kde skupina Lv^1 se zvolí ze skupiny zahrnující fluor, chlor, brom, jod, trifluormethansulfonát, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylsulfonát nebo fenylysulfonát, kde uvedená fenylová skupina je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, halogen a nitro. Provedení zahrnuje reakci sloučenin obecného vzorce (2-3) s chloračním prostředkem jako je oxychlorid fosforu a/nebo chlorid fosforečný a získají se tak sloučeniny obecného vzorce (2-4) kde Lv znamená chlor. Reakce se provede při tlaku místnosti bez rozpouštědla nebo v rozpouštědle pro reakci inertním, výhodně v halogenovaném uhlovodíkovém rozpouštědle při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do 180°C . Zpracováním takto vzniklé chlorované sloučeniny s vhodnou minerální kyselinou se získá sloučenina obecného vzorce (2-4), kde Lv znamená brom nebo jod. Sulfonát sloučeniny vzorce (2-4) se připraví reakcí sloučeniny vzorce (2-3) s chloridem sulfonové kyseliny nebo jejím anhydridem v přítomnosti organické aminové baze, výhodně triethylaminu nebo pyridinu. V určitých případech je nutné, jak bude pracovníkům v oboru zřejmé, přidat k reakční směsi katalyzátor. Výhodný katalyzátor je v uvedených případech 4-dimethylaminopyridin. Tato reakce se provede při tlaku místnosti v rozpouštědle pro reakci inertním, výhodně v pyridinu, halogenovaném uhlovodíku jako je chloroform, dichlormethan nebo tetrachlormethan, aromatický nebo alifatický uhlovodík, etherové rozpouštědlo nebo jejich směsi. Reakční teplota je v rozmezí od -20°C do 100°C a doba reakce je v rozmezí od 15 minut do 1 dne.

Sloučeniny obecného vzorce (2-5) ve kterých R^{29} má výše uvedený význam se připraví ze sloučenin obecného vzorce (2-4) redukční reakcí nebo vytěšňovací reakcí skupiny LV^1 nukleofilem. Uvedená redukce se provede vhodným redukčním prostředkem, výhodně formiátem amonným nebo plyným vodíkem, při provedení reakce v inertním rozpouštědle. Redukce se provede v přítomnosti palladiového katalyzátoru při tlaku místnosti nebo při tlaku vodíku do 50 psi (344,7 kPa). Výhodná skupina rozpouštědel zahrnuje (C_1 - C_4)alkoholy jako je methanol a ethanol, a etherová rozpouštědla jako je diethylether, dioxan a tetrahydrofuran. Vytěšnění nukleofilem je možné provést přímým přidavkem nukleofilu nebo samostatnou předpřípravou nukleofilního prostředku, nebo in situ z prekursoru nukleofilního prostředku. Výhodné nukleofilní prostředky zahrnují organické sloučeniny hliníku, boru, mědi, cínu, zinku nebo Grignardovo činidlo; R^{29} -H; nebo v případě kdy R^{29} obsahuje hydroxylovou nebo thiolovou skupinu, aniont R^{29} . Výraz organická sloučenina ve výrazech organická sloučenina hliníku, boru, mědi, cínu a zinku znamená, že zahrnuje organický radikál R^{29} . Pracovníkům zkušeným v oboru bude zřejmé, že k provedení určitých vytěšňovacích reakcí je potřebné použít katalyzátory na bázi přechodových kovů. Pokud je to zapotřebí, je možné použít katalyzátory na bázi přechodových kovů zahrnujících komplexy palladia (0), palladia (II) a niklu (0). Výhodný katalyzátor je palladium(II)bis(difenylfosfinobutan)-dichlorid. Kromě toho může být nutné použít v uvedené vytěšňovací reakci vodnou nebo nevodnou bazi. Mezi výhodné baze pro uvedený účel patří uhličitán sodný, hydrid sodný, triethylamin, a natrium-terc-butoxid. Reakce se provede při tlaku místnosti v rozpouštědle pro reakci inertním jako je halogenovaný uhlovodík, aromatický nebo alifatický uhlovodík, ether nebo polární aprotické rozpouštědlo nebo jejich kombinace. V určitých případech se jako rozpouštědlo nebo

korozpouštědlo použije (C_1 - C_4)alkohol. Teplota reakce je v rozmezí od $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Doba reakce je v rozmezí od 1 hodiny do 3 dnů.

Sloučeniny obecného vzorce (2-6) se připraví sejmutím benzylové chránicí skupiny ze sloučeniny vzorce (2-3) nebo (2-5). Uvedená transformace se provede s volnouází nebo s předem připravenou hydrochloridovou solí nebo podobnou solí za podmínek standardní nebo přenosové hydrogenolýzy.

Katalyzátory, které je možné při hydrogenolýze použít zahrnují, ale bez omezení jen na ně, palladium na uhlíku, hydroxid palladnatý na uhlíku a oxid platičitý. Reakce se provede v rozpouštědle pro reakci inertním, výhodně

v methanolu nebo v ethanolu a při reakční teplotě v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku použitého

rozpouštědla. Jako zdroj vodíku se použije plynný vodík,

formiát amonný, trialkylamonium-formiát nebo cyklohexen. Doba reakce je v rozmezí od 15 minut do 3 dnů. Obecně se reakce

provede při tlaku místnosti, ale je možné použít tlaky až do

50 psi (344,7 kPa). Alternativně, je-li to vhodné, se

benzylová skupina odstraní dvoustupňovou chlorformiátem

indukovanou acylační dealkylací. Tato reakce zahrnuje reakci

s derivátem chlorformiátu za vzniku karbamátu a následné

štěpení karbamátu. I když tato reakce se výhodně provede s 1-

chlorethyl-chlorformiátem s katalýzou jodidem sodným,

pracovníkům v oboru bude zřejmé, že v určitých případech není

katalýza potřebná. Reakce se provede při teplotě místnosti

v rozpouštědle pro reakci inertním jako je halogenuhlovodík,

aromatický nebo alifatický uhlovodík, keton, ether nebo

polární aprotické rozpouštědlo. Reakční teplota je v rozmezí

od $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla, a

doba reakce je v rozmezí od 15 minut do 1 dne. Štěpení

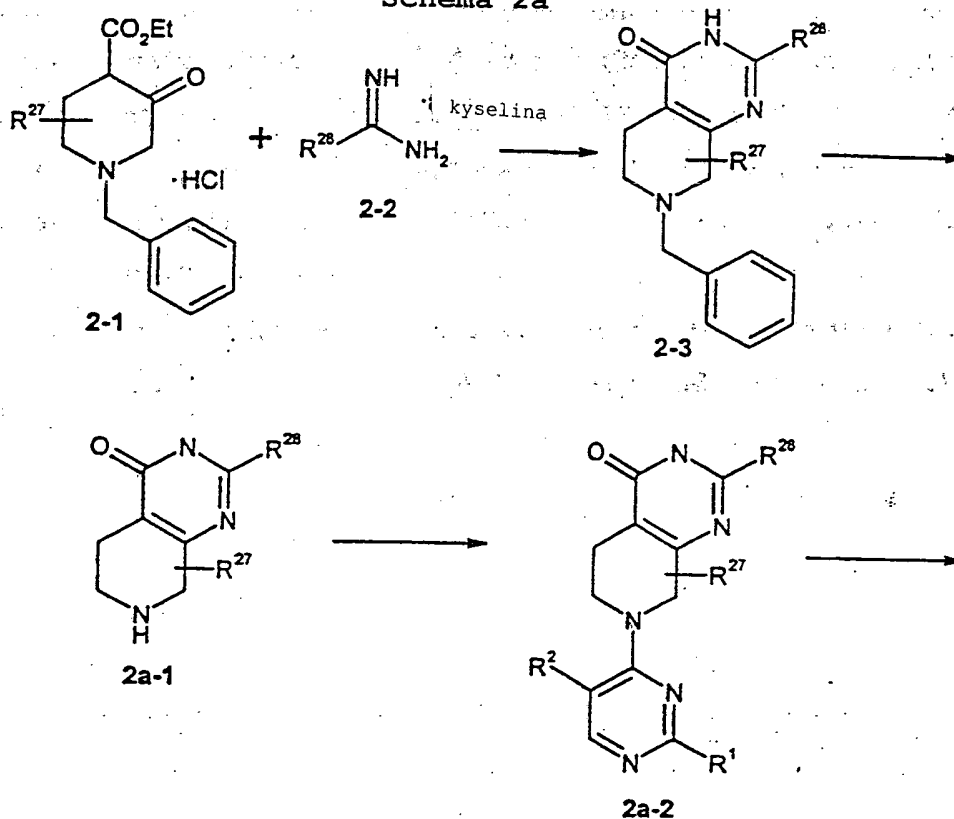
vzniklého karbamátu připraveného reakcí s 1-chlorethyl-

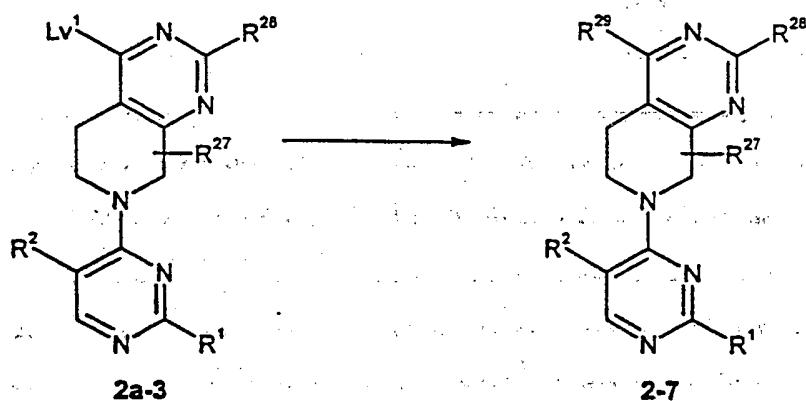
chlorformiátem se provede jeho expozicí methanolu nebo ethanolu při tlaku místnosti a získají se tak sloučeniny obecného vzorce (2-6) ve formě hydrochloridové soli. Reakce probíhá při teplotách v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla a doba reakce je v rozmezí od 15 minut do 1 dne. Podmínky deprotektce jiných karbamátů lze nalézt v práci autorů Greene T.W., Wuts P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2.vydání, John Wiley and Sons Inc.: New York, 1991, str. 315-348.

Sloučeniny obecného vzorce (2-7) se připraví vytěšňovací reakcí aminu (2-6) způsobem podle schématu 1, kde amin (2-6) je ekvivalentní R^3-NH .

Alternativně se sloučeniny obecného vzorce (2-7), kde R^{29} má význam uvedený výše, připraví se sloučenin obecného vzorce (2-3), kde R^{29} znamená OH sledem reakcí znázorněných níže ve schématu 2a, kde podmínky provedení jsou stejné jako v reakcích podle schématu 2.

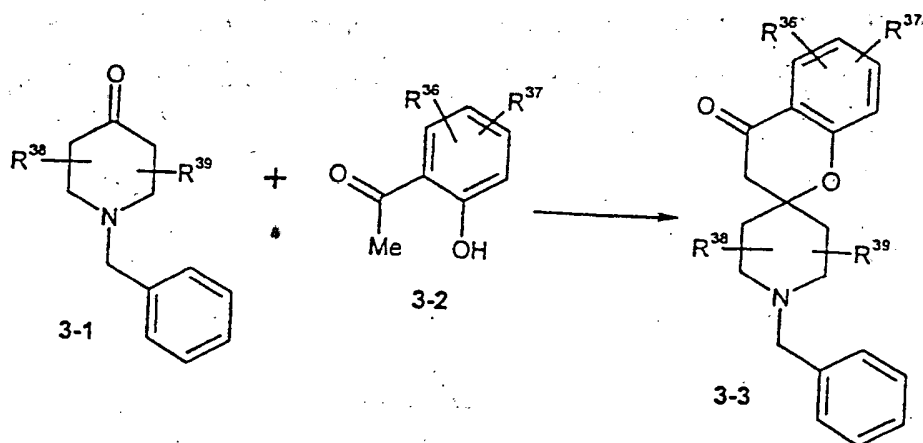
Schéma 2a

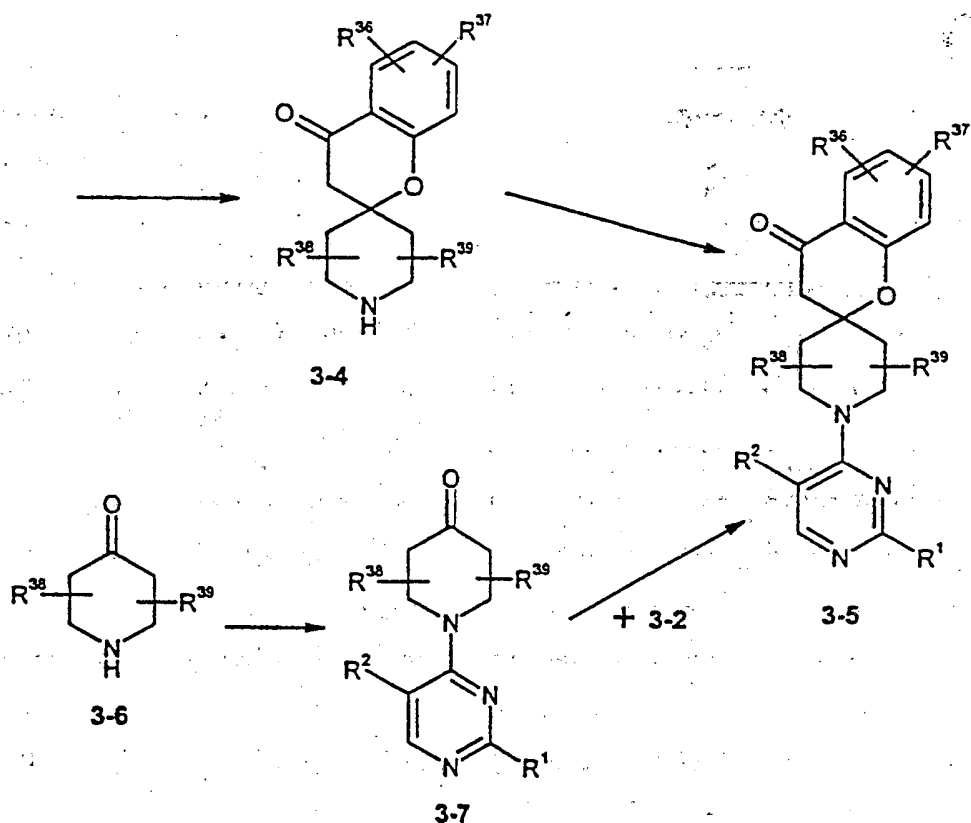




Sloučeniny obecného vzorce (2-2) použité ve způsobech podle schémat 2 a 2a uvedených výše jsou obchodně dostupné, nebo je možné je připravit způsoby známými v oboru jako jsou způsoby popsané v práci Marche, J. Advanced Organic Chemistry, 3. vydání; John Wiley and Sons.: New York, 1985, str. 359, 374.

Schéma 3





Sloučeniny obecného vzorce (3-5) se připraví způsobem znázorněným výše ve schématu 3, zejména způsobem blíže popsaným níže.

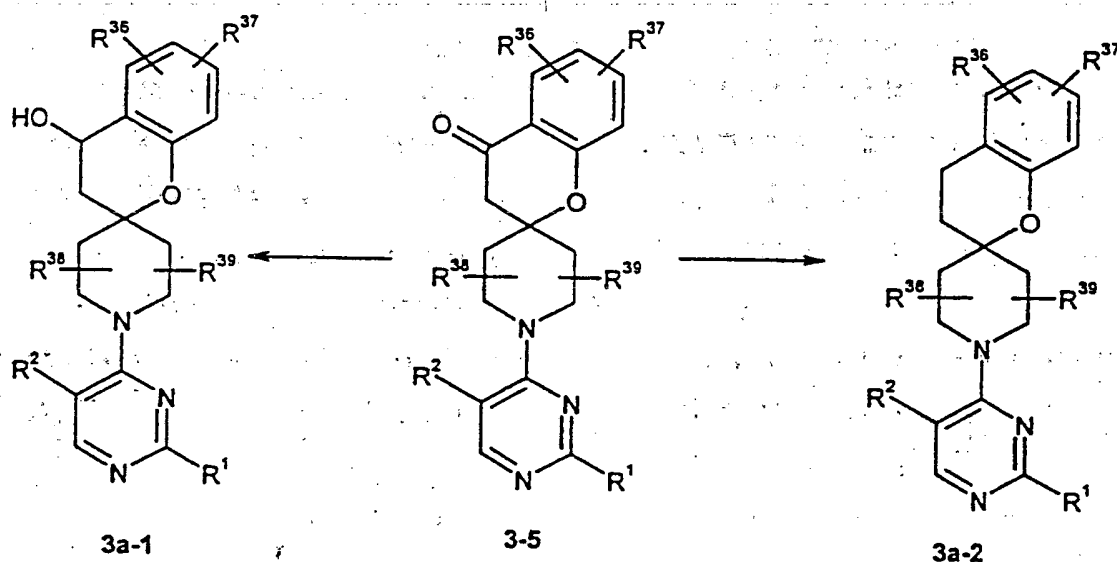
Sloučeniny obecného vzorce (3-3) se připraví kondenzací sloučeniny obecného vzorce (3-1) se sloučeninou obecného vzorce (3-2). Pokud R^{38} a R^{39} znamenají H, sloučenina obecného vzorce (3-1) je 1-benzyl-4-piperidon, který je obchodně dostupný u firmy Aldrich. Sloučeniny obecného vzorce (3-2) jsou buď obchodně dostupné nebo je možné je připravit způsoby známými v oboru zejména způsoby uvedenými v práci Marche, J. Advanced Organic Chemistry, 3. vydání; John Wiley and Sons Inc.: New York 1985, str. 499-500. Reakce se provede při tlaku místnosti v přítomnosti sekundárního aminu. Obvykle se použije přebytek sekundárního aminu, výhodně pyrrolidinu, piperidinu, morfolinu nebo diethylaminu. Zvláště výhodný sekundární amin

je pyrrolidin, Reakce se provede v rozpouštědle pro reakci inertním, výhodně v (C₁-C₄)alkoholu, aromatickém nebo alifatickém uhlovodíku, polárním aprotickém rozpouštědle, halogenuhlovodíku nebo v etheru. Zvláště výhodné rozpouštědlo je ethanol. Doba reakce je v rozmezí od 2 hodin do 3 dnů a reakční teplota je v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla.

Sloučeniny obecného vzorce (3-4) se připraví odstranním benzylové chránicí skupiny ze sloučenin (3-3). Uvedená transformace se provede analogickým způsobem jaký je popsán výše pro přípravu sloučenin obecného vzorce (2-6).

Sloučeniny obecného vzorce (3-5) se připraví vytěšňovací reakcí aminu (3-4) způsobem popsáným ve schématu 1, kde amin (3-4) je ekvivalentí R³-NH.

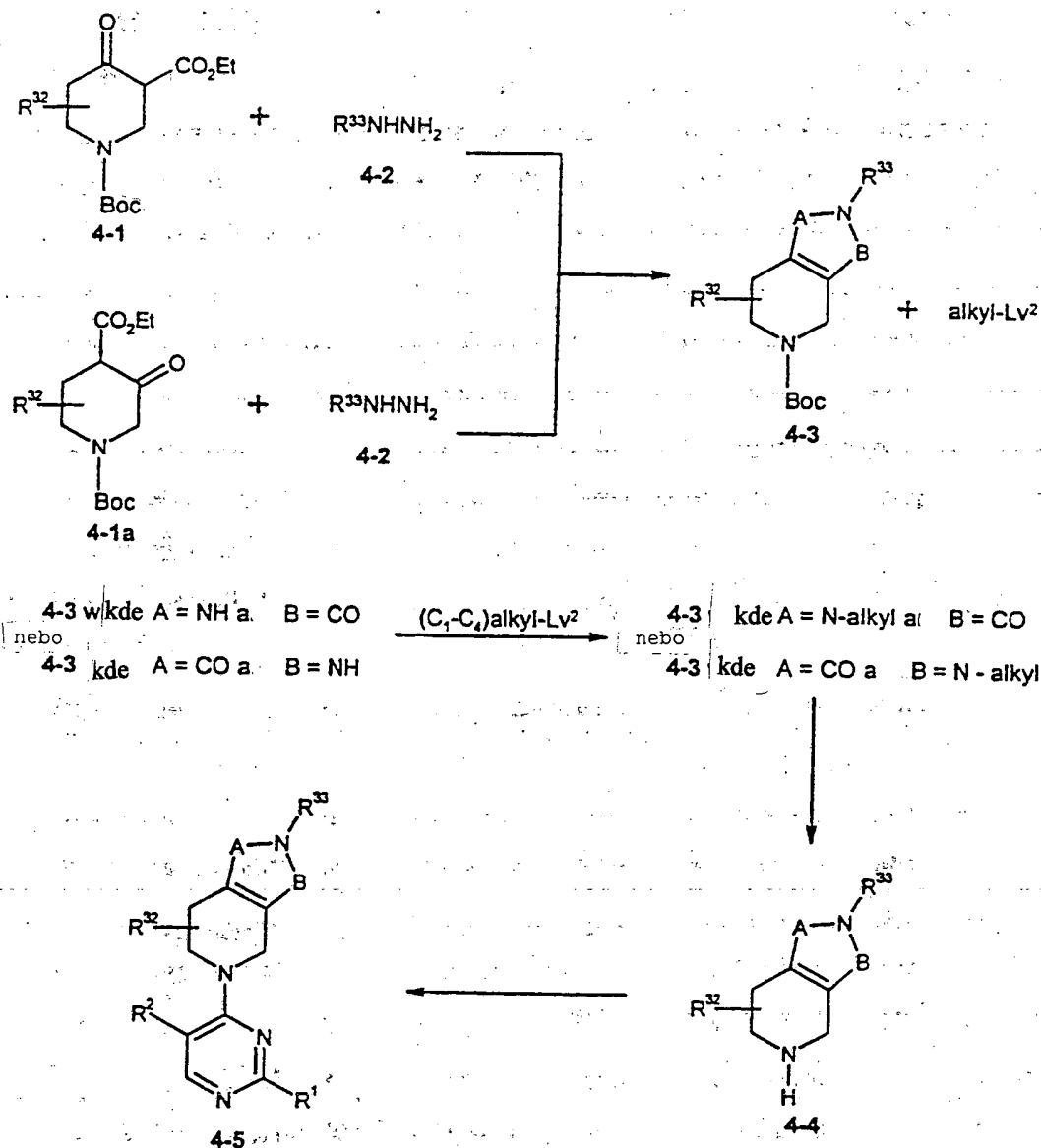
Schéma 3a



Sloučeniny obecných vzorců (3a-1) a (3a-2) se připraví způsobem znázorněným ve schématu 3a ze sloučenin obecného vzorce (3-5). Sloučenina (3a-1) se připraví redukcí sloučeniny vzorce (3-5) běžným redukčním prostředkem jako je například tetrahydroboritan sodný, hydrid lithno-hlinitý nebo diisobutylaluminiumhydrid. Další redukční prostředky schopné účinně redukovat keton na alkohol jsou pracovníkům v oboru dobře známé (např. Larock R.D., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc.: New York, 1989, str.527-547). Podobně sloučeniny obecného vzorce (3a-2) se připraví ze sloučenin obecného vzorce (3-5) jejich redukcí redukčními prostředky schopnými plně redukovat keton až na methylenovou skupinu. Výhodný takový redukční prostředek je komplex chlorid hlinitý/boran-terc-butyl. Další vhodné redukční prostředky jsou pracovníkům v oboru známe (např. J.Org.Chem.1989, 54, 4350; Larock R.D., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc.: New York, 1989, str.35-37). Pracovníkům v oboru bude zřejmé, že transformace (3-5) na (3a-1) nebo (3a-2) mohou být provedené v různých stádiích podle schématu 3 v závislosti na dynamice zvoleného konkrétního systému.

Alternativně sloučeniny obecného vzorce (3-5), ve kterých R^{38} a R^{39} znamenají vodík, lze připravit z piperidon-monochloridu monohydrátu způsobem analogickým způsobu popsanému ve schématu 1, kde amin obecného vzorce (3-6) je ekvivalentní sloučenině R^3-NH a kde uvedeným způsobem se připraví sloučeniny obecného vzorce (3-7). Sloučeniny vzorce (3-7) pak lze podrobit reakci se sloučeninami obecného vzorce (3-2) způsobem analogickým způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce (3-3) za vzniku sloučenin obecného vzorce (3-5).

Schéma 4



Sloučeniny obecného vzorce (4-5) se připraví způsobem znázorněným ve schématu 4 a podrobněji popsáném níže.

Sloučeniny obecného vzorce (4-3) se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (4-2) se sloučeninou obecného vzorce (4-1) nebo (4-1a). Sloučeniny obecného vzorce (4-1) a

(4-1a) se připraví způsoby v oboru obecně známými. Jestliže R^{32} znamená vodík, 1-terc-butylester, 3-ethylester 4-oxopiperidin-1,3-dikarboxylová kyseliny se kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce (4-2) a připraví se tak sloučenina (4-3). Uvedené sloučeniny obecného vzorce (4-2) jsou obchodně snadno dostupné, jsou popsány v literatuře, nebo je možné je připravit standardními způsoby rovněž známými pracovníkům v oboru. Výhodné podmínky k přípravě sloučenin obecného vzorce (4-3) ze sloučeniny obecného vzorce (4-1), kde A znamená CO a B znamená NH nebo ze sloučeniny obecného vzorce (4-1a), kde A znamená NH a B znamená CO lze nalézt v práci Marche, J. Advanced Organic Chemistry, 3. vydání; John Wiley and Sons Inc.: New York 1985, str. 1163. Reakce se provede při tlaku místnosti a v rozpouštědle pro reakci inertním. Výhodná taková rozpouštědla zahrnují vodná média, (C_1-C_4) alkohol, ledovou kyselinu octovou, aromatický nebo alifatický uhlovodík, polární aprotické rozpouštědlo, halogenovaný uhlovodík a ethery nebo jejich kombinace. Doba reakce je v rozmezí od 2 hodin do 3 dnů a reakční teplota je v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. V určitých případech, který bude pracovníkům v oboru zřejmý, je možné použít případný druhý stupeň s použitím vodné nebo nevodné baze. Uvedený druhý stupeň se provede při tlaku místnosti a v rozpouštědle pro reakci inertním. Výhodná taková rozpouštědla zahrnují vodná média, (C_1-C_4) alkohol, ledovou kyselinu octovou, aromatický nebo alifatický uhlovodík, polární aprotické rozpouštědlo, halogenovaný uhlovodík a ethery nebo jejich kombinace. Doba reakce je v rozmezí od 2 hodin do 3 dnů a reakční teplota je v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla.

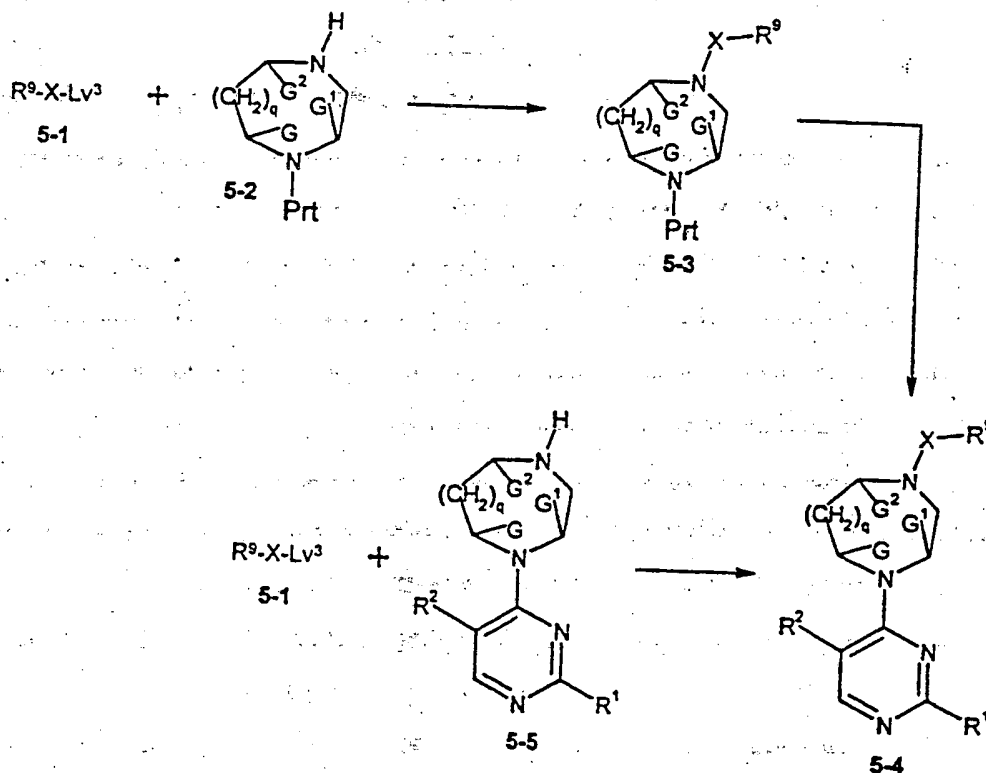
Sloučeniny obecného vzorce (4-3) kde B znamená CO a A znamená N-alkylovou skupinu nebo kde B znamená N-alkylovou

skupinu a A znamená CO se připraví alkyací sloučenin obecného vzorce (4-3) kde B znamená CO a A znamená NH nebo kde B znamená NH a A znamená CO. Reakcí s vhodnouází se připraví anion uvedených sloučenin (4-3). Výhodné baze zahrnují hydrid sodný a natrium-hexamethyldisilazid, ačkoliv kde to podmínky umožňují podle posouzení pracovníka zlušeného v oboru, je možné použít i jiné baze. Reakce se provede v rozpouštědle pro reakci inertním, výhodně v etheru jako je tetrahydrofuran, diethylether, dioxan nebo diglym, nebo polárním aprotickým rozpouštědle jako je dimethylformamid. Reakce probíhá při tlaku místnosti a při teplotách v rozmezí od -100°C do teploty místnosti. Doba reakce je od 10 minut do 2 hodin. Přídavek $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkylhalogenidů nebo $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkylsulfonátů jako je mesylát, tosylát nebo nosylát k anionu sloučeniny (4-3) se provede při tlaku místnosti a při teplotách v rozmezí od -20°C do 50°C . Doba reakce je v rozmezí od 10 minut do 1 dne.

Sloučeniny obecného vzorce (4-4) se připraví ze sloučenin obecného vzorce (4-3) kde A znamená N-alkylovou skupinu a B znamená CO nebo kde A znamená CO a B znamená N-alkylovou skupinu přes kyselinou katalyzovanou deprotekci Boc karbamátu za standardních podmínek, například s použitím kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny trifluoroctové v rozpouštědle pro reakci inertním nebo bez použití rozpouštědla. Uvedené podmínky jsou v oboru obecně známy. Příklady podmínek uvedené reakci jsou popsány v práci autorů Greene T.W., Wuts P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2.vydání; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1991, str. 327-330.

Sloučeniny obecného vzorce (4-5) se připraví vytěšňovací reakcí s aminem (4-4) způsobem popsaným ve schématu 1, kde amin (4-4) je ekvivalentní $\text{R}^3\text{-H}$.

Schéma 5



Sloučeniny obecného vzorce (5-4), kde X znamená kovalentní vazbu a G , G^1 , G^2 , q , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 a R^8 mají výše uvedený význam se připraví způsobem znázorněným ve výše uvedeném schématu 5 a zejména způsobem samostatně popsaným níže.

Sloučeniny obecného vzorce (5-3) se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (5-1) se sloučeninou obecného vzorce (5-2), kde Prt znamená případnou amin chránicí skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující benzylovou skupinu a CO_2R^{90} , kde R^{90} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) allyl, trichlorethyl a ethyl substituovaný až dvěma skupinami (C_1-C_4) alkoxy. Sloučeniny obecného vzorce (5-1), kde R^9 znamená Ar^1 a Lv^3 znamená halogen, (C_1-C_4) alkylsulfid, (C_1-C_4) alkylsulfon, trifluormethansulfonát, (C_1-C_6) alkylsulfonát

nebo fenylsulfonát, kde uvedený fenyl je případně substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující halogen, nitro nebo (C₁-C₄)alkyl, jsou obchodně dostupné nebo je možné je snadno připravit způsoby v oboru obecně známými. Například při přípravě sloučenin obecného vzorce (5-1) ve kterých Lv³ znamená chlor, se sloučenina vzorce Ar¹-OH nebo její tautomer Ar¹-(=O) se nechá reagovat s chloračným prostředkem jako je oxichlorid fosforu a/nebo chlorid fosforečný. Chlorace se provede při tlaku místnosti za nepřítomnosti rozpouštědla nebo v rozpouštědle pro reakci inertním, výhodně v halogenovaném uhlovodíku, při teplotách v rozmezí od teploty místnosti do 180 °C. Zpracováním chlorované sloučeniny s vhodnou minerální kyselinou se získají sloučeniny obecného vzorce (5-1), ve kterých Lv³ znamená brom nebo jod. Sloučeniny obecného vzorce (5-1), ve kterých Lv³ znamená trifluormethansulfonát, (C₁-C₆)alkylsulfonát nebo fenylsulfonát se připraví ze sloučeniny vzorce Ar¹-OH nebo její tautomerní formy Ar¹-(=O), reakcí s chloridem sulfonové kyseliny nebo jejím anhydridem v přítomnosti base, výhodně organického aminu jako je triethylamin, N,N'-diisopropylethylamin nebo pyridin. V určitých případech bude potřebné, jak bude pracovníkům v oboru zřejmé, použít k provedení reakce katalyzátor. Výhodný katalyzátor je v takových případech 4-dimethylaminopyridin. Reakce se provede při tlaku v místnosti v rozpouštědle pro reakci inertním jako je pyridin, halogenovaný uhlovodík, aromatický nebo alifatický uhlovodík, ether nebo jejich kombinace. Reakční teplota je v rozmezí od -20 °C do 100 °C a doba reakce je od 15 minut do 1 dne. Sloučeniny obecného vzorce (5-1) ve kterých Lv³ znamená thiomethylovou skupinu se připraví reakcí sloučeniny vzorce Ar¹-SH nebo její tautomerní formy Ar¹-(=S) s methyljodidem nebo dimethylsulfátem v přítomnosti anorganické base, výhodně uhličitanu draselného. Uvedené reakce se provedou při tlaku

místnosti v přítomnosti rozpouštědla pro reakci inertního, výhodně v etheru nebo v polárním aprotickém rozpouštědle. Zvláště výhodné polární aprotické rozpouštědlo je dimethylformamid při teplotě od 0 °C do 100 °. Sloučeniny obecného vzorce (5-1) ve kterých LV^3 znamená methylsulfon, se připraví ze sloučeniny (5-1) ve které LV^3 znamená thiomethylovou skupinu-oxidací způsoby v oboru obecně známými, zejména způsoby uvedenými v práci Marche, J. Advanced Organic Chemistry 3-vydání; John Wiley and Sons.: New York 1985, str. 1089-1090.

Reprezentativní skupina sloučenin obecného vzorce (5-1) které jsou obchodně dostupné nebo které lze připravit způsoby analogickými způsobům popsaným v literatuře zahrnuje 4-chlorpyridin (Aldrich, P.O.Box 355, Milwaukee, Wisconsin 53201, USA), 3-chlor-6-methylpyridazin (Maybridge, c/o Ryan Scientific, 44š Long Point Road, Suite D, Mount Pleasant, South Carolina 29464, USA), 2-chlorpyrazin (Aldrich), 2,6-dichlorpyrazin (Aldrich), 3-chlor-2,5-dimethylpyrazin (Aldrich), 2,4-dichlorpyrimidin (Aldrich), 4,6-dichlorpyrimidin (Aldrich), 4-chlor-2-methylpyrimidin (Chem.Ber. 1904, 37, 3641), 4-chlor-6-methylpyrimidin (Chem.Ber. 1899, 32, 2931), 4-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (J.Am.Chem.Soc. 1946, 68, 1299), 4-chlor-2,6-bis(trifluormethyl)pyrimidin (J.Org.Chem. 1961, 26, 4504), 4-chlor-2-methylsulfanylpymidin (Aldrich), 4-chlor-2-methoxymethylpyrimidin (U.S.patent 5 215 990), 1-chlor-isochinolin (J.Am.Chem.Soc. 1946, 68, 1299), 2-chlorchinolin (Aldrich), 4-chlorchinazolin (J.Am.Chem.Soc. 1909, 31, 509), 2-chlorchinoxalin (U.S.patent 2 537 870), 2-chlor-3-methylchinoxalin (Aldrich), 2,6,7-trichlorchinoxalin (J.Chem.Soc.Chem.Comm. 1956, 4731), 4-chlorpteridin (J.Chem.Soc.Chem.Comm. 1954, 3832), 7-chlorpteridin

(J.Chem.Soc.Chem.Comm. 1954, 3832), a 6-chlor-9H-purin (Aldrich). Další sloučeniny obecného vzorce (5-1) je možné připravit obecně známými v oboru nebo způsoby analogickými způsobům popsaným v předcházejících citacích.

Sloučeniny obecného vzorce (5-3) se připraví vytěšňovací reakcí sloučeniny obecného vzorce (5-1) s aminem obecného vzorce (5-2). Uvedená reakce se provede v přítomnosti nevodné baze výhodně v přítomnosti organického aminu jako je pyridin, 4-diethylaminopyridin, triethylamin nebo N,N'-diisopropylethylamin; anorganické baze jako je uhličitany hydrogenuhličitany draselný nebo sodný; alkoxid alkalického kovu jako je terc-butoxid draselný. Alternativně je jako bazi možné použít přebytek reagujícího aminu (5-2). V případech kdy odštěpitelná skupina Lv^3 je neaktivovaná, nebo ve specifických případech které budou pracovníkům v oboru zřejmé, může být potřebné k provedení reakce použít katalyzátor na bázi přechodového kovu jako je palladium (0), palladium (II); nikl (0) nebo nikl (II) společně s fosfinovými ligandy jako je 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (BINAP). Podrobnější údaje týkající se uvedené reakce jsou dostupné v následujících pracích: J.Org.Chem. 1997, 62, 1264; J.Org.Chem. 1997, 62, 1568; SynLett 1997, 329. Uvedenou reakci je možné provést bez použití rozpouštědla nebo v rozpouštědle pro reakci inertním. Výhodná rozpouštědla pro reakci inertní zahrnují vodná média, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkohol, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ glykol, halogenuhlovodík, alifatický nebo aromatický uhlovodík, ether, polární aprotické rozpouštědlo, keton nebo jejich kombinace. Doba reakce je v rozmezí od 15 minut do 3 dnů a reakční teplota je v rozmezí od 0 °C do 180 °C nebo do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Reakce se výhodně provede při tlaku místnosti.

V určitých případech, které budou pracovníkům v oboru zřejmé, může být potřebné transformovat stávající funkční skupiny v Ar^1 sloučeniny (5-3) při přípravě sloučenin obecného vzorce (5-4). Tento případ nastává například zejména v těch případech, kdy R^9 ve sloučenině (5-3) zahrnuje aromatický nebo heteroaromatický halogenid, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkylsulfonát nebo triflát. Uvedené sloučeniny obecného vzorce (5-3) ve kterých Ar^1 obsahuje až dva substituenty zvolené ze skupiny zahrnující halogenid, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkylsulfonát nebo triflát je možné převést na sloučeninu obsahující Ar^1 kde uvedený halogenid, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkylsulfonát nebo triflát je převedený na jinou funkční skupinu redukční reakcí nebo vytěsňovací reakcí uvedeného halogenidu, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkylsulfonátu nebo triflátu nukleofilem. Redukční reakce se provede redukčním prostředkem, výhodně amonium-formiátem nebo plynným vodíkem v rozpouštědle pro reakci inertním. Redukce se provede v přítomnosti palladiového katalyzátoru při tlaku v místnosti nebo při tlaku vodíku až do 50 psi (344,7 kPa). Výhodná rozpouštědla zahrnují $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoholy jako je methanol a ethanol a etherová rozpouštědla jako je diethylether, dioxan a tetrahydrofuran. Vytěsňovací reakce nukleofilním prostředkem se provede přímým přidavkem uvedeného prostředku nebo předem připraveného nukleofilního prostředku nebo prostředku připraveného in situ z prekursoru nukleofilu. Výhodné nukleofilní prostředky zahrnují organické sloučeniny hliníku, boru, mědi, cínu, zinku nebo Grignardovo činidlo; R^{11} -oxid nebo R^{11} -thioxid; nebo anilinové deriváty které jsou rozsahu významu R^{11} . Pracovníkům v oboru bude zřejmé, že v určitých případech bude potřebné k provedení reakce použít katalyzátory na bázi přechodových kovů. Pokud to je nutné, jako katalyzátory na bázi přechodových kovů se použijí komplexy palladia (0), palladia (II), niklu (0) a niklu (II). Výhodným katalyzátorem je bis(difenylfosfinbutan)-dichlorid. K provedení vytěsňovací

reakce může také být potřebné použití vodné nebo nevodné baze. Mezi takové výhodné baze patří uhličitán sodný, hydrid sodný, triethylamin a terc-butoxid sodný. Reakce se provede při tlaku místnosti v rozpouštědle pro reakci inertním jako je halogenuhlovodík, aromatický nebo alifatický uhlovodík, ether nebo polární aprotické rozpouštědlo nebo jejich kombinace. V některých případech se jako rozpouštědlo nebo korozpouštědlo použije (C₁-C₄)alkohol. Reakční teplota je v rozmezí od -20 °C do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Doba reakce je v rozmezí od 1 hodiny do 3 dnů.

Případně použité chránicí skupiny ve sloučeninách obecného vzorce (5-3) se odstraní způsoby popsány výše nebo způsoby obecně známými v oboru zejména způsoby popsány v práci: Greene T.W., Wuts P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2.vydání; John Wiley and Sons Inc.: New York 1991.

Sloučeniny obecného vzorce (5-4) se připraví vytěšňovací reakcí aminu (5-3) způsobem popsáným ve schématu 1 kde amina (5-3) je ekvivalentní R³-NH. Reprezentativní skupina aminů obecného vzorce (5-3) které jsou obchodně dostupné nebo které je možné připravit způsoby popsány v literatuře zahrnují 1-fenylpiperazin (Aldrich), 1-pyridin-2-yl-piperazin (Aldrich), 3-piperazin-1-yl-benzo[d]isoxazol (J.Med.Chem. **1986**, 29, 359), 3-piperazin-1-yl-benzo[d]isothiazol (J.Med.Chem. **1986**, 29, 359), 2-piperazin-1-yl-chinazolin (J.Med.Chem. **1981**, 24, 93), 1-naftalen-2-yl-piperazin (viz Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 7331) a 1-(3,5-dimethylfenyl)-piperazin (viz Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 7331). Další sloučeniny obecného vzorce (5-3) je možné připravit způsoby v oboru obecně známými nebo způsoby obdobnými způsobům popsáným ve výše citovaných pracích.

Alternativně je možné sloučeniny obecného vzorce (5-4) reakcí sloučenin obecného vzorce (5-1) se sloučeninami obecného vzorce (5-5) za podmínek uvedených výše pro přípravu sloučenin (5-3). Sloučeniny obecného vzorce (5-5) lze možné připravit způsobem obdobným způsobu použitému k přípravě sloučenin obecného vzorce (1-3).

Sloučeniny obecného vzorce (5-4) ve kterých X znamená skupinu ze skupiny zahrnující oxykarbonyl, vinylenylkarbonyl, oxy(C₁-C₄)alkylenylkarbonyl, (C₁-C₄)alkylenylkarbonyl, (C₃-C₄)alkenylkarbonyl, thio(C₁-C₄)alkenylkarbonyl, vinylenylsulfonyl nebo karbonyl(C₀-C₄)alkylenylkarbonyl; kde každá z uvedených skupin ze skupiny zahrnující oxy(C₁-C₄)alkylenylkarbonyl, (C₁-C₄)alkylenylkarbonyl, (C₃-C₄)alkenylkarbonyl a thio(C₁-C₄)alkenylkarbonyl ve významu X je případně a nezávisle substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)alkyl, benzyl nebo Ar; každá vinylenylsulfonylová a vinylenylkarbonylová skupina ve významu X je případně a nezávisle substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)alkyl, benzyl nebo Ar, se rovněž připraví způsobem podle schématu 5 které je znázorněné výše a způsobem podrobněji popsáným níže.

Sloučeniny obecného vzorce (5-4) kde X má význam uvedený v odstavci uvedeném výše se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (5-5) se sloučeninou obecného vzorce (5-1), kde R⁹ má význam uvedený výše, X má význam uvedený v předcházejícím odstavci a Lv³ znamená chlor. Reakce se provede za bezvodých podmínek v přítomnosti nevodné baze která je ze skupiny zahrnující organické aminy jako je triethylamin, N,N'-diisopropylethylamin a pyridin a jejich deriváty. Reakce se obecně provede v rozpouštědle pro reakci inertním. Výhodná

rozpouštědla zahrnují halogenovaný uhlovodík, alifatický nebo aromatický uhlovodík, ethery, ethyl-acetát, pyridin a jejich kombinace. Doba reakce je v rozmezí od 15 minut do 24 hodin a teplota reakce je v rozmezí od 0 °C do 80 °C nebo do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Reakce se výhodně provedou při teplotě od 0 °C do teploty místnosti při tlaku v místnosti. Odstranění případných chránících skupin se provede způsobem popsáným ve schématu I.

Sloučeniny obecného vzorce (5-4) ve kterých X znamená skupinu ze skupiny zahrnující vinylenylkarbonyl, oxy(C₁-C₄)alkylenylkarbonyl, (C₁-C₄)alkylenylkarbonyl, (C₃-C₄)alkenylkarbonyl, thio(C₂-C₄)alkenylkarbonyl, nebo karbonyl(C₀-C₄)alkylenylkarbonyl; kde každá z uvedených skupin ze skupiny zahrnující oxy(C₁-C₄)alkylenylkarbonyl, (C₁-C₄)alkylenylkarbonyl, (C₃-C₄)alkenylkarbonyl a thio(C₂-C₄)alkenylkarbonyl ve významu X je případně a nezávisle substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)alkyl, benzyl nebo Ar; a uvedená vinylenylkarbonylová skupina ve významu X je případně a nezávisle substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)alkyl, benzyl nebo Ar, se rovněž připraví způsobem podle schématu 5 které je znázorněné výše a způsobem podrobněji popsáným níže.

Uvedené sloučeniny obecného vzorce (5-4) se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (5-5) se sloučeninou vzorce R⁹-X-Lv³ kde R⁹ má význam uvedený výše, X má význam uvedený v předcházejícím odstavci a Lv³ znamená OH. Reakce se provede v přítomnosti kondenzačního prostředku, výhodně dicyklohexylkarbodiimidu nebo 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu jak je popsané v J.Amer.Chem.Soc. **1996**, 118, 4952. Reakce se provede v rozpouštědle pro reakci inertním. Výhodná rozpouštědla

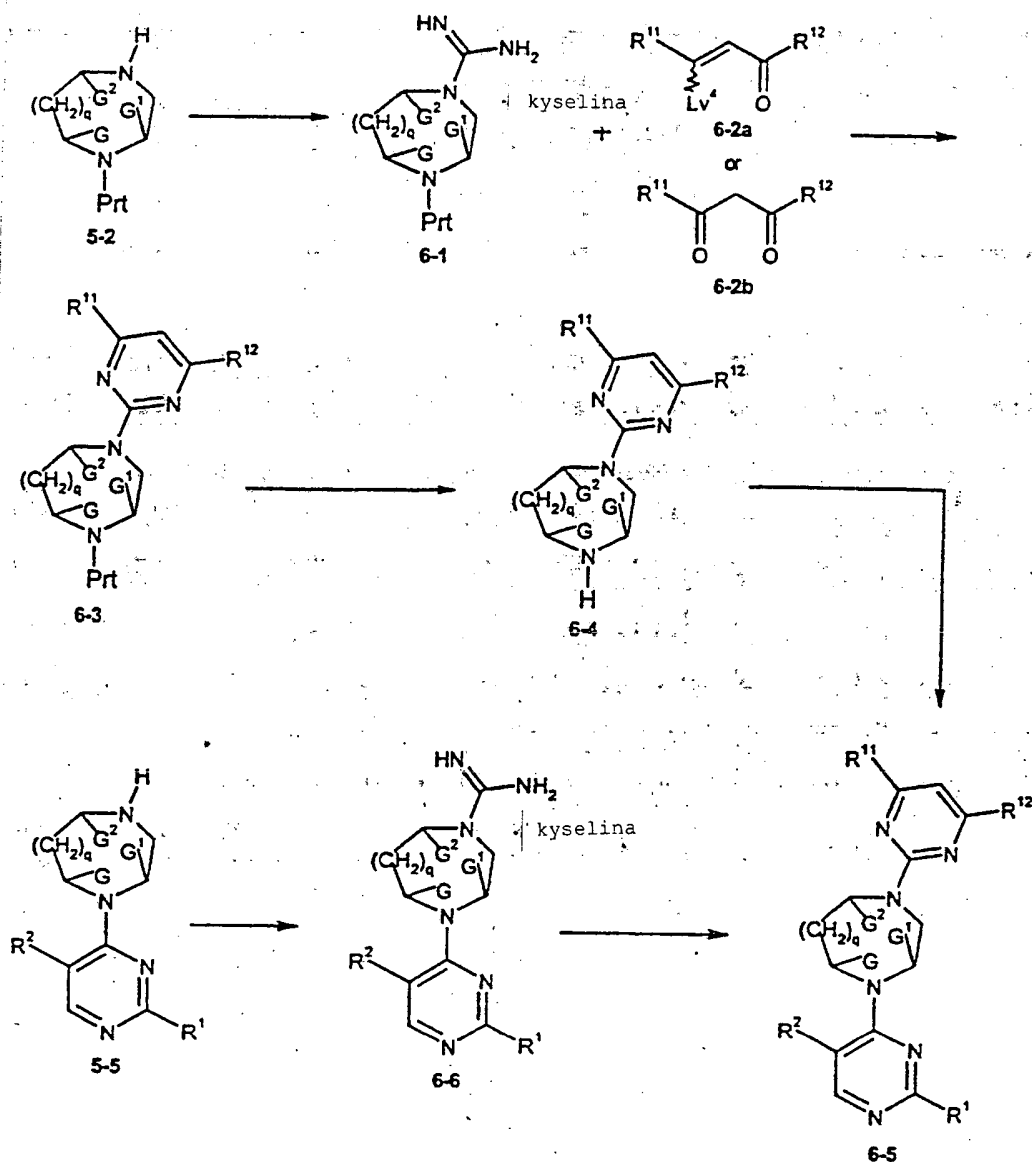
zahrnují halogenuhlovodík, alifatický nebo aromatický uhlovodík a ethery. Zvláště výhodná rozpouštědla zahrnují dichlormethán a chloroform. Další kondenzační prostředky které je možné použít zahrnují prostředky známé v oboru zahrnující, ale bez omezení jen na ně, různé fosfinové prostředky, ethylchlorformiát a N-hydroxysukcinimid. Tyto prostředky a způsoby jsou popsány v "Compendium of Organic Synthetic Methods" (Ed., I.T.Harrison a S.Harrison, John Wiley & Sons). Specifické práce z této oblasti jsou uvedené v: J.Org.Chem. **1971**, 36, 1305; Bull.Soc.Chim.Fr., **1971**, 3034; Bull.Chem.Soc.Japan, **1971**, 44, 1373; Tetrahedron Lett., **1973**, 28, 1595; Tetrahedron Lett., **1971**, 26, 2967, a v J.Med.Chem., **1968**, 11, 534. Odstranění případných chránících skupin se provede způsobem popsaným ve schématu I.

Sloučeniny obecného vzorce (5-4) ve kterých X znamená kovalentní vazbu a R^9 znamená (C_3-C_7) cykloalkylovou nebo $Ar^1-(C_1-C_3)$ alkenylovou skupinu se rovněž připraví způsobem podle schématu 5 a podrobněji popsaného níže.

Sloučeniny obecného vzorce (5-4) ve kterých X znamená kovalentní vazbu a R^9 znamená (C_3-C_7) cykloalkylovou nebo $Ar^1-(C_1-C_3)$ alkenylovou skupinu se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (5-1) kde X znamená kovalentní vazbu a R^9 znamená (C_3-C_7) cykloalkylovou nebo $Ar^1-(C_1-C_3)$ alkenylovou skupinu a Lv^3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující halogen, methansulfonát, p-toluensulfonát nebo trifluormethansulfonát. Reakce se provede za bezvodých podmínek v přítomnosti nevodné baze která je ze skupiny zahrnující organické aminy jako je triethylamin, N,N'-diisopropylethylamin a pyridin a jejich deriváty. Reakce se obecně provede v rozpouštědle pro reakci inertním. Výhodná rozpouštědla zahrnují halogenovaný uhlovodíky, alifatické nebo aromatické uhlovodíky, ethery,

ethyl-acetát, pyridin a jejich kombinace. Doba reakce je v rozmezí od 15 minut do 24 hodin a teplota reakce je v rozmezí od $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Reakce se výhodně provedou při teplotě od teploty místnosti do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla a při tlaku v místnosti. Odstranění případných chránících skupin se provede způsobem popsáním ve schématu I.

Schéma 6



Sloučeniny obecného vzorce (6-5), kde G , G^1 , G^2 , q , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 a R^8 mají význam uvedený výše se připraví způsobem podle schématu 6, specificky způsobem popsaným níže.

Sloučeniny obecného vzorce (6-1) se připraví z aminu obecného vzorce (5-2), kde Prt znamená případnou amin-chránicí skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující benzyl CO_2R^{90} , kde R^{90} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) allyl, trichlorethyl a benzyl substituovaný až dvěma alkoxylovými skupinami. Výhodný způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (6-1) je popsán v Tetrahedron Lett. **1993**, 48, 7767, nebo v J.Org.Chem. **1997**, 62, 1540.

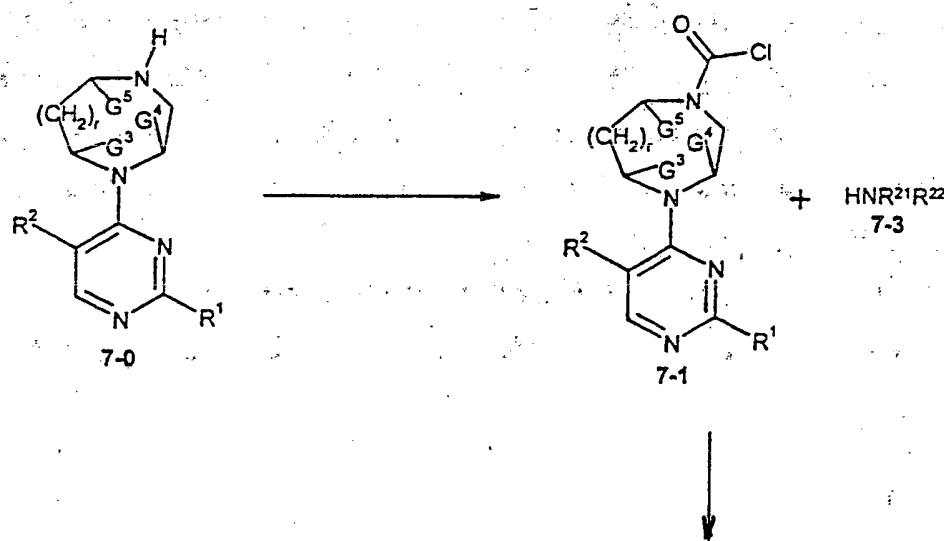
Sloučeniny obecného vzorce (6-3) se připraví kondenzací β -diketonů nebo β -ketoesterů obecného vzorce (6-2b), kde R^{11} a R^{12} jsou nezávisle substituované jak je popsáno výše, nebo sloučenin obecného vzorce (6-2a) kde Lv^4 znamená například skupinu ze skupiny zahrnující hydroxy, chlor nebo dimethylamino, s guanidiny obecného vzorce (6-1). Reakce se provede v přítomnosti vodné nebo nevodné baze, výhodně v přítomnosti hydroxidu draselného nebo sodného nebo alkoxidu draselného nebo sodného, triethylaminu, pyridinu, 4-dimethylaminopyridinu, uhličitanu draselného nebo sodného nebo hydrogenuhličitanu draselného nebo sodného. Reakce se provede v rozpouštědle inertního pro reakci, výhodně ve vodném prostředí, jako je (C_1-C_4) alkohol; (C_2-C_6) dialkohol, aromatický uhlovodík, polární aprotické rozpouštědlo nebo jejich kombinace. Doba reakce je v rozmezí od 2 hodin do 3 dnů a teplota reakce je v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Reakce se výhodně provede při tlaku místnosti ale je možné ji provést při tlaku až do 250 psi (1723,7 kPa).

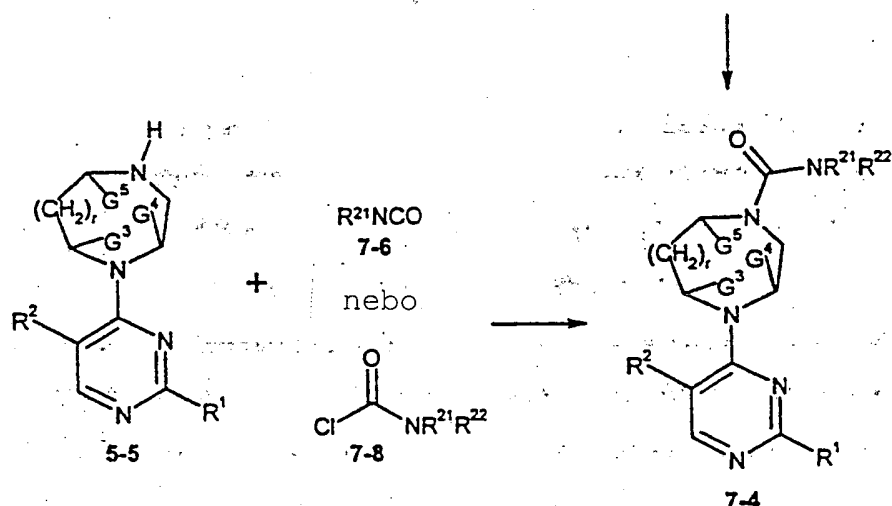
Sejmutí případných chránicích skupin ze sloučenin obecného vzorce (6-3), a získání sloučenin obecného vzorce (6-4) se provede způsobem popsáným výše.

Sloučeniny obecného vzorce (6-5) se připraví vytěšňovací reakcí s použitím aminu (6-4) způsobem podle schématu 1, kde amin (6-4) je ekvivalentní R^3-NH .

Alternativně se sloučeniny obecného vzorce (6-5) připraví ze sloučenin obecného vzorce (5-5) přes přípravu sloučeniny obecného vzorce (6-6) nebo reakcí se sloučeninami (6-2a) nebo (6-2b) způsobem znázorněným výše ve schématu 6. Sejmutí případných chránicích skupin se provede způsobem znázorněným ve schématu 1. Sloučeniny obecného vzorce (5-5) se připraví způsobem popsáným výše.

Schéma 7





Sloučeniny obecného vzorce (7-4), kde G³, G⁴, G⁵, r, R¹, R², R¹⁸, R¹⁹ a R²⁰ mají význam popsany výše, se připraví způsobem podle schématu 7, specificky způsobem popsaným níže.

Sloučeniny obecného vzorce (7-1) se připraví reakcí aminu obecného vzorce (7-0) s fosgenem nebo se sloučeninou ekvivalentní fosgenu jako je trifosgen. Pro popsanou reakci jsou rovněž vhodné sloučeniny obecného vzorce (7-1) ve kterých chlor-skupina je nahrazená imidazolovou skupinou. Tyto sloučeniny se připraví reakcí aminu obecného vzorce (7-0) s karbonyldiimidazolem. Reakce se provede za bezvodých podmínek v přítomnosti nevodné baze. Výhodné takové baze zahrnují triethylamin a další terciární aminy apyridin a jejich deriváty. Reakce se provede v rozpouštědle pro reakci inertním při teplotě -78 °C až 80 °C nebo při teplotě zpětného toku použitého rozpouštědla při době reakce od 15 minut do 24 hodin. Výhodná rozpouštědla pro uvedenou reakci zahrnují halogenovaný uhlovodík, alifatický nebo aromatický uhlovodík, ether, ethyl-acetát, pyridin nebo jejich kombinace. Reakce se výhodně provede při teplotě v rozmezí 0 °C až do teploty místnosti při tlaku v místnosti.

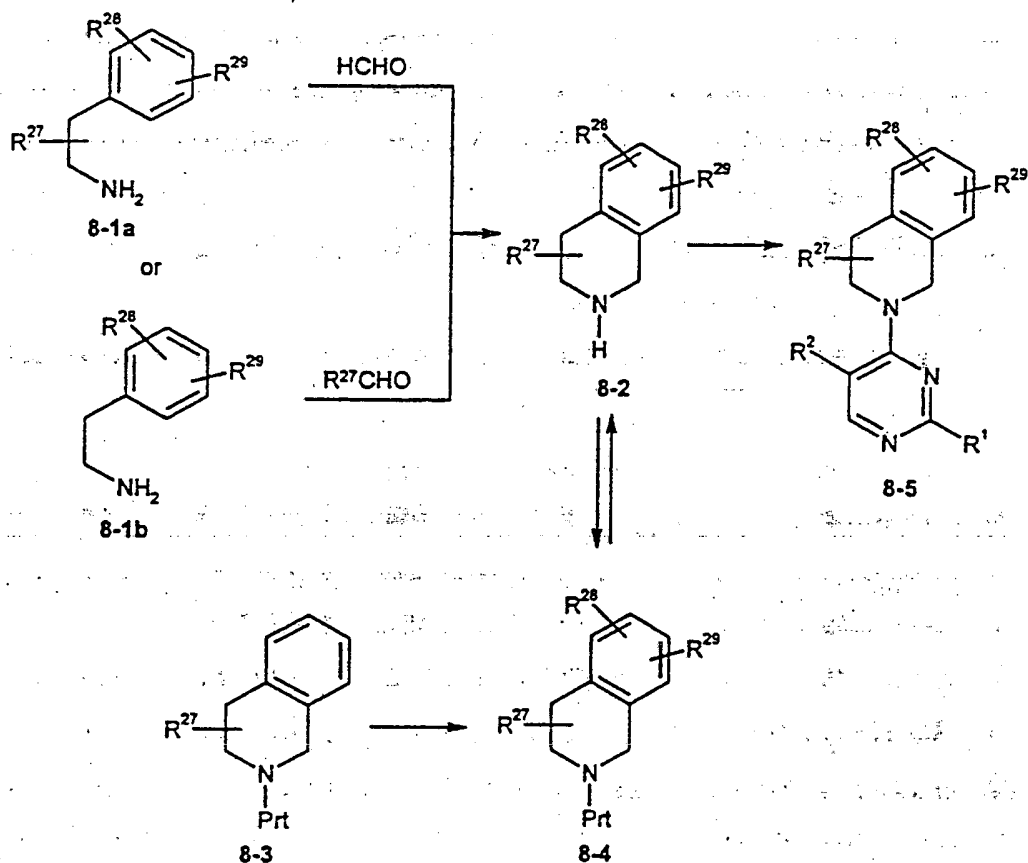
Sloučeniny obecného vzorce (7-4) se připraví reakcí karbamoylchloridů obecného vzorce (7-1) s aminy obecného vzorce (7-3) kde R^{21} a R^{22} mají význam uvedený výše. Reakci lze provést bez použití rozpouštědla nebo v rozpouštědel pro reakci inertním. Výhodná rozpouštědla zahrnují vodná rozpouštědla, (C_1-C_4) alkohol, (C_2-C_6) dialkohol, aromatický nebo alifatický uhlovodík, ether, polární aprotické rozpouštědlo, keton, pyridin nebo jejich kombinace. Doba reakce je v rozmezí od 15 minut do 3 dnů a reakční teplota je v rozmezí od 0 °C do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Reakce se výhodně provede při tlaku v místnosti. Pracovníkům v oboru bude zřejmé, že k provedení reakce může být potřebné použití base. V uvedených případech se jako base výhodně použijí hydroxid draselný nebo sodný, triethylamin a další terciární aminy, pyridin a jeho deriváty a anorganické báze jako je uhličitán draselný nebo sodný. Sejmutí případných chránících skupin zahrnutých v R^1 se provede způsobem popsaným ve schématu 1.

Alternativně se sloučeniny obecného vzorce (7-4) připraví ze sloučenin obecného vzorce (7-0) reakcí isokyanátů obecného vzorce (7-6) s karbamoylchloridy obecného vzorce (7-8). Uvedené isokyanáty jsou obchodně dostupné, jsou popsány v literatuře nebo je možné je připravit standardními způsoby obecně známými v oboru zejména způsoby popsány v práci Marche, J. Advanced Organic Chemistry, 3. vydání; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1985, str. 1166. Výhodně se uvedené isokyanáty připraví Curtiovým přesmykem vhodného azidu kyseliny. Uvedené karbamoylchloridy se připraví způsoby analogickými způsobům popsaným pro přípravu sloučenin obecného vzorce (7-1) podle schématu 7. Sejmutí případných chránících skupin zahrnutých v R^1 se provede způsobem popsaným ve schématu

1.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující radikál R^{3c} se připraví způsobem podle schématu 7 s použitím odpovídajících výchozích složek a reakčních činidel.

Schéma 8



Sloučeniny obecného vzorce (8-5) se připraví způsobem znázorněným ve schématu 8 a specifičtěji způsobem popsáným níže.

Sloučeniny obecného vzorce (8-2) je možné snadno připravit z obchodně dostupných fenethylaminů obecného vzorce (8-1a) a formaldehydu obecného vzorce $R^{27}-CHO$ způsobem podle Pictet-Spenglera. Přehledná práce o Pictet-Spenglerově reakci je uvedena v Chem.Rev. **1995**, 95, 1797. Rovněž je možné použít podobný způsob přes 1,2,3,4-tetrahydroisochinoliny s použitím Bischler-Napieralského reakce popsané v práci Marche, J.Advanced Organic Chemistry, 3.vydání; John Wiley and Sons.: New York, 1985, 495, s následnou redukcí vzniklého iminu provedenou standardním způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce (8-4) se připraví ze sloučenin obecného vzorce (8-3) elektrofilní substitucí aromatického kruhu vhodným elektrofilním prostředkem. Obecně je uvedený typ reakce popsán v práci Marche, J.Advanced Organic Chemistry, 3.vydání; John Wiley and Sons.: New York, 1985, 447-511.

Sloučeniny obecného vzorce 8-2 je možné rovněž připravit sejmutím chránicí skupiny ze sloučeniny obecného vzorce (8-4). Chránicí skupinou je výhodně trifluoracetamid, který je možné odstranit za bazických podmínek s použitím anorganických hydroxidů nebo karbonátů v rozpouštědle pro reakci inertním. Vhodná taková rozpouštědla zahrnují (C_1-C_4) alkoholy, výhodně methanol. Případně je možné použít jedno nebo více korozpouštědel výhodně zvolených ze skupiny zahrnující vodu, tetrahydrofuran a dioxan. Doba reakce je v rozmezí od 15 minut do 24 hodin a reakční teplota je v rozmezí od 0 °C do 100 °C nebo teploty zpětného toku použitého rozpouštědla nebo rozpouštědlového systému. Reakce se výhodně provede při teplotě místnosti. Další reakční podmínky pro sejmutí trifluoracetamidových skupin a pro sejmutí dalších vhodných chránicích skupin je možné najít v práci autorů Greene T.W., Wuts P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis,

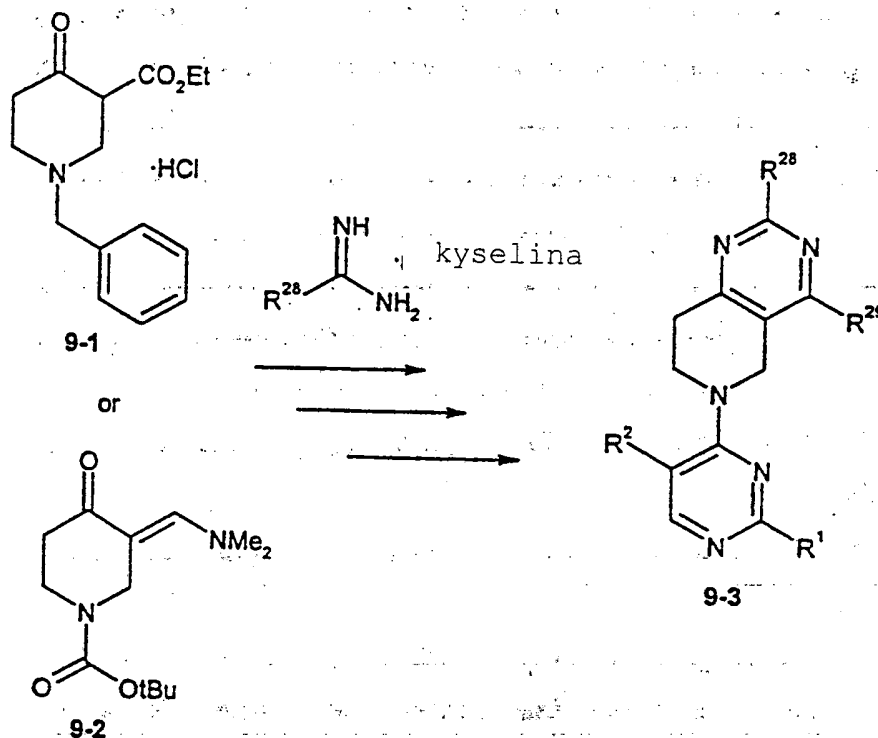
2.vydání.: John Wiley and Sons Inc.: New York, 1991.

Sloučeniny obecného vzorce (8-4) se připraví připojením chránicí skupiny ke sloučeninám obecného vzorce (8-2). Výhodnou chránicí skupinou je trifluoracetamidová nebo terc-butoxykarbonylová (BOC) skupina. Chránicí skupina se připojí reakcí sloučeniny obecného vzorce (8-2) s trifluoracetylchloridem nebo di-terc-butyl-dikarbonátem nebo jejich ekvivlaentem v přítomnosti báze, výhodně triethylaminu nebo pyridinu. Reakce se provede v rozpouštědle pro reakci inertním. Mezi výhodná rozpouštědla patří ethery jako je tetrahydrofuran, diethylether, dioxan nebo dimethoxyethan; halogenované uhlovodíky jako je dichlormethan, chloroform nebo tetrachlormethan; a aromatické nebo alifatické uhlovodíky jako je benzen, toluen nebo hexany. Doba reakce je v rozmezí od 15 minut do 3 dnů a reakční teplota je v rozmezí od 0 °C do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Reakce se výhodně provede při tlaku v místnosti. Další podmínky pro chránění aminů trifluoracetamidovými nebo terc-butoxykarbonylovými skupinami rovněž jako další vhodné chránicí skupiny lze nalézt v práci autorů Greene T.W., Wuts P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2.vydání.: John Wiley and Sons Inc.: New York, 1991.

Manipulací se substituenty R^{28} a R^{29} se získají isochinoliny se změněnými substituenty. Výhodně se použijí křížové kopulační reakce sloučeniny obecného vzorce (8-4) katalyzované přechodovým kovem, kde R^{28} nebo R^{29} je bromid nebo triflát a převedou se tak sloučeniny obecného vzorce (8-4), kde R^{28} nebo R^{29} mají výše uvedený význam. Tato reakce se provede způsoby v oboru známými, zejména způsoby popsányými v *Tetrahedron*, **1998**, 54, 263 pro Stilleho-Suzukiho reakce a v *Acc.Chem.Res.* **1998**, 31, 805 pro Buchwaldovy aminační reakce.

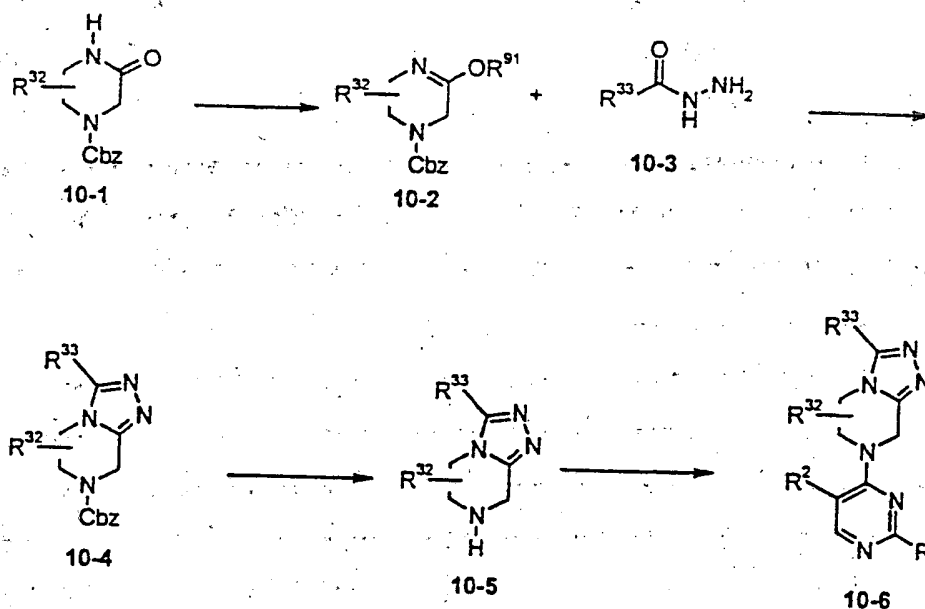
Sloučeniny obecného vzorce (8-5) se připraví vytěšňovací reakcí s použitím aminu (8-2) podle schématu 1, kde amin (8-2) je ekvivalentní R^3-NH .

Schéma 9



Sloučeniny obecného vzorce (9-3) se připraví obecným způsobem popsáným ve schématu 2 s použitím ethyl-1-benzyl-4-oxo-3-piperidinkarboxylát-hydrochloridu (9-1) jako výchozí složky. V určitých případech, kdy R^{29} znamená H, se jako výchozí složka použije N-terc-butoxykarbonyl-3-(dimethylaminomethylen)-4-piperidon ((9-2), Chemical Abstracts 121:157661).

Schéma 10



Sloučeniny obecného vzorce (10-6) kde R¹, R², R³² a R³³ mají význam uvedený výše se připraví způsobem popsáným ve schématu 10 a specifičtěji popsáným níže.

Sloučeniny obecného vzorce (10-2) kde R⁹¹ znamená (C₁-C₄)alkylovou skupinu se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (10-1) kde Cbz znamená benzyloxykarbonylovou skupinu s O-alkylačním prostředkem. Výhodná sloučenina obecného vzorce (10-1) je benzyloxyester 3-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny. Výhodný O-alkylační prostředek je triethyloxonium-tetrafluorborát. Reakce se provede při tlaku v místnosti v rozpouštědle pro reakci inertním. Výhodná rozpouštědla zahrnují aromatické a alifatické uhlovodíky, halogenované uhlovodíky a ethery. Zvláště výhodné rozpouštědlo je dichlormethan. Doba reakce je v rozmezí od 2 hodin do 3 dnů a reakční teplota je v rozmezí od -100 °C do teploty místnosti.

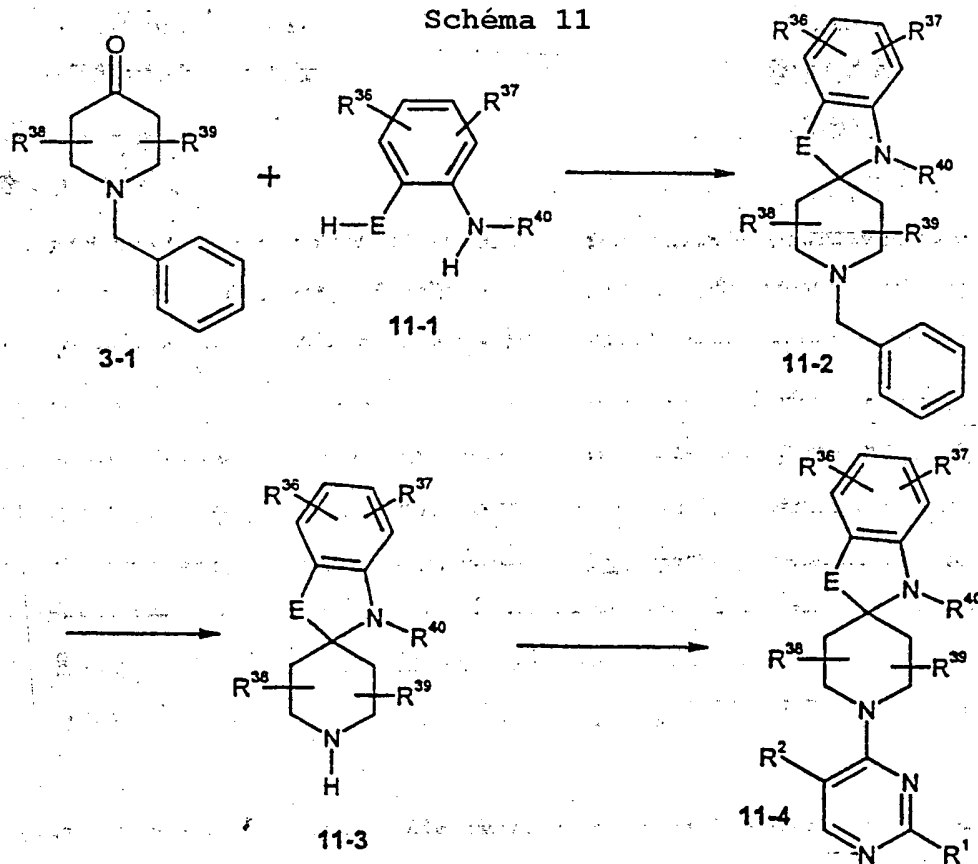
Sloučeniny obecného vzorce (10-4)) se připraví kondenzací

sloučeniny obecného vzorce (10-2) se sloučeninou obecného vzorce (10-3). Uvedené sloučeniny obecného vzorce (10-3) jsou obchodně dostupné, jsou popsány v literatuře nebo se snadno připraví přes standardně provedenou amidaci hydrazinu a aktivaci karboxylové kyseliny jako je chlorid karboxylové kyseliny. Tyto reakce jsou v oboru obecně známé. Kondenzace se výhodně provede při tlaku v místnosti i když je možné, je-li to potřebné, použít tlaky až do 250 psi (1723,8 kPa). Reakce se provede v rozpouštědle pro reakci inertním, výhodně v rozpouštědle zvoleným ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)alkoholy, aromatické a alifatické uhlovodíky, polární aprotická média, halogenované uhlovodíky a ethery, nebo jejich kombinace. Reakce se provede při teplotách v rozmezí od teploty místnosti do 180 °C. Doba reakce je od 2 hodin do 3 dnů.

Sloučeniny obecného vzorce (10-5) se připraví ze sloučenin obecného vzorce (10-4) prostřednictvím Lewisovou kyselinou katalyzovaného štěpení nebo hydrogenolýzou Cbz karbamátu za standardních podmínek, v oboru dobře známých, zejména podmínek popsanych v práci autorů Greene T.W., Wuts P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2.vydání.: John Wiley and Sons Inc.: New York, 1991.

Sloučeniny obecného vzorce (10-6) se připraví vytěšňovací reakcí s použitím aminu obecného vzorce (10-5) způsobem popsaným ve schématu 1, kde amin (10-5) je ekvivalentní R³-NH.

Schéma 11



Sloučeniny obecného vzorce (11-4) kde R^1 , R^2 , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} a R^{40} se připraví způsobem znázorněným ve schématu 11 a specifitěji popsáném níže.

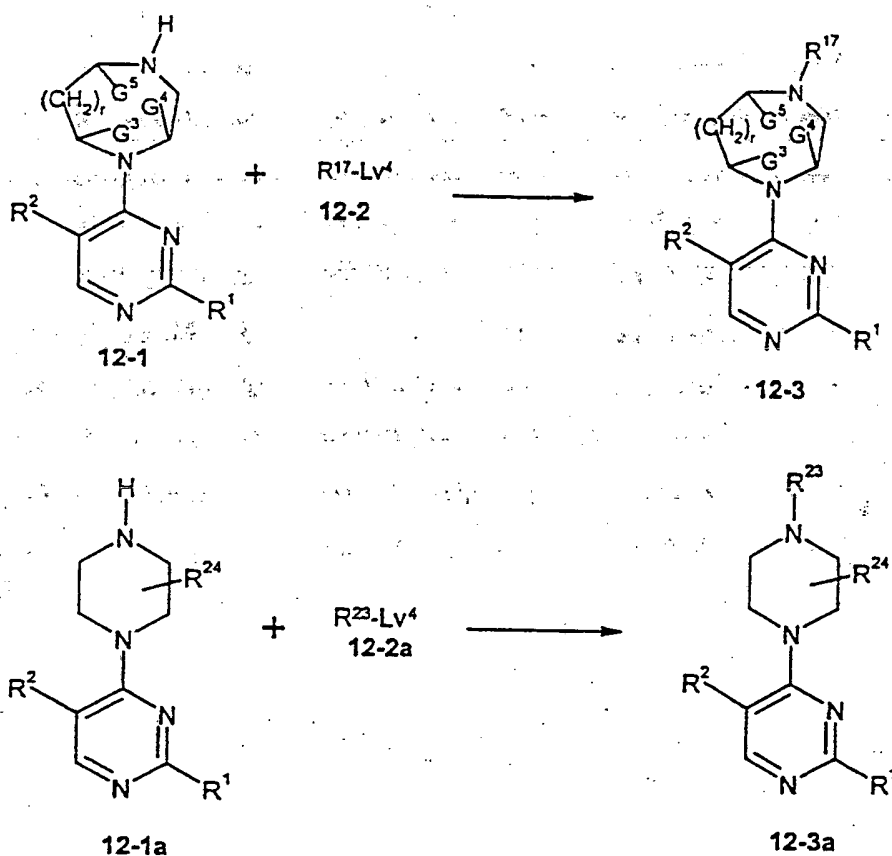
Jestliže R^{38} a R^{39} znamenají vodík, 1-benzyl-4-piperidon (3-1) obchodně dostupný u firmy Aldrich se kondenzuje se sloučeninou vzorce (11-) která je buď obchodně dostupná nebo je v oboru běžně známá a připraví se tak sloučeniny obecného vzorce (11-2). Jestliže R^{38} a R^{39} neznamenaí vodík, sloučeniny obecného vzorce (3-1) je možné připravit způsoby v oboru obecně známými. Reakce se provede při tlaku v místnosti bez rozpouštědla nebo s použitím rozpouštědla pro reakci inertního. Výhodná rozpouštědla zahrnují (C_1 - C_4)alkoholy, aromatické nebo alifatické uhlovodíky, polární aprotická rozpouštědla, halogenované uhlovodíky a ethery. Doba reakce je

rozmezí od 2 hodin do 3 dnů a reakční teplota je v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla... Specifičtější podmínky lze nalézt v Indian J.Chem. **1976**, 14B, 984 a v J.Chem.Soc.Perkin Trans. 1 **1984**, 2465.

Sloučeniny obecného vzorce (11-3) se připraví odstraněním benzylové chránicí skupiny ze sloučeniny (11-2) způsobem analogickým způsobu popsanému výše pro přípravu sloučenin obecného vzorce (2-6).

Sloučeniny obecného vzorce (11-4) se připraví vytěšňovací reakcí s použitím aminu obecného vzorce (11-3) způsobem popsaným ve schématu 1, kde amin (11-3) je ekvivalentní sloučenině R^3-H .

Schéma 12



Sloučeniny obecných vzorců (12-3) a (12-3a) kde R^{17} a R^{23} znamenají skupiny ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkylkarbonyl, Ar^2 -karbonyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, Ar^2 -sulfonyl nebo Ar^2 -sulfinyl, se připraví způsobem znázorněným ve schématu 12 a specifičtěji popsáným níže.

Sloučeniny obecných vzorců (12-3) a (12-3a), kde R^{17} a R^{23} mají význam podle výše uvedeného odstavce se připraví kondenzací se sloučeninami obecného vzorce (12-2) a (12-2a), kde Lv^4 znamená chlor. Příklady sloučenin obecných vzorců (12-2) a (12-2a) zahrnují (C_1-C_6) alkoxyCOCl, (C_1-C_6) alkylCOCl, Ar^2 -COCl, (C_1-C_6) alkylSO₂Cl, Ar^2 -SO₂Cl, nebo Ar^2 -SOCl. Reakce se provede za bezvodých podmínek v přítomnosti nevodné baze ze skupiny zahrnující organické aminy jako je triethylamin, N,N'-diisopropylethylamin a pyridin a jejich deriváty. Reakce se provede v rozpouštědle pro reakci inertním. Výhodná rozpouštědla pro výše uvedenou reakci zahrnují halogenované uhlovodíky, alifatické nebo aromatické uhlovodíky, ethery, ethyl-acetát, pyridin a jejich kombinace. Doba reakce je v rozmezí od 15 minut do 24 hodin a reakční teplota je v rozmezí od 0 °C do 80 °C nebo do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Reakce se výhodně provede při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty místnosti a při tlaku v místnosti. Odstranění případných chránících skupin se provede způsobem popsáným ve schématu I.

Sloučeniny obecných vzorců (12-3) a (12-3a) kde R^{17} a R^{23} znamenají (C_1-C_6) alkylkarbonyl nebo Ar^2 -karbonyl je možné rovněž připravit podle schématu 12 způsobem podrobněji popsáným níže.

Sloučeniny obecných vzorců (12-3) a (12-3a) kde R^{17} a R^{23}

znamenaají (C_1-C_6)alkylkarbonyl nebo Ar^2 -karbonyl se připraví kondenzační reakcí se sloučeninou obecného vzorce (12-2) nebo respektive (12-2a), kde Lv^4 znamená hydroxylovou skupinu v přítomnosti kondenzačního prostředku jako je dicyklohexylkarbodiimid nebo 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-karbodiimid-hydrochlorid. Reakce se provede v rozpouštědle pro reakci inertním. Výhodná rozpouštědla zahrnují halogenované uhlovodíky, alifatické/aromatické uhlovodíky a ethery. Zvláště výhodnými rozpouštědly jsou dichlormethan a chloroform. Je možné použití i další kondenzační prostředky známe pracovníkům v oboru které zahrnují, ale nejsou omezené jen na ně, různé fosfinové prostředky, ethyl-chlorformiát a N-hydroxysukcinimid. Odstranění případných chránících skupin se provede způsobem znázorněným ve schématu I.

Sloučeniny obecného vzorce (12-3) kde R^{17} znamená (C_1-C_6)alkylovou skupinu se rovněž připraví způsobem znázorněným ve schématu 12 a specifitěji popsáném níže.

Sloučeniny obecného vzorce (12-3) kde R^{17} znamená (C_1-C_6)alkylovou skupinu se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (12-1) se sloučeninou obecného vzorce (12-2) kde R^{17} znamená (C_1-C_4)alkylovou skupinu a Lv^4 znamená skupinu ze skupiny zahrnující Cl, Br, I, methansulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy nebo trifluormethansulfonyloxy. Reakce se provede za bezvodých podmínek v přítomnosti nevodné baze kterou je baze ze skupiny zahrnující organické aminy jako je triethylamin, Hunigova baze a pyridin a jejich deriváty. Reakce se provede v rozpouštědle pro reakci inertním. Výhodná rozpouštědla pro výše uvedenou reakci zahrnují halogenované uhlovodíky, alifatické nebo aromatické uhlovodíky, ethery, ethyl-acetát, pyridin a jejich kombinace. Doba reakce je

v rozmezí od 15 minut do 24 hodin a reakční teplota je v rozmezí od teploty místnosti do 80 °C nebo do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Reakce se výhodně provede při teplotě místnosti a při tlaku v místnosti.

Výchozí složky a činidla pro přípravu výše popsaných sloučenin jsou rovněž snadno dostupné; nebo je pracovníci v oboru snadno připraví způsoby v oboru obecně známými. Například mnoho sloučenin použitých pro výše uvedený účel jsou sloučeniny příbuzné sloučeninám vyskytujícím se v přírodě nebo to jsou jejich deriváty, a jsou to tedy sloučeniny které mají velký vědecký i obchodní význam a z tohoto důvodu jsou obchodně dostupné nebo jsou popsány v literatuře nebo je možné snadno připravit z obchodně dostupných složek způsoby popsanými v literatuře.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu inhibují tvorbu sorbitoldehydrogenasy a jako takové mají využití při léčbě diabetických komplikací zahrnujících, ale bez omezení na uvedené komplikace, onemocnění jako je diabetická nefropatie, diabetická neuropatie, diabetická retinopatie, diabetická mikroangiopatie a diabetická makroangiopatie a diabetická kardiomyopatie. Vhodnost sloučenin podle vynálezu jako léčiv při léčbě chorob uvedených v tomto popisu pro savce (např. člověka), jako jsou například komplikace diabetu jako je diabetická kardiomyopatie, diabetická neuropatie, diabetická nefropatie, diabetická retinopatie, diabetická mikroangiopatie a diabetická makroangiopatie se prokazuje aktivitou sloučenin obecného vzorce (I) podle vynálezu v konvenčních stanoveních. Uvedená stanovení rovněž umožňují srovnání aktivit sloučenin obecného vzorce (I) podle vynálezu s aktivitami dalších známých sloučenin. Výsledky těchto srovnávacích stanovení jsou vhodné pro určení dávkování sloučenin savcům včetně člověka

při léčení uvedených chorob.

Stanovení aktivity SDH

V uvedeném stanovení se použijí samci krysy Sprague-Dawley (350-400 g). U skupiny krysy se indukuje injekčním podáním streptozocinu 85 mg/kg do ocasní žíly diabetes. Za dvacetčtyři hodin se čtyřem skupinám diabetických krysy podá orální sondou jedna dávka testované sloučeniny podle vynálezu (0,001 až 100 mg/kg). Za 4-6 hodin po podání léčiva se zvířata usmrtí a odebere se jejich krev a tkáň sedacího nervu. Tkáň a buňky se extrahují 6% kyselinou chloristou.

Sorbitol v erytrocytech a v nervové tkáni se stanoví modifikovaným způsobem podle R.S.Clementse a sp. (Science, 166: 1007-8, 1969). Do systému pro stanovení obsahujícího jako konečnou koncentraci 0,033 M glycinu, pH 9,4, 800 mM β -nikotinadenindinukleotidu a 5 jednotek/ml sorbitoldehydrogenasy se přidají alikvotní podíly tkáňových extraktů. Po 30 minutách inkubace při teplotě místnosti se stanoví fluorescence vzorku s použitím fluorescenčního spektrometru a excitační vlnové délky 366 nm a emisní vlnové délky 452 nm. Po odečtení hodnot příslušných slepých vzorků se stanoví množství sorbitolu v každém vzorku lineární regresí s použitím hodnot získaných se standardy sorbitolu zpracovanými stejným způsobem jako tkáňové extrakty.

Fruktosa se stanoví modifikovaným způsobem popsáním v práci Ameyama M., Methods in Enzymology, 89: 20-25 (1982). Resazurin se použije místo ferikyanidu. Do systému pro stanovení obsahujícího jako konečnou koncentraci 1,2 M kyseliny citronové, pH 4,5, 13 mM resazurinu a 3,3 jednotek/ml fruktosadehydrogenasy a 0,068 % Tritonu X-100 se přidají

aliquotní podíly tkáňových extraktů. Po 60 minutách inkubace při teplotě místnosti se stanoví fluorescence vzorku s použitím fluorescenčního spektrometru a excitační vlnové délky 560 nm a emisní vlnové délky 580 nm. Po odečtení hodnot příslušných slepých vzorků se stanoví množství fruktosy v každém vzorku lineární regrese s použitím hodnot získaných se standardy fruktosy zpracovanými stejným způsobem jako tkáňové extrakty.

Stanovení aktivity SDH se provede modifikovaným způsobem popsaným U. Gerlachem v *Methodology of Enzymatic Analyses*, v edici H. U. Bergmeyer, 3, 112-117 (1983). Do systému pro stanovení obsahujícího jako konečnou koncentraci 0,1 M tlumivého roztoku fosforečnanu draselného, pH 7,4, 5 mM NAD, 20 mM sorbitolu a 0,7 jednotek/ml sorbitoldehydrogenasy se přidají aliquotní podíly séra nebo moči. Po inkubaci po dobu 10 minut při teplotě místnosti se změří střední změna absorbance vzorku při 340 nm. SDH aktivita se vyjádří jako miliOD₃₄₀/minuta (OD₃₄₀ = absorbance při 340 nm).

Jako druhou sloučeninu (účinnou složku) je možné v kombinační terapii použít každý inhibitor aldosa reduktasy. Výraz inhibitor aldosa reduktasy znamená sloučeniny, které inhibují biologickou konverzi glukosy na sorbitol enzymem, aldosa reduktasou. Uvedenou inhibici lze snadno stanovit standardními metodami známými v oboru (J. Malone, *Diabetes*, 29:861-864, 1980. "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). Níže jsou uvedené různé inhibitory aldosa reduktasy s příslušnými citacemi, nicméně pracovníkům v oboru budou známy i další inhibitory aldosa reduktasy. Popisy U.S. patentů uvedených níže jsou do tohoto textu včleněny odkazem. V závorkách jsou uvedené generické USAN názvy těchto sloučenin nebo další názvy těchto sloučenin tam kde to je aktuální,

společně s patentovou literaturou týkající se uvedené sloučeniny.

Aktivitu inhibitoru aldosaředuktasy v tkáni je možné určit stanovením množství inhibitoru aldosaředuktasy, které je potřebné ke snížení tkáňového sorbitolu (tj. množství inhibujícího další tvorbu sorbitolu následkem blokování aldosaředuktasy), nebo snížení tkáňové fruktosy (inhibicí tvorby sorbitolu následkem blokování aldosaředuktasy a následně tak tvorby fruktosy). Bez vazby na konkrétní teorii nebo mechanismus se předpokládá, že uvedený inhibitor aldosaředuktasy inhibicí aldosaředuktasy zabraňuje nebo snižuje ischemické poškození jak je popsáno níže.

Podle výše uvedeného, příklady inhibitorů aldosaředuktasy vhodné pro použití v kompozicích a způsobech podle vynálezu zahrnují následující sloučeniny:

1. 3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-3,4-dihydro-4-oxo-1-ftalazinooctová kyselina (ponalrestat, US 4,251,528);
2. N-[[(5-trifluormethyl)-6-methoxy-1-naftalenyl]thioxomethyl]-N-methylglycin (tolrestat, US 4,600,724);
3. 5-[(Z,E)- β -methylcinhamyliden]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidenoctová kyselina (epalrestat, US 4,464,382, US 4,791,126, US 4,831,045);
4. 3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2H)-chinazolinooctová kyselina (zenarestat, US 4,734,419 a 4,883,800);

5. 2R,4R-6,7-dichlor-4-hydroxy-2-methylchroman-4-octová

kyselina (US 4,883,410);

6. 2R,4R-6,7-dichlor-6-fluor-4-hydroxy-2-methylchroman-4-octová kyselina (US 4,883,410);

7. 3,4-dihydro-2,8-diisopropyl-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-octová kyselina (US 4,771,050);

8. 3,4-dihydro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluor-2-benzothiazolyl)methyl]-2H-1,4-benzothiazin-2-octová kyselina (SPR-210, US 5,252,572);

9. N-[3,5-dimethyl-4-[(nitromethyl)sulfonyl]fenyl]-2-methylbenzenacetamid (ZD5522, US 5,270,342 a US 5,430,060);

10. (S)-6-fluorspiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2,5'-dion (sorbinil, US 4,130,714);

11. d-2-methyl-6-fluorspiro(chroman-4,4'-imidazolidin)-2',5'-dion (US 4,540,704);

12. 2-fluorspiro(9H-fluoren-9,4'-imidazolidin)-2',5'-dion (US 4,438,272);

13. 2,7-difluorspiro(9H-fluoren-9,4'-imidazolidin)-2',5'-dion (US 4,436,745 a US 4,438,272);

14. 2,7-difluor-5-methoxyspiro(9H-fluoren-9,4'-imidazolidin)-2',5'-dion (US 4,436,745 a US 4,438,272);

15. 7-fluorspiro(5H-indenol[1,2-b]pyridin-5,3'-pyrrolidin)-2,5'-dion (US 4,436,745 a US 4,438,272);

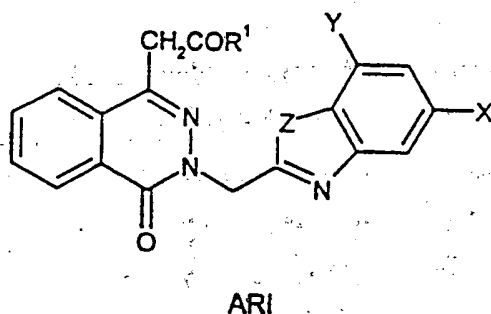
16. d-cis-6'-chlor-2',3'-dihydro-2'-methyl-spiro(imidazolidin-4,4'-4'H-pyrano[2,3-b]pyridin)-2,5-dion (US 4,980,357);

17. spiro[imidazolidin-4,5'(6H)chinolin]-2,5-dion-3'-chlor-7',8'-dihydro-7'-methyl-(5'-cis) (US 5,066,659);

18. (2S,4S)-6-fluor-2',5'-dioxospiro(chroman-4,4'-imidazolidin)-2-karboxamid (US 5,447,946); a

19. 2-[(4-brom-2-fluorfenyl)methyl]-6-fluorspiro-[isochinolin-4(1H)-3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron (ARI-509, US 5,037,831).

Další inhibitory aldoseduktasy zahrnují sloučeniny obecného vzorce (ARI),



nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole, kde

Z ve sloučenině obecného vzorce (ARI) znamená O nebo S;

R¹ ve sloučenině obecného vzorce (ARI) znamená hydroxylovou skupinu nebo skupinu která je in vivo odstranitelná za tvorby sloučeniny obecného vzorce (ARI) ve které R¹ znamená OH; a

X a Y ve sloučenině obecného vzorce (ARI) mají stejný

nebo různý význam a znamenají skupiny ze skupiny zahrnující vodík, trifluormethyl, fluor a chlor.

Výhodná podskupina sloučenin v rámci výše uvedené skupiny inhibitorů aldosaředuktas zahrnuje sloučeniny uvedené výše pod čísly 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10 a 17 a následující sloučeniny obecného vzorce (ARI):

20. 3,4-dihydro-3-(5-fluorbenzothiazol-2-ylmethyl)-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R^1 =hydroxy; X=F; Y=H];

21. 3-(5,7-difluorbenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R^1 =hydroxy; X=Y=F];

22. 3-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R^1 =hydroxy; X=Cl; Y=H];

23. 3-(5,7-dichlorbenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R^1 =hydroxy; X=Y=Cl];

24. 3,4-dihydro-4-oxo-3-(5-trifluormethylbenzoxazol-2-ylmethyl)ftalazin-1-yloctová kyselina [R^1 =hydroxy; X=CF₃; Y=H];

25. 3,4-dihydro-3-(5-fluorbenzoxazol-2-ylmethyl)-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R^1 =hydroxy; X=F; Y=H];

26. 3-(5,7-difluorbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R^1 =hydroxy; X=Y=F];

27. 3-(5-chlorbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R^1 =hydroxy; X=Cl; Y=H];

28. 3-(5,7-dichlorbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R^1 =hydroxy; $X=Y=F$];

29. zopolrestat; 1-ftalazinoctová kyselina, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-[R^1 =hydroxy; X =trifluormethyl; $Y=H$].

Ve sloučeninách 20-23 a 29 Z znamená S. Ve sloučeninách 24-28 Z znamená O.

Z výše uvedené podskupiny jsou zvláště výhodné sloučeniny 20 až 29, kde ještě výhodnější je sloučenina 29.

Zejména výhodným inhibitorem aldosareduktasy je 1-ftalazinoctová kyselina, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-.

Výraz "acylový radikál inhibitoru aldosareduktasy obsahujícího karboxylovou funkční skupinu" znamená každý z výše uvedených inhibitorů aldosareduktasy který obsahuje místo karboxylové funkční skupiny karbonylový radikál.

Sloučeniny podle vynálezu které jsou inhibitory aldosareduktasy jsou snadno dostupné nebo je možné je pracovníky zkušenými v oboru snadno připravit s použitím způsobů běžně užívaných v organické syntéze zejména s přihlédnutím k příslušným specifickým popisům v patentové literatuře.

Použité množství inhibitoru aldosareduktasy podle vynálezu lze volit tak aby toto množství bylo účinné pro uvedené aktivity podle vynálezu. Účinná dávka inhibitorů aldosareduktasy podle vynálezu je obvykle v rozmezí od asi 0,1

mg/kg/den až 100 mg/kg/den podané v jedné nebo v rozdělených dávkách, výhodně v rozmezí 0,1 mg/kg/den až 20 mg/kg/den podané v jedné nebo v rozdělených dávkách.

Jako druhou sloučeninu (účinnou složku) v kombinační terapii podle vynálezu je možné použít každý inhibitor výměny iontů sodík-vodík (NHE-1). Výraz inhibitor NHE-1 zahrnuje sloučeniny které inhibují výměnný transportní systém sodík/proton (Na^+/H^+) a proto jsou uvedené sloučeniny vhodné jako léčebný nebo profylaktický prostředek pro choroby vyvolané nebo zhoršující se zrychlením výměny sodík/proton (Na^+/H^+) v transportním systému jako jsou například kardiovaskulární choroby [například ateroskleróza, hypertenze, arytmie (např. ischemická arytmie, arytmie následkem infarktu myokardu, zástava srdce, dysfunkce myokardu, arytmie po PTCA nebo po trombolýze atd.), angina pectoris, hypertrofie srdce, infarkt myokardu, srdeční selhání (např. kongestivní srdeční selhání, akutní srdeční selhání, hypertrofie srdce atd.), restenóza po PTCA, PTCA, šok (např. hemoragický šok, endotoxinový šok atd.)], ledvinové poruchy (např. diabetes mellitus, diabetická nefropatie, akutní ischemické selhání ledvin atd.), choroby orgánů spojené s ischemií nebo s ischemickou reperfúzí [např. poruchy srdečního svalu spojené s ischemickou reperfúzí, akutní selhání ledvin nebo poruchy indukované chirurgickým zákrokem jako jsou operace vytvářející koronární bypass (CABG), vaskulární chirurgické operace, transplantace orgánů, nekardiální operace nebo perkutánní transluminální koronární angioplastika (PTCA)], cerebrovaskulární choroby (například mrtvice ischemického původu, mrtvice hemoragického původu atd.), cerebroischemické choroby (např. poruchy spojené s mozkovým infarktem, poruchy vyvolané následkem krvácení do mozku, edém mozku). Inhibitory NHE-1 je možné rovněž použít jako prostředky pro ochranu

myokardu během operací souvisejících se zavedením koronárního bypassu (CABG), při vaskulárních operacích, perkutánní transluminální koronární angioplastice (PTCA), PTCI, transplantaci orgánů nebo při nekardiálních operacích.

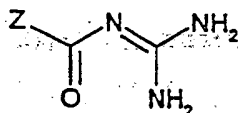
Vhodnost inhibitorů NHE-1 jako léčiv pro léčbu chorob savců (včetně člověka) jako jsou choroby vyjmenované v tomto popisu, například pro ochranu myokardu během operace nebo pro ochranu myokardu u pacientů s vyvíjející se srdeční nebo mozkovou příhodou nebo pro stálou kardioprotekci u pacientů s diagnostikovanou ischemickou chorobou srdeční nebo pacientů u kterých je riziko vzniku ischemické choroby srdeční, srdeční dysfunkce nebo zástava srdce, se prokazuje konvenčními preklinickými stanoveními kardioprotekce [viz in vivo stanovení popsané v práci autorů Klein H. a sp., *Circulation* 92:912-917 (1995); stanovením na izolovaném srdci podle Scholze W. a sp., *Cardiovascular Research* 29:260-268 (1995); stanovením antiarytmických účinků popsaném v práci autorů Yasutake M. a sp., *Am.J.Physiol.*, 36:H2430-H2440 (1994); NMR stanovením popsaným v práci autorů Kolke a sp., *J.Thorac. Cardiovasc.Surg.*, 112:765-775 (1996)] a dalších in vivo a in vitro stanoveních popsaných níže. Tato stanovení rovněž umožňují srovnání aktivit sloučenin podle vynálezu obecného vzorce (I) s aktivitami jiných známých sloučenin. Výsledky těchto srovnání jsou vhodné k určení dávek u savců, včetně lidí, pro léčbu uvedených chorob.

Inhibitory NHE-1 jsou popsány v US patentu č. 5,698,581, v evropské publikované patentové přihlášce č. EP 803 501 A1, v mezinárodních publikovaných patentových přihláškách č. WO 94/26709 a PCT/JP97/04650, kde každý z výše uvedených patentových spisů je včleněn do tohoto textu odkazem.

Inhibitory NHE-1 uvedené ve výše uvedené patentové literatuře mají využití v kombinacích podle vynálezu. Uvedené inhibitory

NHE-1. je možné připravit způsoby popsány v uvedených patentových spisech.

Výhodné inhibitory NHE-1 zahrnují sloučeniny obecného vzorce NHE,



NHE

jejich proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, kde

Z ve sloučenině obecného vzorce NHE znamená přes uhlík připojený pětičlenný, diaza-, dinenasycený kruh obsahující dva sousedící atomy dusíku, kde uvedený kruh je případně mono-, di- nebo trisubstituovaný až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující R^1 , R^2 a R^3 ; nebo

Z ve sloučenině obecného vzorce NHE znamená uhlíkem připojený pětičlenný, triaza-, dinenasycený kruh, kde uvedený kruh je případně mono-, nebo disubstituovaný až dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující R^4 a R^5 ;

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 ve sloučenině obecného vzorce NHE každý nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkylthio, (C_3 - C_4)cykloalkyl, (C_3 - C_7)cykloalkyl(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy, (C_1 - C_4)alkoxy(C_1 - C_4)alkyl, mono-N- nebo di-N,N-(C_1 - C_4)alkyl-karbamoyl, M nebo M-(C_1 - C_4)alkyl, kde každá z uvedených (C_1 - C_4)alkylových částí je případně substituovaná jedním až devíti atomy fluoru; každá z uvedených (C_1 - C_4)alkylových nebo (C_3 - C_4)cykloalkylových skupin je případně mono- nebo disubstituovaná skupinou nezávisle zvolenou ze skupiny

zahrnující hydroxy, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkylthio, (C_1-C_4) alkylsulfinyl, (C_1-C_4) alkylsulfonyl, (C_1-C_4) alkyl, mono-N- nebo di-N,N- (C_1-C_4) alkylkarbamoyl, nebo mono-N- nebo di-N,N- (C_1-C_4) alkylaminosulfonyl; a uvedený (C_3-C_4) cykloalkyl případně obsahuje jeden až sedm atomů fluoru;

kde M ve sloučenině obecného vzorce NHE znamená částečně nasycený, plně nasycený nebo plně nenasyčený pětičlenný až osmičlenný kruh případně obsahující jeden až tři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, síru, a dusík, nebo bicyklický kruh obsahující dva částečně nasycené, plně nasycené nebo plně nenasyčené tříčlenné až šestičlenné kruhy, které mohou samostatně případně obsahovat jeden až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík;

kde skupina M ve sloučenině obecného vzorce NHE je případně substituovaná na jednom kruhu pokud tato skupina je monocyklická, nebo na jednom nebo na obou kruzích pokud tato skupina je bicyklická, na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 znamená případně částečně nasycený, plně nasycený nebo plně nenasyčený tříčlenný až sedmičlenný kruh případně obsahující jeden až tři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, případně substituovaný (C_1-C_4) alkylovou skupinou a dále kde R^6 , R^7 a R^8 případně znamenají skupinu ze skupiny zahrnující hydroxy, nitro, halogen, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkyl, formyl, (C_1-C_4) alkanoyl, (C_1-C_4) alkanoyloxy, (C_1-C_4) alkanoylamino, (C_1-C_4) alkoxykarbonylamino, sulfonamido, (C_1-C_4) alkylsulfonamido, amino, mono-N- nebo di-N,N- (C_1-C_4) alkylamino, karbamoyl, mono-N- nebo di-N,N- (C_1-C_4) alkylkarbamoyl, kyan, thiol, (C_1-C_4) alkylthio,

(C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, mono-N- nebo di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfonyl, (C₂-C₄)alkenyl, (C₂-C₄)alkynyl, nebo (C₅-C₇)cykloalkenyl,

kde uvedené (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₇)alkanoyl, (C₁-C₄)alkylthio, mono-N- nebo di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino nebo (C₃-C₇)alkyl-skupiny ve významu substituentů R⁶, R⁷ a R⁸ jsou případně mono-substituované skupinou nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující hydroxy, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, (C₁-C₄)alkanoyl, (C₁-C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkanoyloxy, (C₁-C₄)alkoxykarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- nebo di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, karbamoyl, mono-N- nebo di-N,N-(C₁-C₄)alkylkarbamoyl, kyan, thiol, nitro, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl nebo mono-N- nebo di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfonyl nebo jsou případně substituované jedním až devíti atomy fluoru.

Zvláště výhodné inhibitory NHE-1 jsou sloučeniny ze skupiny zahrnující:

[1-(8-bromchinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(6-chlorchinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(indazol-7-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(benzimidazol-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(1-isochinolyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [5-cyklopropyl-1-(4-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(indazol-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(indazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(benzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(1-methyl-

benzimidazol-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin;
1-(5-chinolyl)-5-propyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin;
1-(5-chinolyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin;
[5-ethyl-1-(6-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin;
[1-(2-methylbenzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]
guanidin; [1-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin; [1-(benztriazol-5-yl)-5-ethyl-1H-
-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(3-chlorindazol-5-yl)-5-
-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(5-chinolyl)-5-
-butyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [5-propyl-1-(6-
-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [5-isopropyl-1-
-(6-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(2-chlor-
-4-methylsulfonylphenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin; [1-(2-chlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin; [1-(2-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5-
-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(2-brom-
fenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin;
[1-(2-fluorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
karbonyl]guanidin; [1-(2-chlor-5-methoxyfenyl)-5-cyklopropyl-
-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(2-chlor-4-methylamino-
sulfonylphenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin;
[1-(2,5-dichlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin; [1-(2,3-dichlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-
-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(2-chlor-5-aminokarbonyl-
fenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin;
[1-(2-chlor-5-aminosulfonylphenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin; [1-(2-fluor-6-trifluormethylfenyl)-5-
-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(2-chlor-
-5-methylsulfonylphenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin; [1-(2-chlor-5-dimethylaminosulfonylphenyl)-
-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [1-(2-
-trifluormethyl-4-chlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin; [1-(2-chlorfenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-

-karbonyl]guanidin; [5-methyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [5-ethyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [5-cyklopropyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin; [5-cyklopropyl-1-(2,6-dichlorfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole.

Výhodné a zvláště výhodné inhibitory NHE-1 popsané ve výše uvedených dvou odstavcích je možné připravit způsoby popsanými v mezinárodní patentové přihlášce č. PCT/IB99/00206 nebo způsoby popsanými níže, kde proměnné symboly v následujících schématech a popisech jsou vztaženy pouze na sloučeniny NHE-1.

Schéma I

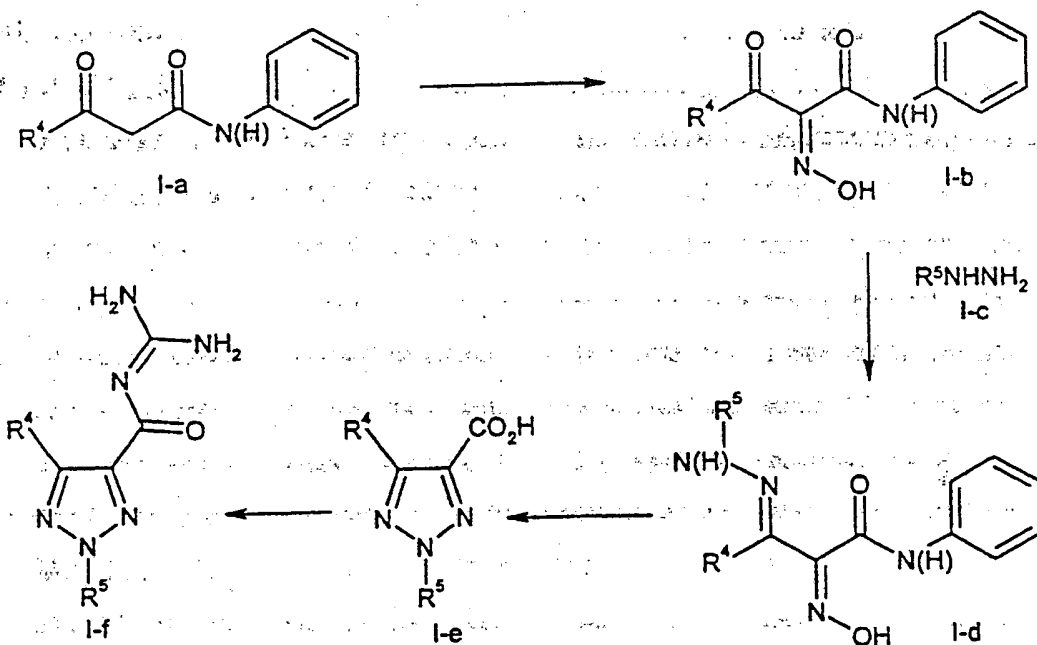


Schéma II

5

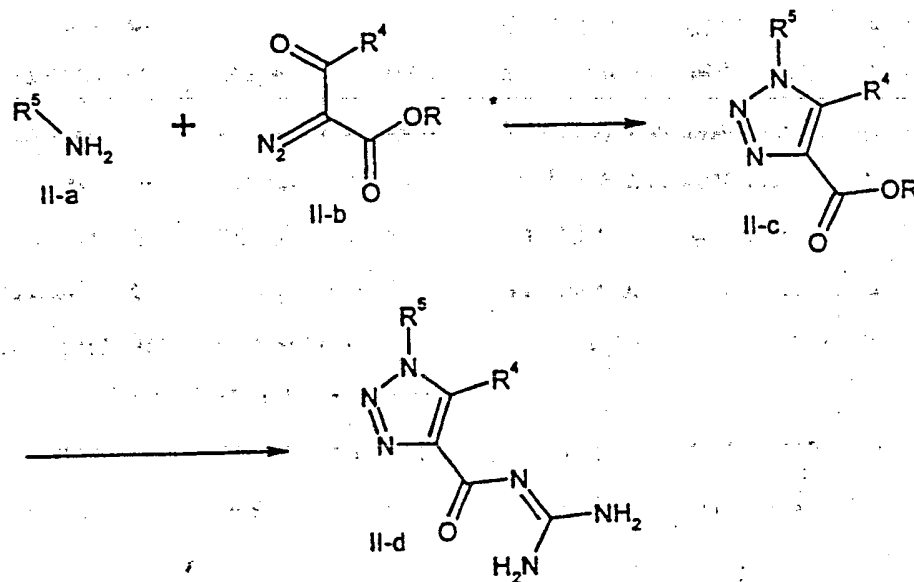
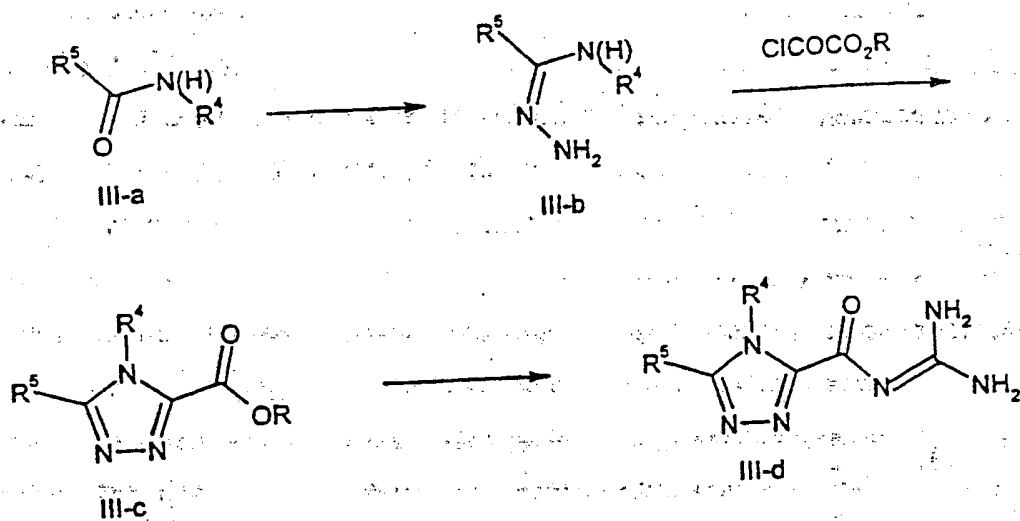


Schéma III



5

Schéma IV

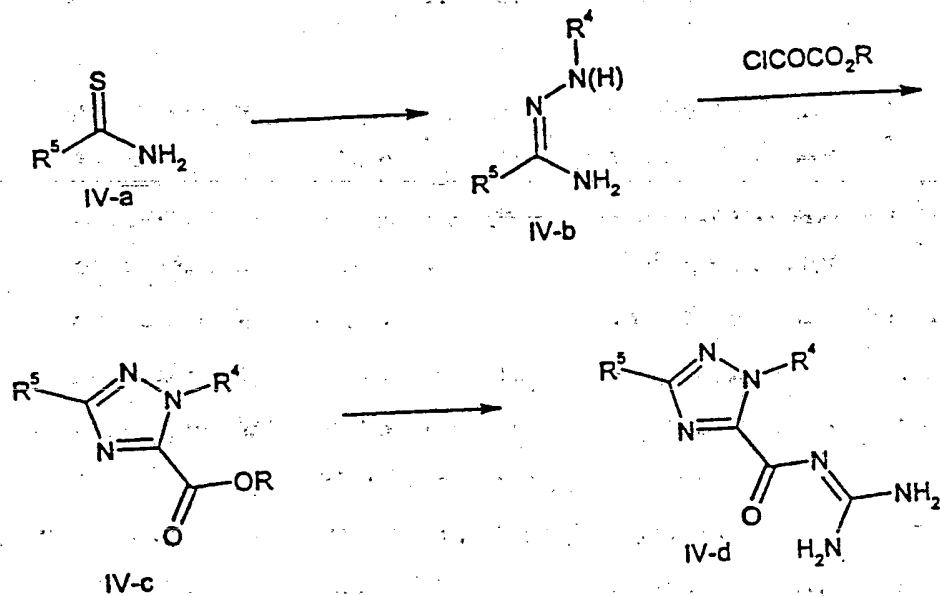


Schéma V

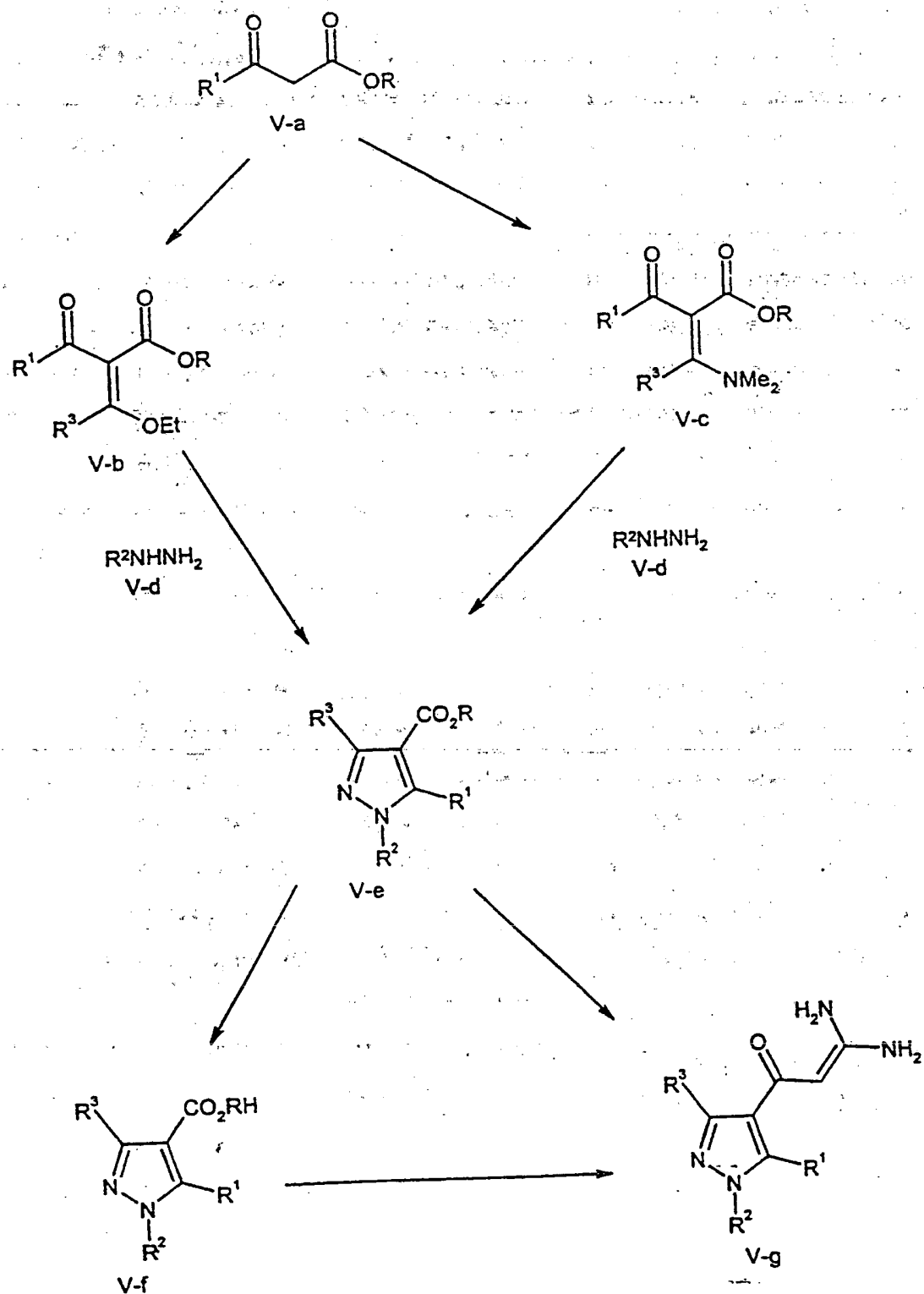


Schéma VI

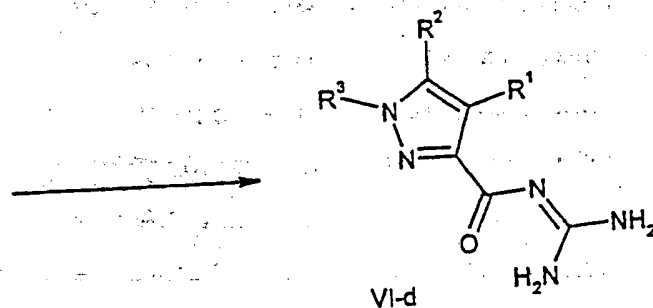
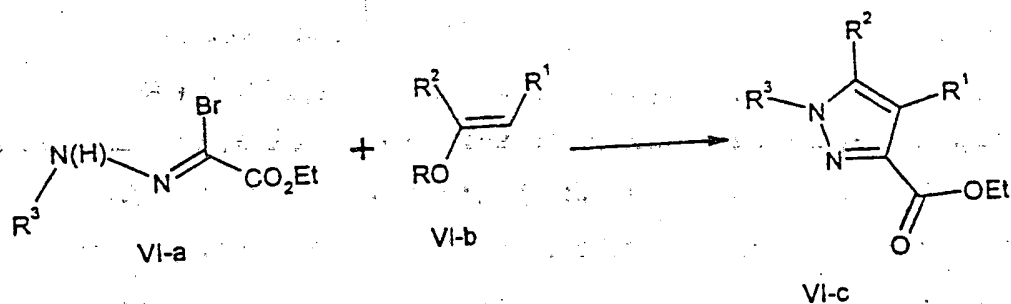


Schéma VII

5

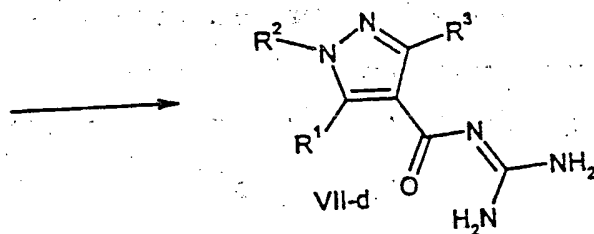
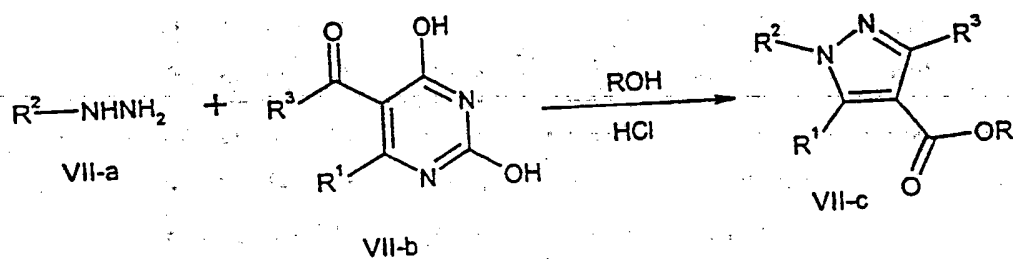
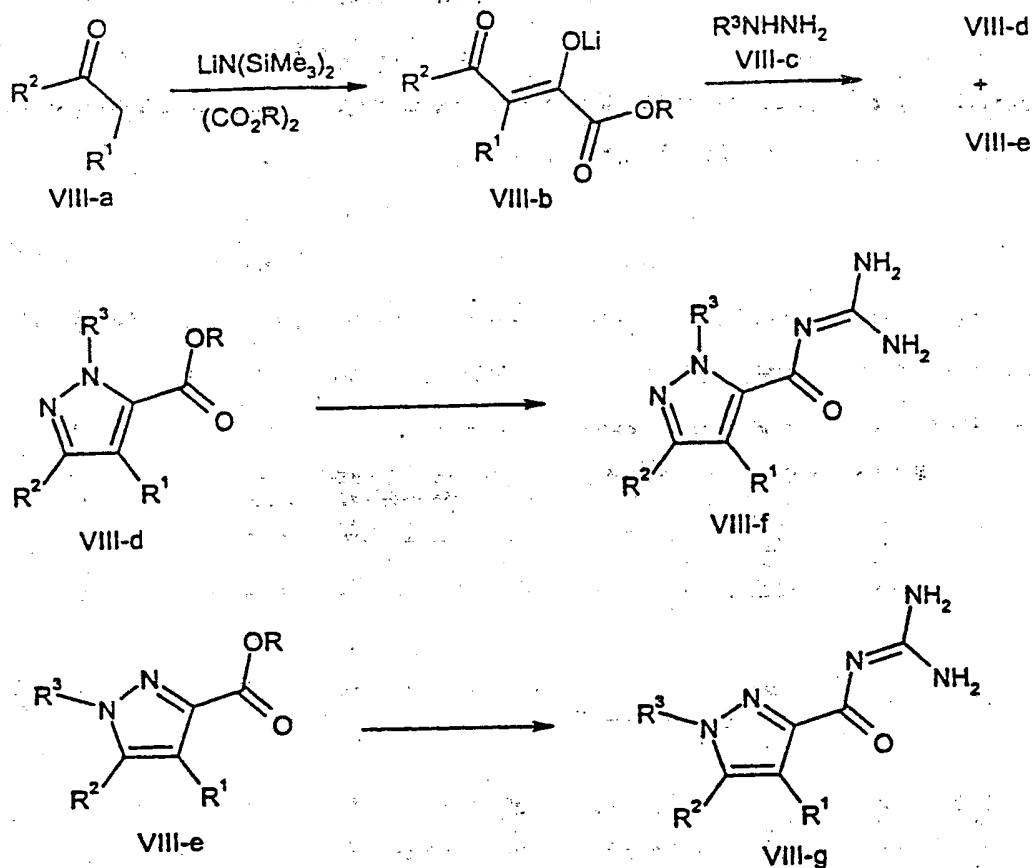


Schéma VIII



Podle schématu I se sloučenina obecného vzorce (I-a), kde R^4 má význam popsáný výše pro sloučeninu obecného vzorce (NHE) rozpustí nebo suspenduje ve vodném roztoku alkalického kovu (např. hydroxid sodný 1 mol/l) současně s dusitanem sodným a získaná směs se přidá k vodnému roztoku kyseliny (např. 10% obj./obj. roztoku kyseliny sírové) o pH asi 0 při teplotě od asi 0 °C do asi 5 °C na asi 30 minut až asi 1 hodinu. Získaná směs se zfiltruje a získá se tak oxim obecného vzorce (I-b). Alternativně se sloučenina obecného vzorce (I-a) rozpustí v kyselině octové/kyselině propionové v poměru 1:1 a při asi 0 °C se přidá tuhý dusitan sodný. Reakční směs se míchá asi 2 hodiny při 0 °C a pak se vlije do ledové vody a filtrací se

oddělí oxim obecného vzorce (I-b).

Reakcí sloučeniny obecného vzorce (I-b) se sloučeninou obecného vzorce (I-c), kde R^5 má význam uvedený výše pro sloučeninu obecného vzorce NHE, v protickém rozpouštědle jako je ethanol při teplotě od asi 50 °C do asi 110 °C při době reakce od asi 10 minut do asi 1 hodiny se získá hydrazon obecného vzorce (I-d).

Hydrazon obecného vzorce (I-d) se cyklizuje a hydrolyzuje v alkoholovém rozpouštědle jako je 2-ethoxyethanol za bazických podmínek (např. v přítomnosti hydroxidu draselného) při teplotě od asi 100 °C do asi 175 °C a době reakce asi 1/2 hodiny až asi 3 hodiny na triazol obecného vzorce (I-e) jehož okyselením se pak získá triazol-kyselina obecného vzorce (I-e).

Kyselina obecného vzorce (I-e) se pak kondenzuje s guanidinem v přítomnosti vhodného kondenzačního prostředku. Vhodný kondenzační prostředek je prostředek, jehož pomocí se karboxylová kyselina transformuje na reaktivní složku která reakcí s aminem tvoří amidovou vazbu.

Kondenzační prostředek může být takový prostředek, jehož pomocí proběhne při smísení karboxylové kyseliny a guanidinu kondenzační reakce v jedné nádobě. Příklady kondenzačních prostředků zahrnují 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid-hydroxybenzotriazol (EDC/HBT), dicyklohexylkarbodiimid/hydroxybenzotriazol (HBT), 2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolin (EEDQ) a diethylfosforylkyanid. Kondenzace se provede v inertním rozpouštědle, výhodně v aprotickém rozpouštědle, při teplotě od asi -20 °C do asi 50 °C a době reakce asi 1 h až 48 h,

v přítomnosti přebytku guanidinu jako baze. Příklady rozpouštědel zahrnují acetonitril, dichlormethan, dimethylformamid a chloroform a jejich směsi.

Jako kondenzační prostředek také je možné použít prostředek, kterým se karboxylová kyselina převede na aktivovaný meziprodukt který se v prvním stupni izoluje a/nebo připraví a pak se v druhém stupni nechá reagovat s guanidinem. Příklady takovýchto kondenzačních prostředků a aktivovaných meziproduktů zahrnují thionylchlorid nebo oxalylchlorid, jejichž použití vede k chloridu kyseliny, fluorid kyseliny kyanurové kterým se připraví fluorid kyseliny nebo alkyl-chlorformiát jako je isobutyl- nebo isopropenyl-chlorformiát nebo anhydrid kyseliny propansulfonové (PPA) (s terciární aminovou bází) jejichž použitím se připraví směsný anhydrid karboxylové kyseliny, nebo karbonyldiimidazol jehož použitím se připraví acylimidazol. Jestliže se jako kondenzační prostředek použije oxalylchlorid, výhodné je použít malé množství dimethylformamidu jako korozpouštědla společně s dalším rozpouštědlem (jako je dichlormethan) pro katalýzu tvorby chloridu kyseliny. Získaný aktivovaný derivát kyseliny lze kondenzovat smísením s přebytkem guanidinu v vhodném rozpouštědle společně s vhodnou bází. Vhodné kombinace rozpouštědlo/baze zahrnují například dichlormethan, dimethylformamid nebo acetonitril nebo jejich směsi v přítomnosti přebytku guanidinu jako baze. Další vhodné kombinace rozpouštědlo/baze zahrnují vodu nebo (C₁-C₅)alkohol nebo jejich směs společně s korozpouštědlem jako je dichlormethan, tetrahydrofuran nebo dioxan a s bází jako je hydroxid sodný, draselný nebo lithný, kde uvedená baze je v množství dostatečném pro neutralizaci kyseliny uvolněné reakcí. Použití uvedených kondenzačních prostředků a vhodný výběr rozpouštědel a teplot je pracovníkům v oboru známé, nebo

je možné uvedené údaje snadno nalézt v literatuře. Tyto a další příkladné podmínky vhodné pro kondenzaci karboxylových kyselin jsou popsány v pracích Hoben-Weyl, Vol.XV, část II, E.Wunsch, Ed., G.Theime Verlag, 1974, Stuttgart; M.Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin 1984; a The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology (ed.E.Gross a J.Meienhofer), Vol.1-5 (Academic Press, NY 1979-1983).

Podle schématu II se primární amin obecného vzorce (II-a) kde R^5 má význam popsáný výše pro sloučeninu obecného vzorce (NHE) nechá reagovat s α -diazo- β -ketoesterem obecného vzorce (II-b), kde R^4 má význam popsáný výše pro sloučeninu obecného vzorce (NHE), a R znamená nižší alkylovou skupinu, v přítomnosti chloridu titaničitěho způsobem analogickým způsobu popsánému v práci Eguchi S. a sp., Synthesis 1993, 793 za vzniku esteru triazolkarboxylové kyseliny obecného vzorce (II-c). Ester obecného vzorce (II-c) se převede reakcí s guanidinem v alkoholovém rozpouštědle při teplotě od asi 60 do asi 110 °C, výhodně při teplotě zpětného toku v methanolu, při době reakce od 8 do 20 hodin přímo na acylguanidin obecného vzorce (II-d).

Podle schématu III se sloučenina obecného vzorce (III-a), kde R^4 a R^5 mají význam popsáný výše pro sloučeninu obecného vzorce (NHE) zpracuje s Lawessonovým činidlem (tj. 2,4-bis-(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid) v aprotickém rozpouštědle jako je dimethoxyethan při teplotě od asi 20 °C do asi 120 °C při době reakce od asi 1 do asi 8 hodin. Získaný thioamid se zpracuje s alkylačním prostředkem jako je methyljodid v polárním, inertním rozpouštědle jako je aceton, výhodně při teplotě místnosti a době reakce od asi osmi hodin do asi čtyřiceti osmi hodin. Získaná sloučenina se nechá reagovat s bezvodým hydrazinem v alkoholovém

rozpuštědla při teplotě od asi 0 °C do asi 25 °C při době reakce od asi jedné do asi 8 hodin a připraví se tak sloučenina obecného vzorce (III-b) (způsob je obdobný způsobu popsanému autory Doyle a Kurzer, Synthesis, 1974, 583).

Sloučenina obecného vzorce (III-b) se zpracuje s monoalkyloxalylochlořidem v aprotickém rozpouštědle při teplotě od asi 25 °C do asi 50 °C s dobou reakce od asi jedné do osmi hodin a získá se tak ester karboxylové kyseliny obecného vzorce (III-c), kde R znamená nižší alkylovou skupinu. Ester obecného vzorce (III-c) se převede reakcí s guanidinem v alkoholovém rozpouštědle při teplotě od asi 60 do asi 110 °C, výhodně při teplotě zpětného toku v methanolu, při době reakce od 8 do 20 hodin přímo na triazolkarbonylguanidiny obecného vzorce (III-d).

Podle schématu IV se sloučenina obecného vzorce (IV-a) kde R^5 má význam uvedený výše pro sloučeninu obecného vzorce (NHE) zpracuje s methyljodidem v inertním rozpouštědle při teplotě místnosti při době reakce od čtyř do dvaceti čtyř hodin. Získaná sloučenina se nechá reagovat asi jednu až osm hodin s bezvodým R^4 -hydrazinem (kde R^4 má význam uvedený výše pro sloučeninu obecného vzorce NHE) v alkoholovém rozpouštědle při teplotě od asi 0 °C do asi 25 °C a získá se amidrazon obecného vzorce (IV-b) (způsob je obdobný způsobu popsanému autory Doyle a Kurzer, Synthesis, 1974, 583).

Sloučenina obecného vzorce (IV-b) se zpracuje s monoalkyloxyoxalylochlořidem v aprotickém rozpouštědle při teplotě asi 25 °C až asi 50 °C při době zpracování asi 1 až 8 hodin a získá se tak ester karboxylové kyseliny obecného vzorce (IV-c), kde R znamená nižší alkylovou skupinu. Ester obecného vzorce (IV-c) se kondenzuje s guanidinem

v alkoholovém rozpouštědle při teplotě od asi 60 do asi 110 °C, výhodně při teplotě zpětného toku v methanolu, při době reakce od 8 do 20 hodin přímo na triazolkarbonyl-guanidiny obecného vzorce (IV-d).

Podle schématu V se sloučenina obecného vzorce (V-a), kde R^1 má význam popsany výše pro sloučeninu obecného vzorce (NHE) spojí s přebytkem $(CH_3O)_2C(R^3)N(CH_3)_2$ (N,N-dimethylamid-dimethylacetál) kde R^3 má význam uvedený výše pro sloučeninu obecného vzorce (NHE), případně v přítomnosti kyselého katalyzátoru jako je kyselina p-toluensulfonová, při teplotě asi 90 až 110 °C na asi jednu až asi dvě hodiny a připraví se tak výše uvedená sloučenina obecného vzorce (V-c).

Sloučenina obecného vzorce (V-c) se cyklizuje se sloučeninou obecného vzorce (V-d), kde R^2 má význam popsany výše pro sloučeninu obecného vzorce (NHE), v inertním prostředí jako je ethanol při teplotě od asi 20 °C do asi 30 °C při době cyklizační reakce asi 5 minut až asi 1 hodina, s následným zahříváním při teplotě od asi 70 °C do asi 110 °C s dobou zahřívání asi dvě hodiny až asi čtyři hodiny, kde uvedeným způsobem se připraví pyrazol obecného vzorce (V-f).

Alternativně se podle schématu V sloučenina obecného vzorce (V-a), kde R^1 má význam uvedený výše pro sloučeninu obecného vzorce (NHE) spojí s triethylorthoesterem (tj. $R^3C(OEt)_3$, kde R^3 má význam uvedený výše pro sloučeninu obecného vzorce NHE) a s acetanhydridem při teplotě od asi 120 °C do asi 150 °C na asi dvě až pět hodin a získá se tak sloučenina obecného vzorce (V-b).

Sloučenina obecného vzorce (V-b) se cyklizuje se sloučeninou obecného vzorce (V-d), kde R^2 má význam popsany

výše pro sloučeninu obecného vzorce (NHE) za získání pyrazolu obecného vzorce (V-c).

Pyrazol obecného vzorce (V-c) se hydrolyzuje bází jako je hydroxid sodný nebo hydroxid lithný v rozpouštědle jako je voda a/nebo methanol a/nebo THF, vhodně při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě (např. při teplotě zpětného toku) po asi jednu hodinu až pět hodin za získání kyseliny obecného vzorce (V-f).

Kyselina obecného vzorce (V-f) se kondenzuje s guanidinem v přítomnosti kondenzačního prostředku jak je popsáno výše pro kondenzaci kyseliny obecného vzorce (I-e) a guanidinu. Podle jednoho provedení se kyselina obecného vzorce (I-f) aktivuje thionylchloridem při teplotě od asi 60 °C do asi 90 °C po asi 15 minut až po asi 2 hodiny. Získaný aktivovaný chlorid kyseliny se spojí s guanidinem-hydrochloridem a s anorganickou bází (např. hydroxid sodný) v bezvodém tetrahydrofuranu a případně methanolu a/nebo vodě. Pak se roztok zahřívá, výhodně při teplotě zpětného toku, po asi jednu hodinu až asi osm hodin a připraví se tak sloučenina obecného vzorce (V-g).

Podle schématu V je možné alternativně několika způsoby převést sloučeninu obecného vzorce (V-e) přímo na sloučeninu obecného vzorce (V-g). Například je možné sloučeninu vzorce (V-e) zahřívát v přítomnosti přebytku guanidinu v polárním aprotickém rozpouštědle jako je například methanol nebo isopropanol při vhodné teplotě, výhodně při teplotě zpětného toku po asi jednu až asi sedmdesátdvě hodiny. Uvedenou transformaci je také možné provést opakovaným odstraňováním rozpouštědla, například asi čtyřnásobným odstraněním ethanolu nebo toluenu ze směsi sloučeniny obecného vzorce (V-e) a přebytku guanidinu při tlaku od asi 1 do asi 100 mm Hg (133,3

Pa až 13332 Pa) při teplotě od asi 25 °C do asi 95 °C.

Uvedenou reakci je také možné provést bez rozpouštědla, zahříváním směsi sloučeniny obecného vzorce (V-e) a přebytku guanidinu při teplotě od asi 100 °C do asi 180 °C případně při tlaku od asi 1 do 100 mm Hg (133,3 Pa až 13332 Pa) po asi 5 minut až asi 8 hodin.

Podle schématu VI. sloučenina obecného vzorce (VI-a), kde R^3 má význam uvedený výše pro sloučeninu obecného vzorce (NHE), se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce (VI-b), kde R^1 a R^2 mají význam popsany výše pro sloučeninu obecného vzorce (NHE), v aprotickém rozpouštědle při teplotě od asi 0 °C do asi 25 °C po asi dvě hodiny až po asi dvacetčtyři hodin v přítomnosti vhodné aminové báze jako je triethylamin za tvorby sloučeniny obecného vzorce (VI-c).

Získaná sloučenina obecného vzorce (VI-c) se pak hydrolyzuje a kondenzuje s guanidinem s použitím některého ze způsobů které jsou popsány předchozích schématech jako je způsob s použitím karbonyldiimidazolu za získání sloučeniny obecného vzorce (VI-d).

Podle schématu VII. se hydrazin obecného vzorce (VII-a), kde R^2 má význam uvedený výše pro sloučeninu obecného vzorce (NHE) nechá reagovat s vhodnou sloučeninou obecného vzorce (VII-b) za vzniku esteru pyrazolu obecného vzorce (VII-c), kde znamená nižší alkylovou skupinu, způsobem podle autorů Bajnati A. a Hubert-Habart M., Bull.Soc.Chim.France 1988, 540. Získaný ester pyrazolu se převede na acylguanidin obecného vzorce (VII-d) hydrolyzou a kondenzací způsobem popsany výše.

Podle schématu VIII se sloučenina obecného vzorce (VIII-a), kde R^2 a R^1 mají význam popsany výše pro sloučeninu

obecného vzorce (NHE) převede na lithnou sůl sloučeniny (VIII-b), kde R znamená nižší alkylovou skupinu, způsobem popsaným v J.Het.Chem. 1989, 26, 1389. Lithná sůl sloučeniny vzorce (VIII-b) se spojí s hydrazinem obecného vzorce (VIII-c), kde R^3 má význam popsaný výše pro sloučeninu obecného vzorce (NHE) v inertním rozpouštědle jako je ethanol, v přítomnosti minerální kyseliny, při teplotě od asi 20 °C do asi 30 °C na asi pět minut až asi jednu hodinu a potom se reakční směs zahřívá při teplotě od asi 70 °C do asi 110 °C po dvě hodiny až asi čtyři hodiny za tvorby sloučeniny obecného vzorce (VIII-d) a současně pyrazolu (VIII-e). Sloučenina obecného vzorce (VIII-d) a pyrazol obecného vzorce (VIII-e) se převedou na sloučeninu obecného vzorce (VIII-f) a acylguanidin obecného vzorce (VIII-g) v uvedeném pořadí hydrolýzou a kondenzací způsoby popsanými výše. Při aplikaci některých způsobů vhodných pro přípravu sloučenin popsaných v tomto popisu může být nutné chránit počátečně přítomné funkční skupiny (např. primární amin, sekundární amin, karboxylovou skupinu v prekurzorech sloučeniny vzorce I). Potřeba takovéto ochrany je závislá na podstatě dané skupiny a podmínkách přípravy. Pracovníci v oboru případnou potřebu zavedení chránících skupin snadno posoudí. Použití způsobů zavedení/sejmutí chránících skupin je rovněž v rámci schopností pracovníků zkušených v oboru. Obecný popis chránících skupin a jejich použití je uvedené v práci T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu při použití v kombinaci s inhibitory NHE-1 inhibují výměnný transportní systém sodík/proton (Na^+/H^+) a proto jsou vhodné jako léčebný nebo profylaktický prostředek pro choroby vyvolané nebo zhoršující se zrychlením výměny sodík/proton (Na^+/H^+) v transportním systému jako jsou například kardiovaskulární

choroby [například ateroskleróza, hypertenze, arytmie (např. ischemická arytmie, arytmie následkem infarktu myokardu, zástava srdce, dysfunkce myokardu, arytmie po PTCA nebo po trombolýze atd.), angina pectoris, hypertrofie srdce, infarkt myokardu, srdeční selhání (např. kongestivní srdeční selhání, akutní srdeční selhání, hypertrofie srdce atd.), restenóza po PTCA, PTCI, šok (např. hemoragický šok, endotoxinový šok atd.)], ledvinové poruchy (např. diabetes mellitus, diabetická nefropatie, akutní ischemické selhání ledvin atd.), choroby orgánů spojené s ischemií nebo s ischemickou reperfúzí [např. poruchy srdečního svalu spojené s ischemickou reperfúzí, akutní selhání ledvin nebo poruchy indukované chirurgickým zákrokem jako jsou operace vytvářející koronární bypass (CABG), vaskulární chirurgické operace, transplantace orgánů, nekardiální operace nebo perkutánní transluminální koronární angioplastika (PTCA)], cerebrovaskulární choroby (například mrtvice ischemického původu, mrtvice hemoragického původu atd.), cerebroischemické choroby (např. poruchy spojené s mozkovým infarktem, poruchy vyvolané následkem krvácení do mozku nebo edém mozku).

Výhodně lze sloučeniny podle vynálezu použít společně s inhibitory NHE-1 jako prostředky pro ochranu myokardu před, v průběhu nebo po operacích souvisejících se zavedením koronárního bypassu (CABG), při vaskulárních operacích, perkutánní transluminální koronární angioplastice (PTCA), transplantaci orgánů nebo při nekardiálních operacích.

Výhodně je možné sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu použít v kombinaci s inhibitory NHE-1 jako léčiv pro ochranu myokardu u pacientů s pokračujícími srdečními (akutní koronární syndromy např. infarkt myokardu nebo nestabilní angina) nebo mozkovými ischemickými příhodami (např. mrtvice).

Výhodně je možné sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu použít v kombinaci s inhibitory NHE-1 jako léčiv pro trvalou ochranu myokardu u pacientů s diagnostikovanou ischemickou chorobou srdeční (např. po infarktu myokardu nebo u pacientů s nestabilní anginou) nebo u pacientů s vysokým rizikem infarktu myokardu (věk nad 65 let a dva nebo více rizikových faktorů pro ischemickou chorobu srdeční).

Kromě toho, kombinace sloučenin obecného vzorce (I) s inhibitory NHE-1 má silný inhibiční účinek na proliferaci buněk, například na proliferaci fibroblastů a proliferaci buněk hladkého svalu krevních cév. Proto kombinace sloučenin obecného vzorce (I) podle vynálezu s inhibitory NHE-1 je cenným terapeutickým prostředkem pro léčbu chorob, ve kterých proliferace buněk představuje primární nebo sekundární příčinu a uvedené kombinace je proto možné použít jako antiaterosklerotické prostředky a jako prostředky vůči pozdním komplikacím diabetu, zhobným nádorovým onemocněním, fibrózním chorobám jako je fibróza plic, fibróza jater nebo fibróza ledvin, glomerulární nefroskleróza, hypertrofie nebo hyperplazie orgánů, zejména hypertrofie nebo hyperplazie prostaty, plicní fibróza, komplikace diabetu nebo recidivující zúžení po PTCA nebo choroby vyvolané poškozením endotheliálních buněk.

Vhodnost kombinace sloučenin podle vynálezu s inhibitory NHE-1 jako léčiv pro léčbu chorob které jsou v tomto popisu jmenovitě uvedené pro savce (např. člověka) jako je například ochrana myokardu během operace nebo ochrana myokardu u pacientů s pokračujícími srdečními nebo mozkovými ischemickými příhodami, nebo trvalá ochrana myokardu u pacientů s diagnostikovanou ischemickou chorobou srdeční, při dysfunkci

srdce nebo zástavě srdce se prokazuje aktivitou uvedené kombinace v konvenčních preklinických stanoveních

kardioprotekce [viz in vivo stanovení popsané v práci autorů

Klein H. a sp., *Circulation* 92:912-917 (1995); stanovením na

izolovaném srdci podle Scholze W. a sp., *Cardiovascular*

Research 29:260-268 (1995); stanovením antiarytmických účinků

popsaném v práci autorů Yasutake M. a sp., *Am.J.Physiol.*,

36:H2430-H2440 (1994); NMR stanovením popsaným v práci autorů

Kolke a sp., *J.Thorac. Cardiovasc.Surg.*, 112:765-775 (1996)] a

dalších in vivo a in vitro stanoveních popsaných níže. Tato

stanovení rovněž umožňují srovnání aktivit sloučenin podle

vynálezu obecného vzorce (I) s aktivitami jiných známých

sloučenin. Výsledky těchto srovnání jsou vhodné k určení dávek

pro savce, zejména lidi, pro léčbu uvedených chorob.

Stanovení inhibiční aktivity na lidský NHE-1

Způsoby stanovení inhibiční aktivity na lidský NHE-1 a

velikosti této inhibice jsou založené na způsobech popsaných

Watsonem a sp., *Am.J.Physiol.*, 24:G229-G238, 1991, ve kterých

se zjišťuje obnova intracelulární hodnoty pH zprostředkovaná

NHE po okyselení intracelulárního prostředí. V uvedených

stanoveních se na 96jamkové destičky nanosou fibroblasty

stabilně exprimující lidský NHE-1 (50.000/jamka) (Counillon L.

a sp., *Mol.Pharmacology.*, 44:1041-1045 (1993)) a ponechají se

růst do konfluencie v půdě pro tkáňové kultury (DMEM s vysokým

obsahem glukosy, 10% fetální hovězí sérum, 50 µ/ml penicilinu

a streptomycinu). Konfluentní destičky se inkubují 30 minut

při 37 °C s pH senzitivním fluorescenčním indikátorem BCECF (5

µM; Molecular Probes, Eugene, OR). Buňky obsahující BCECF se

pak inkubují 30 min při 37 °C v médiu tlumícím kyselinu (70

mM cholin-hydrochloridu, 50 mM NH₄Cl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1,8

mM CaCl₂, 5 mM glukosy, 10 mM HEPES, pH 7,5) pak se desky

vnesou do přístroje pro hodnocení fluorescence "Fluorescent Imaging Plate Reader" (Molecular Devices CA). Fluorescence BCECF se sleduje při excitaci a emisní vlnové délce 485 nm a 525 nm. Intracelulární acidifikace se iniciuje rychlým výměněním média tlumícího kyselinu za médium pro sledování obnovy pH (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1,8 mM CaCl₂, 5 mM HEPES, pH 7,5) ± hodnocená kombinace složek, a NHE zprostředkovaná obnova intracelulárního pH se sleduje jako následné zvýšení fluorescence BCECF závislé na čase. Účinnost kombinace sloučenin obecného vzorce (I) podle vynálezu s inhibitory NHE-1 se vypočte určením hodnoty která redukuje obnovu intracelulární hodnoty pH o 50 %. Za uvedených podmínek referenční inhibitory NHE amilorid a HOE-642 vykázaly hodnoty IC₅₀ pro lidský NHE-1 v uvedeném pořadí 50 µM a 0,5 µM.

Pro informaci je potřebné uvést poznatek, že krátká období ischémie myokardu s následnou reperfúzí koronárních arterií chrání srdce před těžkou ischémií myokardu (Murry a sp., Circulation 74:1124-1136, 1986).

Terapeutické účinky kombinace sloučenin obecného vzorce (I) podle vynálezu s inhibitory NHE-1 pro prevenci poškození srdeční tkáně následkem ischemického infarktu je možné prokazovat in vitro způsoby popsány v práci autorů Liu a sp. (Cardiovasc.Res., 28:1057-1061, 1994), specificky způsobem popsáným v tomto popisu. Kardioprotekci, vyjádřenou formou snížením velikosti infarktu myokardu, lze indukovat farmakologicky s použitím agonistů receptoru adenosinu na izolovaném retrogradně perfundovaném králičím srdci jako je in vitro model ischemicky prekondiciovaného srdce (Liu a sp., Cardiovasc.Res., 28:1057-1061, 1994). Pomocí in vitro testu popsáného níže se prokazuje, že hodnocená sloučenina nebo v tomto případě kombinace sloučenin (tj. kombinace sloučeniny

obecného vzorce (I) s antagonistou NHE-1) může mít při podání do izolovaného králičího srdce rovněž kardioprotektivní účinky, tj. snižovat velikost oblasti postižené infarktem myokardu. Účinky hodnocené kombinace se srovnávají s použitím ischemické prekondiciace srdce a agonisty adenosinu A₁/A₃, APNEA, (N⁶-[2-(4-aminofenyl)ethyl]adenosin), kde u uvedené sloučeniny bylo prokázáno, že farmakologicky indukuje na izolovaném králičím srdci kardioprotektivní účinky (Liu a sp., Cardiovasc.Res., 28:1057-1061, 1994). Přesný postup je popsán níže.

Postup použitý v uvedených pokusech je přesně podle postupu popsaného autory Liu a sp., Cardiovasc.Res., 28:1057-1061, 1994. Samci králíků New Zealand White (3-4 kg) se anestezují pentobarbitalem sodným (i.v. 30 mg/kg). Po dosažení hluboké anestezie (absence očního niktitačního reflexu) se provede intubace a zavádí se 100% O₂ s použitím pozitivního tlaku ventilačního prostředku. Pak se provede thorakotomie levé strany, obnaží se srdce a okolo hlavní větve levé koronární arterie ve vzdálenosti asi 2/3 od srdečního hrotu se umístí klička (hedvábná nit 2-0). Pak se srdce vyjme z hrudníku a rychle (<30 s) se umístí do Langendorffovy aparatury. Pak se srdce necirkulačním způsobem retrográdně perfunduje modifikovaným Krebsovým roztokem (NaCl 118,5 mM, KCl 4,7 mM, MgSO₄ 1,2 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 24,8 mM, CaCl₂ 2,5 mM a glukosa 10 mM) při konstantním tlaku 80 mm Hg (10 666 Pa) a teplotě 37 °C. Hodnota pH perfuzátu se udržuje na 7,4-7,5 probubláváním směsí 95 % O₂/5 % CO₂. Teplota srdce se přesně řídí udržováním teploty zásobníků fyziologického roztoku na požadované hodnotě a krycím vodným pláštěm s řízenou teplotou okolo trubiček pro perfúzi i okolo izolovaného srdce. Intraventikulární balónek se nafoukne tak, aby se docílil systolický tlak 80-100 mm Hg a diastolický tlak

≤ 10 mm Hg. Rovněž se kontinuálně pomocí "in line" zařazené sondy monitoruje celkový koronární průtok který se normalizuje na hmotnost srdce.

Srdce se uvádí do rovnovážného stavu po 30 minut, kde po uvedené době musí vykazovat v levém ventrikulu stabilní hodnoty tlaku uvedené výše. Jestliže srdeční frekvence klesne pod 180 úderů za minutu během kteréhokoli okamžiku před 30 minutovým obdobím lokální ischemie, počne se až po zbývajícím průběh pokusu s kardiostimulací na asi 200 tepů za minutu. Ischemická prekondicace se indukuje úplným přerušением srdeční perfúze (celková ischemie) na 5 minut s následnou reperfúzí po 10 minut. Lokální ischemie se realizuje utěsněním smyčky okolo koronární arteriální větve. Po 30 minutách lokální ischemie se smyčka uvolní a srdce se dalších 120 minut reperfunduje.

Farmakologická kardioprotekce se vyvolá infúzí hodnocené kombinace, tj. kombinace sloučeniny obecného vzorce (I) s inhibitorem NHE-1 v předem určených koncentracích s počátkem infúze 30 minut před lokální ischemizací srdce a s pokračováním až do konce 120 období reperfúze. Na srdcích použitých k aplikaci hodnocené kombinace se neprovádí ischemická prekondicace. Referenční sloučenina, APNEA (500 nM) se perfunduje do srdce (u kterých nebyly aplikovány hodnocená sloučenina) během 5 minutového období končícího 10 minut před 30 minutovým obdobím lokální ischemie.

Po 120 minutách reperfúze se smyčka okolo koronárních tepen utáhne a srdcem se perfunduje 0,5% suspenze obsahující fluoreskující částice síranu zinečnatého-kademnatého (1-10 μ M) Duke Scientific Corp. (Palo Alto, CA); uvedeným postupem se vybarví celý myokard s výjimkou rizikových ploch pro vývoj infarktu. Pak se srdce vyjme z Langendorffovy aparatury,

vysuší se savým papírem,, zabalí se do hliníkové folie a uchová se přes noc při -20°C . Následující den se srdce rozřeže na příčné řezy směřující od hrotu ke komorám o tloušťce 2 mm.

Řezy se pak barví 20 minut při 37°C 1% trifenylyltetrazolium-chloridem (TTC) ve fosforečnanem tlumeném solném roztoku.

Protože TTC reaguje s živou tkání (obsahující NAD-dependentní dehydrogenasu), aplikace tohoto barviva umožňuje rozlišení mezi živou tkání (červeně zbarvená) a mrtvou tkání

(nevybarvená tkáň postižená infarktem). Infarktová tkáň (žádné barvivo) a riziková plocha pro vývoj infarktu (žádné fluoreskující částice) se vypočtou v každém řezu pro levou komoru pomocí předem kalibrovaného analyzátoru zobrazení.

K normalizaci ischemického poškození se kvůli rozdílům v rizikových plochách pro vývoj infarktu mezi jednotlivými srdci výsledky vyjádří jako poměr plochy postižené infarktem vůči rizikové ploše pro vývoj infarktu (% IA/AAR). Všechny

údaje se vyjádří jako průměr $\pm$ SE a statisticky se vyhodnotí Mann-Whitneyovým neparametrickým testem s Bonferroniho korekcí pro vícenásobná srovnání. Hladina významnosti je $p < 0,05$.

Výsledky ve výše uvedeném hodnocení in vitro prokazují, že kombinace sloučeniny podle vynálezu s inhibitorém NHE-1 indukují vzhledem ke kontrolní skupině významný kardioprotektivní účinky.

Terapeutické účinky kombinace sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu s inhibitorém NHE-1 pro prevenci poškození srdeční tkáně ke kterému jinak dochází po ischemickém inzultu je také možné prokázat in vivo způsoby popsányi autory Liu a sp. (Circulation, Vol.84:350-356, 1991) specificky způsobem popsáným níže. V uvedených stanoveních in vivo se hodnotí kardioprotekce po podání hodnocené kombinace, tj. sloučeniny obecného vzorce (I) společně s inhibitorém NHE-1 vzhledem ke

kontrolní skupině která obdrží pouze vehikulum, kterým je solný roztok. Kardioprotektivní účinek se zjišťuje rozsahem snížení velikosti infarktu myokardu, kde uvedený účinek lze indukovat farmakologicky podáním agonistů receptoru adenosinu intaktním anestezovaným králíkům v modelu ischemicky prekondicionovaného myokardu in situ (Liu a sp., Circulation 84:350-356, 1991). V těchto in vivo stanoveních se zjišťuje, zda kombinace sloučeniny obecného vzorce (I) s inhibitorem NHE-1 podle vynálezu může farmakologicky indukovat kardioprotekci, tj. redukovat velikost infarktu myokardu po parenterálním podání uvedené kombinace intaktním anestezovaným králíkům. Účinky kombinace sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu s inhibitorem NHE-1 lze porovnat s ischemickou prekondiciací srdce a s použitím agonisty adenosinu A₁, N⁶-1-(fenyl-2R-isopropyl)adenosinu (PIA) u kterého bylo prokázáno, že farmakologicky indukuje kardioprotekci na intaktních anestezovaných králících ve studii in situ (Liu a sp., Circulation 84:350-356, 1991). Způsob stanovení je popsán níže.

Operace: samci králíků New Zealand White (3-4 kg) se anestezují pentobarbitalem sodným (30 mg/kg, i.v.). Pak se provede ventrálním středním cervikálním řezem tracheotomie a králíci se ventilují 100% kyslíkem za pozitivního tlaku ventilace. Pak se do levé jugulární vény zavede katetr pro podání léčiva a do levé karotidy katetr pro měření krevního tlaku. Pak se thorakotomií levé strany srdce obnaží a okolo hlavní větve levé koronární arterie se zavede klička (hedvábí 00). Ischémie se indukuje těsným utažením kličky a jejím zajištěním. Uvolněním kličky se umožní reperfúze do ovlivňované části. Ischémie myokardu je charakterizovaná regionální cyanózou; reperfúze je charakterizovaná reaktivní hypertermií.

Postup: Zkouška se zahájí jakmile arteriální tlak a srdeční frekvence jsou stabilní, nejméně 30 minut. Ischemická prekondiciace se indukuje utěsněním koronární arterie na 5 minut s následnou 10-minutovou reperfúzí. Farmakologická prekondiciace se indukuje infúzí hodnocená kombinace tj. kombinace sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu s inhibitorem NHE-1 během například 5 minut s přestávkou 10 minut před dalším zákrokem nebo infúzí agonisty adenosinu, PIA (0,25 mg/kg). Po ischemické prekondiciaci, farmakologické prekondiciaci nebo žádné prekondiciaci (nekondiciovaná skupina, kontrolní skupina ošetřená vehikulem) se arterie zaškrtní na 30 minut a pak se reperfunduje 2 hodiny aby se vyvolal infarkt myokardu. Hodnocená kombinace a PIA se rozpustí v solném roztoku a podávají se v dávce 1 až 5 mg/kg.

Vybarvení (Liu a sp., Circulation 84:350-356, 1991): Po 2 hodinovém období reperfúze se srdce rychle vyjme a zavěsí se do Langendorffovy aparatury a promývají se 1 minutu fyziologickým solným roztokem zahřátým na tělesnou teplotu (38 °C). Hedvábný steh použitý jako smyčka se pak těsně zaškrtní okolo arterie a srdce se promývají 0,5% suspenze obsahující fluoreskující částice síranu zinečnato-kademnatého (1-10 µM) Duke Scientific Corp. (Palo Alto, CA) kde uvedeným způsobem se vybarví celý myokard s výjimkou rizikových ploch pro vývoj infarktu (nefluoreskující oblast komory). Pak se srdce rychle zmrazí a uchová se přes noc při -20 °C. Následující den se srdce rozřeže na řezy o tloušťce 2 mm a uvedené řezy se pak barví 1% trifenylyltetrazolium-chloridem (TTC). Protože TTC reaguje s živou tkání aplikace tohoto barviva umožňuje rozlišení mezi živou tkání (červeně zbarvená) a mrtvou tkání (nevybarvená tkáň postižená infarktem). Infarktová tkáň (žádné barvivo) a riziková plocha pro vývoj infarktu (žádné

fluoreskující částice) se vypočtou v každém řezu pro levou

komoru pomocí předem kalibrovaného analyzátoru zobrazení.

K normalizaci ischemického poškození se kvůli rozdílům

v rizikových plochách pro vývoj infarktu mezi jednotlivými

srdci výsledky vyjádří jako poměr plochy postižené infarktem

vůči rizikové ploše pro vývoj infarktu (% IA/AAR). Všechny

údaje se vyjádří jako průměr $\pm$ SE a statisticky se vyhodnotí

programem ANOVA s jedním faktorem nebo Mann-Whitneyovým

neparametrickým testem. Použije se hladina významnosti $p < 0,05$.

Kombinací sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu

s inhibitorem NHE-1 lze z hlediska jejich prospěšnosti na

snížení nebo zabránění ischemického poškození hodnotit na

jiných tkáních než srdečních, například na mozku nebo na

játrech, s použitím způsobů popsaných v odborné literatuře.

Kombinací sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu

s inhibitorem NHE-1 v těchto testech lze podávat výhodným

způsobem podávání ve vhodném vehikulu pro podání ve výhodnou

dobu podávání buď před ischemickou příhodou, během ischemické

příhody nebo po ischemické příhodě (reperfúzní perioda) během

kteréhokoliv z níže popsaných stupňů pokusu:

Prospěšnost kombinace inhibitorů NHE-1 a sloučenin

obecného vzorce (I) podle vynálezu redukovat ischemické

poškození mozku lze prokazovat například u savců způsobem

popsaným Parkem a sp. (Ann. Neurol., 1988; 24:543-551). Při

použití způsobu popsaného Parkem a sp. se dospělí samci krys

Sprague Dawley anestetizují nejprve 2% halothanem a pak

mechanickou ventilací směsí oxid dusný-kyslík (70 % : 30 %)

obsahující 0,5 -1 % halothanu. Pak se provede tracheotomie.

Tepový objem ventilátoru se upraví tak, aby udržoval

arteriální tlak oxidu uhličitého na asi 35 mm Hg a adekvátní

arteriální oxidaci ($PaO_2 > 90$ mm Hg). Tělesnou teplotu lze

sledovat rektálním teploměrem a zvířata udržovat normotermická, je-li to nutné i zahříváním. Pak se zvířata pod operačním mikroskopem podrobí subtemporální kranioektomii k obnažení levého středního mozkového arteriálního kmene (MCA) a exponovaná arterie se mikrobipolárně okluduje k dosažení velkých ischemických lézí v kortexu a v bazálních gangliích mozku. Za tři hodiny po okluzi MCA se krysy uvedou do hluboké anestezie 2% halothanem a provede se thorakotomie k provedení infúze heparinizovaného solného roztoku do levého ventrikula. Výtok se odděluje incizí v pravé síně. Po promytí solným roztokem se provede promytí asi 200 ml roztoku obsahujícího 40% formaldehyd, ledovou kyselinu octovou a absolutní methanol (FAM; 1:1:8 obj./obj./obj.), pak se zvířata dekapitují a hlavy se uchovají ve fixačním prostředku 24 hodin. Pak se mozek vyjme, oddělí se, vnese se do parafinového vosku a a příčně se rozřeže (asi 100 příčných řezů tloušťky 0,2 mm na jeden mozek). Pak se řezy vybarví hematoxylin-eosinem nebo Luxolovou modří pravou, a hodnotí se ve světelném mikroskopu k identifikaci a kvantifikaci ischemického poškození s použitím předem kalibrovaného analyzátoru obrazu. Objemy a plochy ischemického poškození se vyjádří v absolutních jednotkách (mm^3 a mm^2) a jako procenta celkové hodnocené oblasti. Hodnocení účinku kompozic a způsobů podle vynálezu na redukci ischemického poškození mozku indukovaném okluzí MCA spočívá zejména v redukci plochy nebo objemu relativního nebo absolutního ischemického poškození mozku zjištěného v řezech mozků krys ošetřené skupiny ve srovnání s poškozením zjištěným v řezech mozků krys kontrolní skupiny ošetřené placebem.

Další způsoby které je alternativně možné využít k prokázání využitelnosti vynálezu k redukci ischemického poškození mozku zahrnuje způsoby popsané v pracích zahrnujících: Nakayama a sp., Neurology 1988, 38:1667-1673;

Memezawa a sp., Stroke 1992, 23:552-559; Folbergrova a sp., Proc. Natl. Acad. Sci 1995, 92:5057-5059; a Gotti a sp., Brain Res. 1990, 522:290-307.

Prospěšnost kompozice a způsobů podle vynálezu redukovat ischemické poškození jater je možné prokázat, například u savců, způsobem podle Yokoyama a sp. (Am. J. Physiol. 1990; 258:G564-G570). Při použití způsobu podle Yokoyama a sp., se samci lačných dospělých krys Sprague Dawley anestezuji pentobarbitalem sodným (40 mg/kg i.p.) a pak se zvířatům provede tracheotomie a zavede se mechanická ventilace vzduchem z místnosti. Pak se zvířatům provede extirpace jater, umístí se pokusné komory za životních podmínek udržované na konstantní teplotě (37 °C) a portální žílou se perfunduje za konstantního tlaku 15 cm H₂O modifikovaný, hemoglobinu prostý Krebsův-Henseleitův pufr (v mM: 118 NaCl, 4,7 KCl, 27 NaHCO₃, 2,5 CaCl₂, 1,2 MgSO₄, 1,2 KH₂PO₄, 0,05 EDTA a 11 mM glukosy s přísadkou 300 j. heparinu). Hodnota pH perfuzátu se udržuje na 7,4 zaváděním plyné směsi 95 % O₂ - 5 % CO₂ do pufru. Každé játro se perfunduje s použitím průtokové rychlosti 20 ml/min jednocestným promytím s 30 minutovým vymytím a rovnovážnou periodou (preischemická perioda), pak následuje 2 hodinová perioda celkové ischemie a pak 2 hodinová perioda reperfúze za podmínek totožných s preischemickou periodou. Během preischemické periody, bezprostřední po okluzivní ischemické periodě a každých 30 minut během dvouhodinové reperfúzní periody se odebírají vzorky (20 ml) perfuzátu. Vzorky perfuzátu se hodnotí přítomnost hepatocelulárních enzymů, například aspartátaminotransferasy (AST), alaninaminotransferasy (ALT) a laktátdehydrogenasy (LDH), které kvantitativně odrážejí stupeň ischemického poškození jaterní tkáně během testu. Aktivita AST, ALT a LDH v perfuzátu je možné stanovit několika způsoby, například

reflektometrickým způsobem s použitím automatického analyzátoru Kodak Ektachem 500 popsaným v práci autorů Nakano a sp. (Hepatology 1995; 22:539-545). Účinek kompozic a způsobů podle vynálezu na redukci ischemického poškození jater indukovaného okluzí se zjišťuje redukcí uvolňování hepatocelulárních enzymů bezprostředně po okluzní periodě a/nebo během postischemické reperfuze periody v perfundovaných játrech krys ošetřené skupiny ve srovnání s jejich uvloňováním v játrech krys kontrolní skupiny ošetřené placebem.

Další způsoby a parametry, které lze alternativně použít k prokázání prospěšnosti kompozic a způsobů podle vynálezu na snížení ischemií vyvolaného poškození jater jsou způsoby zahrnuté v práci popsané autory Nakano a sp. (Hepatology 1995; 22:539-545).

Jakou druhou sloučeninu lze podle vynálezu použít také každý inhibitor glykogenfosforylasy. Výraz glykogenfosforylasa zahrnuje každou substanci nebo prostředek nebo každou kombinaci substancí nebo prostředků, které redukuje, retardují nebo eliminují enzymatické účinky glykogenfosforylasy. Obecně známý enzymatický účinek glykogenfosforylasy spočívá v degradaci glykogenu katalyzováním reverzibilní reakce makromolekulového glykogenu a anorganického fosfátu na glukosa-1-fosfát a makromolekulu glykogenu kratší o jeden glukosylový zbytek než má původní makromolekula glykogenu (ve směru glykogenolýzy). Uvedené účinky je možné snadno stanovit standardními způsoby známými v oboru (například způsoby popsanými níže). Více takovýchto sloučenin je popsanych v následujících PCT patentových přihláškách: publikovaná PCT přihláška WO 96/39384 a WO 96/39385. Pracovníkům v oboru však budou jistě známe i další inhibitory glykogenfosforylasy.

Sloučeniny obecného vzorce (I), jejich proléčiva, společná proléčiva sloučenin obecného vzorce (I) a inhibitorů aldosaředuktasy, farmaceuticky přijatelné soli všech výše uvedených sloučenin a farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce (I), její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedené sloučeniny, nebo uvedeného proléčiva a buď a) inhibitor aldosaředuktasy, jeho proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedeného inhibitoru aldosaředuktasy nebo jeho proléčiva, b) inhibitor NHE-1, jeho proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo uvedeného proléčiva, nebo inhibitor glykogenfosforylasy, jeho proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedeného inhibitoru glykogenfosforylasy nebo uvedeného proléčiva se v tomto popisu souhrnně označují jako "účinné sloučeniny a kompozice podle vynálezu".

Účinné sloučeniny a kompozice podle vynálezu lze subjektu kterého je potřebné léčit podávat obvyklými způsoby podávání zahrnujícími podání orální, parenterální a topické. Obecně se sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelné soli podávají léčenému subjektu orálně nebo parenterálně v dávkách asi 0,001 až asi 100 mg/kg tělesné hmotnosti denně, výhodně od 0,01 do 10 mg/kg v jedné nebo v rozdělených dávkách. Společná proléčiva sloučenin obecného vzorce (I) a inhibitorů aldosaředuktasy se obecně podávají subjektu kterého je potřebné léčit orálně nebo parenterálně v dávkách asi 0,001 až asi 100 mg/kg tělesné hmotnosti denně, v jedné nebo v rozdělených dávkách. Kompozice obsahující jak sloučeninu obecného vzorce (I) tak inhibitor aldosaředuktasy se obecně podávají subjektu kterého je potřebné léčit orálně nebo parenterálně v dávkách asi 0,001 až asi 100 mg/kg tělesné

hmotnosti každé účinné složky (tj. sloučeniny obecného vzorce (I) a inhibitoru aldosa reduktasy) denně, výhodně od asi 0,01 do asi 10 mg/kg. Kompozice obsahující jak sloučeninu obecného vzorce (I) tak inhibitor NHE-1 se obecně podávají subjektu kterého je potřebné léčit orálně nebo parenterálně v dávkách mezi asi 0,001 až 100 mg uvedené sloučeniny obecného vzorce (I) na kg tělesné hmotnosti a den a v dávkách asi 0,001 až 100 mg/kg/den inhibitoru NHE-1. Zvláště výhodná dávka obsahuje mezi asi 0,01 až 10 mg/kg/den uvedené sloučeniny obecného vzorce (I) a mezi asi 0,01 až 50 mg/kg/den uvedeného inhibitoru NHE-1. Kompozice obsahující jak sloučeninu obecného vzorce (I) tak inhibitor glykogenfosforylasy se obecně podávají subjektu kterého je potřebné léčit orálně nebo parenterálně v dávkách mezi asi 0,001 až 100 mg uvedené sloučeniny obecného vzorce (I) na kg tělesné hmotnosti a den a v dávkách asi 0,005 až 50 mg/kg/den inhibitoru glykogenfosforylasy, výhodně v dávce 0,01 až 10 mg/kg/den uvedené sloučeniny obecného vzorce (I) a v dávce 0,01 až 25 mg/kg/den, a nejvýhodněji v dávce 0,01 až 10 mg/kg/den uvedené sloučeniny obecného vzorce (I) a 0,1 až 15 mg/kg/den uvedeného inhibitoru glykogenfosforylasy. Nicméně v určitých případech bude nutné v závislosti na stavu léčeného subjektu provést jisté odchylky v dávkování. V každém případě, vhodnou dávku jednotlivému subjektu určí osoba odpovědná za léčbu.

Účinné sloučeniny a kompozice podle vynálezu se podávají samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči v jedné nebo ve více dávkách. Vhodné farmaceutické nosiče zahrnují inertní tuhá ředidla nebo plniva, sterilní vodné roztoky a různá organická rozpouštědla. Farmaceutické kompozice připravené spojením účinných sloučenin obecného vzorce (I) a farmaceuticky přijatelných nosičů se pak snadno podávají v různých lékových formách jako jsou tablety, prášky,

pastilky, sirupy, injekční roztoky a podobně. Uvedené farmaceutické kompozice mohou, je-li to žádoucí, obsahovat další přísady jako jsou aromatické přísady, pojiva, příměsy a podobně. Pro orální podání jsou vhodné tablety obsahující různé přísady jako je natrium-citrát, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý společně s různými prostředky podporujícími rozpavitost jako je škrob, kyselina alginová a určité komplexní křemičitany, společně s pojivem jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a arabská guma. Kromě toho se často pro lepší tabletování používají kluzné prostředky jako je magnesium-stearát, natrium-laurýlsulfát a talek. Tuhé kompozice podobného typu je možné rovněž použít jako náplně do měkkých nebo tvrdých želatinových tobolek. Výhodné prostředky pro výše uvedený účel zahrnují laktosu nebo mléčný cukr a polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti. Je-li potřebné připravit vodné suspenze nebo tinktury pro orální podání, je možné nezbytnou účinnou složku spojit s různými sladidly nebo aromatizujícími prostředky, barvivy nebo pigmenty a je-li to potřebné, s emulgačními nebo se suspendačními prostředky, společně s ředidly jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerin a jejich kombinace.

Pro parenterální podání je možné použít roztoky účinných sloučenin a kompozic podle vynálezu v sezamovém nebo podzemnicovém oleji, ve vodném propylenglykolu nebo ve formě sterilních vodných roztoků. Uvedené roztoky by měly být v případě potřeby vhodně pufrované a tekutina k ředění by měla být nejprve isotonizovaná potřebným množstvím soli nebo glukosy. Z uvedených roztoků jsou zejména vodné roztoky zvláště vhodné pro intravenózní, intramuskulární, subkutánní a intraperitoneální podání. Všechna sterilní vodná média uvedená pro výše uvedený účel jsou snadno dostupná a je možné je připravit standardními obecně známými způsoby.

Sloučeniny obecného vzorce (I) je možné podávat jakýmkoliv způsoby kterými se sloučenina podle vynálezu výhodně transportuje k požadované tkáni (např. nervu, ledvinám, retině a/nebo srdeční tkáni). Uvedené způsoby zahrnují podání orální, parenterální, intraduodenální atd. Obecně se sloučeniny podle vynálezu podávají v jedné (např. jednou denně), nebo ve více dávkách nebo kontinuální infúzí.

Kompozice podle vynálezu obsahující sloučeninu obecného vzorce (I) v kombinaci s inhibitorem NHE-1 jsou vhodné například k redukci nebo k minimalizaci škodlivého vlivu působícího přímo na určitou tkáň která může být náchylná k ischemicko/reperfúznímu poškození (např. srdce, mozek, plíce, ledviny, játra, střeva, kosterní svaly, retina) v důsledku ischemické příhody (např. infarkt myokardu). Uvedená kompozice se proto vhodně použije profylakticky k zabránění (tj. prospektivně nebo profylakticky), k zmírnění nebo k zastavení poškození tkáně (např. tkáně myokardu) u pacientů s rizikem ischemie (např. ischemie myokardu).

Obecně se sloučenina obecného vzorce (I) podle vynálezu podává orálně nebo parenterálně (např. intravenózně, intramuskulárně, subkutánně nebo intramedulárně). Také může být indikované podání topické, například v případech kdy pacient má gastrointestinální potíže nebo když léčivo je podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře nejvhodnější aplikovat na povrch tkáně nebo orgánu.

Velikost dávky a časový režim podávání uvedených sloučenin však bude pochopitelně záviset na subjektu který bude léčen, na závažnosti postižení, na způsobu podání a na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Protože jednotliví pacienti se

od sebe liší, dávky uvedené níže jsou pouze vodítkem a lékař může titrovat pacienta dávkami léčiva aby dosáhl účinku který pro pacienta bude pokládat za nejvýhodnější. Při posuzování intenzity léčby musí lékař zvažovat různé faktory jako je věk pacienta, zahrnout prodělané choroby i současně přítomné další choroby.

Například podle jednoho způsobu aplikace, sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu je možné podávat předoperačně (například v době v rozsahu 24 hodin před operací například operací srdce), během operace nebo po operaci (např. v rámci 24 hodin po operaci) v případech kde existuje riziko ischemie myokardu. Sloučeniny obecného vzorce (I) je rovněž možné podávat trvale v denním režimu.

Sloučeniny podle vynálezu se obecně podávají ve formě farmaceutické kompozice obsahující nejméně jednu ze sloučenin obecného vzorce (I) podle vynálezu společně s farmaceuticky přijatelným vehikulem nebo ředidlem. Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce (I) je tedy možné podávat individuálně nebo společně v každé vhodné lékové formě pro orální, parenterální, rektální nebo transdermální podání.

Pro účely transdermálního podání (např. topického) podání se připraví zředěné sterilní vodné nebo částečně vodné roztoky (obvykle o koncentraci asi 0,1 % až 5 %) jinak podobné výše uvedeným roztokům pro parenterální podání.

Způsoby přípravy různých farmaceutických kompozic obsahujících určité množství účinné sloučeniny jsou známe nebo budou pro pracovníky v oboru zřejmé podle popisu předloženého vynálezu. Příklady způsobů přípravy farmaceutických kompozic je popsána např. v Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack

Publishing Company, Easton, Pa, 19.vydání (1995).

Farmaceutické kompozice podle vynálezu mohou obsahovat například 0,0001 % - 95 % sloučeniny (sloučenin) podle vynálezu. V každém případě kompozice nebo přípravek určené k podávání obsahují takové množství sloučeniny (sloučenin) podle vynálezu, které je účinné pro léčení choroby/stavu subjektu který má být léčen.

Dvě různé sloučeniny v kombinaci podle vynálezu je možné společně podávat současně nebo sekvenčně v kterémkoli pořadí nebo ve formě jedné farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce (I) a inhibitor aldoseduktasy jak je popsáno výše nebo inhibitor glykogenfosforylasy jak je popsáno výše nebo kardiovaskulární prostředek.

Protože předložený vynález zahrnuje aspekt týkající se léčení choroby/stavu popsaného v tomto popisu s použitím kombinace účinných složek které je možné podávat samostatně, vynález rovněž zahrnuje spojení samostatných farmaceutických kompozic do formy kitu. Uvedený kit obsahuje dvě samostatné farmaceutické kompozice: sloučeninu obecného vzorce (I) její proléčivo nebo sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva a druhou sloučeninu popsanou výše. Uvedený kit obsahuje prostředky pro uchovávání oddělených kompozic jako je nádobka, dělená lahvička nebo oddělené balení ve fólii. Obvykle kit obsahuje instrukce pro podávání jednotlivých složek. Forma kitu je zvláště výhodná při podávání různých lékových forem (např. pro orální a parenterální podání), které se podávají v různých intervalech podávání, nebo když ošetřující lékař chce stanovit dávkování jednotlivých složek titrací pacienta.

Příkladem kitu je takzvané blistrové balení. Blistrové

balení je v obalové technice dobře známé a jeho používání je široce rozšířené pro balení léčivých jednodávkových přípravků (tablety, tobolky a podobně). Blistrové balení obvykle tvoří destička z reaktivně tuhého materiálu pokrytá fólií výhodně z transparentního plastového materiálu. Během procesu balení se v plastické fólii vytvoří výstupky. Uvedené výstupky mají velikost a tvar ve formě tablet nebo tobolek určených k balení. Pak se tablety nebo tobolky umístí do uvedených výstupků a destička z poměrně tuhého materiálu se přilepí proti plastové fólii stranou opačnou ke straně ve které jsou připravené výstupky. Výsledkem je, že tablety nebo tobolky jsou uzavřené ve výstupcích mezi plastovou fólií a destičkou. Pevnost destičky je výhodně taková, aby tablety nebo tobolky mohly být z blistrového balení vyjmuté manuálně pomocí tlaku na výstupky, čímž se v destičce v místě výstupku vytvoří otvor. Uvedeným otvorem je možné tabletu nebo tobolku vyjmout.

Může být rovněž žádoucí aby kit obsahoval pomůcku pro paměť, např. ve formě číslic poblíž tablet nebo tobolek, kde uvedená čísla odpovídají dnům v dávkovacím režimu kdy dané označené tablety nebo tobolky se mají podat. Dalším příkladem takové pomůcky pro paměť je kalendář vytištěný na kartičce, např. ve formě "první týden, pondělí, úterý .. atd., druhý týden, pondělí, úterý.." atd. Další obměny uvedených pomůcek pro zapamatování dávkování jsou zřejmé. "Denní dávka" může zahrnovat jednu tabletu nebo tobolku nebo několik pilulek nebo tobolek které jsou určeny k podání v daném dnu. Denní dávka sloučeniny obecného vzorce (I) může rovněž zahrnovat jednu tabletu nebo tobolku zatímco denní dávka druhé sloučeniny může zahrnovat několik tablet nebo tobolek a naopak. Uvedené pomůcky pro napomáhání dodržení dávkování by měly takovéto skutečnosti obsahovat.

Další specifické provedení vynálezu zahrnuje dávkovač navržený k dávkování denních dávek jednou denně aby se zajistilo určené použití. Výhodně je dávkovač opatřen pomůckou pro paměť, aby se ještě více usnadnila compliance s režimem dávkování. Příkladem uvedené pomůcky pro paměť je mechanické počítadlo indikující počet vydaných denních dávek. Dalším příkladem paměťové pomůcky je baterií napájená mikročipová paměť spojená například s displayem z tekutých krystalů nebo se zvukovým signálem kde je možné odečíst kdy byla vydaná poslední dávka a/nebo upozorňující na potřebu vzít si další dávku.

Sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu se obecně podávají ve vhodných přípravcích. Níže jsou uvedené příklady léčivých přípravků, které však jsou pouze ilustrativní a rozsah vynálezu nijak neomezuje.

V níže uvedených příkladech přípravků výraz "účinná složka" znamená sloučeninu (sloučeniny) podle vynálezu.

Přípravek 1: želatinové tobolky

Tvrdé želatinové tobolky se připraví následovně:

složka	množství (mg/tobolka)
účinná složka	0,25-100
škrob NF	0-650
škrob ve formě sypkého prášku	0-50
tekutý silikon 350 cSt ($350 \cdot 10^{-2} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)	0-15

Tablety se připraví s použitím složek uvedených níže:

Přípravek 2: tablety

složka	množství (mg/tableta)
účinná složka	0,25-100
celulosa mikrokrytalická	200-650
oxid křemičitý připravený spalováním	10-650
kyselina stearová	5-15

Jednotlivé složky se smísí a slisují se do formy tablet.

Alternativně se tablety s obsahem 0,25-100 mg účinné složky v jedné tabletě připraví následovně:

Přípravek 3: tablety

složka	množství (mg/tableta)
účinná složka	0,25-100
škrob	45
celulosa mikrokrytalická	35
polyvinylpyrrolidon (10% roztok ve vodě)	4
sodná sůl karboxymethylcelulosy	4,5
magnesium-stearát	0,5
talek	1

Účinná složka, škrob a celulosa přes síto č.45 mesh podle U.S. normy a intenzivně se promísí. Získaný prášek se smísí s roztokem polyvinylpyrrolidonu a pak se proseje sítem č.14

mesh podle U.S. normy. Získané granule se pak vysuší při 50-60 °C a prosejí se sítím č.18 mesh podle U.S.normy. Pak se ke granulám přidá sodná sůl karboxymethylcelulosity, magnesiumstearát a talek, které byly předem prosety sítím č.60 podle U.S.normy, směs se promísí a slisuje na tabletovačce na tablety.

Suspenze s obsahem 0,25-100 mg účinné složky v 5 ml suspenze se připraví následovně:

Přípravek 4: suspenze

složka	množství (mg/5 ml)
účinná složka	0,25-100 mg
sodná sůl karboxymethylcelulosity	50 mg
sirup	1,25 mg
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
aromatizující přísada	q.v.
barvivo	g.v.
přečištěná voda	5 ml

Účinná složka se proseje sítím č.45 mesh podle U.S.normy a smísí se se sodnou solí karboxymethylcelulosity a sirupem za vzniku jemné pasty. Pak se přidá roztok kyseliny benzoové, aromatizující přísada a barvivo které se zředí malým množstvím vody a získaná směs se promíchá. Pak se přidá voda potřebná k doplnění na předepsaný objem.

Roztok pro přípravu aerosolového přípravku se připraví z následujících složek:

Přípravek 5 : aerosol

složka	množství (% hmotnostní)
účinná složka	0,25
ethanol	25,75
propelent 22 (chlordifluormethan)	74,00

Účinná složka se smísí s ethanolem a směs se přidá k podílu propelentu 22 ochlazeného na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a převede se do plničky. Potřebné množství se pak rozplní do nádoby z nerezavějící oceli a zředí se zbývajícím podílem propelentu. Na nádobku se pak upevní ventil.

Čípky se připraví následujícím způsobem:

Přípravek 6: čípky

složka	množství (mg/čípek)
účinná složka	250
glyceridy nasycených mastných kyselin	2000

Účinná složka se proseje sítí č.60 podle U.S.normy a suspenduje se v glyceridech nasycených mastných kyselin s použitím minimálního potřebného ohřevu. Pak se směs vlije do formy pro čípky pro nominální hmotnost 2 g a nechá se vychladnout.

Intravenózní injekční přípravek se připraví následovně:

Přípravek 7: intravenózní roztok

složka	množství
účinná složka	25 mg – 10 000 mg
isotonický solný roztok	1000 ml

Roztok obsahující výše uvedené složky se pacientovi podává intravenózně.

Účinná složka uvedená výše může být rovněž kombinací složek.

Obecné pokusné podmínky

Teploty tání byly stanoveny na přístroji pro stanovení teploty tání v kapiláře Thomas-Hoover a získané hodnoty jsou nekorigované. ^1H NMR spektra byly získané na přístroji Bruker AM-250 (Bruker Co., Billerica, Massachusetts), Bruker AM-300, Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California), nebo Varian Unity 400 při asi 23 °C při frekvenci 250, 300 nebo 400 MHz pro proton. Chemické posuny jsou uvedené v ppm (δ , počet dílů v jednom milionu dílů) vzhledem ke zbytkovému chloroformu (7,26 ppm), dimethylsulfoxidu (2,49 ppm) nebo methanolu (3,30 ppm) jako internímu standardu. Tvary píků a deskriptory tvaru píků jsou označeny následovně: s, singlet; d, dublet; t, triplet; q, kvartet; m, multiplet; c, komplex; br, široký; app, zjevný. Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením byla zaznamenána s použitím ionizace termospray (TS) na hmotnostním spektrometru Fisons (nyní Micromass) Trio 1000 (Micromass Inc., Beverly, Massachusetts), s použitím chemické ionizace

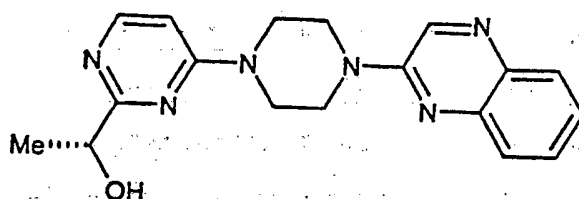
(CI) na spektrometru Hewlett Packard 5989A Particle Beam Mass Spectrometer (Hewlett Packard Co., Palo Alto, California), nebo s chemickou ionizací za atmosferického tlaku (APCI) na spektrometru Fisons (nyní Micromass) Platform II. Optická otáčivost byla stanovena na polarimetru Perkin-Elmer 241 MC (Perkin-Elmer, Norwalk, Connecticut) s použitím kyvety 10 cm při asi 23 °C v koncentraci a v rozpouštědle uvedeném v daném příkladu.

Kapalinová chromatografie na sloupci byla provedená s použitím nuceného průtoku (rychlá chromatografie) s použitím rozpouštědla uvedeného v příkladu na skleněných kolonách buď na Baker Silica Gel (40 µm, J.T.Baker, Phillipsburg, New Jersey) nebo na Silica Gel 60 (EM Sciences, Gibbstown, New Jersey) nebo s použitím nízkého tlaku dusíku nebo vzduchu na kolonkách Flash 40TM nebo Flash 12TM (Biotage Charlottesville, Virginia). Radiální chromatografie byla prováděná na Chromatronu (Harrison Research, Palo Alto, California). Výrazy "zahuštění" a "odpaření" se vztahují na odstranění rozpouštědla na rotační vakuové odparce při tlaku umožňujícím odsávání vody nebo při obdobných tlacích generovaných například zařízeními Büchi B-171 Vacobox (Brinkmann Instruments, Inc., Westbury, New York) nebo Büchi B-177 Vacobox s použitím teploty lázně 50 °C nebo menší. Reakce ve kterých je potřebné použít plynný vodík o tlaku větším než 1 atm (101,325 kPa) se provádějí v Parrově hydrogenační aparatuře (Parr Instrument Co., Moline, Illinois). Pokud není uvedeno jinak, použité reakční činidla jsou z obchodně dostupných zdrojů. Zkratky "d", "h", a "min" znamenají v příslušném pořadí "den, (dny)", "hodinu (hodiny)" a "minutu (minuty)".

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(R)-1-[4-(4-chinoxalin-2-ylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]-
ethanol



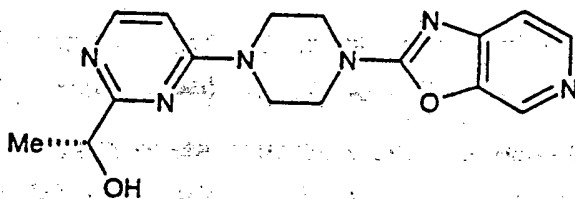
Stupeň A: (R)-1-[4-(4-chinoxalin-2-ylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-acetát. K roztoku (R)-1-(4-chlor-pyrimidin-2-yl)ethyl-acetátu (připraví se způsobem popsaným v přípravě 5, 7,3 g, 36,2 mmol) v isopropanolu (240 ml) se přidá triethylamin (10,1 ml, 72,4 mmol) a potom 2-(1-piperazinyl)chinoxalin (10,1 g, 47,1 mmol; J. Med. Chem. **1981**, 24, 93). Získaná směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a pak se zahustí. Zbytek se zředí nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a extrahuje se chloroformem (5. x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (2 % methanol/chloroform) se získá 12,4 g (91 %) titulní sloučenina podle příkladu 1, stupně A ve formě žluté pěny. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ , 8,61 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,61 (td, 1H), 7,44 (td, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,70 (q, 1H), 3,96-3,84 (c, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,61 (d, 3H); MS (Cl/NH_3) 379 (MH^+).

Stupeň B: (R)-1-[4-(4-chinoxalin-2-ylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol. K roztoku (R)-1-[4-(4-chinoxalin-2-ylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-acetátu (připraví se

způsobem podle příkladu 1, stupně A, 14,1 g, 37,2 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/voda/methanol v poměru 3:1:1 (375 ml) se přidá hydrát hydroxidu lithného (4,7 g, 112 mmol). Směs se míchá 1 h 45 min při teplotě místnosti, zahustí se a extrahuje se chloroformem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (2 x; 2 % methanol/chloroform) se získá po tritraci s hexany 11,3 g (90 %) titulní sloučeniny ve formě bledě žluté tuhé hmoty. T.t.: 106,5-108 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ , 8,62 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,61 (td, 1H), 7,44 (td, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,95-3,85 (c, 8H), 1,54 (d, 3H); MS (Cl/NH_3) 337 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} +15,3$ (c-2,3, MeOH).

Příklad 2

(R)-1-[4-(4-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl]ethanol



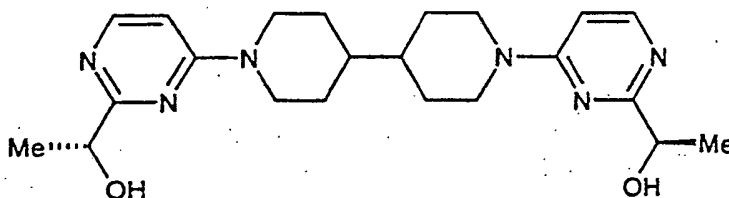
Stupeň A: (R)-1-[4-(4-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrát. K roztoku 2-(1-piperazinyl)oxazolo[5,4-c]pyridinu (775 mg, 3,8 mmol; J.Org.Chem. 1995, 60, 5721) v isopropanolu (38 ml) se přidá (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-butyrát (připraví se způsobem popsáným v přípravě 7, 868 mg, 3,8 mmol) a potom triethylamin (1,6 ml, 11,4 mmol). Směs se zahřívá přes noc při teplotě zpětného toku, ochladí se na teplotu místnosti a odpaří se. Zbytek se zředí nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se chloroformem (3 x).

Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (2 x; 3 % methanol/chloroform potom 6→8 % methanol/ethylacetát, kde šipka → znamená gradientovou eluci) se získá 1,2 g (79 %) titulní sloučeniny podle příkladu 2, stupně A ve formě bledě žlutého oleje který stáním tuhne. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,70 (q, 1H), 3,85 (s, 8H), 2,42 (t, 2H), 1,78-1,61 (c, 8H), 1,60 (d, 3H), 0,98 (t, 3H); MS (APCI) 397 (MH^+).

Stupeň B: (R)-1-[4-(4-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol. K roztoku (R)-1-[4-(4-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethylbutyrátu (připraví se způsobem podle příkladu 2, stupně A, 1,2 g, 3,0 mmol) v methanolu (30 ml) se přidá uhličitán draselný (823 mg, 6,0 mmol). Získaná směs se míchá 5 hodin při teplotě místnosti, zředí se nasyceným vodným chloridem amonným, zahustí se a extrahuje se chloroformem (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (6 % methanol/chloroform) se získá po trituraci s hexany 915 mg (94 %) titulní sloučeniny podle příkladu 2, stupně A ve formě bílé tuhé hmoty. T.t. 181-183 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,54 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,71 (q, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,85-3,83 (c, 8H), 1,50 (d, 3H); MS (APCI) 327 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} +15,3$ (c 0,5, MeOH).

Příklad 3

1R-(4-{1'-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-3-yl]-[4,4']-bipiperidinyl-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol



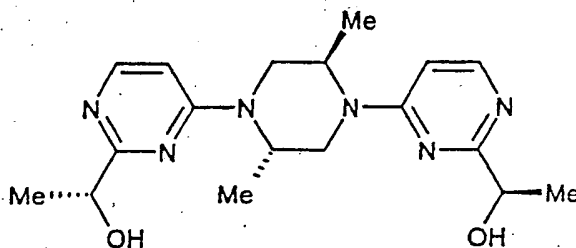
Směs (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethanolu (připraví se způsobem popsaným v přípravě 10, 100 mg, 0,63 mmol), 4,4'-bipiperidin-dihydrochloridu (76 mg, 0,32 mmol) a triethylaminu (0,44 ml, 3,2 mmol) v isopropanolu (3 ml) se zahřívá přes noc při teplotě zpětného toku a pak se ochladí na teplotu místnosti. Reakční směs se zředí nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se chloroformem (4 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (Biotage Flash 40STM, 5 % methanol/chloroform) se získá 110 mg titulní sloučeniny ve formě bílé tuhé hmoty. T.t. 144-153 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ, 8,14 (d, 2H), 6,36 (d, 2H), 4,67 (q, 2H), 4,53-4,28 (c, 4H), 2,84 (t, 4H), 1,82 (d, 4H), 1,49 (d, 6H), 1,43-1,40 (c, 2H), 1,30-1,18 (c, 4H); MS (APCI) 413 (MH⁺); [α]_D +22,6 (c 1,0, MeOH).

Příklady 4 až 8

Sloučeniny podle příkladů 4 až 8 se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 3 s použitím vhodných výchozích složek.

Příklad 4

1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol



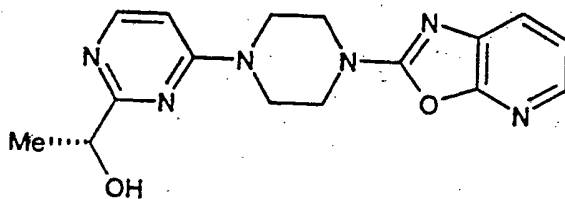
T.t. 153-155 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,23 (d, 2H), 6,40 (d, 2H), 4,71 (m, 2H), 4,28 (dd, 2H), 3,51-3,45 (c, 4H), 1,51 (d, 6H), 1,23 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} +18,6$ (c 1,2, CHCl_3).



Příklad	N-spojovací skupina-N	t.t. (°C)	MS (MH^+)
5	N,N'-ethylendiamin	141-143	333
6	[1,4]diazepan	136-138	345
7	4,4'-ethylenbipiperidin		441
8	methylpiperidin-4-ylmethylamin		373

Příklad 9

(R)-1-[4-(4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]ethanol



Stupeň A: 2-(1-piperazinyloxyazolo[5,4-b]pyridin. Směs
2-(thiomethyl)oxazolo[5,4-b]pyridinu (9,2 g, 55,5 mmol;

J.Org.Chem. **1995**, 60, 5721) a piperazinu (23,9 g, 277 mmol) s malým množstvím ethyl-acetátu, který se použije ke spláchnutí sloučeniny ze stěn nádoby, se zahřívá 1,5 h při 90 °C. Reakční směs se pak ochladí na teplotu místnosti, zředí se 20 % nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se chloroformem (4 x). Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (1 x), vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (3→5 % methanol/chloroform + 1 % hydroxidu amonného) se získá 9,1 g (81 %) titulní sloučeniny podle příkladu 9 stupně A ve formě špinavě bílé tuhé hmoty. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,92 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 3,74–3,70 (c, 4H), 3,02–2,97 (c, 4H); MS (APCI) 205 (MH^+).

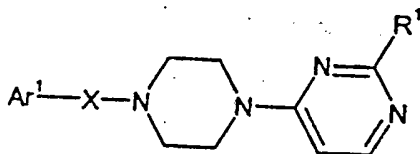
Stupeň B: (R)-1-[4-(4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate. K roztoku (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 7, 6,8 g, 29,9 mmol) a triethylaminu (12,5 ml, 89,6 mmol) v isopropanolu (100 ml) se přidá 2-(1-piperazinyl)oxazolo[5,4-b]pyridin (připraví se způsobem popsaným v příkladu 9, stupni A, 6,1 g, 29,9 mmol). Směs se míchá přes noc při teplotě zpětného toku, pak se ochladí na teplotu místnosti a odpaří se. Zbytek se zředí nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se chloroformem (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (1,5→2 % methanol/chloroform) se získá 11,1 g (94 %) titulní sloučeniny podle příkladu 2, stupně B ve formě žlutého oleje který stáním tuhne. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 8,28 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,70 (q, 1H), 3,85 (app s, 8H), 2,42 (t, 2H), 1,78–1,61 (c, 8H), 1,60 (d, 3H), 0,98 (t, 3H); MS (APCI) 397

(MH⁺).

Stupeň C: (R)-1-[4-(4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol. K roztoku (R)-1-[4-(4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 9 stupni B, 11,0 g, 27,6 mmol) v dioxanu (11,5 ml) se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (23 ml, 276 mmol). Získaná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, zneutralizuje se vodným hydroxidem sodným 6 mol/l a extrahuje se chloroformem (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (3,5 % methanol/chloroform) se získá 8,4 g (93 %) titulní sloučeniny ve formě bílé tuhé hmoty. T.t. 153-156 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,25 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,72 (q, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,85-3,82 (c, 8H), 1,51 (d, 3H); MS (Cl/NH₃) 327 (MH⁺); [α]_D +16,1 (c 1,0, MeOH).

Příklady 10 až 15

Sloučeniny podle příkladů 10 až 15 se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 9 s použitím vhodných výchozích složek.

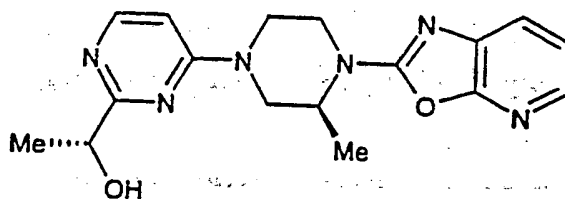


Příklad X-Ar¹R¹t.t. (°C) MS (MH⁺)

10	oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl	(R)-CH(CH ₃)OH	178-180	327
11	oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl	-(CH ₃) ₂ OH	181-184	341
12	oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl	(±)-CH(CH ₃)OH	153-158	327
13	oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl	(S)-CH(CH ₃)OH	175-179	327
14	chinoxalin-2-yl	(±)-CH(CH ₃)OH	102-105	337
15	(5-jod)benzoxazol-2-yl	(R)-CH(CH ₃)OH		452

Příklad 16

1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl]ethanol



Stupeň A: (S)-2-(4-benzyl-2-methylpiperazin-1-yl)-oxazolo[5,4-b]pyridin. Směs 2-(thiomethyl)oxazolo[5,4-b]pyridinu (44 g, 264 mmol; J.Org.Chem. **1995**, 60, 5721) a (S)-1-benzyl-3-methylpiperazin (25 g, 132 mmol; J.Org.Chem. **1995**, 60, 4177) se míchá při 130 °C 3 dny, pak se ochladí na teplotu místnosti a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (17→83 % ethyl-acetát/hexany) se získá 30 g (74 %) titulní sloučeniny podle příkladu 16 stupně A ve formě tmavě žlutého oleje. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34-7,25 (c, 5H), 7,10 (dd, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,59 (d, 1H), 3,52-3,45 (c, 8H), 2,90 (d, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,21 (td, 1H), 1,41 (d, 3H); MS (APCI) 309 (MH⁺).

Stupeň B: (S)-2-(2-methylpiperazin-1-yl)-oxazolo[5,4-b]pyridin. K roztoku (S)-2-(4-benzyl-2-methylpiperazin-1-yl)-oxazolo[5,4-b]pyridinu (připraví se způsobem popsáným v příkladu 16 stupni A, 30 g, 97 mmol) v methanolu (970 ml) se přidá chlorovodík (5,85 mol/l v methanolu, 20 ml, 116 mmol), amonium-formiát (122 g, 1,95 mol) a 10% palladium na uhlíku (60 g, 200 % hmotnostních). Získaná směs se míchá při teplotě zpětného toku 50 minut, pak se ochladí a zfiltruje se přes Celit. Filtrát se zahustí, zředí se nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se chloroformem (1 x) a potom směsí 10 % isopropanol/chloroform (4 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným a odpařením se získá 16 g (76 %) titulní sloučeniny podle příkladu 16 stupně B ve formě zeleného oleje. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,89 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,35 (td, 1H), 3,09-3,03 (c, 2H), 2,85 (d, 1H), 2,82 (td, 1H), 1,38 (d, 3H); MS (APCI) 219 (MH^+).

Stupeň C: 1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate. Směs (S)-2-(2-methylpiperazin-1-yl)-oxazolo[5,4-b]pyridinu (připraví se způsobem popsáným v příkladu 16 stupni B, 10 g, 45,9 mmol), (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsáným v přípravě 7, 9,5 g, 41,7 mmol) a triethylaminu (17,3 ml, 125 mmol) v isopropanolu (230 ml) se zahřívá 30 hodin při teplotě zpětného toku, zředí se nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se chloroformem (4 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (1,5 % methanol/chloroform) se získá 16 g (93 %) titulní sloučeniny podle příkladu 16 stupně C ve formě žlutého oleje. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,23 (d, 1H), 7,93 (dd, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,67 (q, 1H), 4,61

(m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,18 (dt, 1H), 3,51 (td, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,17 (td, 1H), 2,39 (t, 2H), 1,72-1,59 (c, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 0,95 (t, 3H); MS (APCI) 411 (MH⁺).

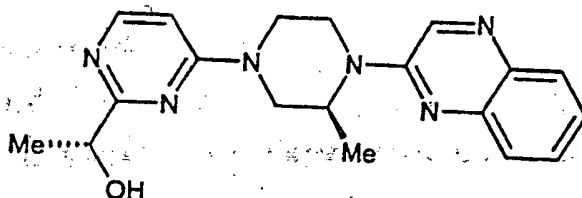
Stupeň D: 1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol. Směs 1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v příkladu 16 stupni C, 16 g, 39,0 mmol) a uhličitan draselný (10,8 g, 78,1 mmol) v methanolu (195 ml) se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti, zředí se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se chloroformem (1 x) a potom směsí 10 % isopropanol/chloroform (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (1→2,5 % methanol/chloroform) se získá bílá pěna jejíž rekrytalizací z etheru/chloroformu se získá 8,9 g (67 %) titulní sloučeniny ve formě bílé tuhé hmoty. T.t. 147-149 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,21 (dt, 1H), 3,54 (td, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,24 (td, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,33 (d, 3H); MS (APCI) 411 (MH⁺); [α]_D +70,4 (c 1,1, MeOH).

Příklady 17 až 25

Sloučeniny podle příkladů 17 až 25 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 16.

Příklad 17

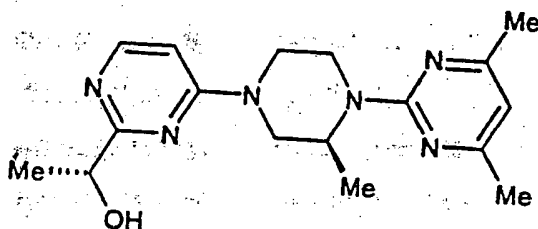
1R-[4-(3S-methyl-4-chinoxalin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl]ethanol



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,56 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,38-4,23 (c, 2H), 3,64-3,52 (c, 2H), 3,38 (m, 1H), 1,52 (d, 3H), 1,30 (d, 3H); MS (APCI) 351 (MH^+); $[\alpha]_D^{+57,0}$ (c 1,2, CHCl_3).

Příklad 18

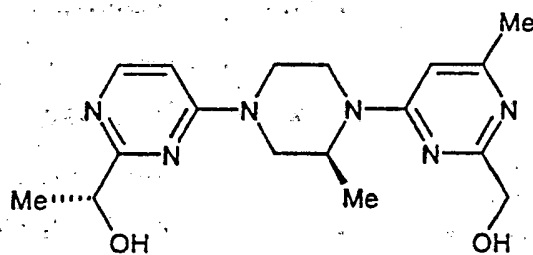
1R-{4-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,70 (q, 1H), 4,60 (dt, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,36-4,12 (c, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,34 (td, 1H), 3,16 (td, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,51 (d, 3H), 1,16 (d, 3H); MS (APCI) 329 (MH^+); $[\alpha]_D^{+78,8}$ (c 1,6, MeOH).

Příklad 19

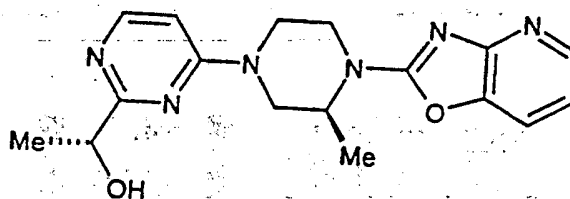
1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,23 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,71 (q, 1H), 4,58 (s, 3H), 4,36-4,18 (c, 4H), 3,86 (br s, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,46 (td, 1H), 3,32 (td, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,22 (d, 3H); MS (APCI) 349 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} +72,6$ (c 1,1, MeOH).

Příklad 20

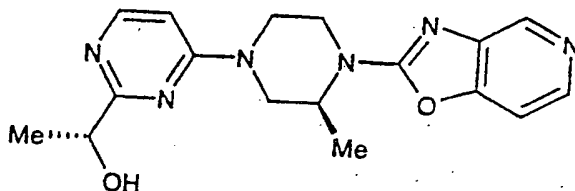
1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-ylethanol



T.t. 158-161 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,22-8,15 (c, 2H), 7,40 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,61 (m, 3H), 4,44-4,20 (c, 3H), 4,18 (dt, 1H), 3,50 (td, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,19 (td, 1H), 1,45 (d, 3H), 1,26 (d, 3H); MS (APCI) 341 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} +58,2$ (c 1,1, MeOH).

Příklad 21

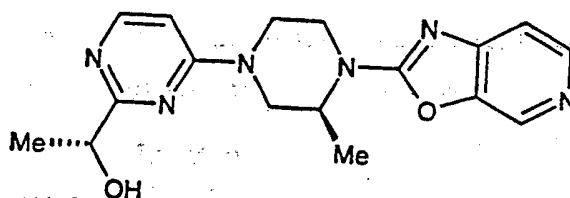
1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-ylethanol



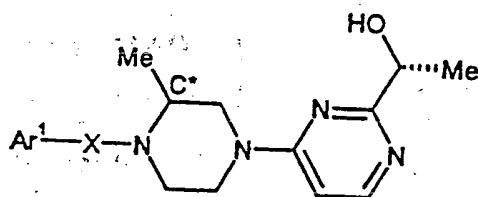
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,68 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,32-4,23 (c, 2H), 4,17 (dt, 1H), 3,56 (td, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,24 (td, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,32 (d, 3H); MS (APCI) 341 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} +57,9$ (c 1,6, MeOH).

Příklad 22

1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl]ethanol



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,56 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,26-4,20 (c, 2H), 3,58 (td, 1H), 3,48 (dd, 1H), 3,26 (td, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,34 (d, 3H); MS (APCI) 341 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} +61,1$ (c 1,0, MeOH).



Příklad

X-Ar¹

C*

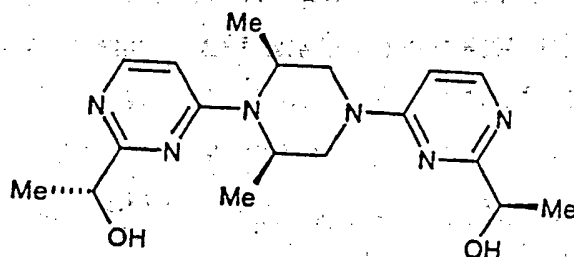
t.t. (°C)

MS (MH^+)

23	chinoxalin-2-yl	R		351
24	(2-[C(CH ₃) ₂ OH])pyrimidin-4-yl	S		359
25	benzoxazol-2-yl	S		340

Příklad 26

1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol



Způsob 1: K roztoku 1R-[4-(2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyátu (připraví se způsobem popsaným v přípravě 4, 72,8 g, 238 mmol) a triethylaminu (50 ml, 357 mmol) v isopropanolu (793 ml) se přidá (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-butyát (připraví se způsobem popsaným v přípravě 7, 54,3 g, 238 mmol). Získaná směs se míchá při teplotě zpětného toku 12 h a pak se zahustí. Zbytek se rozpustí ve směsi tetrahydrofuran/methanol/voda v poměru 3:1:1 (1200 ml) a přidá se hydrát hydroxidu lithného (60 g, 1,43 mol). Směs se míchá 2,5 h při teplotě místnosti, částečně se zahustí, zředí se nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se směsí 10 % isopropanol/chloroform (6 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se a odpaří se. Zbytek se zředí směsí ethyl-acetát/methanol v poměru 1:1 (1100 ml) a míchá se 1 h při teplotě místnosti. Sražení se oddělí filtrací a filtrát se zahustí na asi 850 ml. Za jednu hodinu se vytvoří další podíl sraženiny, která se odfiltruje. Filtrát se opět částečně zahustí a přidá se ethyl-acetát. Za jednu hodinu se opět vytvoří další podíl sraženiny, která se opět odfiltruje. Postup se opakuje ještě jednou a získá se celkem 65,9 g (77 %) titulní sloučeniny ve formě bílé tuhé hmoty. T.t. 163-164,5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,74-4,70

(c, 2H), 4,70-4,50 (c, 2H), 4,50-4,30 (c, 2H), 4,30 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,31 (dt, 2H), 1,51 (d, 6H), 1,26 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH⁺); $[\alpha]_D +42,3$ (c 1,0, MeOH).

Způsob 2, stupeň A: 1R-(4-{4-[2-(1R-butyrýloxyethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)-ethyl-butyrate. K roztoku (R)-2-(1-butyrýloxyethyl)-3H-pyrimidin-4-onu (828 g, 3,9 mol) v dichlormethanu (50 l) se přidá triethylamin (576 ml, 4,1 mol) a získaný roztok se ochladí na 5 °C. Pak se přidá pomalu přidá roztok anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové (729 ml, 4,3 mol) v dichlormethanu (6 l) tak, aby vnitřní teplota zůstávala menší než 10 °C. Po skončeném přidavku se pomocí TLC posoudí zda reakce proběhla úplně a pak se reakční směs zalije vodou (5,3 l). Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou (20 l) a nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (20 l) a vysuší se síranem sodným. Získaný roztok se pak pomalu přidá k roztoku 1R-[4-(2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate-dibenzoyl-L-tartrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 15, 2,49 kg, 3,75 mol) a triethylaminu (1,6 l, 11,6 mol) v dimethylacetamidu (18 l) způsobem, aby vnitřní teplota zůstala pod 10 °C. Získaný roztok se míchá 12 h při 10 °C a pak se zředí ethyl-acetátem (40 l) a vodou (27 l). Vodná vrstva se odstraní a organická vrstva se dvakrát promyje vodou (40 l) a jednou solným roztokem (20 l) a vysuší se síranem sodným. Získaný roztok se částečně zahustí (8 l) a přidají se hexany (23 l). Vzniklá suspenze se pak nechá 12 h granulovat a pak se zfiltruje přes vat. Tuhé podíly se vysuší ve vakuu (40 °C) a získá se tak 1178 g (63 %) titulní sloučeniny podle příkladu 26, způsobu 2, stupně A ve formě bílé tuhé hmoty. Hodnoty ¹H NMR a MS této sloučeniny jsou shodné s hodnotami získanými v příkladu 266.

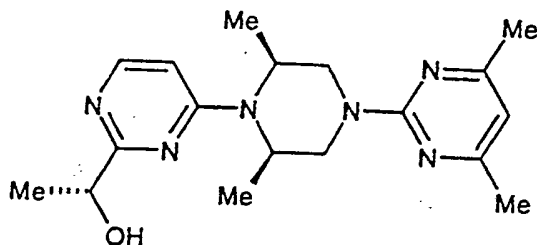
Způsob 2, stupeň B: 1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)-ethanol. K roztoku 1R-(4-{4-[2-(1R-butyryloxyethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)-ethyl-butyrátu (připraví se způsobem podle příkladu 26, způsob 2, stupeň A, 1140 g, 2,28 mol) v isopropanolu (11,4 l) se přidá při teplotě místnosti 40% vodný hydroxid draselný (800 ml). Získaný roztok se míchá 16 hodin a pak se zředí vodou (5 l) a dichlormethanem (4 l). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (4 l). Spojené organické vrstvy se pak dvakrát promyjí vodným hydroxidem sodným 1 mol/l (10 l) a dvakrát vodou (5 l), částečně se zahustí (5 l), zředí se ethyl-acetátem (4 l) a pak se znovu částečně zahustí (6 l), Přidají se hexany (10 l) a získaná kaše se míchá za zahřívání při teplotě zpětného toku 12 h, ochladí se na teplotu místnosti a zfiltrují se. Získaná tuhá hmota se vysuší ve vakuu a získá se tak 758 g (93 %) titulní sloučeniny ve formě bílého tuhého produktu. Hodnoty t.t., ^1H NMR, MS a optické otáčivosti získané sloučeniny jsou shodné s hodnotami uvedenými v příkladu 26, způsob 1.

Příklady 27 až 62

Sloučeniny podle příkladů 27 až 62 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 26.

Příklad 27

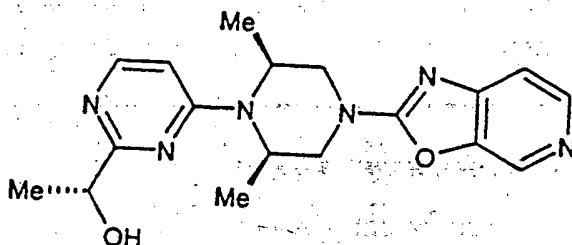
1R-{4-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



T.t. 150,5-152 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,14 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,83 (d, 2H), 4,72-4,52 (c, 3H), 3,30 (dd, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,46 (d, 3H), 1,23 (d, 6H); MS (APCI) 343 (MH^+); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +12,0$ (c 1,3, MeOH).

Příklad 28

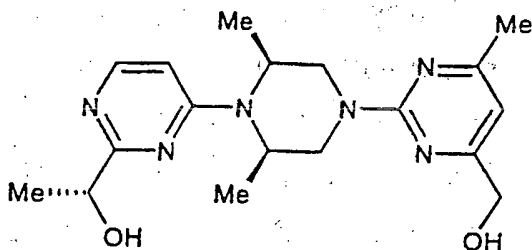
1R-[4-(2R,6S-dimethyl-4-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,90-4,72 (c, 2H), 4,69 (q, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,56 (dd, 2H), 1,47 (d, 3H), 1,33 (d, 6H); MS (APCI) 343 (MH^+); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +8,1$ (c 1,3, MeOH).

Příklad 29

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol

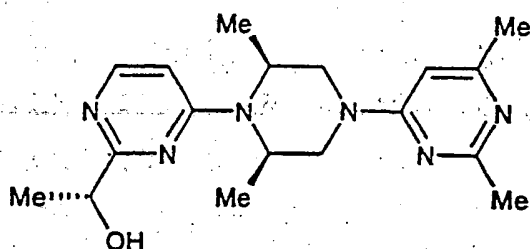


T.t. 139-141 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,84 (d, 2H), 4,77-4,53 (c, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,24 (dd, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,61

(d, 3H), 1,32 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D +14,8$ (c 1,0, MeOH).

Příklad 30

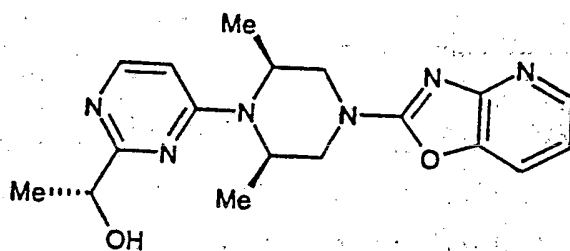
1R-{4-[4-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,22 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,65-4,50 (c, 2H), 4,42-4,28 (c, 3H), 3,24 (dd, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,26 (d, 6H); MS (APCI) 343 (MH^+); $[\alpha]_D +11,4$ (c 0,8, MeOH).

Příklad 31

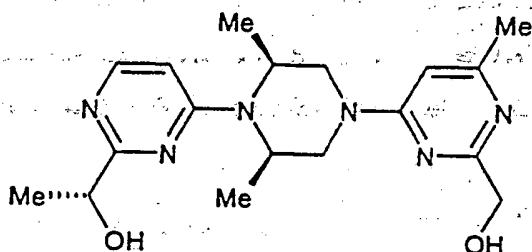
1R-[4-(2R,6S-dimethyl-4-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



T.t. 231-233 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,26-8,23 (c, 2H), 7,47 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,75-4,53 (c, 2H), 4,72 (q, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,44 (dd, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,34 (d, 6H); MS (APCI) 355 (MH^+); $[\alpha]_D +8,0$ (c 0,8, MeOH).

Příklad 32

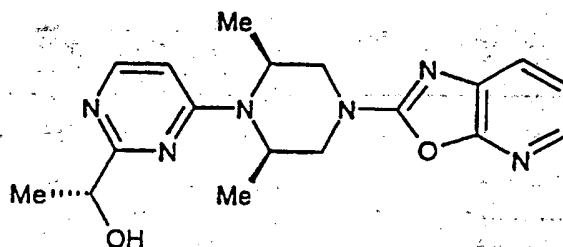
1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,16 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,85-4,63 (c, 2H), 4,67 (q, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,46 (d, 3H), 1,24 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_{\text{D}} +11,8$ (c 0,9, MeOH).

Příklad 33

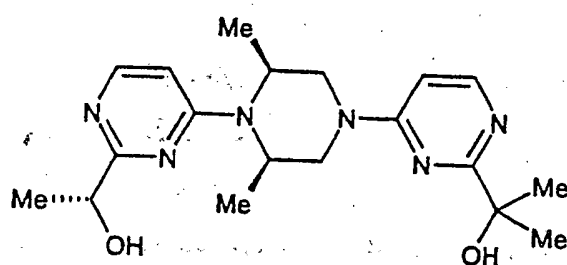
1R-[4-(2R,6S-dimethyl-4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



T.t. 204-207 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,25 (d, 2H), 7,95 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,80-4,57 (c, 2H), 4,73 (q, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,42 (dd, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,35 (d, 6H); MS (APCI) 355 (MH^+); $[\alpha]_{\text{D}} +7,5$ (c 0,7, MeOH).

Příklad 34

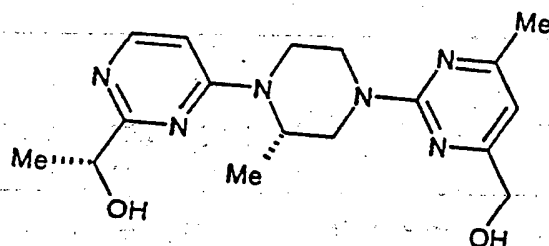
2-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)propan-2-ol



T.t. 138–140 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,23 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,67–4,33 (c, 4H), 4,30 (d, 1H), 3,31 (dd, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,51 (d, 3H), 1,25 (d, 6H); MS (APCI) 373 (MH^+); $[\alpha]_{\text{D}} +15,5$ (c 1,2, MeOH).

Příklad 35

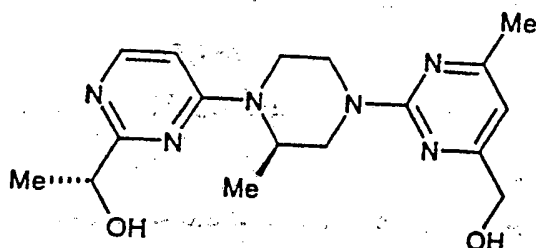
1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-2S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,69 (q, 1H), 4,60–4,53 (c, 3H), 4,52 (s, 2H), 4,38–4,18 (c, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,40–3,29 (c, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,20 (d, 3H); MS (APCI) 345 (MH^+); $[\alpha]_{\text{D}} +66,5$ (c 1,0, MeOH).

Příklad 36

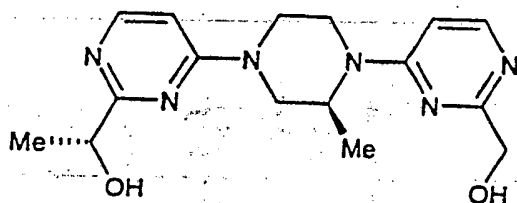
1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-2R-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,21 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,67-4,54 (c, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,58 (br s, 1H), 3,42-3,32 (c, 2H), 3,26 (td, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,21 (d, 3H); MS (APCI) 345 (MH^+); $[\alpha]_D -35,0$ (c 1,1, MeOH).

Příklad 37

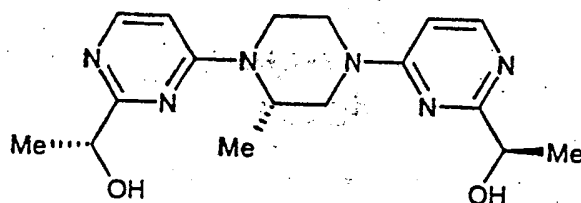
1R-{4-[4-(2-hydroxymethylpyrimidin-4-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



T.t. 178-181 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,23 (d, 2H), 6,38 (d, 2H), 4,60 (q, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,28-4,15 (c, 4H), 3,72 (br s, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,33 (td, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,23 (d, 3H); MS (APCI) 331 (MH^+); $[\alpha]_D +88,9$ (c 1,1, MeOH).

Příklad 38

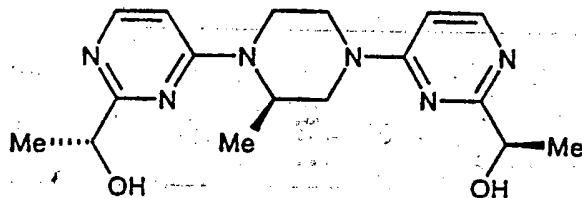
1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2S-methylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl) ethanol



T.t. 158-160 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,24 (d, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,55 (br s, 1H), 4,32-4,16 (c, 5H), 3,60 (dd, 1H), 3,48 (td, 1H), 3,38 (td, 1H), 1,52 (d, 6H), 1,24 (d, 3H); MS (APCI) 345 (MH^+); $[\alpha]_D +82,5$ (c 1,0, MeOH).

Příklad 39

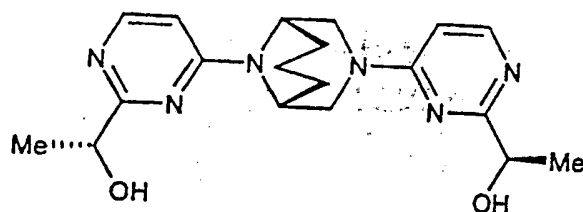
1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R-methylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl) ethanol



T.t. 155-157 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,24 (d, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,58 (br s, 1H), 4,32-4,16 (c, 5H), 3,59 (dd, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 1,52 (d, 6H), 1,25 (d, 3H); MS (APCI) 345 (MH^+); $[\alpha]_D -30,4$ (c 0,9, MeOH).

Příklad 40

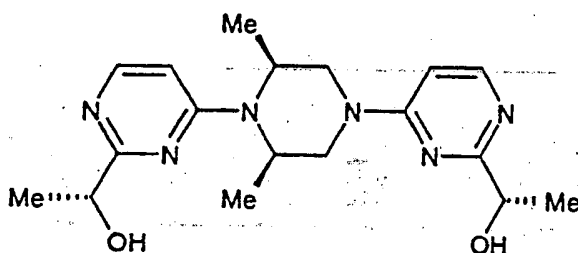
1R-(4-{3-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3,9-diazabicyklo-[3.3.1]non-9-yl}pyrimidin-2-yl) ethanol



T.t. 151-158 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,24 (d, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,48-4,18 (c, 2H), 4,29 (dd, 2H), 3,28 (d, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,98-1,82 (c, 4H), 1,58 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,50 (d, 3H); MS (APCI) 371 (MH^+); $[\alpha]_D +27,6$ (c 0,9, MeOH).

Příklad 41

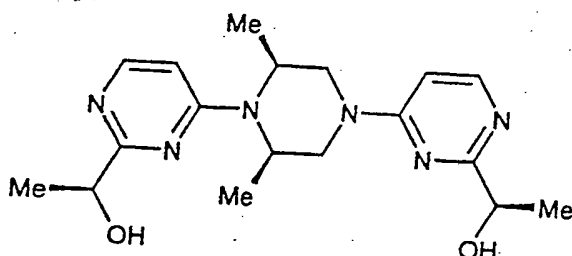
1R-(4-{4-[2-(1S-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,4S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol



T.t. 222-223,5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,75-4,51 (c, 4H), 4,50-4,30 (c, 4H), 3,31 (dt, 2H), 1,51 (d, 6H), 1,26 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D -3,4$ (c 0,5, CHCl_3).

Příklad 42

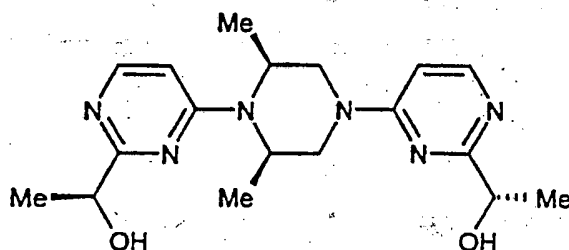
1S-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol



T.t. 224-226 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,76-4,51 (c, 4H), 4,50-4,23 (c, 4H), 3,33 (dt, 2H), 1,51 (d, 6H), 1,25 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D +64,2$ (c 0,5, CHCl_3).

Příklad 43

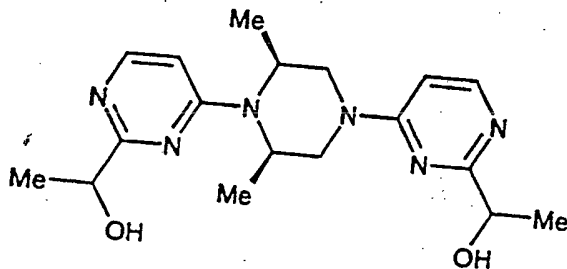
1S-(4-{4-[2-(1S-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol



T.t. 164-165,5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,75-4,51 (c, 4H), 4,50-4,23 (c, 4H), 3,47-3,28 (c, 2H), 1,51 (d, 6H), 1,25 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D -43,8$ (c 1,0, MeOH).

Příklad 44

1RS-(4-{4-[2-(1RS-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R*,6S*-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol

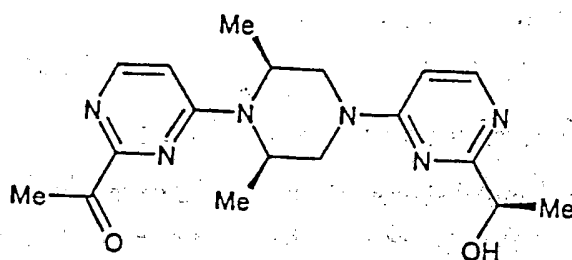


T.t. 180-186 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,75-4,51 (c, 4H), 4,50-4,23 (c, 4H), 3,47-3,28 (c, 2H), 1,51 (d, 6H), 1,25 (d,

6H); MS (APCI) 359 (MH⁺).

Příklad 45

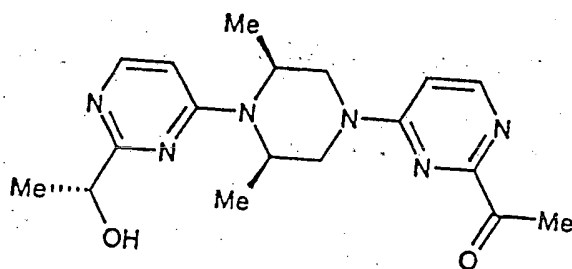
1-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanon



T.t. 123-127 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,41 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,75-4,53 (c, 3H), 4,52-4,28 (c, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,36-3,29 (c, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,28 (d, 6H); MS (APCI) 357 (MH⁺); [α]_D +19,4 (c 1,0, MeOH).

Příklad 46

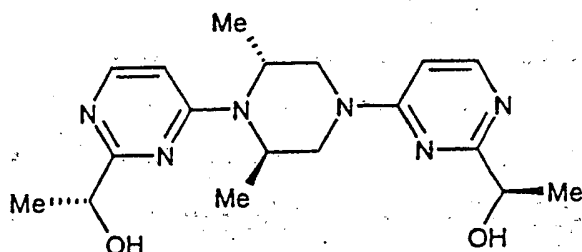
1-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanon



T.t. 150-164 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,40 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,74-4,52 (c, 3H), 4,51-4,31 (c, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,36 (dd, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,27 (d, 6H); MS (APCI) 357 (MH⁺); [α]_D +21,8 (c 1,1, MeOH).

Příklad 47

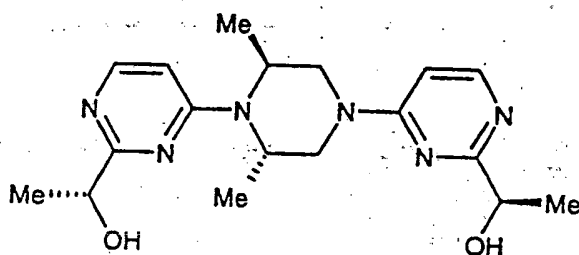
1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6R-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol



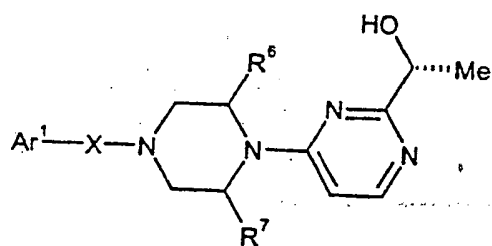
T.t. 168-171 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,27 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,78-4,69 (c, 2H), 4,68-4,28 (c, 5H), 3,83-3,69 (c, 2H), 3,54 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,43-1,22 (c, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} +92,2$ (c 0,5, MeOH).

Příklad 48

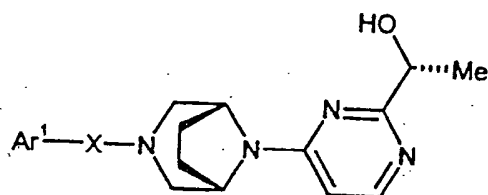
1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2S,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol



T.t. 168-178 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,26 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,78-4,68 (c, 2H), 4,65-4,27 (c, 5H), 3,82-3,71 (c, 2H), 3,55 (m, 1H), 1,52 (d, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,43-1,20 (c, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} -32,4$ (c 0,7, MeOH).



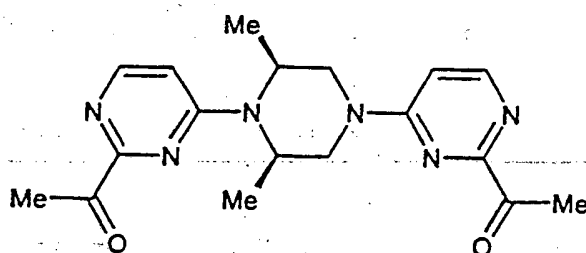
Příklad	X-Ar ¹	R ⁶	R ⁷	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
49	benzoxazol-2-yl	(R) -Me	(S) -Me		354
50	benzothiazol-2-yl	(R) -Me	(S) -Me		370
51	oxazolo[4,5-c]- pyridin-2-yl	(R) -Me	(S) -Me		355
52	chinoxalin-2-yl	(R) -Me	H		351
53	chinoxalin-2-yl	(S) -Me	H		351
54	chinoxalin-2-yl	(R) -Me	(S) -Me		365
55	(4,6-dimethyl)- pyrimidin-2-yl	H	H	132-133	315
56	(4,6-dimethyl)- pyrimidin-2-yl	(S) -Me	H		329
57	(2,6-dimethyl)- pyrimidin-2-yl	H	H	125,5-127	314
58	(2-hydroxymethyl)- pyrimidin-4-yl	(S) -Me	H	146-148	331
59	(2-hydroxymethyl)- pyrimidin-4-yl	(R) -Me	(S) -Me	168-171	345
60	(2-hydroxymethyl-6- methyl)- pyrimidin-4-yl	(S) -Me	H		345



Příklad	X-Ar ¹	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
61	(4-hydroxymethyl-6-methyl)- pyrimidin-2-yl		357
62	(R)-[2-(1-hydroxyethyl)]pyrimidin- -4-yl		357

Příklad 63

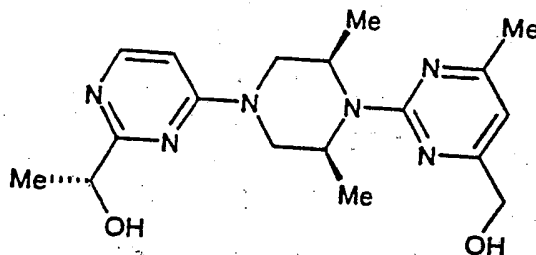
1-{4-[4-(2-acetylpyrimidin-4-yl)-2R*,6S*-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanon



Směs 1S-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanolu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 42, 1,05 g, 2,93 mmol) a oxidu manganičitého (5,15 g, 59,3 mmol) v dichlorethanu (28 ml) se zahřívá 7 h při teplotě zpětného toku a pak se zfiltruje přes Celit (za horka). Filtrát se zahustí a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (Flash 40MTM, 5 % methanol/chloroform) se ve formě bílého tuhého produktu získá 0,67 g (64 %) titulní sloučeniny. T.t. >235 °C (za rozkladu); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,42 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,81-4,36 (c, 4H), 3,39 (dd, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,29 (d, 6H); MS (APCI) 355 (MH⁺).

Příklad 64

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



Stupeň A: 1R-{4-[4-(terc-butoxykarbonylamino-terc-butoxykarbonyliminomethyl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate. Ke směsi 1R-[4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 3, 10 g, 32,7 mmol), N,N'-bis(terc-butoxykarbonyl)thiomocoviny (8,6 g, 32,7 mmol; Synth. Commun. **1993**, 23, 1443) a triethylaminu (9,0 ml, 65,4 mmol) v dimethylformamidu (110) ml se při 0 °C přidá chlorid rtuťnatý (9,8 g, 36,0 mmol). Získaná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, zředí se ethyl-acetátem a promyje se vodou (3 x) a solným roztokem (1 x). Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a odpařením se získá ve formě žluté pěny 17,9 g (100 %) sloučeniny podle příkladu 64 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,61 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,66 (q, 1H), 4,51-4,14 (c, 4H), 3,36-3,23 (c, 2H), 2,37 (t, 2H), 1,75-1,60 (c, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,28 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 0,94 (t, 3H); MS (APCI) 549 (MH^+).

Stupeň B: 1R-[4-(4-karbamimidoyl-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate-trifluoracetate. Směs 1R-[4-(terc-butoxykarbonylamino-terc-butoxykarbonyl-iminomethyl)-

3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrátu (připraví se způsobem podle příkladu 64 stupně A, 17,9 g, 32,7 mmol) ve směsi dichlormethan/kyselina trifluoroctová (300 ml) v poměru 3: se míchá přes noc při teplotě místnosti a zahuštěním se ve formě oleje získá ~36 g titulní sloučeniny podle příkladu 64 stupně B, kde získaný produkt se přímo použije k dalšímu zpracování. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,69 (q, 1H), 4,19-4,10 (c, 4H), 3,79-3,42 (c, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,67-1,45 (c, 2H), 1,63 (d, 3H), 1,32-1,25 (c, 6H), 0,95 (t, 3H); MS (APCI) 349 (MH^+).

Stupeň C: 1R-[4-[4-(4-methoxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol. Přídavkem kovového sodíku (3,8 g, 160 mmol) k isopropanolu (160 ml) a zahříváním při teplotě zpětného toku až do rozpuštění se připraví isopropoxid sodný 1 mol/l. K roztoku isopropoxidu sodného/isopropanolu zahřívánému na teplotu zpětného toku přidá 1R-[4-(4-karbamimidoyl-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrát-trifluoracetátu (připraví se způsobem podle příkladu 64 stupeň B, teoreticky 32,7 mmol) a za 1 h 1-methoxypentan-2,4-dion (21,2 g, 163 mmol; J.Am.Chem.Soc. **1944**, 22, 2092). Za 12 h se přidá další podíl isopropoxidu sodného (1 mol/l v isopropanolu, 65 ml, 65 mmol). Reakční směs se zahřívá přes noc při teplotě zpětného toku, pak se ochladí na teplotu místnosti a zředí se vodou (100 ml). Potom se přidá hydrát hydroxidu lithného (6,9 g, 163 mmol) a směs se míchá 3 hodiny, zahustí se a extrahuje se směsí 10 % isopropanol/chloroform (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (1→2,5 % methanol/chloroform) se získá 10,5 g (87 %, 2 stupně) titulní sloučeniny podle příkladu 64 stupně C ve formě žlutého tuhého

produktu. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,00-4,94 (c, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,37-4,34 (c, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,29-3,23 (c, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,20 (s, 6H); MS (APCI) 373 (MH^+).

Stupeň D: 1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol.

K roztoku 1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanolu (připraví se způsobem podle příkladu 64, stupně C, 8,0 g, 21,5 mmol) v dichlormethanu (150 ml) se při 0 °C přidá bromid boritý (1 mol/l v dichlormethanu, 64,3 ml, 64,3 mmol).

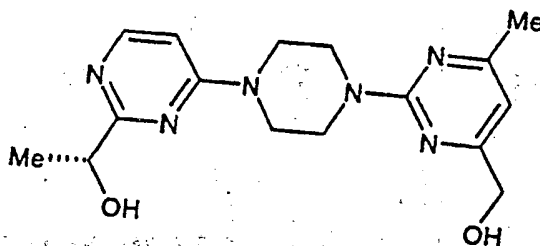
Získaná směs se míchá přes noc za ohřevu na teplotu místnosti a pak se reakce přeruší opatrným zalitím nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným. Vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje směsí 10 % isopropanol/chloroform (3 x). Spojené organické extrakty se promyjí solným roztokem (1 x), vysuší se síranem sodným, zfiltrují se a odpaří se. Získaný tuhý zbytek se zahřívá s ethyl-acetátem při teplotě zpětného toku a zfiltruje se (za horka). Tento postup se zopakuje a spojené filtráty se zahustí na co nejmenší objem. Po ponechání přes noc se tuhý podíl tříslově hnědého vzhledu odfiltruje. Filtrát se opět ponechá přes noc v klidu při teplotě místnosti a získá se další podíl požadovaného produktu, a celkem se tak získá ve formě tuhého produktu tříslově hnědého vzhledu 6,0 g (78 %) titulní sloučeniny. T. t. 149-151 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,19 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,02-4,96 (c, 2H), 4,71 (q, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,50-4,23 (c, 2H), 3,31-3,25 (c, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,23 (s, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D +18,9$ (c 1,1, MeOH).

Příklady 65 až 74

Sloučeniny podle příkladu 65 až 74 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 64.

Příklad 65

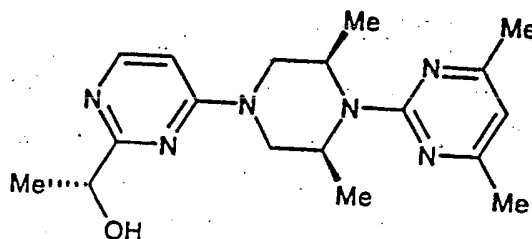
(R)-1-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



T.t. 139-140 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,21 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,02-3,93 (c, 4H), 3,78-3,68 (c, 4H), 3,65 (br s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,19 (d, 3H); MS (TS) 331 (MH^+); $[\alpha]_D +21,6$ (c 2,0, MeOH).

Příklad 66

1R-{4-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol

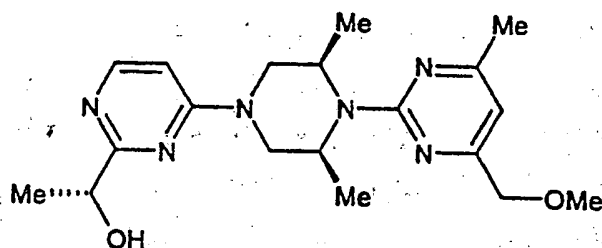


T.t. 141,5-142,5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,17 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,03-4,97 (c, 2H), 4,70 (q, 1H), 4,44-4,18 (c, 2H), 3,32-3,20 (c, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,50

(d, 3H), 1,20 (d, 6H); MS (APCI) 343 (MH⁺); [α]_D +19,2 (c 1,1, MeOH).

Příklad 67

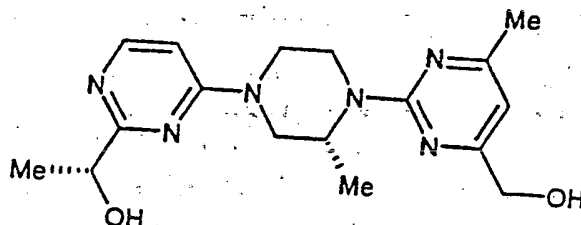
1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,02-4,93 (c, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,43-4,20 (c, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,30-3,21 (c, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,20 (d, 6H); MS (APCI) 373 (MH⁺); [α]_D +16,0 (c 0,9, MeOH).

Příklad 68

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3R-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol

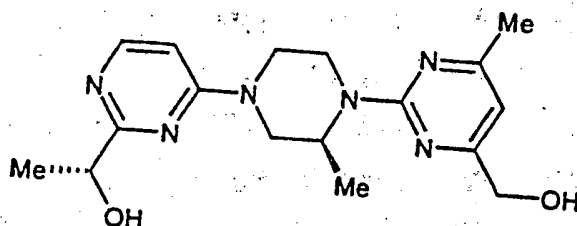


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,17 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,69 (q, 1H), 4,58 (dt, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,37-4,11 (c, 3H), 3,62 (br s, 1H), 3,48-3,36 (c, 2H), 3,18 (td, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,17 (s, 3H); MS

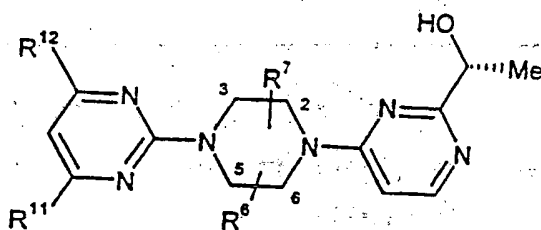
(APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D -40,6$ (c 1,0, MeOH).

Příklad 69

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,17 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,69 (q, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,40-4,11 (c, 3H), 3,60 (br s, 1H), 3,45-3,34 (c, 2H), 3,19 (td, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,16 (s, 3H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D +68,1$ (c 0,7, MeOH).



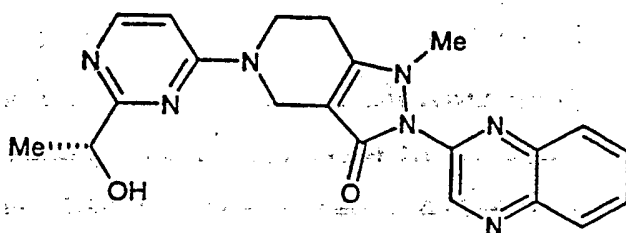
Příklad R^{11} R^{12} R^7 R^6 t.t. (°C) MS (MH^+)

70	H	OH	3R-Me	5S-Me		331
71	Me	OH	3R-Me	5S-Me	231-232	345
72	Ph	OH	3R-Me	5S-Me		407
73	Me	ethoxymethyl	3R-Me	5S-Me		387
74	Me	ethoxymethyl	2R-Me	6S-Me	106-108	387

Příklad 75

(R)-5-[2-(1-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-1-methyl-2-

-chinoxalin-2-yl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-on



Stupeň A: Terc-butylester 3-oxo-2-chinoxalin-2-yl-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny. K roztoku 1-terc-butylesteru, 3-ethylesteru 4-oxopiperidin-1,3-dikarboxylové kyseliny (500 mg, 1,84 mmol; Tetrahedron **1994**, 50, 515) v toluenu (10 ml) se přidá chinoxalin-2-yl-hydrazin (295 mg, 1,85 mmol; Heterocycles **1985**, 23, 2603). Získaná směs se míchá přes noc při teplotě zpětného toku, ochladí se teplotu místnosti a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (25→75 % ethylacetát/hexany) se získá ve formě světle oranžové tuhé hmoty 600 mg (89 %) titulní sloučeniny podle příkladu 75 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz, směs tautomerů v poměru 5:1) δ 11,94 (br s, 0,83H), 10,16 (s, 0,17H), 9,57 (s, 0,83H), 8,13 (dd, 1H), 7,91–7,69 (c, 3H), 4,45 (s, 1,66H), 4,33 (s, 0,34H), 3,79–3,72 (c, 2H), 2,82–2,72 (c, 2H), 1,52 (s, 9H); MS (APCI) 368 (MH^+).

Stupeň B: Terc-butylester 1-methyl-3-oxo-2-chinoxalin-2-yl-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny. K roztoku terc-butylesteru 3-oxo-2-chinoxalin-2-yl-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny (připraví se způsobem popsáním v příkladu 75 stupni A, 250 mg, 0,68 mmol) v dimethylformamidu (2 ml) se při 0 °C v atmosféře dusíku přidá hydrid sodný (60% disperze v minerálním oleji, 41 mg, 1,02 mmol). Za 10 minut se přidá jodmethan (51 μl , 0,82 mmol). Směs se míchá 2 h při 0

°C, pak se reakce přeruší zalitím nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným, a směs se extrahuje ethyl-acetátem (4 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (40 % ethyl-acetát/hexaňy) se ve formě žluté pěny získá 164 mg (63 %) titulní sloučeniny podle příkladu 75 stupně B. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 9,71 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,80-7,70 (c, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,72-2,67 (c, 2H), 1,50 (s, 9H); MS (APCI) 382 (MH^+).

Stupeň C: 1-methyl-2-chinoxalin-2-yl-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-on-hydrochlorid. K roztoku terc-butylesteru 1-methyl-3-oxo-2-chinoxalin-2-yl-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny (připraví se způsobem podle příkladu 75, stupně B, 279 mg, 0,73 mmol) v methanolu (6 ml) se přidá chlorovodík (5,85 mol/l v methanolu, 1,25 ml, 7,3 mmol). Získaná směs se zahřívá 30 min při 60 °C, ochladí se na teplotu místnosti a zahuštěním se získá 249 mg (více než 100 %) titulní sloučeniny podle příkladu 75 stupně C ve formě tmavě červené tuhé hmoty. ^1H NMR (CD_3OD , 250 MHz) δ 9,45 (s, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,91-7,83 (c, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,12 (t, 2H); MS (APCI) 282 (MH^+).

Stupeň D: (R)-1-[4-(1-methyl-3-oxo-2-chinoxalin-2-yl-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate. K míchanému roztoku 1-methyl-2-chinoxalin-2-yl-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-on-hydrochloridu (připraví se způsobem podle příkladu 75 stupně C, 175 mg, 0,55 mmol) a (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)-ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 7,

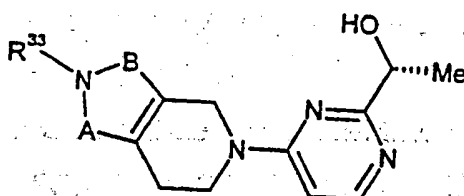
126 mg, 0,55 mmol) v isopropanolu (6 ml) se přidá triethylamin (230 μ l, 1,66 mmol). Získaná směs se zahřívá přes noc při teplotě zpětného toku, ochladí se na teplotu místnosti a odpaří se. Zbytek se zředí nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se chloroformem (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (1,5 % methanol/chloroform) se získá ve formě žlutého oleje 248 mg (95 %) titulní sloučeniny podle příkladu 75 stupně D. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 9,70 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,82-7,70 (c, 2H), 6,48 (d, 1H), 5,72 (q, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,35-4,15 (c, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,77-2,82 (c, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,79-1,60 (c, 2H), 1,61 (d, 3H); MS (APCI) 474 (MH^+).

Stupeň E: (R)-5-[2-(1-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-1-methyl-2-chinoxalin-2-yl-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-on. K roztoku (R)-1-[4-(1-methyl-3-oxo-2-chinoxalin-2-yl-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem podle příkladu 75 stupně D, 248 mg, 0,52 mmol) ve směsi methanol/tetrahydrofuran v poměru 5:2 (7 ml) se přidá uhličitan draselný (218 mg, 1,57 mmol). Získaná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se odpaří. Zbytek se zředí nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se chloroformem (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií (1,5 $\rightarrow$ 3 % methanol/chloroform) se ve formě bílé tuhé hmoty získá 150 mg (71 %) titulní sloučeniny. T.t. 217-219 °C (za rozkladu); ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 9,66 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,68-7,78 (c, 2H), 6,47 (d, 1H), 4,72 (q, 12H), 4,32 (s, 2H), 4,19-4,14 (c, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 1,51 (d, 3H); MS (APCI) 404 (MH^+);

$[\alpha]_D +13,4$ (c 1,5, CHCl_3).

Příklad 76 a 77

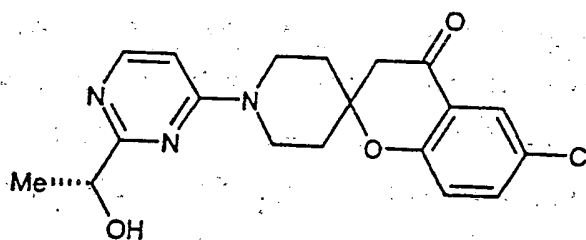
Sloučeniny podle příkladů 76 a 77 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 75.



Příklad A		R^{33}	B	t.t (°C)	MS (MH ⁺)
76	N-Me	benzothiazol-2-yl	CO	176-178	409
77	CO	chinoxalin-2-yl	N-Me	201-204 (za rozkł.)	404

Příklad 78

(R)-6-chlor-1'-[2-(1-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]spiro-[chroman-2,4'-piperidin]-4-on



Stupeň A: 6-chlorspiro[chroman-2,4'-piperidin]-4-on-hydrochlorid. K roztoku 1'-benzyl-6-chlorspiro[chroman-2,4'-piperidin]-4-on (300 mg, 0,88 mmol, Chem.Pharm.Bull. 1981, 29, 3494) v acetonu (5 ml) se při 0 °C přidá 1-chlorethylchlorformiát (0,29 ml, ,64 mmol). Získaná směs se

ohřeje na teplotu místnosti, míchá se přes noc a zahustí.

Přečištěním zbytku rychlou chromatografií na sloupci (10→20 % ethyl-acetát/hexany) se získá jako meziprodukt karbamát, který se zahřívá 1 h při teplotě zpětného toku v methanolu.

Odpařením reakční směsi se ve formě bezbarvé tuhé hmoty získá

149 mg (59 %) titulní sloučeniny podle příkladu 78 stupně A. ^1H

NMR (CD_3OD , 250 MHz) δ 7,77 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,33 (nezřetelný, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,46-2,20 (c, 2H), 2,04-1,81 (c, 2H); MS (APCI) 252, 254 (MH^+).

Stupeň B: (R)-1'-[2-(1-butyryloxyethyl)pyrimidin-4-yl]-6-chlorspiro[chroman-2,4'-piperidin]-4-on. K roztoku 6-chlorspiro[chroman-2,4'-piperidin]-4-on-hydrochloridu (připraví se způsobem popsáným v příkladu 78 stupni A, 175 mg, 0,61 mmol) v isopropanolu (5 ml) se přidá (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsáným v přípravě 7, 160 mg, 0,70 mmol) a potom triethylamin (0,29 ml, 2,1 mmol). Získaná směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě zpětného toku, zahustí se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (1 % methanol/chloroform) se ve formě žlutého oleje získá 270 mg (100 %) titulní sloučeniny podle příkladu 78 stupně B. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,19 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,64 (q, 1H), 4,18 (app s, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,10 (d, 2H), 1,71-1,60 (c, 4H), 1,55 (d, 3H), 0,94 (t, 3H); MS (APCI) 444, 446 (MH^+).

Stupeň C: (R)-6-chlor-1'-[2-(1-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]spiro[chroman-2,4'-piperidin]-4-on. Směs (R)-1'-[2-(1-butyryloxyethyl)pyrimidin-4-yl]-6-chlorspiro[chroman-2,4'-piperidin]-4-onu (připraví se způsobem popsáným v příkladu 78 stupni B, 270 mg, 0,61 mmol) a hydrátu hydroxidu lithného (80

mg, 1,83 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/methanol/voda v poměru

~~3:1:1 (5 ml) se míchá 1,5 h při teplotě místnosti. Pak se~~

organická rozpouštědla odpaří a zbytek se extrahuje

chloroformem (4 x). Spojené organické extrakty se vysuší

síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou

chromatografií na sloupci (ethyl-acetátů se ve formě

červenavé pěny získá 41 mg (18 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR

(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,19 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H),

6,96 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,65 (q, 1H), 4,20 (app s, 2H),

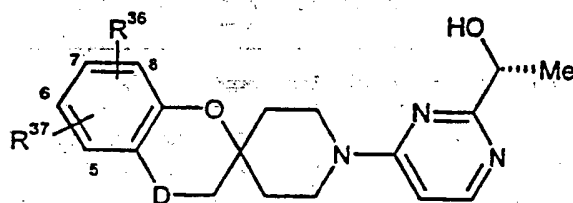
3,42-3,32 (c, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,14 (d, 2H), 1,67 (td, 2H),

1,48 (d, 3H); MS (APCI) 374, 376 (MH^+); $[\alpha]_D +12,6$ (c 0,5,

MeOH).

Příklady 79 až 85

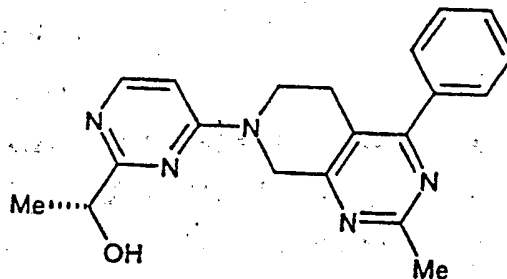
Sloučeniny podle příkladů 79 a 85 se připraví z vhodných
výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému
v příkladu 78.



Příklad	R^{36}	R^{37}	D	t.t (°C)	MS (MH^+)
79	6-Ph	H	CH_2		402
80	6-Ph	H	CHOH		418
81	6-Ph	H	CO		416
82	6-OMe	H	CO	156,5-157,5	370
83	7-Br	H	CO		418,420
84	5-Cl	6-Cl	CO		408,410
85	6-OMe	7-OMe	CO		400

Příklad 86

(R)-1-[4-(2-methyl-4-fenyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]-pyrimidin-7-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol



Stupeň A: 7-benzyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-on. Přidavkem kovového sodíku (5,7 g, 247 mmol) k absolutnímu ethanolu (141 ml) se připraví roztok ethoxidu sodného v ethanolu. Po rozpuštění veškerého kovového sodíku se přidá ethyl-1-benzyl-3-oxo-piperidin-karboxylát-hydrochlorid (21 g, 70,5 mmol) a potom acetamidin-hydrochlorid (13,3 g, 141 mmol). Získaná směs se pak zahřívá za míchání 1 h při teplotě zpětného toku, pak se ochladí na teplotu místnosti a zahustí se. Zbytek se rozpustí v nejmenším možném množství vody a hodnota pH se upraví na asi 7 ledovou kyselinou octovou. Vzniklá žlutá sraženina se odfiltruje, promyje se vodou (3 x), suší se vzduchem 2 hodiny, pak se suší ve vakuu přes noc a ve formě žlutého tuhého produktu se tak získá 17,1 g (95 %) titulní sloučeniny podle příkladu 38 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,35–7,25 (c, 5H), 3,70 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,73–2,64 (c, 2H), 2,64–2,60 (c, 2H), 2,41 (s, 3H); MS (APCI) 256 (MH^+).

Stupeň B: 7-benzyl-4-chlor-2-methyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidin. 7-benzyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-on (připraví se způsobem popsáním v příkladu 86 stupni A, 17,1 g, 67,0 mmol) se suspenduje v oxichloridu fosforu (66 ml, 335 mmol). Získaná směs se míchá při teplotě zpětného toku 1 h, pak se ochladí na teplotu místnosti a pak se odpaří s toluenem. Zbytek se opatrně zředí

směsí led/voda/chloroform a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje chloroformem (3 x) a spojené organické extrakty se promyjí nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (1 x) a vodou (1 x), vysuší se síranem sodným, zfiltrují se a odpařením se ve formě hnědého oleje získá titulní sloučenina podle příkladu 86 stupně B, která se použije v dalším stupni bez dalšího čištění. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,36-7,23 (c, 5H), 3,73 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,63 (app s, 4H), 2,36 (s, 3H); MS (APCI) 274, 276 (MH^+).

Stupeň C: 7-benzyl-2-methyl-4-fenyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidin. K suspenzi 1,4-difenylfosfinbutanu (1,43 g, 3,35 mmol) v toluenu (50 ml) se přidá bis(benzonitril)palladium(II)chlorid (1,28 g, 3,35 mmol). Získaná směs se míchá 25 min při teplotě místnosti a pak se přidá k suspenzi 7-benzyl-4-chlor-2-methyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (připraví se způsobem podle příkladu 86 stupně B, s předpokladanými 67,0 mmol) a kyseliny fenylborité (10,6 g, 87,1 mmol) ve směsi absolutního ethanolu (40 ml), toluenu (175 ml), a vodného uhličitanu sodného 2 mol/l (33,5 ml). Tato směs se míchá za zahřívání při teplotě zpětného toku 6,5 h, pak se ochladí na teplotu místnosti a míchá se ~2,5 dne a pak se zfiltruje přes vrstvu Celitu. Filtrát se zahustí a zbytek se zředí vodou a extrahuje se chloroformem (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (45→50 % ethyl-acetát/hexany) se ve formě žlutého oleje získá 16,5 g (78 %, ve dvou stupních) titulní sloučeniny podle příkladu 86 stupně C. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,57-7,54 (c, 2H), 7,48-7,24 (c, 8H), 3,71 (app s, 4H), 2,85 (t, 2H), 2,71-2,67 (c, 2H), 2,69 (s, 3H); MS (APCI) 316 (MH^+).

Stupeň D: 2-methyl-4-fenyl-5,8-dihydro-6H-pyrido-[3,4-d]pyrimidin. Přidavkem chlorovodíku (1,9 mol/l v methanolu, 31,1 ml, 51,1 mmol) k roztoku 7-benzyl-2-methyl-4-fenyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidin (připraví se způsobem popsáným v příkladu 86 stupně C, 16,5 g, 52,2 mmol) v methanolu (75 ml) se in situ připraví 7-benzyl-2-methyl-4-fenyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-hydrochloridu. Po 10 minutách míchání při teplotě místnosti vznikne sraženina, a přidá se další podíl methanolu (100 ml) aby vznikl homogenní roztok. K této směsi se pak přidá kaše 10% palladia na uhlíku (3,3 g, 20 % hmotn.) v methanolu a potom amonium-formiát (16,5 g, 261 mmol). Získaná směs se míchá 5 h při teplotě zpětného toku, pak se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje se přes Celit. Filtrát se odpaří, zředí se nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným a extrahuje se chloroformem (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (3 % methanol/chloroform + 1 % hydroxidu amonného) se ve formě špinavě bílé tuhé hmoty získá 6,7 g (57 %) titulní sloučeniny podle příkladu 86 stupně D a ve formě žlutého gumovitého produktu 2,4 g (19 %) 7-formyl-2-methyl-4-fenyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu. Zpracováním 7-formylovaného vedlejšího produktu s methanolickým chlorovodíkem při teplotě místnosti přes noc a s následujícím zpracováním s vodou a chromatografií na sloupci se získá dalších 1,4 g (12 %) titulní sloučeniny podle příkladu 86 stupně D. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,55-7,40 (c, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,79 (s, 3H); MS (APCI) 226 (MH^+).

Stupeň E: (R)-1-[4-(2-methyl-4-fenyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate. K roztoku 2-methyl-4-fenyl-5,8-dihydro-6H-pyrido-

[3,4-d]pyrimidinu (připraví se způsobem popsáným v příkladu 86 stupně D, 6,8 g, 30,0 mmol) v isopropanolu (125 ml) se přidá (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsáným v přípravě 7, 6,8 g, 30 mmol) a potom triethylamin (12,5 ml, 89,9 mmol). Získaná směs se míchá při teplotě zpětného toku 8 h, přes se nechá vystydnout na teplotu místnosti a odpaří se. Zbytek se zředí nasyceným vodným hydrogenuhličitánem sodným a extrahuje se ethyl-acetátem (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (2 % methanol/ethyl-acetát) se ve formě žlutého oleje získá 11,0 (88 %) titulní sloučeniny podle příkladu 86, stupně E. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 8,28 (d, 1H), 7,62-7,40 (c, 5H), 6,45 (d, 1H), 5,69 (q, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,93 (app s, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,40 (t, 2H), 1,77-1,63 (c, 2H), 1,60 (d, 3H), 0,98 (t, 3H); MS (APCI) 418 (MH^+).

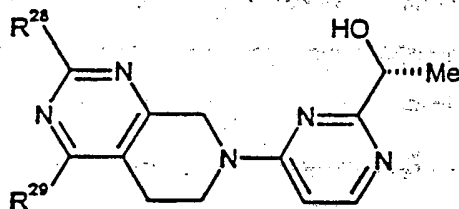
Stupeň F: (R)-1-[4-(2-methyl-4-fenyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol. K roztoku (R)-1-[4-(2-methyl-4-fenyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsáným v příkladu 86 stupně E, 11,0 g, 26,4 mmol) v dioxanu (13 ml) se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (22 ml, 264 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, pak se ochladí na 0 °C, zneutralizuje se pomalým přidávkem vodného hydroxidu sodného 6 mol/l a extrahuje se ethyl-acetátem (4 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (2→5% methanol/ethyl-acetát) se získá olej jehož triturací s hexany se ve formě bílého tuhého produktu získá 8,0 g (88 %) titulní sloučeniny. T.t. 114-116 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 250 MHz) δ 8,26 (d, 1H), 7,62-7,47 (c, 5H), 6,52 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,66 (q,

1H), 4,24 (br s, 1H), 3,90-3,80 (c, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,70

(s, 3H), 1,49 (d, 3H); MS (APCI) 348 (MH⁺); $[\alpha]_D +15,6$ (c 1,0, MeOH).

Příklady 87 až 100

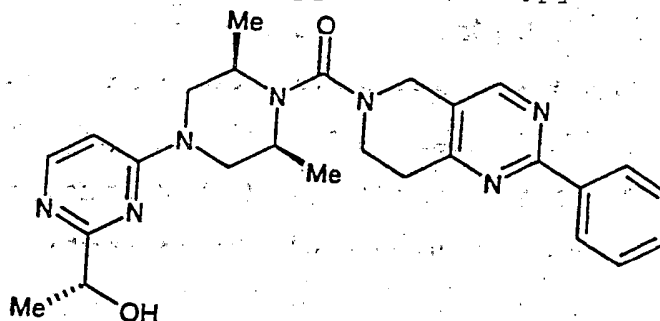
Sloučeniny podle příkladů 87 až 100 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 86.



Příklad	R ³⁶	R ³⁷	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
87	H	Ph	72-74	334
88	Ph	H		334
89	Ph	Et		362
90	Ph	NH ₂	225-238 (rozklad)	349
91	Ph	Ph	73-75	410
92	Ph	4-pyridyl		411
93	(4-OMe) Ph	Me	62-64	378
94	(4-F) Ph	Me	55-58	366
95	(4-Cl) Ph	H		3687, 370
96	OMe	Me		302
97	OPh	Me	156-158	364
98	SPh	Me	103-105	380
99	N-indolyl	Me	128-131	389
100	NMe ₂	Et		329

Příklad 101

{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}-(2-fenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-methanon



Stupeň A: terc-butylester 4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny. Směs monohydrátu 4-piperidon-hydrochloridu (9,22 g, 60 mmol) a di-terc-butyldikarbonátu (10,9 g, 50 mmol) ve směsi dichlormethan/nasycený vodný hydrogenuhličitán sodný v poměru 1:1 (100 ml) se míchá 15,5 h při teplotě místnosti. Vrstvy se pak oddělí a vodná vrstva se extrahuje chloroformem (3 x). Spojené organické extrakty se promyjí vodnou 1 N kyselinou fosforečnou (3 x), vysuší se síranem sodným a odpařením se získá 10,0 (100 %) titulní sloučeniny podle příkladu 101 stupně A ve formě bílého tuhého produktu. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,70 (t, 4H), 2,42 (t, 4H), 1,47 (s, 9H).

Stupeň B: terc-butylester 3-dimethylaminomethylen-4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny. K roztoku terc-butylesteru 4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny (připraví se způsobem popsaným v příkladu 101 stupni A, 4,0 g, 20,0 mmol) v dimethylformamidu (40 ml) se přidá terc-butoxybis-(dimethylamino)methan (4,35 ml, 22 mmol). Získaná směs se zahřívá 15 hodin při teplotě zpětného toku, zředí se vodou a extrahuje se ethyl-acetátem (5 x). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (3 x) a solným roztokem (1 x), vysuší se síranem sodným, zfiltrují se a odpařením se získá 3,64 g (72 %) titulní sloučeniny podle příkladu 101 stupně B ve formě

hnědého oleje, kde produkt je dostatečně čistý k jeho použití.

v následujícím stupni. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,47 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,58 (t, 4H), 3,09 (s, 6H), 2,43 (t, 2H), 1,46 (s, 9H); MS (APCI) 255 (MH^+).

Stupeň C: terc-butylester 2-fenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-karboxylové kyseliny. Směs terc-butylesteru 3-dimethylaminomethylen-4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny (připraví se způsobem popsáným v příkladu 101 stupni B, 509 mg, 2,0 mmol), benzamidin-hydrochloridu hydrátu (470 mg, 3,0 mmol) a ethoxidu sodného (1 mol/l v ethanolu, 6,0 ml, 6,0 mmol) v absolutním ethanolu (4 ml) se zahřívá při teplotě zpětného toku asi 3 dny, ochladí se na teplotu místnosti a zahustí se. Zbytek se zředí nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se chloroformem (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (Biotage Flash 40STM, 10→15 % ethyl-acetát/hexany) se získá 304 mg (49 %) titulní sloučeniny podle příkladu 101 stupně C ve formě žlutého oleje. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 8,40-8,38 (c, 2H), 7,50-7,44 (c, 3H), 4,62 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,50 (s, 9H); MS (APCI) 312 (MH^+).

Stupeň D: 2-fenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-karboxylové kyseliny (připraví se způsobem popsáným v příkladu 101 stupni B, 304 mg, 0,98 mmol) v ethyl-acetátu (2 ml) se přidá chlorovodík (2,5 mol/l v ethyl-acetátu, 3,9 ml, 9,76 mmol). Získaná směs se míchá 16 h při teplotě místnosti a zahuštěním se ve formě bledě žluté tuhé hmoty získá 256 mg (více než 100 %) titulní sloučeniny podle příkladu 101 stupně D. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,75 (s, 1H), 8,42-8,38 (c, 2H), 7,51-7,45 (c, 3H), 4,48 (s, 2H), 3,68

(t, 2H), 3,55-3,25 (nezřetelný, 2H); MS (APCI) 212 (MH⁺).

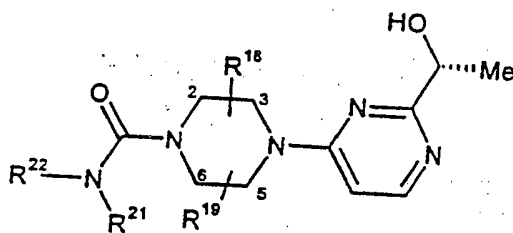
Stupeň E: 1R-[4-(4-chlorkarbonyl-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate. K roztoku 1R-[4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsáným v přípravě 3, 1,36 g, 4,44 mmol) v dichlormethanu (22 ml) se při 0 °C v atmosféře dusíku přidá pyridin (0,36 ml, 4,44 mmol) a potom trifosgen (883 mg, 2,97 mmol). Získaná směs se míchá za zahřívání na teplotu místnosti 1,5 hodiny a pak se zalije nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje chloroformem (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (1→2 % methanol/chloroform) se získá 1,59 g (97 %) titulní sloučeniny podle příkladu 101 stupně E ve formě hnědého oleje. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,23 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,66 (q, 1H), 4,54-4,47 (c, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,20 (dt, 2H), 2,38 (t, 2H), 1,72-1,62 (c, 2H), 1,56 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 0,95 (t, 3H); MS (APCI) 369, 371 (MH⁺).

Stupeň F: {4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}-(2-fenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-yl)methanon. Směs 2-fenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-hydrochloridu (připraví se způsobem popsáným v příkladu 10 stupni D, 160 mg, 0,65 mmol), 1R-[4-(4-chlorkarbonyl-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsáným v příkladu 101, stupni E, 200 mg, 0,54 mmol) a triethylaminu (0,19 ml, 1,36 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se míchá 3 hodiny při teplotě zpětného toku, pak se přes noc nechá vychladnout na teplotu místnosti a zahustí se. Zbytek se zředí ve směsi methanol/voda v poměru 4:1 (5 ml) a přidá se hydrát hydroxidu lithného (114

mg, 2,71 mmol). Získaná směs se míchá 2,5 h, zahustí se a rozdělí se mezi nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný a chloroform. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje směsí 20 % isopropanol/chloroform (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (2→5 % methanol/chloroform) se získá 183 mg (71 %) titulní sloučeniny ve formě bílé pěny. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,56 (s, 1H), 8,41-8,39 (c, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,50-7,46 (c, 3H), 6,38 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,60-3,56 (c, 2H), 3,46-3,39 (c, 2H), 3,09 (t, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,18 (d, 6H); MS (APCI) 212 (MH^+); $[\alpha]_D^{+6,1}$ (c 1,8, CHCl_3).

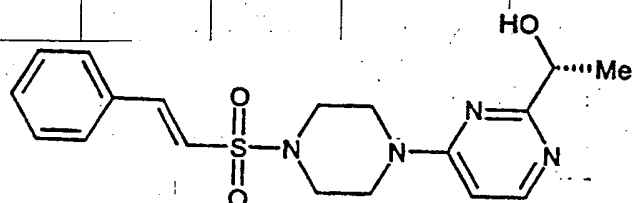
Příklady 102 až 110

Sloučeniny podle příkladů 102 až 110 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 101.



Příklad	R ²²	R ²¹	R ¹⁸	R ¹⁹	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
102	chinolin-2-yl	H	3R-Me	5S-Me	172-174,5	407
130	chinolin-3-yl	H	2R-Me	6S-Me		407
104	chinolin-4-yl	H	3R-Me	5S-Me		407
105	chinolin-6-yl	H	3R-Me	5S-Me		407
106	pyridin-3-yl- -methyl	pyridin -3-yl- -methyl	2R-Me	6S-Me		462

Příklad	NR ²¹ R ²²	R ¹⁸	R ¹⁹	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
107	2-amino-7,8-dihydro-5H- -pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl	2R-Me	6S-Me	225-228	413
108	2-(1-hydroxy-1-methylethyl)- -7,8-dihydro-5H-pyrido- [4,3-d]pyrimidin-6-yl	2R-Me	6S-Me		456
109	5,7-dihydrodibenzo[c,e]- azepin-6-yl	2R-Me	6S-Me		458
110	4-[2-(1R-hydroxyethyl)- pyrimidin-4-yl]-3R,5S- dimethylpiperazin-1-yl	3R-Me	5S-Me		499



Příklad 111

(E)-1R-{4-[4-(2-phenylethensulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-
-2-yl}ethanol

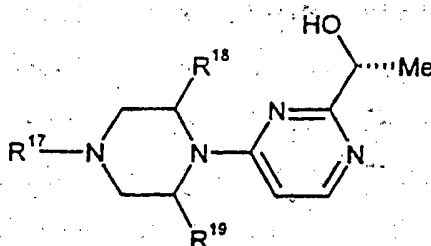
Stupeň A: (E)-1R-{4-[4-(2-phenylethensulfonyl)piperazin-1-

-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-acetát. K roztoku (R)-1-[4-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-acetátu (připraví se způsobem popsaným v přípravě 2, 0,25 g, 1,0 mmol) a triethylaminu (0,10 g, 1,0 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá při teplotě místnosti β -styren-sulfonylchlorid (0,21 g, 1,0 mmol) a reakční směs se pak míchá 1 h. Pak se směs zředí vodou a dvakrát se extrahuje ethyl-acetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a filtrát se zahustí na olej, jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě oleje získá 0,15 g (34 %) titulní sloučeniny podle příkladu 111 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,48 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,23 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 5,61 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,39-7,52 (m, 6H), 8,21 (d, 1H); MS (TS) 417 (MH^+).

Stupeň B: (E)-1R-{4-[4-(2-fenylethensulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol. K roztoku (E)-1R-{4-[4-(2-fenylethensulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-acetátu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 111 stupni A, 0,14 g, 0,33 mmol) v methanolu (1 ml) se při teplotě místnosti přidá vodný hydroxid draselný 6 mol/l (0,25 ml). Reakční směs se míchá 3 h a pak se zředí ethyl-acetátem a dvakrát se promyje vodou. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a zahuštěním se ve formě bílého tuhého produktu získá 0,09 g (69 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,48 (d, 3H), 3,23 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 4,20 (br s, 1H), 4,71 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,39-7,52 (m, 6H), 8,21 (d, 1H); t.t. 68-70 °C; MS (TS) 375 (MH^+); $[\alpha]_D +20,9$ (c 1,0, MeOH).

Příklady 112 a 113

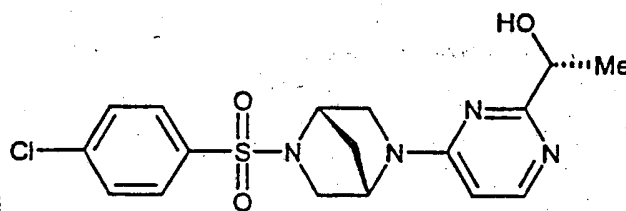
Sloučeniny podle příkladů 112 a 113 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 111.



Příklad	R ¹⁸	R ¹⁹	R ¹⁷	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
112	(R)-Me	(S)-Me	isopropylsulfonyl	152-154	343
113	(R)-Me	(S)-Me	1-methyl-1H-imidazol-4-ylsulfonyl	157-158	381

Příklad 114

1R-{4-[5-(4-brombensulfonyl)-2R,5S-diazabicyklo[2.2.1]-hept-2-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



Stupeň A: 1R-[4-(2R,5S-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate. K suspenzi 2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-dihydrobromidu (7,57 g, 88,0 mmol; Synthesis 1990, 10, 925) v dichlormethanu (90 ml) se přidá 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (13,7 g, 90 mmol) a promíchá se do homogenního vzhledu. Pak se přidá roztok (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 7, 10,2 g, 45 mmol) v dichlormethanu (10 ml) a reakční směs se zahřívá 14 hodin při teplotě zpětného toku za

míchání. Pak se směs zfiltruje a promyje se nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí a přečištěním surového produktu rychlou chromatografií (9:1→5:1 dichlormethan:methanol) se ve formě oleje získá 6,75 g (51 %) titulní sloučeniny podle příkladu 114 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,92 (t, 3H), 1,54 (d, 3H), 1,68-1,78 (m, 5H), 2,68 (t, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,76 (m, 3H), 4,42 (m, 1H), 5,35 (q, 1H), 6,16 (d, 1H), 8,12 (d, 1H); MS (CI) 291 (MH^+).

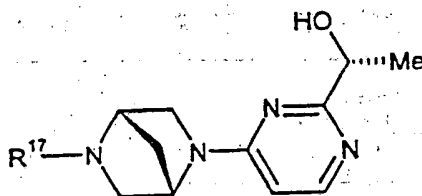
Stupeň B: 1R-{4-[5-(4-brombenzensulfonyl)-2R,5S-diazabicyklo-[2.2.1]hept-2-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate. K roztoku 1R-[4-(2R,5S-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)pyrimidin-2-yl]-ethyl-butyrate (přípraví se způsobem popsaným v příkladu 114 stupni A, 0,58 g, 2,0 mmol) a triethylaminu (0,22 g, 2,2 mmol) v chloroformu (10 ml) se přidá 4-brombenzensulfonylchlorid (0,56 g, 2,2 mmol) a reakční směs se míchá 16 h při teplotě místnosti. Směs se pak jednou promyje vodou, jednou solným roztokem, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahuštěním filtrátu se ve formě čirého oleje získá 0,92 g (90 %) sloučeniny podle příkladu 114 stupně B. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,92 (t, 3H), 1,54 (d, 3H), 1,68-1,78 (m, 5H), 2,68 (t, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,46 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 5,25 (q, 1H), 6,16 (d, 1H), 7,58-7,64 (m, 4H), 8,12 (d, 1H); MS (CI) 510 (MH^+).

Stupeň C: 1R-{4-[5-(4-brombenzensulfonyl)-2R,5S-diazabicyklo-[2.2.1]hept-2-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol. K roztoku 1R-{4-[5-(4-brombenzensulfonyl)-2R,5S-diazabicyklo-[2.2.1]hept-2-yl]-pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate (přípraví se způsobem podle příkladu 114 stupně B, 0,85 g, 1,6 mmol) ve směsi tetrahydrofuran:methanol v poměru 2:+ (10 ml) se při teplotě

místnosti přidá vodný hydroxid draselný 6 mol/l. Roztok se ~~míchá 6 h a pak se zředí dichlormethanem a dvakrát se promyje~~ vodou. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se, filtrát se zahustí na viskózní olej jehož přečištěním rychlou chromatografií (9:1 dichlormethan:methanol) se ve formě bílé pěny získá 0,49 g (66 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,54 (d, 3H), 1,68 (m, 5H), 1,8 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,46 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 4,78 (q, 1H), 6,16 (d, 1H), 7,64 (m, 4H), 8,12 (d, 1H); t.t. 83-88 °C; MS (CI) 440 (MH^+); $[\alpha]_D -49,2$ (c 1,0, MeOH).

Příklady 115 až 120

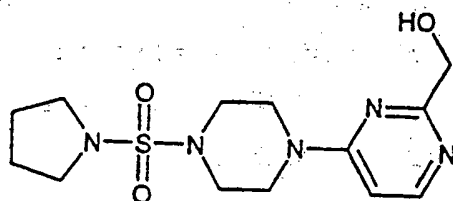
Sloučeniny podle příkladů 115 a 120 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 114.



Příklad	R^{17}	t.t. (°C)	MS (MH^+)
115	4-chlorfenylsulfonyl	83-88	395, 397
116	2-thienylsulfonyl	84-86	367
117	2-(5-chlorthienyl)sulfonyl	62-64	401, 403
118	4-karboxamidoylfenylsulfonyl	148-151	404
119	4-(terc-butylfenyl)sulfonyl	72-75	417
120	N,N-dimethylsulfamoyl	110-111	328

Příklad 121

{4-[4-(pyrrolidin-1-sulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}-
methanol



Stupeň A: 2-methoxymethyl-4-[4-(pyrrolidin-1-sulfonyl)-piperazin-1-yl]pyrimidin. K roztoku 2-methoxymethyl-4-piperazin-1-ylpyrimidinu (připraví se způsobem podle přípravy 1, 2,08 g, 10 mmol) a triethylaminu (1,01 g, 10 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidá při 0 °C N-pyrrolidinsulfonylchlorid (1,69 g, 10 mmol) a míchá se 3 hodiny při teplotě místnosti. Pak se směs zředí ethyl-acetátem a dvakrát se promyje vodou. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a filtrát se zahustí na olej, jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 95:5) se ve formě čirého oleje získá 3,24 g (93 %) titulní sloučeniny podle příkladu 121 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,81-1,85 (m, 4H), 3,12-3,18 (m, 8H), 3,59 (s, 3H), 3,81 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 6,71 (d, 2H), 8,18 (d, 1H); MS(TS) 342 (MH^+).

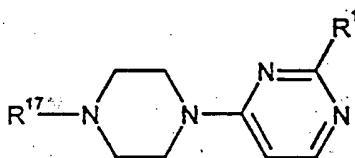
Stupeň B: {4-[4-(pyrrolidin-1-sulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}methanol. K roztoku 2-methoxymethyl-4-[4-(pyrrolidin-1-sulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidinu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 121 stupni A, 3,1 g, 9,4 mmol) v dichlormethanu (47 ml) se přidá při 0 °C bromid boritý (1 mol/l v dichlormethanu, 19 ml, 18,7 mmol) a reakční směs se

pak míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Pak se směs dvakrát

promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a filtrát se zahustí olej, jehož krystalizací z isopropyletheru se ve formě bílého tuhého produktu získá 2,43 g (77 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,82 (m, 4H), 3,15 (m, 8H), 3,81 (m, 4H), 4,35 (d, 2H), 4,83 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 8,18 (d, 1H); t.t. 128-131 °C; MS(CI) 328 (MH^+).

Příklady 122 až 125

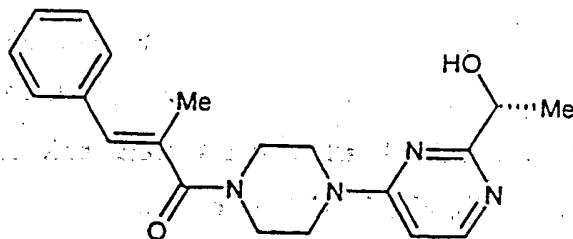
Sloučeniny podle příkladů 122 až 125 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 121.



Příklad	R^1	R^{17}	t.t. (°C)	MS (MH^+)
122	CH_2OH	2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl-sulfonyl	128-131	356
123	CH_2OH	piperidin-1-ylsulfonyl	141-142	342
124	(R)-CH(Me)OH	azabicyklo[3.2.1]oktan-8-yl-sulfonyl	111-112	382
125	(R)-CH(Me)OH	azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on-8-ylsulfonyl	113-114	396

Příklad 126

(E)-1-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}-
-2-methyl-3-fenylpropenon



Stupeň A: (E)-1R-{4-[4-(2-methyl-3-fenylakryloyl)-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-acetát. K roztoku (R)-1-(4-piperazin-1-ylpyrimidin-2-yl)ethyl-acetátu (přípraví se způsobem popsaným v přípravě 2, 0,54 g, 2,1 mmol) a kyseliny α -methylskořicové (0,34 g, 2,1 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se přidá při teplotě místnosti 1-hydroxybenzotriazol (0,50 g, 3,6 mmol) a potom 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid (0,45 g, 2,4 mmol) a reakční směs se míchá 48 h. Směs se jednou promyje vodou, jednou se promyje vodným nasyceným chlorkem sodným, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a filtrát se zahustí na olej jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě čirého viskózního oleje získá 0,53 g (63 %) titulní sloučeniny podle příkladu 126 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,51 (d, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,75 (m, 8H), 5,68 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,25-7,43 (m, 5H), 8,23 (d, 1H); MS (CI) 395 (MH^+); $[\alpha]_D +38,6$ (c 1,0, MeOH).

Stupeň B: (E)-1-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-3-fenylpropenon. K roztoku (E)-1R-{4-[4-(2-methyl-3-fenylakryloyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-acetátu (přípraví se způsobem popsaným v příkladu 126 stupni A, 0,51 g, 1,3 mmol) v methanolu (5 ml)

se při teplotě místnosti přidá vodný hydroxid draselný 6 mol/l

(1 ml). Po jednohodinovém míchání se roztok zředí ethyl-

acetátem a dvakrát se promyje vodou. Organická vrstva se

oddělí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a

zahuštěním filtrátu se získá ve formě bílého tuhého produktu

0,25 g. (55 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ

1,51 (d, 3H), 2,14 (s, 3H), 3,75 (m, 8H), 4,22 (br s, 1H),

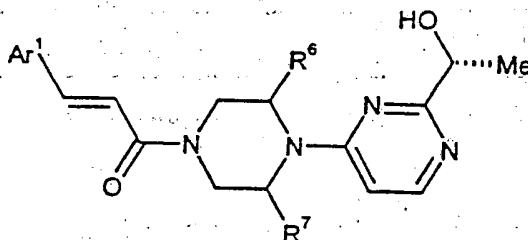
4,71 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,25-7,43 (m, 5H),

8,23 (d, 1H); t.t. 119-121 °C; MS (CI) 353 (MH^+); $[\alpha]_D +16,0$ (c

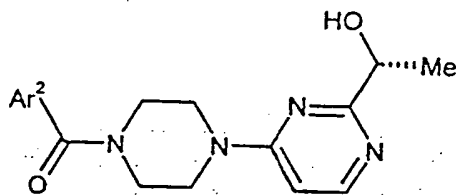
1,0, MeOH).

Příklady 127 až 129

Sloučeniny podle příkladů 127 až 129 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 126.



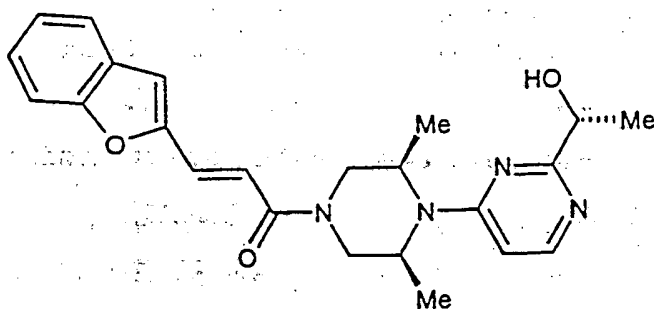
Příklad	Ar^1	R^6	R^7	t.t. (°C)	MS (MH^+)
127	thien-2-yl	H	H	104-106	345
128	thien-2-yl	(R)-Me	(S)-Me	69-73	373



Příklad	Ar ²	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
129	4-(o-tolylkarbamoyl) fěnyl	98-103	446

Příklad 130

(E)-3-benzofuran-2-yl-1-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}propenon



Stupeň A: (E)-1R-{4-[4-(3-benzofuran-2-ylakryloyl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát. K roztoku 1R-[4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsáným v přípravě 3, 0,79 g, 2,6 mmol) a triethylaminu (0,26 g, 2,6 mmol) v dichlormethanu (90 ml) se přidá (E)-3-benzofuran-2-ylakryloylchlorid (0,54 g, 2,6 mmol) a reakční směs se míchá 16 h při teplotě místnosti a pak 2,5 h při teplotě zpětného toku. Pak se směs postupně promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a vodou a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na surový produkt, jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě viskózního oleje získá 0,79 g (54 %) titulní sloučeniny podle příkladu 130 stupně A. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,40 (d, 6H), 1,56 (d, 3H), 1,67 (q, 2H), 2,38 (t, 2H), 3,25 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 5,66 (q, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,14-7,37 (m, 5H), 8,06 (d, 1H), 8,22 (d, 1H); MS (CI)

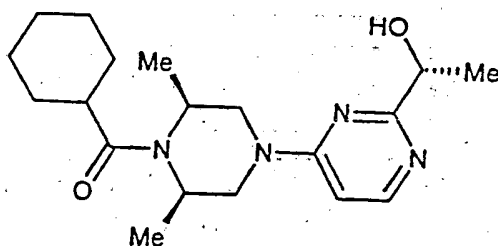
477 (MH^+); $[\alpha]_{\text{D}} +49,1$ (c 1,0, MeOH).

Stupeň B: (E)-3-benzofuran-2-yl-1-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}propenon.

K roztoku (E)-1R-{4-[4-(3-benzofuran-2-ylakryloyl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyátu (připraví se způsobem popsáným v příkladu 130 stupni A, 0,51 g, 1,1 mmol) v methanolu (5 ml) se při teplotě místnosti přidá vodný hydroxid draselný 6 mol/l (1 ml). Po jednohodinovém míchání se roztok zředí ethyl-acetátem a dvakrát se promyje vodou. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahuštěním filtrátu se získá ve formě bílého tuhého produktu 0,49 g (75 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,40 (d, 6H), 1,56 (d, 3H), 3,25 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,68 (q, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,14-7,37 (m, 5H), 8,06 (d, 1H), 8,22 (d, 1H); t.t. 80-82 °C; MS (CI) 407 (MH^+); $[\alpha]_{\text{D}} +17,7$ (c 1,0, MeOH).

Příklad 131

Cyklohexyl-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon



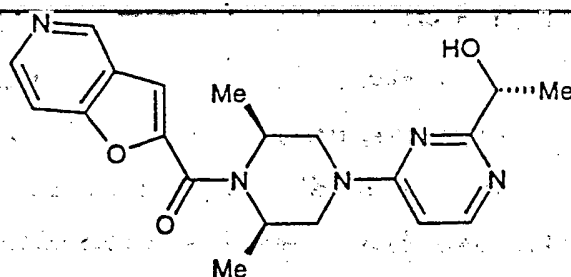
Stupeň A: 1R-[4-(4-cyklohexankarbonyl-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyát. K roztoku 1R-[4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyátu (připraví se způsobem popsáným v přípravě 3, 306 mg,

1,0 mmol) a triethylaminu (230 mg, 1,2 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se při teplotě místnosti přidá cyklohexankarbonylchlorid (161 mg, 1,1 mmol). Po jednohodinovém míchání se směs promyje vodou a dichlormethanová vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zfiltruje se. Zahuštěním filtrátu se ve formě oleje získá 388 mg (94 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,94 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,54 (d, 3H), 1,5-1,83 (m, 12H), 2,44 (m, 3H), 3,2-3,3 (m, 2H), 4,4-4,6 (m, 4H), 5,52 (q, 1H), 6,44 (d, 1H), 8,22 (d, 1H); MS (CI) 417 (MH^+).

Stupeň B: Cyklohexyl-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon. K roztoku 1R-[4-(4-cyklohexankarbonyl-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v příkladu 131 stupni A, 375 mg, 9,0 mmol) v methanolu (5 ml) se při teplotě místnosti přidá vodný hydroxid draselný 6 mol/l (0,5 ml) a reakční směs se míchá 4 hodiny. Pak se reakční směs zahustí, zředí se vodou a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se dvakrát promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na olej. Krystalizací surového produktu z ethyletheru se ve formě bílého tuhého produktu získá 106 mg (34 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,2-1,4 (m, 6H), 1,55 (d, 3H), 1,6-1,8 (m, 10H), 2,46 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 2H), 4,2-4,6 (m, 4H), 4,78 (q, 1H), 6,43 (d, 1H), 8,22 (d, 1H); t.t. 174-175 °C; MS (CI) 347 (MH^+); $[\alpha]_D +18,4$ (c 1,0, MeOH).

Příklad 132

Furo[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon



Stupeň A: 7-chlorfuro[3,2-c]pyridin-2-karboxylová kyselina. K roztoku butyllithia (2,5 mol/l v hexanech, 17 ml, 42,6 mmol) v bezvodém ethyletheru (90 ml) se po kapkách přidá v atmosféře dusíku při -78°C roztok 4-chlorfuro-[3,3-c]pyridinu (5,81 g, 37,8 mmol; J.Heterocycl.Chem. **1975**, 12, 705) v ethyletheru (85 ml). Získaná směs se míchá 1,5 h při -65°C a pak se vlije na suchý led (100 ml), ohřeje se na teplotu místnosti a pak se zalije vodou. Oddělená organická vrstva se ještě extrahuje vodou a spojené vodné vrstvy se okyselí na pH 2 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a získá se tak ve formě bílého tuhého produktu 3,33 g (45 %) titulní sloučeniny podle příkladu 132 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); t.t. 233-235 $^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu); MS(CI) 153 ($\text{MH}^+ - \text{CO}_2$).

Stupeň B: Chlorid 7-chlorfuro[3,2-c]pyridin-2-karboxylové kyseliny. 7-chlorfuro[3,2-c]pyridin-2-karboxylová kyselina (připraví se způsobem popsáním v příkladu 132 stupni A, 8,94 g, 45,2 mmol) se spojí s thionylchloridem (30 ml) a uhličitanem sodným (9,59 g, 90,5 mmol) a reakční směs se zahřívá v atmosféře dusíku při teplotě zpětného toku 16 hodin. Ochlazená směs se zředí dichlormethanem a zfiltruje se. Odpařením filtrátu se ve formě oranžového oleje získá 9,19 g (94 %) titulní sloučeniny podle příkladu 132 stupně B. Získaný

chlorid kyseliny se přímo použije dále bez dalšího čištění.

Stupeň C: 1R-{4-[4-(4-chlorfuro[3,2-c]pyridin-2-karbonyl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát. K roztoku 1R-[4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsáným v přípravě 3, 13,04 g, 42,5 mmol) a triethylaminu (8,61 g, 85,1 mmol) v dichlormethanu (90 ml) se přidá 7-chlorfuro[3,2-c]pyridin-2-karboxylová kyselina (připraví se způsobem popsáným v příkladu 132 stupně B, 9,1 g, 84,0 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 h. Směs se pak postupně promyje nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a vodou a organická vrstva se vysuší siranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí a přečištěním surového produktu rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě viskózního oleje získá 18,9 g (91 %) titulní sloučeniny podle příkladu 132 stupně C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,40 (d, 6H), 1,56 (d, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,38 (t, 2H), 3,25 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 5,66 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,35 (d, 1H); MS(CI) 487 (MH^+); $[\alpha]_D +33,3$ (c 1,0, MeOH).

Stupeň D: 1R-{4-[4-(furo[3,2-c]pyridin-2-karbonyl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát. K roztoku 1R-{4-[4-(4-chlorfuro[3,2-c]pyridin-2-karbonyl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrátu (připraví se způsobem podle příkladu 132 stupně C, 18,6 g, 38,4 mmol) v ethanolu (160 ml) se přidá uhlíčitan sodný (4,07 g, 38,4 mmol) a 10% palladium na uhlíku (6,10 g, 33 % hmotn.). Získaná směs se hydrogenuje 6 h při tlaku 50 psi (344,7 kPa) v aparatuře podle Paara. Pak se katalyzátor odfiltruje, filtrát se odpaří na olej jehož přečištěním rychlou

chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě
~~žlutého oleje získá 14,2 g (82 %) titurní sloučeniny podle~~

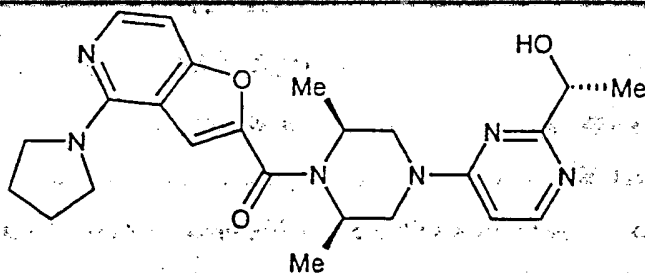
příkladu 132 stupně D. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H),
 1,40 (d, 6H), 1,56 (d, 3H), 1,67 (q, 2H), 2,38 (t, 2H), 3,25
 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 5,68 (q, 1H), 6,40 (d,
 1H), 7,37 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 9,04 (s, 1H);
 MS(CI) 452 (MH^+); $[\alpha]_D +36,7$ (c 1,0, MeOH).

Stupeň E: Furo[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)-
 pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon.

1R-{4-[4-(furo[3,2-c]pyridin-2-karbonyl)-3R,5S-dimethyl-
 piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate (připraví se
 způsobem popsaným v příkladu 132 stupni D, 5,48 g, 12,1 mmol)
 se spojí s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (15 ml) a
 míchá se při teplotě místnosti místnosti 6 h. Směs se pak
 vlije do chladného vodného hydroxidu sodného 6 mol/l a
 extrahuje se dvakrát ethyl-acetátem. Organický extrakt se pak
 jednou promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se na
 pěnu, jejíž krystalizací z isopropyletheru se ve formě bílého
 tuhého produktu získá 3,33 g (72 %) titurní sloučeniny. ^1H NMR
 (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,43 (d, 6H), 1,52 (d, 3H), 3,37 (m, 2H),
 4,38 (m, 2H), 4,71 (q, 1H), 4,83 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 7,38
 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,58 (d,
 1H), 9,04 (s, 1H); t.t. 142-143 °C; MS(CI) 382 (MH^+); $[\alpha]_D$
 +15,9 (c 1,0, MeOH).

Příklad 133

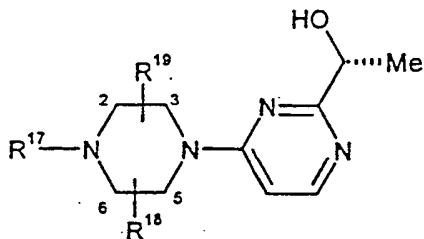
{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-
 -1-yl}-(4-pyrrolidin-1-ylfuro[3,2-c]pyridin-2-yl)methanon



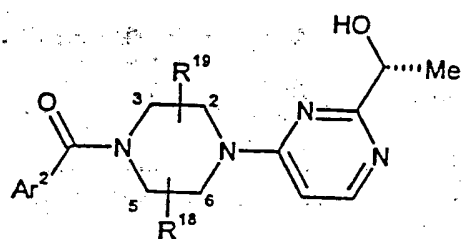
Roztok 1R-{4-[4-(4-chlorfuro[3,2-c]pyridin-2-
-karbonyl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-
-butyrátu (připraví se způsobem popsáným v příkladu 132 stupni
C, 0,046 g, 0,11 mmol) v pyrrolidinu (0,037 ml, 0,44 mmol) se
zahřívá 14 h při teplotě zpětného toku a odpařením se ve formě
tuhého produktu tříslového zbarvení získá 0,04 g (80 %)
titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,43 (d, 6H),
1,53 (d, 3H), 2,08 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,77 (m, 4H), 4,43
(m, 2H), 4,71 (q, 1H), 4,92 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,70 (d,
1H), 7,60 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,23 (d, 1H); MS (CI) 451
(MH^+).

Příklady 134 až 158

Sloučeniny podle příkladů 140 a 142 až 158 se připraví
z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu
popsanému v příkladu 131. Sloučenina podle příkladu 141 se
připraví z vhodných výchozích složek způsobem analogickým
způsobu popsanému v příkladu 133.



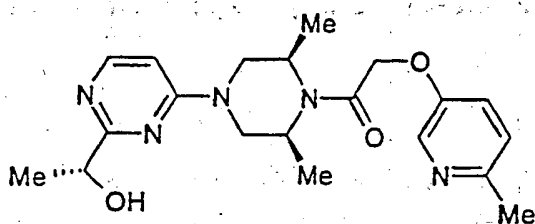
Príklad	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
134	cyklopropylkarbonyl	2R-Me	6S-Me	110-111	305
135	cyklobutylkarbonyl	2R-Me	6S-Me	134-135	319
136	cyklopentylkarbonyl	2R-Me	6S-Me	199-200	333
137	terc-butylkarbonyl	2R-Me	6S-Me	168-169	321



Příklad	Ar ²	R ^{1a}	R ^{1b}	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
138	benzofuran-2-yl	2R-Me	6S-Me	124-126	381
139	furo[3,2-c]pyridin-2-yl	H	H	55-56	354
140	furo[3,2-c]pyridin-2-yl	3R-Me	5S-Me		382
141	morfolin-4-ylfuro- [3,2-c]pyridin-2-yl	2R-Me	6S-Me		467
142	furo[2,3-c]pyridin-2-yl	2R-Me	6S-Me	129-131	382
143	5-chlorbenzofuran-2-yl	H	H		387, 389
144	5-chlorbenzofuran-2-yl	3R-Me	5S-Me	114-116	415, 417
145	5,7-dichlorbenzofuran- -2-yl	2R-Me	6S-Me	136-137	450, 452
146	5,7-dichlorbenzofuran- -2-yl	3R-Me	5S-Me	152-153	450, 452
147	5-nitrobenzofuran-2-yl	2R-Me	6S-Me	153-154	426
148	5,7-dimethylbenzofuran- -2-yl	3R-Me	5S-Me	134-136	409
149	5-methoxybenzofuran-2-yl	3R-Me	5S-Me	137-138	411
150	5-methoxybenzofuran-2-yl	2R-Me	6S-Me	118-119	411
151	imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl	H	H	149-150	353
152	imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl	3R-Me	5S-Me	171-173	381
153	imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl	2R-Me	6S-Me	147-149	381
154	6-chlorimidazo[1,2-b]- pyridazin-2-yl	2R-Me	6S-Me	76-84	416, 418
155	6-methylimidazo[1,2-a]- pyridin-2-yl	3R-Me	5S-Me	164-165	395
156	benzoxazol-2-yl	2R-Me	6S-Me	126-127	382
157	4-kyanfenyl	2R-Me	6S-Me	90-100	366
158	6-hydroxypyridazin-3-yl	2R-Me	6S-Me		359

Příklad 159

1-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl-1-yl}-2-(6-methylpyridin-3-yloxy)ethanon



Stupeň A: 1R-[4-(4-chloracetyl-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate. K roztoku 1R-[4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsáním v přípravě 3, 9,69 mg, 31,3 mmol) a triethylaminu (4,74 g, 46,9 mmol) v chloroformu (150 ml) se při 0 °C přidá po kapkách chloracetylchlorid (3,00 ml, 37,6 mmol) a pak se reakční směs míchá 12 hodin v atmosféře dusíku. Pak se směs postupně promyje nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a vodou, organická vrstva se vysuší síranem sodným, zpracuje se s aktivním uhlím a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na olej, jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě oleje získá 8,98 g (75 %) titulní sloučeniny podle příkladu 159 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,96 (d, 3H), 1,32 (d, 6H), 1,59 (d, 3H), 1,71 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,35 (m, 4H), 5,68 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 8,23 (d, 1H); MS(CI) 383, 385 (MH^+).

Stupeň B: 1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[(6-methylpyridin-3-yloxy)acetyl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate. K suspenzi hydridu sodného (60% disperze oleji, 0,05 g, 1,3 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml) se přidá při 0 °C v atmosféře

dudíku roztok 6-methyl-3-pyridinolu (0,14 g, 1,3 mmol)

~~v tetrahydrofuranu (3 ml) a míchá se 0,5 h za ohřátí na~~

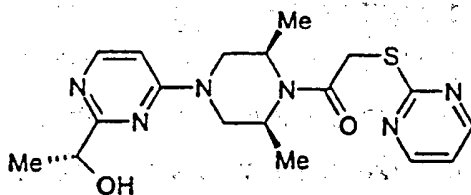
teplotu místnosti. Pak se přidá roztok 1R-[4-(4-chloracetyl-
-3R,5R-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrátu
(připraví se způsobem popsáným v příkladu 159 stupni A, 0,40
g, 1,1 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml) a reakční směs se
zahřívá 1 h při teplotě zpětného toku. Pak se směs zředí
dichlormethanem, promyje se nasyceným vodným
hydrogenuhlíčitanem sodným, vysuší se síranem sodným a
zfiltruje se. Filtrát se odpaří na olej, jehož přečištěním
rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve
formě oleje získá 0,31 g (66 %) titulní sloučeniny podle
příkladu 159 stupně B. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,96 (d, 3H),
1,32 (d, 6H), 1,59 (d, 3H), 1,71 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,46
(s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,35 (m, 4H), 5,68 (q,
1H), 6,41 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 8,08 (d, 1H),
8,23 (d, 1H); MS(CI) 456 (MH^+).

Stupeň C: 1-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl-1-yl}-2-(6-methylpyridin-3-yloxy)-
ethanon. 1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[(6-methylpyridin-3-
-yloxy)acetylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrát
(připraví se způsobem popsáným v příkladu 159 stupni B, 0,30
g, 0,65 mmol) se spojí s koncentrovanou kyselinou
chlorovodíkovou (3 ml) a reakční směs se míchá 6 h při teplotě
místnosti. Pak se směs zneutralizuje vodným hydroxidem sodným
6 mol/l na pH 9 a dvakrát se extrahuje ethyl-acetátem.
Organický extrakt se jednou promyje vodou, vysuší se síranem
sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na olej jehož
přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol
9:1) se ve formě bílé pěny získá 0,14 g (55 %) titulní
sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,38 (d, 6H), 1,55 (d,
3H), 2,46 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,35-4,65 (m,

4H), 4,67 (q, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,21 (d, 1H); t.t. 55-65 °C; MS(CI) 330 (MH⁺); $[\alpha]_D +16,0$ (c 1,0, MeOH).

Příklad 160

1-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl-1-yl}-2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)-ethanon.

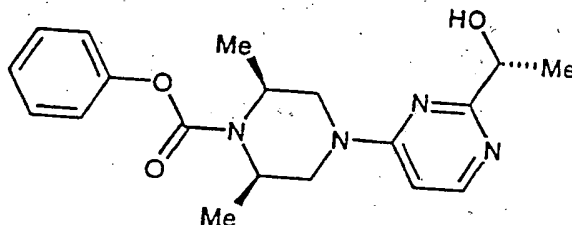


Sloučenina podle příkladu 160 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem analogickým způsobu popsanému

v příkladu 159. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,38 (m, 6H), 1,48 (d, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,35 (m, 4H), 4,65-4,97 (m, 3H), 6,28 (d, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,45 (m, 2H); t.t. 60-70 °C; MS(CI) 389 (MH⁺); $[\alpha]_D +16,8$ (c 1,0, MeOH).

Příklad 161

Fenylester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny

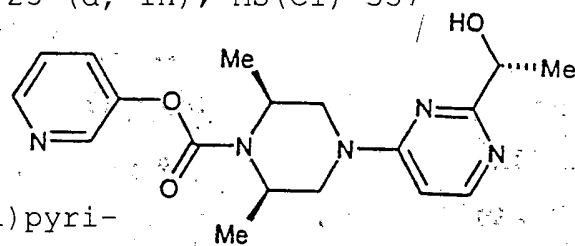


Stupeň A: Fenylester 4-[2-(1R-butyryloxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny.

K roztoku 1R-[4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 3, 0,30 g, 0,98 mmol) a triethylaminu (0,20 g, 1,9 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidá fenylchlorformiát (0,76 g, 4,8 mmol) a reakční směs se míchá v atmosféře dusíku 2 h při teplotě místnosti. Pak se směs postupně promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a vodou a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Zahuštěním filtrátu se získá olej jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě oleje získá 0,35 g (84 %) titulní sloučeniny podle příkladu 161 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,96 (d, 3H), 1,32 (d, 6H), 1,59 (d, 3H), 1,71 (q, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,35 (m, 4H), 5,68 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,23 (d, 1H); MS(CI) 427 (MH^+); $[\alpha]_D +39,6$ (c 1,0, MeOH).

Stupeň B: Fenylester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny. Fenylester 4-[2-(1R-butyryloxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny (připraví se způsobem popsaným v příkladu 161 stupni A, 0,31 g, 0,70 mmol) se spojí s koncentrovanou kyselinou chlovodíkovou (5 ml) a reakční směs se míchá 6 h při teplotě místnosti. Pak se směs zneutralizuje vodným hydroxidem sodným 6 mol/l na pH 9 a dvakrát se extrahuje ethyl-acetátem. Organický extrakt se jednou promyje vodou, vysuší se síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na olej jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě bílé tuhé hmoty získá 0,12 g (81 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,41 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 3,34 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,71 (q, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,12

(m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,23 (d, 1H); MS(CI) 357 (MH⁺); [α]_D +16,9 (c 1,0, MeOH).



Příklad 162

Pyridin-3-ylester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny

Stupeň A: 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karbonylchlorid. K roztoku 1R-[4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 3, 3,61 g, 11,8 mmol) a pyridinu (0,93 g, 14,8 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se přidá trifosgen (1,17 g, 3,9 mmol) a reakční směs se míchá v atmosféře dusíku 16 h při teplotě místnosti. Pak se směs postupně promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem, sodným a vodou a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Zahuštěním filtrátu se získá olej jehož přečištěním rychlou chromatografií (ethyl-acetát) se ve formě žlutého oleje získá 2,12 g (51 %) titulní sloučeniny podle příkladu 162 stupně A. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,90 (d, 3H), 1,31 (d, 6H), 1,56 (d, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,38 (t, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,88-4,40 (m, 4H), 5,66 (q, 1H), 6,43 (d, 1H), 8,22 (d, 1H); MS(CI) 369,371 (MH⁺).

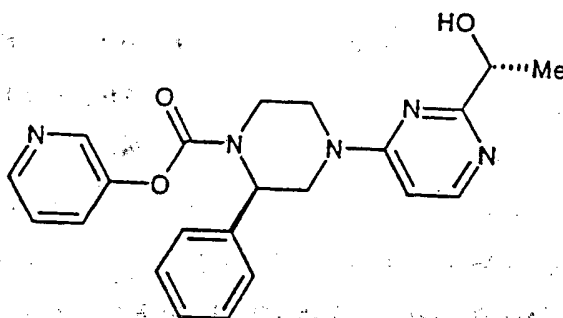
Stupeň B: Pyridin-3-ylester {4-[2-(1R-butyryloxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin}-1-karboxylové kyseliny. K suspenzi hydridu sodného (60% disperze v oleji, 0,046 g, 1,15 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (8 ml) se přidá při 0 °C 3-hydroxypyridin (0,11 g, 1,15 mmol). Po získání homogenního roztoku se přidá při 0 °C roztok 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karbonylchloridu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 162 stupni A, 0,36 g, 0,96 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml),

směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se zahřívá 6 h při teplotě zpětného toku. Směs se pak zalije vodou a dvakrát se extrahuje ethyl-acetátem. Spojené organické podíly se vysuší síranem sodným a zfiltrují se. Filtrát se zahustí na olej jehož přečištěním rychlou chromatografií (ethyl-acetát) se ve polotuhé hmoty získá 0,31 g (78 %) titulní sloučeniny podle příkladu 162 stupně B. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,90 (t, 3H), 1,35 (m, 6H), 1,61 (d, 3H), 1,69 (m, 2H), 2,41 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,11-4,38 (m, 4H), 5,69 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,46 (d, 1H); MS(CI) 428 (MH^+).

Stupeň C: Pyridin-3-ylester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny. Pyridin-3-ylester {4-[2-(1R-butýryloxyethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin}-1-karbonylové kyseliny (připraví se způsobem popsáným v příkladu 162 stupni B, 0,31 g, 0,70 mmol) se spojí s koncentrovanou kyselinou chlovodíkovou (5 ml) a reakční směs se míchá 6 h při teplotě místnosti. Pak se směs zneutralizuje vodným hydroxidem sodným 6 mol/l na pH 9 a dvakrát se extrahuje ethyl-acetátem. Extrakt se jednou promyje vodou, vysuší se síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na olej jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě bílé tuhé hmoty získá 0,12 g (81 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,41 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 3,33 (m, 2H), 4,25-4,45 (m, 4H), 4,71 (q, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,48 (d, 1H); MS(CI) 358 (MH^+); $[\alpha]_D +18,5$ (c 1,0, MeOH).

Příklad 163

Pyridin-3-ylester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R-fenylpiperazin-1-karboxylové kyseliny



Stupeň A: 1R-[4-(3R-fenylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]-ethyl-butyrát. K roztoku (R)-2-fenylpiperazinu (0,48 g, 3,0 mmol), Indian J.Chem.Sect.B **1994**, 33, 285) a triethylaminu (1,21 g, 12,0 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-butyrát (připraví se způsobem popsaným v přípravě 7, 0,68 g, 3,0 mmol) a reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Pak se směs vlije do nasycené vodného hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethyl-acetátem. Spojené organické podíly se vysuší síranem sodným a zfiltrují se. Zahuštěním filtrátu se získá surový produkt, jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 95:5) se získá ve formě viskózního oleje 0,70 g (67 %) titulní sloučeniny podle příkladu 163 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,69 (q, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 8,21 (d, 1H); MS(CI) 355 (MH^+).

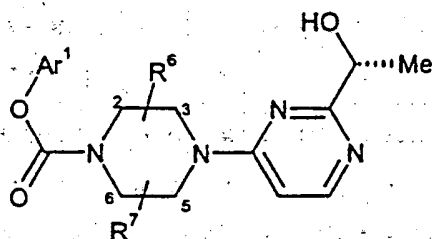
Stupeň B: Pyridin-3-ylester 4-[2-(1R-butiryloxyethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R-fenylpiperazin-1-karboxylové kyseliny. K roztoku 1R-[4-(3R-fenylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]-ethyl-butyrátu (připraví se způsobem podle příkladu 163 stupně A, 0,22 g, 0,6 mmol) a triethylaminu (0,31 g, 3,1 mmol) v toluenu (5 ml) se přidá dipyridyl-3-yl-karbonát (0,67 g, 3,1 mmol) a reakční směs se zahřívá 3 h při teplotě zpětného toku. Směs se pak vlije do nasyceného vodného hydrogenuhličitanu

sodného, organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethyl-acetátem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným a zfiltrují se. Filtrát se zahustí, získá se surový produkt jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě žlutého oleje získá 0,22 g (73 %) titulní sloučeniny podle příkladu 163 stupně B. MS(CI) 476 (MH^+).

Stupeň C: Pyridin-3-ylester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R-fenylpiperazin-1-karboxylové kyseliny. Pyridin-3-ylester 4-[2-(1R-butyryloxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R-fenylpiperazin-1-karboxylové kyseliny (připraví se způsobem popsaným v příkladu 163 stupni B, 0,21 g, 0,44 mmol) se spojí s koncentrovanou kyselinou chlovodíkovou (2 ml) a reakční směs se míchá 6 h při teplotě místnosti. Pak se směs zneutralizuje vodným hydroxidem sodným 6 mol/l na pH 9 a dvakrát se extrahuje ethyl-acetátem. Spojený extrakt se jednou promyje vodou, vysuší se síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na olej jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě bílé tuhé hmoty získá 0,13 g (73 %) titulní sloučeniny. 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,55 (d, 3H), 3,55 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,75 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,18-7,41 (m, 7H), 8,24 (d, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,45 (d, 1H); MS(CI) 406 (MH^+).

Příklady 164 až 173

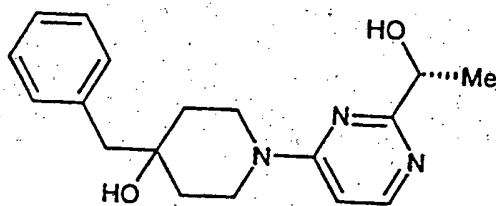
Sloučeniny podle příkladů 164 až 173 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 163.



Příklad	R ⁷	R ⁶	Ar ¹	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
164	3R-Me	5S-Me	fenyl		357
165	3R-Me	5S-Me	2-methylpyridin-3-yl	65-75	372
166	H	H	pyridin-3-yl	107-110	330
167	3R-Me	5S-Me	2-chlorpyridin-3-yl	60-70	392, 394
168	3R-Me	5S-Me	5-chlorpyridin-3-yl	65-69	392, 394
169	3R-Me	5S-Me	isochinolin-5-yl	60-70	407
170	3R-Me	5S-Me	4-chlorpyridin-3-yl	60-70	392, 394
171	3R-Me	5S-Me	6-methylpyridin-3-yl	60-70	372
172	2RS- CH ₂ OMe	H	pyridin-3-yl		388
173	2RS- CO ₂ Et	H	pyridin-3-yl		402

Příklad 174

(R(-4-benzyl-1-[2-(1-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]piperidin-4-ol

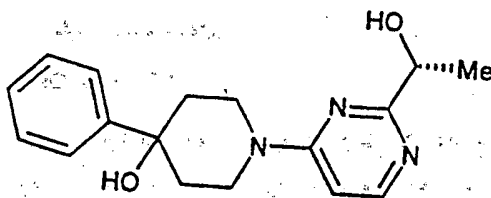


Stupeň A: (R)-1-[4-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]ethyl-acetát. K roztoku 4-benzyl-4-hydroxypiperidinu (0,95 g, 5,0 mmol) a triethylaminu (0,51 g, 5,0 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se přidá (R)-1-(4-methansulfonyloxypyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 8, 1,23 g, 4,0 mmol) a reakční směs se míchá 18 h při teplotě místnosti. Směs se jednou promyje vodou, jednou nasyceným vodným chloridem sodným a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na oleje jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 95:5) se ve formě viskózního oleje získá 0,99 g (52 %) titulní sloučeniny podle příkladu 174 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,53 (d, 3H), 1,65-1,78 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,42 (br s, 1H), 5,68 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 7,30-7,48 (m, 5H), 8,18 (d, 1H); MS(CI) 384 (MH^+).

Stupeň A: (R)-4-benzyl-1-[2-(1-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]piperidin-4-ol. K roztoku (R)-1-[4-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v příkladu 174, stupni A, 0,20 g, 0,52 mmol) v methanolu (5 ml) se přidá vodný hydroxid sodný 1 mol/l a reakční směs se míchá 4 h při teplotě místnosti. Směs se pak zředí dichlormethanem a promyje se jednou vodou, jednou nasyceným vodným chloridem sodným a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Odpařením filtrátu se ve formě pěny získá 0,12 g (68 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,49 (d, 3H), 1,74 (br s, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 4,42 (br s, 1H), 4,71 (q, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,33-7,48 (m, 5H), 8,21 (d, 1H); MS(CI) 314 (MH^+).

Příklad 175

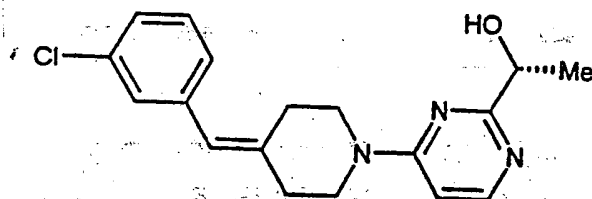
(R)-4-fenyl-1-[2-(1-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]piperidin-4-ol



Sloučenina podle příkladu 175 se připraví s použitím vhodných výchozích složek způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 174; t.t. 114 °C; MS(CI) 300 (MH⁺).

Příklad 176:

(R)-1-{4-[4-(3-chlorbenzyliden)piperidin-1-yl]pyrimidin-2-yl}-ethanol



Stupeň A: Terc-butylester 1-[4-(3-chlorbenzyliden)-piperidin-1-yl]karboxylové kyseliny. K suspenzi 4-chlorbenzyl-trifenylfosfonium-chloridu (4,23 g, 10,0 mmol) v tetrahydrofuranu (40 ml) se přidá v atmosféře dusíku při 0 °C butyllithium v hexanech (2,5 mol/l v hexanech, 4,4 ml, 11,0 mmol) s směs se míchá 0,5 h. Pak se při teplotě 10-15 °C přidá roztok terc-butylesteru 4oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny (připraví se způsobem popsaným v příkladu 101 stupni A, 1,99 g, 10,0 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) a směs se ohřeje na teplotu místnosti. Pak se směs odpaří na olej jehož přečištěním rychlou chromatografií (hexany-ethyl-acetát 9:1) se ve formě oleje získá 2,63 g (85 %) sloučeniny podle

příkladu 176 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,39 (s, 9H), 2,48 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 3,68-3,82 (m, 4H), 6,36 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 3H); MS(CI) 308 (MH^+).

Stupeň B: 4-(3-chlorbenzyliden)piperidin-hydrochlorid.

K roztoku terc-butylesteru 1-[4-(3-chlorbenzyliden)-piperidin-1-yl]karboxylové kyseliny (připraví se způsobem popsaným v příkladu 176, stupni A, 2,5 g, 8,1 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se při teplotě místnosti přidá chlorovodík (4 mol/l v dioxanu, 4,0 ml, 16,0 mmol) a reakční směs se míchá 4 hodiny. Pak se směs odpaří do sucha; suspenduje se v ethyletheru a filtrací se ve formě bílého tuhého produktu oddělí 1,63 g (82 %) titulní sloučeniny podle příkladu 176 stupně B. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$, 300 MHz) δ 2,48 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 3H); t.t. 147-151 °C.

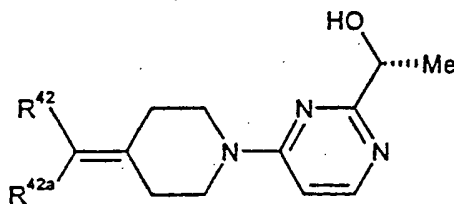
Stupeň C: (R)-1-{4-[4-(3-chlorbenzyliden)piperidin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate. K roztoku 4-(3-chlorbenzyliden)-piperidin-hydrochloridu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 176, stupni B, 0,46 g, 2,0 mmol) a triethylaminu (0,61 g, 6,0 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se přidá (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-acetát (připraví se způsobem popsaným v přípravě 5, 0,54 g, 2,2 mmol) a reakční směs se míchá 12 h při teplotě místnosti. Směs se pak postupně promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a vodou a organická vrstva se promyje síranem sodným a zfiltruje se. Fiktrát se zahustí, získá se surový produkt jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 95:5) se získá ve formě viskózního oleje 0,64 g (80 %) titulní sloučeniny podle příkladu 176 stupně C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,95 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,47-2,64 (m, 4H), 3,67-3,75 (m, 4H), 5,68 (q, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,40 (d,

1H), 6,98 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 3H), 8,18 (m, 1H); MS(CI) 400 (MH⁺).

Stupeň D: (R)-1-{4-[4-(3-chlorbenzyliden)piperidin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol. K roztoku (R)-1-{4-[4-(3-chlorbenzyliden)piperidin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyátu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 176 stupni C, 0,62 g, 1,55 mmol) v methanolu (8 ml) se přidá vodný roztok hydroxidu sodného 1 mol/l (1 ml) a reakční směs se míchá 4 h při teplotě místnosti. Pak se směs zředí chloroformem a jednou se promyje vodou, jednou nasyceným vodným chloridem sodným a organická vstava se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Zahuštěním filtrátu se získá surový produkt jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 95:5) se ve formě bílého tuhého produktu získá 0,31 g (61 %) titulní sloučeniny. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,51 (d, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,69 (q, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 3H), 8,18 (m, 1H); t.t. 45-55 °C; MS(CI) 330 (MH⁺); [α]_D +16,8 (c, 1,0, MeOH).

Příklady 177 až 181

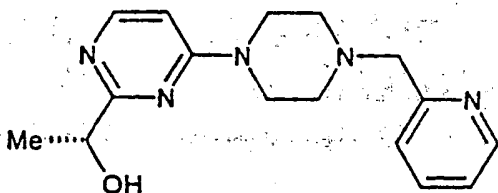
Sloučeniny podle příkladů 177 až 181 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 176.



Příklad	R ⁴²	R ^{42a}	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
177	4-chlorfenyl	H		330, 332
178	(E)-2-fenylethen-1-yl	H		322
179	benzoyl	H	44-59	324
180	fenyl	fenyl	108-109	372
181	fenyl	pyridin-2-yl	98-101	373

Příklad 182

(R)-1-[4-(4-pyridin-2-ylmethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]-ethanol

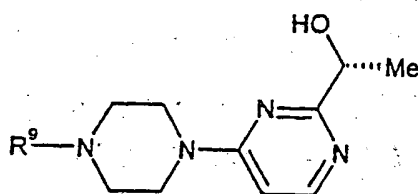


Stupeň A: (R)-1-[4-(4-pyridin-2-ylmethylpiperazin-1-yl)]-ethyl-acetát. K roztoku (R)-1-[4-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl]ethyl-acetátu (připraví se způsobem popsáným v přípravě 2, 1,55 g, 6,2 mmol) a triethylaminu (0,86 ml, 6,2 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidá při teplotě místnosti 2-pikoylchlorid-hydrochlorid (1,01 g, 6,2 mmol) a reakční směs se míchá 1 h. Pak se směs zředí vodou a dvakrát se extrahuje ethyl-acetátem. Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a filtrát se zahustí na oleje jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 95:5) se získá 0,98 g (46 %) titulní sloučeniny podle příkladu 182 stupně A. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,58 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,62 (t, 4H), 3,72 (t, 4H), 3,75 (s, 2H), 5,67 (q, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,62 (d, 1H); MS (CI) 342 (MH⁺).

Stupeň B: (R)-1-[4-(4-pyridin-2-ylmethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol. K roztoku (R)-1-[4-(4-pyridin-2-ylmethylpiperazin-1-yl)ethyl-acetátu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 182 stupni A, 0,14 g, 0,33 mmol) v dioxanu (6 ml) se při teplotě místnosti přidá vodný hydroxid sodný 6 mol/l (0,5 ml). Reakční směs se míchá 3 hodiny, pak se roztok zředí ethyl-acetátem a dvakrát se promyje vodou. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahuštěním filtrátu se ve formě bílého tuhého produktu získá 0,09 g (60 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,52 (d, 3H), 2,38-2,59 (m, 4H), 3,72-3,77 (m, 6H), 4,69 (q, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,58 (d, 1H); t.t. 68-70 °C; MS(CI) 300 (MH^+); $[\alpha]_D +16,2$ (c 1,0, MeOH).

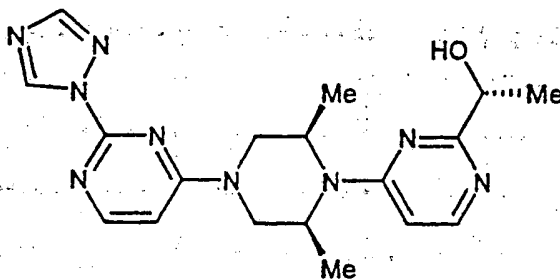
Příklady 183 až 187

Sloučeniny podle příkladů 183 až 187 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 182.



Příklad	R^9	t.t. (°C)	MS (MH^+)
183	fenylmethyl		299
184	isochinolin-2-ylmethyl		350
185	benzothien-2-ylmethyl		355
186	benzothiazol-2-ylmethyl		356
187	benzofuran-2-ylmethyl		339

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



Stupeň B: 4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)-2-[1,2,4]-triazol-1-ylpyrimidin. Ke kaši hydridu sodného (60% disperze v oleji, 0,37 g, 9,4 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) se při 0 °C v atmosféře dusíku přidá roztok 1,2,4-triazolu (0,67 g, 9,4 mmol) v dimethylformamidu (4 ml). Za 10 min se přidá po

Stupeň B: 4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)-2-[1,2,4]-triazol-1-ylpyrimidin. Ke kaši hydridu sodného (60% disperze v oleji, 0,37 g, 9,4 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) se při 0 °C v atmosféře dusíku přidá roztok 1,2,4-triazolu (0,67 g, 9,4 mmol) v dimethylformamidu (4 ml). Za 10 min se přidá po

kapkách roztok 4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)-2-methansulfonylpyrimidinu (připraví se způsobem popsáným v příkladu 188 stupni A, 2,54 g, 9,4 mmol) v horkém dimethylformamidu (5 ml) a reakční směs se míchá 2 h při teplotě místnosti a pak se zahřívá 0,5 h při 100 °C. Pak se směs zalije nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a dvakrát se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se jednou promyjí vodou, jednou nasyceným vodným chloridem sodným a pak se organická vrstva vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se odpaří na olej, jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě oleje získá 0,50 g (62 %) titulní sloučeniny podle příkladu 188 stupně B. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,01 (m, 6H), 2,35-2,78 (m, 5H), 3,32 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 8,16-8,23 (m, 2H), 9,25 (d, 1H); MS(CI) 260 (MH^+).

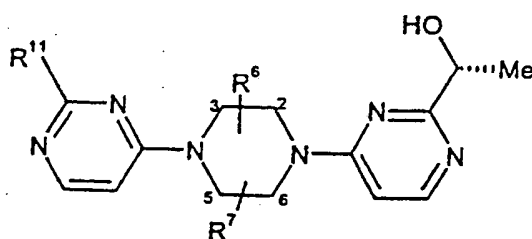
Stupeň C: 1R-{4-(2R,6S-dimethyl-4-(2-[1,2,3]triazol-1-ylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate. K roztoku 4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)-2-[1,2,4]-triazol-1-ylpyrimidinu (připraví se způsobem popsáným v příkladu 188 stupni B, 0,46 g, 1,8 mmol) v acetonitrilu (3 ml) se přidá (R)-1-(4-methansulfonyloxypyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsáným v přípravě 8, 0,57 g, 2,0 mmol) a zahřívá se 6 hodin při teplotě zpětného toku 6 h. Pak se směs zalije nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a dvakrát se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se jednou promyjí vodou, jednou nasyceným vodným chloridem sodným a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na olej, jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě oleje získá 0,22 g (54 %) titulní sloučeniny podle příkladu 188 stupně C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,51 (m, 6H), 1,54 (d, 3H), 1,63 (m, 2H), 2,38 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,33-

4,64 (m, 4H), 5,68 (q, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,26-8,32 (m, 2H), 9,10 (d, 1H); MS(CI) 452 (MH⁺); [α]_D +50,0 (c 1,0, MeOH).

Stupeň D: 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-[1,2,4]triazol-1-ylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol.
1R-{4-(2R,6S-dimethyl-4-(2-[1,2,3]triazol-1-ylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsáným v příkladu 188 stupni C, 0,18 g, 0,40 mmol) se spojí s koncentrovanou kyselinou chlovodíkovou (2 ml) a reakční směs se míchá 4 h při teplotě místnosti. Pak se směs zalije nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a dvakrát se extrahuje ethyl-acetátem. Spojený extrakt se jednou promyje vodou, jednou nasyceným vodným chloridem sodným, vysuší se síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se odpaří na olej jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě bílé tuhé hmoty získá 0,13 g (73 %) titulní sloučeniny. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,31 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 3,42 (m, 2H), 4,42-4,73 (m, 5H), 6,41 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,10 (s, 1H); MS(CI) 382 (MH⁺); [α]_D +18,6 (c 1,0, MeOH).

Příklady 189 až 195

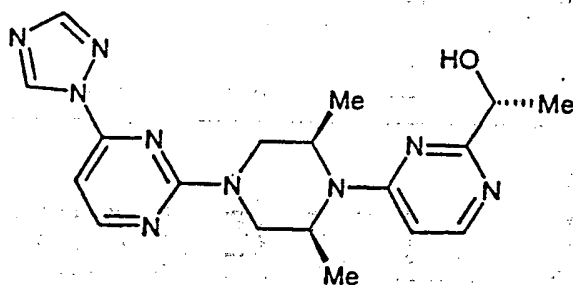
Sloučeniny podle příkladů 189 až 195 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsánému v příkladu 188.



Příklad	R ¹¹	R ⁷	R ⁶	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
189	2-hydroxyfenyl	2R-Me	6S-Me	60-70	407
190	imidazol-1-yl	2R-Me	6S-Me	60-70	381
191	[1,2,3]triazol-1-yl	2R-Me	6S-Me	70-80	382
192	pyrrol-1-yl	2R-Me	6S-Me	70-80	380
193	4-methylimidazol-1-yl	2R-Me	6S-Me	70-80	395
194	2-dimethylimidazol-1-yl	2R-Me	6S-Me	70-80	395
195	2,4-dimethylimidazol-1-yl	2R-Me	6S-Me	70-80	409

Příklad 196

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ylpyrimidin-2-yl)-
-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



Stupeň A: 2-thiomethyl-4-[1,2,4]triazol-1-ylpyrimidin. Ke
kaši hydridu sodného (60% disperze v oleji, 24,2 g, 605 mmol)
v dimethylformamidu (800 ml) se při 0 °C v atmosféře dusíku
přidá roztok 1,2,4-triazolu (0,67 g, 9,4 mmol)
v dimethylformamidu (4,0 ml). Za 10 min se po kapkách při 10
°C přidá roztok 4-chlor-2-methylthiopyrimidinu (97,2 g, 605
mmol) v dimethylformamidu (200 ml) a reakční směs se míchá 14
h při teplotě místnosti. Pak se směs zalije vodou a vysrážený
tuhý podíl se odfiltruje a vysušením ve vakuu se ve formě
bílého tuhého produktu získá 113 g (94 %) titulní sloučeniny
podle příkladu 196 stupně A. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,82 (s,
3H), 6,82 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,35 (s, 1H);

t.t. 125-126 °C; MS(CI) 194 (MH⁺).

Stupeň B: 2-methansulfonyl-4-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin. K mechanicky míchané suspenzi kyseliny 3-chlorperoxybenzoové (75 %, 127 g, 551 mmol) v chloroformu (625 ml) se přidá roztok 2-thiomethyl-4-[1,2,4]triazol-1-ylpyrimidinu (připraví se způsobem podle příkladu 196 stupně A, 50,7 g, 262 mmol) v chloroformu (625 ml) a směs se míchá 16 h při teplotě místnosti. Pak se směs zfiltruje a filtrát se šestkrát promyje nasyceným vodným uhličitánem sodným. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a zahuštěním se ve formě bílého tuhého produktu získá 37,8 g (64 %) titulní sloučeniny podle příkladu 196 stupně B. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,62 (s, 3H), 6,82 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 9,35 (s, 1H); t.t. 135-136 °C; MS(CI) 226 (MH⁺).

Stupeň C: 2-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)-4-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin. 2-methansulfonyl-4-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin (připraví se způsobem podle příkladu 196 stupně B, 32,5 g, 144 mmol) se spojí s cis-2,6-dimethylpiperazínem a směs se bez rozpouštědla zahřívá 1 h při 135 °C, pak se ochladí, rozpustí se ve vodné kyselině chlorovodíkové 2 mol/l a jednou se promyje ethyl-acetátem. Kyselá vodná vrstva se zalkalizuje při 0 °C vodným hydroxidem sodným 6 mol/l a čtyřikrát se extrahuje ethyl-acetátem. Spojené extrakty se jednou promyjí vodou, jednou nasyceným vodným chloridem sodným a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se odpaří na olej, jehož krystalizací z hexanů se ve formě bílého tuhého produktu získá 31,8 g (71 %) titulní sloučeniny podle příkladu 196 stupně C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,99 (d, 6H), 2,38 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,35 (s, 1H); t.t. 143-145 °C; MS(CI)

260 (MH⁺).

Stupeň D: 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-[1,2,4]-triazol-1-ylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate.

K roztoku 2-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)-4-[1,2,4]-triazol-1-yl-pyrimidinu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 196 stupni C, 8,33 g, 32,1 mmol) v acetonitrilu se přidá (R)-1-(4-trifluormethansulfonyloxypyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 9, 50 g, 16,1 mmol) a reakční směs se zahřívá 3 h v atmosféře dusíku při teplotě zpětného toku. Ochlazená směs se zfiltruje a tuhé podíly se dvakrát promyje ethyl-acetátem. Spojené extrakty se jednou promyje vodou, jednou se promyje nasyceným vodným chloridem sodným a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se odpaří na olej jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 99:1) se ve formě oleje získá 3,61 g (50 %) titulní sloučeniny podle příkladu 196 stupně D. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,91 (d, 6H), 1,26 (t, 3H), 1,59 (d, 3H), 1,69 (q, 2H), 2,40 (m, 2H), 3,40 (d, 2H), 4,60 (m, 4H), 5,70 (q, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,35 (s, 1H); MS(CI) 452 (MH⁺).

Stupeň E: 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol.

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-[1,2,4]-triazol-1-ylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v příkladu 196 stupni D, 3,60 g, 8,0 mmol) se spojí s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (10 ml) a reakční směs se míchá 4 h při teplotě místnosti. Pak se směs zalije nasyceným vodným uhličitanem sodným a dvakrát se extrahuje ethyl-acetátem. Spojené extrakty se jednou promyje vodou, jednou se promyje nasyceným vodným chloridem sodným a

organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se.

Filtrát se odpaří na olej jehož přečištěním rychlou

chromatografií (dichlormethan:methanol 99:1) se ve formě

bílého tuhého produktu získá 2,35 g (77 %) titulní sloučeniny.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,31 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 3,34 (m,

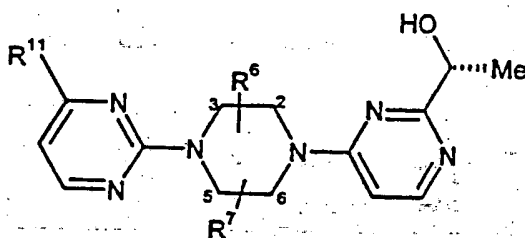
2H), 4,42 (m, 2H), 4,68-4,82 (m, 3H), 6,42 (d, 1H), 7,11 (d,

1H), 8,11 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 9,12 (s, 1H);

t.t. 181-182 °C; MS(CI) 382 (MH^+).

Příklady 197 až 200

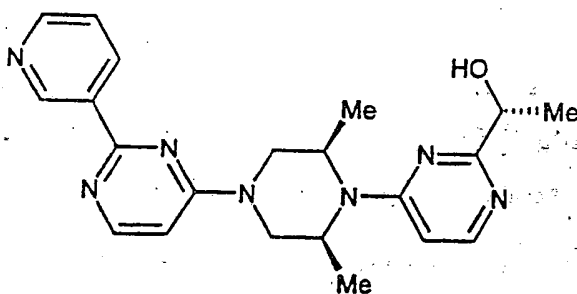
Sloučeniny podle příkladů 197 až 200 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 196.



Příklad	R^{11}	R^7	R^6	t.t. (°C)	MS (MH^+)
197	imidazol-1-yl	2R-Me	6S-Me	60-70	381
198	morfolin-4-yl	2R-Me	6S-Me	70-80	400
199	pyrrolidin-1-yl	2R-Me	6S-Me	70-80	384
200	4-methylpiperazin-1-yl	3R-Me	5S-Me	168-170	413

Příklad 201

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-pyridin-3-ylpyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



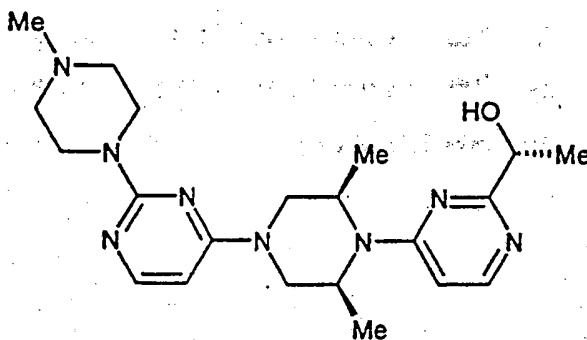
Stupeň A: 2-pyridin-3-ylpyrimidin-4-yl-trifluormethan-sulfonát. K roztoku 2-pyridin-3-yl-3H-pyrimidin-4-onu (150 mg, 0,87 mmol; J.Med.Chem. **1990**, 33, 1230) a triethylaminu (0,13 ml, 0,95 mmol) v dichlormethanu (3 ml) se při 0 °C v atmosféře dusíku přidá po kapkách roztok anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové (0,22 ml, 0,91 mmol) v dichlormethanu (2 ml). Směs se míchá 30 minut při 0 °C, pak se zředí dichlormethanem a jednou se promyje vodou a vodná vrstva se dvakrát extrahuje dichlormethanem. Organické extrakty se spojí a promyjí se postupně nasyceným vodným uhličitánem sodným a nasyceným vodným chloridem sodným, vysuší se síranem sodným a zfiltrují se. Odpařením filtrátu se ve formě oranžového oleje získá 0,22 g (95 %) titulní sloučeniny podle příkladu 201 stupně A, která se použije bez dalšího čištění.

Stupeň B: 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-pyridin-3-ylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol. Roztok 2-pyridin-3-ylpyrimidin-4-yl-trifluormethansulfonátu (připraví se způsobem podle příkladu 201 stupně A, 0,15 g, 0,5 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml) se po kapkách přidá při 0 °C k roztoku 1R-[4-(2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsáním v přípravě 4, 0,15 g, 0,45 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml) a reakční směs se míchá 1 h při teplotě místnosti. Pak se reakce přeruší zalitím vodným hydrogenuhličitánem sodným a dvakrát se extrahuje ethyl-acetátem. Spojené extrakty se jednou promyjí

vodou, jednou se promyje nasyceným vodným chloridem sodným, organická vrstva se vysuší a zfiltruje se. Filtrát se odpaří na olej, který se rozpustí v koncentrované kyselině chlorovodíkové (3 ml) a míchá se při teplotě místnosti 4 h. Pak se směs zalije nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se jednou promyje vodou, jednou se promyje nasyceným vodným chloridem sodným a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltrují se. Filtrát se odpaří a ve formě bílé pěny se získá 0,091 g (48 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,31 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 3,34 (m, 2H), 4,42-4,70 (m, 4H), 4,71 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,62-8,68 (m, 2H), 9,53 (m, 1H); t.t. 61-70 °C; MS(CI) 392 (MH⁺).

Příklad 202

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



Stupeň A: 1R-{4-[4-(2-methansulfonylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát. K roztoku 4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)-2-methansulfonylpyrimidinu (připraví se způsobem podle příkladu 188 stupně A, 7,70 g, 14,3 mmol) v acetonitrilu (30 ml) se přidá 1R-(4-trifluor-methansulfonyloxypyrimidin-2-yl)ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsáním v přípravě 9, 16,1 mmol) a reakční směs se zahřívá 3 hodiny v atmosféře dusíku při teplotě zpětného toku. Ochlazená směs se zfiltruje a tuhé podíly se dvakrát

promyjí ethyl-acetátem. Spojené extrakty se jednou promyjí vodou, jednou se promyjí nasyceným vodným chloridem sodným a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se odpaří na olej, jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 98:2) se ve formě oleje získá 4,01 g (62 %) titulní sloučeniny podle příkladu 202 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,93 (t, 3H), 1,21 (d, 6H), 1,55 (d, 3H), 1,64 (q, 2H), 2,36 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 4,5-4,7 (m, 4H), 5,65 (q, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,28 (d, 1H); MS(CI) 463 (MH^+).

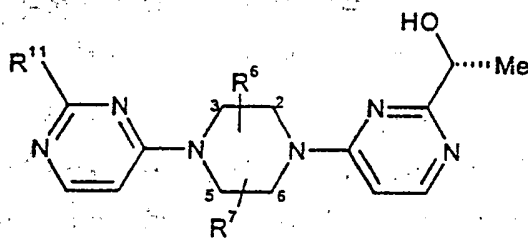
Stupeň B: 1R-{4-[4-(2-methansulfonylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol. 1R-{4-[4-(2-methansulfonylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyát (připraví se způsobem popsaným v příkladu 202, stupni A, 0,42 g, 0,9 mmol) se spojí s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (3 ml) a reakční směs se míchá 4 h při teplotě místnosti. Pak se směs zalije nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a dvakrát se extrahuje ethyl-acetátem. Spojené extrakty se jednou promyjí vodou, jednou se promyjí nasyceným vodným chlórídem sodným, organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Odpařením filtrátu se získá olej, jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 99:1) se ve formě bílé pěny získá 0,25 g (71 %) titulní sloučeniny podle příkladu 202 stupně B. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,26 (d, 6H), 1,50 (d, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 4,5-4,7 (m, 4H), 6,37 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,30 (d, 1H); MS(CI) 393 (MH^+).

Stupeň C: 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol. 1R-{4-[4-(2-methansulfonylpyrimidin-4-yl)-2,6-dimethyl-

piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol (připraví se způsobem podle příkladu 202 stupně B, 0,25 g, 6,4 mmol) se spojí s N-methylpiperazinem (2,0 ml) a zahřívá se v atmosféře dusíku 1 h při 80 °C. Pak se směs zalije vodou a dvakrát se extrahuje ethyl-acetátem. Spojené extrakty se jednou promyjí vodou, jednou se promyjí nasyceným vodným chloridem sodným, organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Odpařením filtrátu se získá olej, jehož přečištěním rychlou chromatografií (chloroform:methanol 96:4) se ve formě bílé pěny získá 0,11 g (41 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,31 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,63 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,33 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,71 (q, 1H), 5,96 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,23 (d, 1H); t.t. 60-70 °C; MS(CI) 413 (MH^+).

Příklady 203 až 207

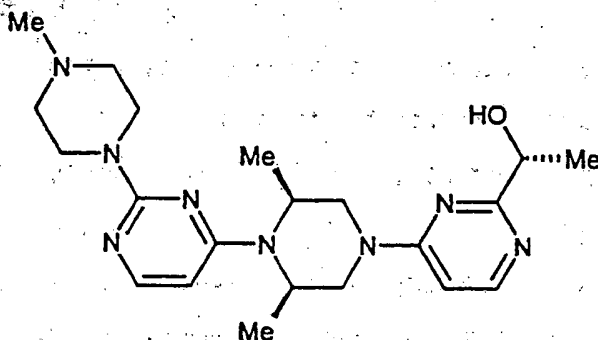
Sloučeniny podle příkladů 203 až 207 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 202.



Příklad	R^{11}	R^7	R^6	t.t. (°C)	MS (MH^+)
203	morfolin-4-yl	2R-Me	6S-Me	70-80	400
204	pyrrolidin-1-yl	2R-Me	6S-Me	70-80	384
205	2,6-dimethylmorfolin-4-yl	2R-Me	6S-Me		428
206	3,5-dimethylpiperidin-1-yl	2R-Me	6S-Me		426
207	5-methylfuran-2-yl	2R-Me	6S-Me	123-128	395

Příklad 208

4R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol



Stupeň A: 4-(4-benzyl-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)-2-methansulfonylpyrimidin. K roztoku cis-1-benzyl-3,5-dimethylpiperazinu (24,9 g, 122 mmol), Org. Prep. Proceed. Int. 1976, 8,19) v dimethylacetamidu (60 ml) se přidá 4-chlor-2-methansulfonylpyrimidin (11,8 g, 61,3 mmol) a míchá se 16 h při 120 °C. Pak se směs rozdělí mezi vodu a ethyl-acetát a vodná vrstva se třikrát extrahuje ethyl-acetátem. Spojené organické vrstvy se třikrát promyjí 1% vodným síranem měďnatým, jednou se promyjí nasyceným vodným chloridem sodným a zfiltrují se. Filtrát se odpaří na oranžovou tuhou hmotu, která se uvede pomocí isopropyletheru (100 ml) do kaše a filtrací se ve formě oranžového tuhého produktu získá 16,5 g (75 %) titulní sloučeniny podle příkladu 208, stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,35 (d, 6H), 2,25 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 4,35-4,65 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 8,24 (d, 1H); MS(CI) 361 (MH^+).

Stupeň B: 4-(4-benzyl-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin. 4-(4-benzyl-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)-2-methansulfonylpyrimidin (připraví se způsobem popsaným v příkladu 208 stupni A, 11,5 g, 31,9 mmol) se spojí s N-methylpiperazinem (15 ml, 128 mmol) a

reakční směs se zahřívá 2 h při 120 °C. Pak se směs zředí ethyl-acetátem, jednou se promyje nasyceným vodným chloridem sodným, organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se odpaří a získá se tak 14,7 g (84 %) titulní sloučeniny podle příkladu 208 stupně B ve formě oranžového tuhého produktu. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,30 (d, 6H), 2,21 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,46 (m, 4H), 2,72 (d, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,78 (m, 4H), 4,31 (m, 2H), 5,79 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,90 (d, 1H); MS(CI) 381 (MH^+).

Stupeň C: 4-(2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin. K roztoku 4-(4-benzyl-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidinu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 208 stupni B, 9,8 g, 25,8 mmol) v methanolu (200 ml) a kyselině chlorovodíkové (1 mol/l v ethyletheru, 38,7 ml, 38,7 mmol) se přidá amoniumformiát (16,3 g, 25,8 mmol). Reakční směs se míchá 5 minut při teplotě místnosti a pak se přidá 10% palladium na uhlíku (1,96 g, předem zvlhčeného 20 % isopropanolu) a směs se zahřívá 2 h při teplotě zpětného toku. Ochlazená reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí na tuhý zbytek, který se zředí ethyl-acetátem, promyje se dvakrát vodou, jednou nasyceným vodným chloridem sodným a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Odpařením filtrátu se ve formě čirého oleje získá 6,01 g (81 %) titulní sloučeniny. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,25 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,24-2,44 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 5,79 (d, 1H), 7,90 (d, 1H); MS(CI) 291 (MH^+).

Stupeň D: 1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrát. K roztoku 4-(2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidinu (připraví se způsobem popsaným

v příkladu 208 stupni C, 9,0 g, 31,1 mmol) a triethylaminu (6,5 g, 46,5 mmol) v dimethylformamidu (90 ml) se přidá (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 7, 7,78 g, 34,1 mmol) a reakční směs se zahřívá 3 h v atmosféře dusíku při teplotě zpětného toku.

Ochlazená směs se zfiltruje a tuhé podíly se dvakrát promyje ethyl-acetátem. Spojené extrakty se jednou promyje vodou, jednou se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se.

Filtrát se odpaří na olej, jehož přečištěním rychlou chromatografií (chloroform:methanol 95:5) se získá ve formě

oleje 11,4 g (76 %) titulní sloučeniny podle příkladu 208 stupně D. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,54 (d, 3H), 2,23-2,35 (m, 7H), 2,51 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 3,81 (m, 4H), 4,32 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 5,65 (q, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,18 (d, 1H); MS(CI) 483 (MH^+).

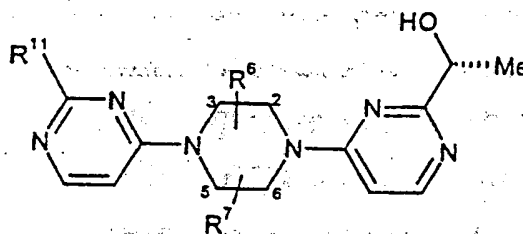
Stupeň E: 1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol.

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v příkladu 208, stupni D, 11,3 g, 23,5 mmol) se spojí s koncentrovanou kyselinou sírovou (60 ml) a reakční směs se míchá 4 h při teplotě místnosti. Pak se reakce přeruší zalitím nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pětkrát se extrahuje směsí 10 % isopropanol/chloroform. Spojené extrakty se jednou promyje nasyceným vodným chloridem sodným a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se odpaří na olej a krystalizací z isopropanolu se ve formě bílého tuhého produktu získá 7,34 g (76 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,21 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 2,34 (s, 7H), 2,45 (m, 4H), 3,24

(m, 4H), 3,76 (m, 2H), 4,30-4,53 (m, 4H), 4,68 (q, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,21 (d, 1H); t.t. 181-182 °C; MS(Cl) 413 (MH⁺).

Příklady 209 až 211

Sloučeniny podle příkladů 209 až 211 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 208.

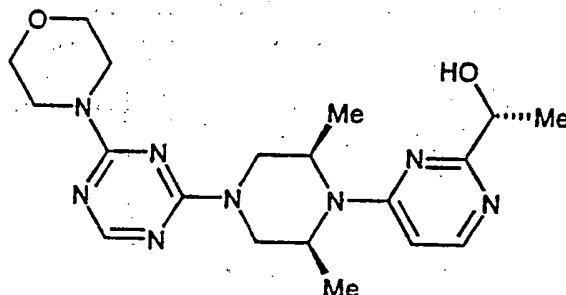


Příklad R¹¹ R⁷ R⁶ t.t. (°C) MS (MH⁺)

209	2,6-dimethylmorfolin-4-yl	3R-Me	5S-Me		139
210	4-ethylpiperazin-1-yl	3R-Me	5S-Me	144-146	427
211	4-isopropylpiperazin-1-yl	3R-Me	5S-Me	136-139	441

Příklad 212

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-morfolino-4-yl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



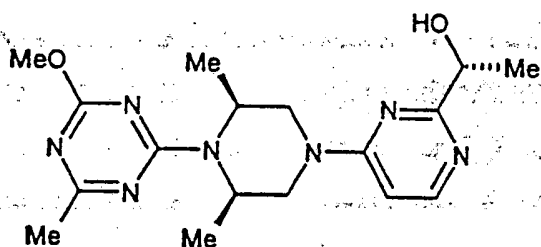
Stupeň A: 1R-{4-[4-(4-chlor-6-morfolino-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát. K roztoku 1R-[4-(2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsáným v přípravě 4, 0,31 g, 1,0 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (0,17 g, 2,0 mmol) v dimethylformamidu (3 ml) se přidá 2,4-dichlor-6-morfolino-[1,3,5]triazin (0,24 g, 1,0 mmol; Chem.Pharm.Bull. 1997, 45, 291) a reakční směs se míchá 2 h při teplotě místnosti. Pak se směs zředí ethyl-acetátem a promyje se dvakrát vodou, jednou se promyje vodným chloridem sodným, organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na olej jehož přečištěním rychlou chromatografií (chloroform:methanol 99:1) se ve formě bílého tuhého produktu získá 0,19 g (37 %) titulní sloučeniny podle příkladu 212 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,93 (t, 3H), 1,23 (d, 6H), 1,53 (d, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,37 (t, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,72-3,78 (m, 10H), 4,12-4,78 (m, 2H), 5,65 (q, 1H), 6,34 (d, 1H), 8,19 (m, 2H); MS(CI) 505, 507 (MH^+).

Stupeň B: 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-morfolino-4-yl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol. K roztoku 1R-{4-[4-(4-chlor-6-morfolino-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsáným v příkladu 212 stupně A, 0,15 g, 0,35 mmol) v ethanolu (10 ml) se přidá 10% palladium na uhlíku (0,75 g 500 % hmotn.) a reakční směs se hydrogenuje při tlaku 45-50 psi (310,3-344,7 kPa) v Paarově aparatuře 12 hodin. Pak se katalyzátor odfiltruje, filtrát se zahustí na olej který se vnese do koncentrované kyseliny chlorovodíkové (2 ml) a směs se míchá 6 h při teplotě místnosti. Pak se směs zředí chloroformem a promyje se dvakrát vodou, jednou se promyje nasyceným vodným chloridem sodným,

organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Zahuštěním filtrátu se ve formě bílého tuhého produktu získá 0,47 g (40 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,23 (d, 6H), 1,53 (d, 3H), 3,16 (m, 2H), 4,12-4,78 (m, 2H), 6,34 (d, 1H), 8,19 (m, 2H); t.t. 78-82 °C; MS(CI) 401 (MH^+); $[\alpha]_{\text{D}} +15,1$ (c 1,0, MeOH).

Příklad 213

1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



Stupeň A: 1R-{4-[4-(4-chlor-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát. K roztoku 1R-[4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsáným v přípravě 3, 1,47 g, 6,43 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (2,25 g, 26,8 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) se přidá 2,4-dichlor-6-methyl-[1,3,5]triazin (0,88 g, 5,3 mmol; Monatsh.Chem. **1970**, 101, 724) a reakční směs se míchá 2 h při teplotě místnosti. Pak se směs zředí ethyl-acetátem (150 ml) a promyje se dvakrát vodou, jednou se promyje 10% vodným CuSO_4 , jednou se promyje nasyceným vodným chloridem sodným a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Zahuštěním filtrátu se ve formě tříslově hnědého produktu získá 2,12 g (91 %) titulní sloučeniny podle příkladu 213 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,93 (t, 3H), 1,23 (m, 6H), 1,54 (d, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,41

(s, 1H), 3,19 (m, 2H), 4,22-4,55 (m, 2H), 4,91 (m, 2H), 5,65 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 8,20 (d, 1H); MS(CI) 434, 436 (MH⁺).

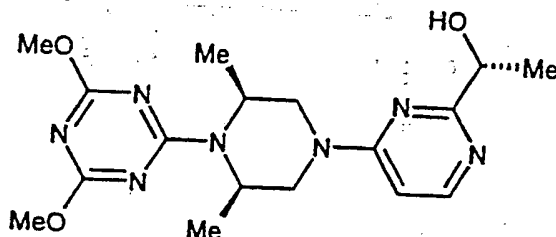
Stupeň B: 1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol.

Rozpuštěním kovového sodíku (0,4 g, 17,3 mmol) v methanolu (40 ml) se připraví čerstvý roztok methoxidu sodného v methanolu.

K této směsi se přidá 1R-{4-[4-(4-chlor-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v příkladu 213. stupni A, 1,5 g, 3,46 mmol) a reakční směs se míchá 16 h při teplotě místnosti. Pak se reakční směs odpaří na olej, zředí se chloroformem a promyje se dvakrát vodou, jednou se promyje nasyceným vodným chloridem sodným, organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na čirý olej, jehož krystalizací z isopropyletheru se získá ve formě bílého tuhého produktu 0,85 g (72 %) titulní sloučeniny. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,23 (d, 6H), 1,48 (d, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,18-4,43 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,68 (q, 1H), 4,85 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 8,18 (d, 1H); t.t. 161-162 °C; MS(CI) 360 (MH⁺); [α]_D +16,8 (c 1,0, MeOH).

Příklad 214

1R-{4-[4-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



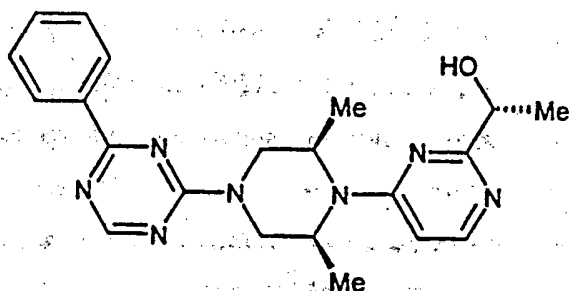
Stupeň A: 1R-{4-[4-(4,6-dichlor-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát. K roztoku 1R-[4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsáním v přípravě 3, 3,25 g, 10,5 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (1,01 g, 19,2 mmol) v dimethylformamidu (8 ml) se přidá chlorid kyseliny kyanurové (1,76 g, 9,6 mmol) a reakční směs se míchá 2 h při teplotě místnosti. Pak se směs zředí ethylacetátem a dvakrát se promyje vodou, jednou nasyceným vodným chloridem sodným, organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Zahuštěním filtrátu se ve formě polotuhého produktu získá 1,24 g (68 %) titulní sloučeniny podle příkladu 214 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,93 (t, 3H), 1,23 (m, 6H), 1,54 (d, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 4,42-4,55 (m, 2H), 4,91 (m, 2H), 5,65 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 8,20 (d, 1H); MS(CI) 446, 448 (MH^+).

Stupeň B: 1R-{4-[4-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol. Rozpuštěním kovového sodíku (0,18 g, 8,0 mmol) v methanolu (16 ml) se připraví čerstvý roztok methoxidu sodného v methanolu. K této směsi se přidá při 0 °C 1R-{4-[4-(4,6-dichlor-[1,3,5]-triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát (připraví se způsobem popsáním v příkladu 214 stupni A, 0,91 g, 2,0 mmol) a pak se reakční směs během 1 hodiny ohřeje na teplotu místnosti. Pak se reakční směs odpaří na olej, zředí se chloroformem a promyje se jednou vodou, jednou se promyje nasyceným vodným chloridem sodným, vysuší se síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na čirý olej, jehož krystalizací z isopropyletheru se získá ve formě bílého tuhého produktu 0,54 g (72 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) δ 1,23 (d, 6H), 1,50 (d, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 4,32 (m, 1H), 4,67-4,86 (m, 4H), 6,34 (d, 1H), 8,22 (d, 1H); t.t. 187-188 °C; MS(CI) 376 (MH⁺).

Příklad 215

1R-{2R,6S-dimethyl-4-(4-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl}ethanol



Stupeň A: 1R-{4-[4-(4-chlor-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát. K roztoku 1R-[4-(2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsaným v přípravě 4, 2,35 g, 7,67 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (1,29 g, 15,3 mmol) v dimethylformamidu (25 ml) se při 0 °C po částech přidá 2,4-dichlór-6-fenyl[1,3,5]triazin (1,73 g, 7,67 mmol; Helv.Chim.Acta **1950**, 33, 1365). Pak se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 4 h v atmosféře dusíku, vlije se do vody a filtrací se ve formě tříslově hnědého tuhého produktu získá 1,99 g (51 %) titulní sloučeniny podle příkladu 215 stupně A. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,94 (t, 3H), 1,25 (d, 6H), 1,57 (d, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,27 (d, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,68 (q, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 8,21 (d, 1H), 8,40 (d, 2H); MS(CI) 496, 498 (MH⁺).

Stupeň B: 1R-{4-[4-(6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-

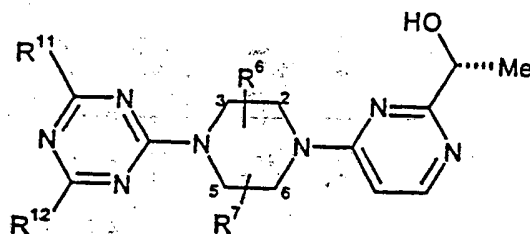
-butyrát. K roztoku 1R-{4-[4-(4-chlor-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 215 stupni A, 4,81 g, 9,7 mmol) v methanolu (50 ml) se přidá 50% palladium na uhlíku (940 mg, 20 % hmotn.), amonium-formiát (5,98 g, 97 mmol) a kyselina chlorovodíková (2 mol/l v ethyletheru, 7,1 ml, 14,2 mmol) a reakční směs se zahřívá 1,5 h při teplotě zpětného toku. Pak se směs nechá vychladnout a zfiltruje se. Filtrát se zahustí a rozdělí se mezi chloroform a nasycený vodný hydrogenuhličitán sodný. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem sodným a filtrát se odpaří na olej, jehož přečištěním rychlou chromatografií (chloroform:methanol 99:1) se ve formě čirého oleje získá 2,69 g (59 %) titulní sloučeniny podle příkladu 215 stupně B. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,25 (d, 6H), 1,57 (d, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,27 (d, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,68 (q, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 8,21 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,66 (s, 1H); MS(CI) 462 (MH^+).

Stupeň C: 1R-{2R,6S-dimethyl-4-(4-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol. K 1R-{4-[4-(6-fenyl[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 215 stupni B, 2,69 g, 5,8 mmol) se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková a reakční směs se míchá 5 h při teplotě místnosti. Pak se reakční směs ochladí na 0 °C, zředí se chloroformem, pomalu se přidá vodný hydroxid sodný 6 mol/l k dosažení alkalické hodnoty (pH 9). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se dvakrát extrahuje chloroformem. Spojené organické extrakty se jednou promyjí nasyceným vodným chloridem sodným, vysuší se síranem sodným, zfiltrují se a filtrát se zahustí na olej, jehož přečištěním rychlou

chromatografií (chloroform:methanol) se získá bílá pěna, jejíž krystalizací z isopropyletheru se získá ve formě bílého tuhého produktu 1,55 g (68 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,28 (d, 6H), 1,54 (d, 3H), 3,31 (d, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,77 (q, 1H), 4,85 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 8,25 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 8,68 (s, 1H); t.t. 133–134 °C; MS(CI) 392 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} +18,7$ (c 1,07, MeOH).

Příklady 216 až 235

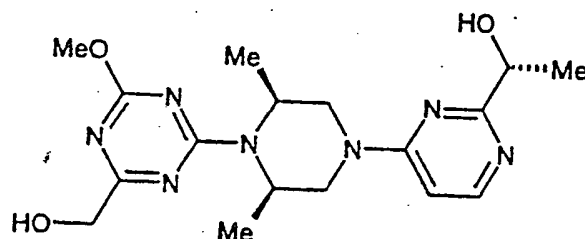
Sloučeniny podle příkladů 216 až 235 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 215.



Příklad	R ¹¹	R ¹²	R ⁷	R ⁶	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
216	Cl	morfolin-4-yl	2R-Me	6S-Me	138-141	435, 437
217	H	morfolin-4-yl	3R-Me	5S-Me	152	401
218	OMe	morfolin-4-yl	2R-Me	6S-Me	176-178	431
219	Me	4-methylpipe- razin-1-yl	3R-Me	5S-Me		428
220	Me	H	2R-Me	6S-Me	91-94	330
221	OMe	OMe	2R-Me	6S-Me	128-129	376
222	OEt	Me	3R-Me	5S-Me	141-142	374
223	OiPr	Me	3R-Me	5S-Me	87-91	388
224	fenyl	H	3R-Me	5S-Me	154-155	392
225	fenyl	OMe	3R-Me	5S-Me		422
226	fenyl	OMe	2R-Me	6S-Me	135-138	422
227	iPr	H	2R-Me	6S-Me	122-124	358
228	iPr	OMe	3R-Me	5S-Me	75-80	388
229	fenyl	H	H	H	115-117	364
230	OMe	Me	H	H	173-175	332
231	o-tolyl	H	3R-Me	5S-Me	123-125	406
232	o-tolyl	OMe	3R-Me	5S-Me	143-145	436
233	cyklopropyl	H	3R-Me	5S-Me	134-135	356
234	cyklopropyl	H	2R-Me	6S-Me	133-134	356
235	OMe	CH ₂ OMe	3R-Me	5S-Me	104-105	390

Příklad 236

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-
-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



Stupeň A: 1R-{4-[4-(4-chlor-6-diazomethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát. K roztoku 1R-[4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsaným v přípravě 3, 3,06 g, 10,0 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (1,68 g, 20,0 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) se přidá 2,4-dichlor-6-diazomethyl-[1,3,5]triazin (1,90 g, 40,0 mmol; J. Am. Chem. Soc. **1957**, 79, 944) a reakční směs se míchá 2 h při teplotě místnosti. Pak se směs zředí ethyl-acetátem a dvakrát se promyje vodou, jednou nasyceným vodným chloridem sodným, organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí a přečištěním zbytku se rychlou chromatografií (ethyl-acetát) ve formě pěny získá 1,84 g (41 %) titulní sloučeniny podle příkladu 236 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,94 (t, 3H), 1,23 (m, 6H), 1,55 (d, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 4,22-4,45 (m, 2H), 4,86 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 6,40 (d, 1H); t.t. 106-108 °C; MS(CI) 461, 463 (MH^+).

Stupeň B: 1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methoxy[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}-ethanol. 1R-{4-[4-(4-chlor-6-diazomethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát (připraví se způsobem popsaným v příkladu 236 stupně A, 1,5 g, 3,2 mmol) se rozpustí v ethyl-acetátu (20 ml) a pomalu při teplotě místnosti se přidá 10% vodná kyselina sírová (5 ml), reakční směs se míchá 5 min a pak se zalkalizuje na pH 9 vodným hydroxidem sodným 6 mol/l. Oddělená ethyl-acetátová vrstva se jednou promyje solným roztokem, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se na polotuhý zbytek. K čerstvě připravenému roztoku methoxidu sodného, připraveného rozpuštěním kovového sodíku (0,92 g, 4,0 mmol) v methanolu (6

ml) se přidá uvedený zbytek (0,89 g, 2,0 mmol). Získaná směs se míchá 4 h při teplotě místnosti a pak se odpaří do sucha.

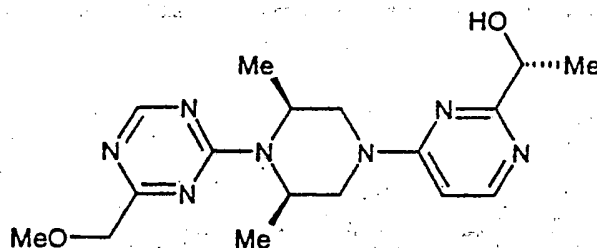
Přečištěním zbytku rychlou chromatografií

(dichlormethan:methanol 95:5) se ve formě bílého tuhého produktu získá 0,084 g (13 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR

(CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,23 (d, 6H), 1,49 (d, 3H), 3,14-3,21 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,18-4,38 (m, 2H), 4,69 (q, 1H), 4,97 (m, 2H), 6,44 (d, 1H), 8,20 (d, 1H); t.t. 170-171 °C; MS(CI) 376 (MH^+); $[\alpha]_D +16,6$ (c 1,0, MeOH).

Příklad 237

1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



Stupeň A: 1R-{4-[4-(4-chlor-6-methoxymethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate. 1R-{4-[4-(4-chlor-6-diazomethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsáným v příkladu 236, stupni A, 1,5 g, 3,2 mmol) se rozpustí v methanolu a přidá se 10% vodná kyselina sírová. Směs se míchá při teplotě místnosti 1 h a pak se zředí ethyl-acetátem. Oddělená ethyl-acetátová vrstva se jednou promyje nasyceným vodným chloridem sodným, vysuší se síranem sodným a zahustí se na olej, jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 99:1) se ve oleji získá 1,02 g (60 %) titulní sloučeniny podle

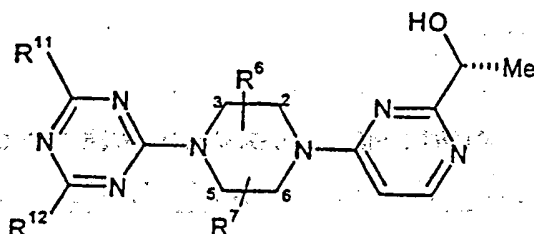
příkladu 237 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,26 (d, 6H), 1,58 (d, 3H), 1,67 (q, 2H), 2,41 (t, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 4,18-4,38 (m, 2H), 4,69 (q, 1H), 4,92 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 8,24 (d, 1H); MS(CI) 464, 466 (MH^+).

Stupeň B: 1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-[1,3,5]-triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate.

K roztoku 1R-{4-[4-(4-chlor-6-methoxymethyl-[1,3,5]-triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v příkladu 237 stupně A, 0,43 g, 0,92 mmol) v methanolu (8 ml) a kyselině chlorovodíkové (2 mol/l v ethyletheru, 0,7 ml, 1,37 mmol) se přidá amonium-formiát (0,58 g, 9,2 mmol) a 10% palladium na uhlíku (0,085 g, 20 hmotn.) a reakční směs se zahřívá 3 hodiny při teplotě zpětného toku. Pak se rozpouštědla odstraní, přidá se koncentrovaná kyselina chlorovodíková (2 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 16 h, pak se zalkalizuje na pH 9 vodným hydroxidem sodným 6 mol/l a zředí se ethyl-acetátem. Oddělená ethyl-acetátová vrstva se jednou promyje nasyceným vodným chloridem sodným, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se na olej, jehož přečištěním rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 9:1) se ve formě bílého tuhého produktu získá 0,12 g (36 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,25 (d, 6H), 1,49 (d, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 4,18-4,38 (m, 4H), 4,72 (q, 1H), 4,97 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,57 (s, 1H); MS(CI) 360 (MH^+).

Příklady 238 až 240

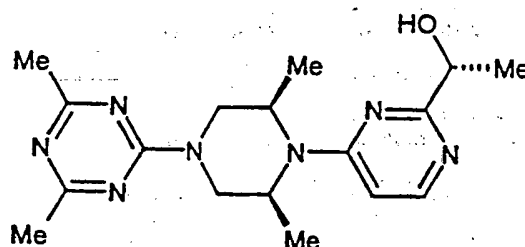
Sloučeniny podle příkladů 238 až 240 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 237.



Příklad	R ¹¹	R ¹²	R ⁷	R ⁶	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
238	CH ₂ OH	H	3R-Me	5S-Me	173-175	346
239	OMe	CH ₂ OMe	2R-Me	5S-Me	143-145	390
240	CH ₂ OH	fenyl	2R-Me	6S-Me	173-175	422

Příklad 241

1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol



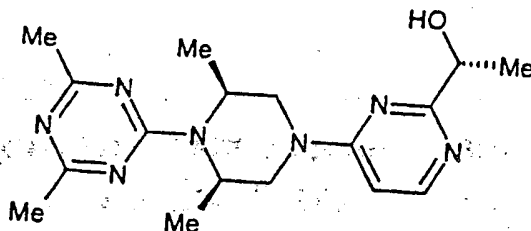
Stupeň A: 1R-{4-[4-(4-methyl-6-trichlormethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát. K roztoku 1R-[4-(2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrátu ve formě dibenzoyl-L-tartrátové soli (připraví se způsobem popsáným v přípravě 15, 1,33 g, 2,0 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (0,34 g, 4,0 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) se přidá 2-methyl-4,6-bis-trichlormethyl-[1,3,5]triazinu (1,00 g, 3,0 mmol; Bull.Chem.Soc.Jpn., 1969, 42, 2942) a reakční směs se míchá 14

h při teplotě místnosti. Pak se směs zředí ethyl-acetátem, dvakrát se promyje vodou a organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Přечиštěním surového oleje rychlou chromatografií (dichlormethan:methanol 95:5) se ve formě pěny získá 0,71 g (69 %) titulní sloučeniny podle příkladu 241 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,22 (m, 6H), 1,56 (d, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 3,27 (m, 2H), 4,48-4,78 (m, 2H), 5,67 (q, 1H), 6,32 (d, 1H), 8,22 (d, 1H); MS(CI) 517, 519 (MH^+).

Stupeň B: 1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol. Suspenze 1R-{4-[4-(4-methyl-6-trichlormethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyřátu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 241 stupni A, 0,65 g, 1,2 mmol) a 10% palladia na uhlíku (0,2 g) v triethylaminu (1 ml) a methanolu (20 ml) se hydrogenuje při tlaku 40 psi (275,8 kPa) v aparatuře podle Paara. Pak se katalyzátor odfiltruje a filtrát se zahustí na tuhý zbytek který se rozpustí v kyselině chlorovodíkové (2 ml) a míchá se 6 h. Získaná směs se zředí vodou, zalkalizuje se na pH 9 vodným hydroxidem sodným 6 mol/l a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se dvakrát promyje vodou, jednou se promyje nasyceným vodným chloridem sodným a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na čirý olej, jehož krystalizací z isopropyletheru se ve formě bílého tuhého produktu získá 0,25 g (58 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,21 (d, 6H), 1,49 (d, 3H), 2,40 (s, 6H), 3,16 (m, 2H), 4,45-4,68 (m, 2H), 4,71 (q, 1H), 4,82 (m, 2H), 6,42 (d, 1H), 8,20 (d, 1H); t.t. 172-173 °C; MS(CI) 344(MH^+); $[\alpha]_D +17,2$ (c 1,0, MeOH).

Příklad 242

... ..



1. *Journal of the American Medical Association*, 1997; 277: 1033-1038.

Stupeň B: 1R-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-methyl-6-trichloromethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}-ethyl-butyrate. K roztoku 1R-[4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 3, 0,62 g, 2,0 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (0,34 g, 4,0 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) se přidá 4-methyl-6-trichlormethyl-[1,3,5]triazin-2-yl-methansulfonátu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 242 stupni A, 1,00 g, 3,0 mmol) a reakční směs se míchá 14 h při teplotě místnosti. Pak se směs zředí ethyl-acetátem a promyje dvakrát vodou, organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí

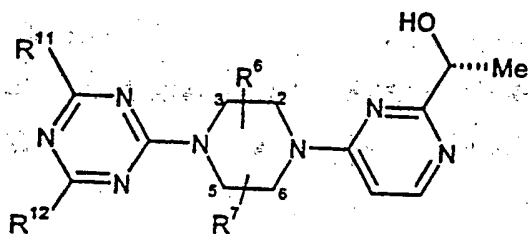
se. Surový olej se přečistí rychlou chromatografií (ethylacetát) a získá se ve formě čirého oleje 0,41 mg (96 %) titulní sloučeniny podle příkladu 242 stupně B. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,22 (m, 6H), 1,56 (d, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 3,27 (m, 2H), 4,48-4,78 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 5,67 (q, 1H), 6,32 (d, 1H), 8,22 (d, 1H); MS(CI) 517, 519 (MH^+).

Stupeň C: 1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol. Suspenze 1R-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-methyl-6-trichlor-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}-ethyl-butyřátu (připraví se způsobem podle příkladu 242 stupně B, 0,65 g, 1,2 mmol) a 10% palladia na uhlíku (0,2 g, 30 % hmotn.) v triethylaminu (1 ml) a methanolu (20 ml) se hydrogenuje při tlaku 40 psi (275,8 kPa) v aparatuře podle Paara. Pak se katalyzátor odfiltruje a filtrát se zahustí na tuhý zbytek který se rozpustí v kyselině chlorovodíkové (3 ml) a míchá se 6 h. Získaná směs se zředí vodou, zalkalizuje se na pH 9 vodným hydroxidem sodným 6 mol/l a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se dvakrát promyje vodou, jednou se promyje nasyceným vodným chloridem sodným a organická vrstva se vysuší síranem sodným a zahustí se na čirý olej, jehož krystalizací z isopropyletheru se ve formě bílého tuhého produktu získá 0,25 g (23 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,21 (d, 6H), 1,49 (d, 3H), 2,40 (s, 2H), 3,16 (m, 2H), 4,45-4,68 (m, 2H), 4,71 (q, 1H), 6,42 (d, 1H), 8,20 (d, 1H); MS(CI) 344 (MH^+); t.t. 157-159 °C; $[\alpha]_D +17,2$ (c 1,0, MeOH).

Příklady 243 až 246

Sloučeniny podle příkladů 243 až 246 se připraví

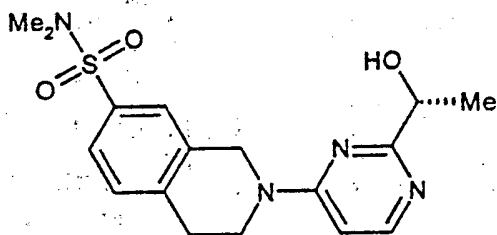
z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 242.



	Příklad	R ¹¹	R ¹²	R ⁷	R ⁶	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
243	Me	fenyl		2R-Me	6S-Me		406
244	Me	fenyl		3R-Me	5S-Me	132-134	406
245	Me	tetrahydrofuran-2-yl		2R-Me	6S-Me		428
246	Me	o-tolyl		2R-Me	6S-Me	148-150	436

Příklad 247

Dimethylamid (R)-2-[2-(1-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-
-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonové kyseliny



Stupeň A: Dimethylamid 2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonové kyseliny. Směs 2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonylchloridu (400 mg, 1,22 mmol, J.Med.Chem. 1980, 23, 837), dimethylaminhydrochloridu (150 mg, 1,83 mmol) a triethylaminu (0,50 ml, 3,66 mmol) v dioxanu (10 ml) se zahřívá 30 minut při teplotě

zpětného toku, ochladí se na teplotu místnosti a přečištěním rychlou chromatografií (10→50 % ethyl-acetát/hexany) se ve formě žlutého oleje získá 337 mg (82 %) titulní sloučeniny podle příkladu 247 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, směs rotamerů 9:5) δ 7,67-7,52 (c, 2H), 7,36 (t, 1H), 4,87 (s, 1,3H), 4,81 (s, 0,7H), 3,96-3,86 (c, 2H), 3,08-3,02 (c, 2H), 2,72 (s, 6H); MS (TS) 337 (MH^+).

Stupeň B: Dimethylamid 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonové kyseliny. Směs dimethylamidu 2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonové kyseliny (připraví se způsobem popsaným v příkladu 247 stupni A, 337 mg, 1,0 mmol) a uhličitanu draselného (207 mg, 1,5 mmol) ve směsi methanol/voda v poměru 3:1 (10 ml) se míchá 1 h při teplotě místnosti a zahustí se. Vodný zbytek se extrahuje směsí 10 % isopropanol/chloroform (7 x) a spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se a odpařením se ve formě bílého tuhého produktu získá 214 mg (89 %) titulní sloučeniny podle příkladu 247 stupně B. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,52 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,65 (s, 6H); MS (CI/NH_3) 241 (MH^+).

Stupeň C: (R)-1-[4-(7-dimethylsulfamoyl-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-acetát. K roztoku dimethylamidu 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonové kyseliny (připraví se způsobem popsaným v příkladu 247 stupni B, 210 mg, 0,88 mmol) v isopropanolu (5 ml) se přidá (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-acetát (připraví se způsobem popsaným v přípravě 5, 175 mg, 0,88 mmol) a potom triethylamin (0,24 ml, 1,75 mmol). Tato směs se míchá 1,75 h při teplotě místnosti, pak se zahřívá 1,5 h při teplotě zpětného toku, ochladí se na teplotu místnosti, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (1 %

methanol/chloroform) se získá ve formě bílého tuhého produktu 327 mg (92 %) titulní sloučeniny podle příkaldu 247 stupně C.

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 8,28 (d, 1H), 7,68-7,58 (c, 2H), 7,47 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,72 (q, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,62 (d, 3H);

MS (TS) 431 (MH^+).

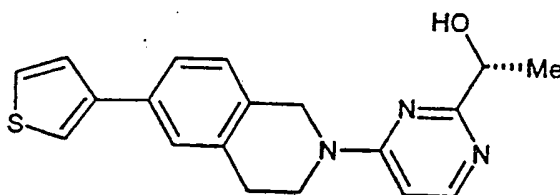
Stupeň D: Dimethylamid (R)-2-[2-(1-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonové kyseliny.

K roztoku (R)-1-[4-(7-dimethylsulfamoyl-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-acetátu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 247 stupni C, 326 mg, 0,81 mmol) ve směsi methanol/voda 4:1 (8 ml) se přidá hydrát hydroxidu lithného (170 mg, 4,0 mmol). Směs se míchá 50 min při teplotě místnosti, zahustí se, resuspenduje se ve vodě a extrahuje se směsí 10 % isopropanol/chloroform (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sdoným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (1 % methanol/chloroform) se získá bílá pěna, jejíž dalším přečištěním rekrystalizací z etheru/methanolu se ve formě bílého tuhého produktu získá 90 mg (31 %) titulní sloučeniny.

T.t. 120,5-122 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 7,62-7,59 (c, 2H), 7,35 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,73 (q, 1H), 4,34 (br s, 1H), 3,93-3,85 (c, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,71 (s, 6H), 1,52 (d, 3H); MS (TS) 363 (MH^+).

Příklad 248

1-[4-(6-thiofen-3-yl-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-pyrimidin-2-yl]ethanol



Stupeň A: Terc-butylester 6-thiofen-3-yl-3,4-dihydro-1H-
-isochinolin-2-karboxylové kyseliny. Směs bis(benzonitril)-
palladium(II)chloridu (30 mg, 0,079 mmol) a 1,4-
-bis(difenylfosfino)butanu (33,6 mg, 0,079 mmol) v toluenu (3
ml) se míchá 20 min při teplotě místnosti. K této směsi se
přidá terc-butylester 6-trifluormethansulfonyloxy-3,4-
-dihydro-1H-isochinolin-2-karboxylové kyseliny (300 mg, 0,79
mmol, Synth. Commun. **1995**, 25, 3255), kyseliny thiofen-3-borité
(131 mg, 1,02 mmol), vodný uhličitán sodný 1 mol/l (1,57 ml,
1,57 mmol) a ethanol (2 ml). Získaná tmavá směs se za míchání
zahřívá přes noc při teplotě zpětného toku v atmosféře dusíku,
ochladí se na teplotu místnosti, zředí se nasyceným vodným
hydrogenuhlíčanem sodným a extrahuje se ethyl-acetátem (4
x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným,
zfiltrují se přes Celit a přečištěním rychlou chromatografií
na sloupci (hexany→5 % ethyl-acetát/hexany) se ve formě bledě
žlutého voskovitého tuhého produktu získá 252 mg (100 %)
titulní sloučeniny podle příkladu 248 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 ,
250 MHz) δ 7,47-7,38 (c, 5H), 7,14 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,72-
3,64 (c, 2H), 2,95-2,82 (c, 2H), 1,52 (s, 9H); MS(TS) 316
(MH^+).

Stupeň B: 6-thiofen-3-yl-3,4-dihydro-1H-isochinolin-
-hydrochlorid. Směs terc-butylesteru 6-thiofen-3-yl-3,4-
dihydro-1H-isochinolin-2-karboxylové kyseliny (připraví se
způsobem popsáním v příkladu 248 stupni A, 250 mg, 0,79 mmol)
a kyseliny chlorovodíkové (4 mol/l v dioxanu, 6 ml, 23,8 mmol)
se míchá 1 h při teplotě místnosti a zahuštěním se ve formě
žlutého tuhého produktu získá 170 mg (86 %) titulní sloučeniny
podle příkladu 248 stupně B, kde uvedený produkt se použije
v následujícím stupni bez dalšího čištění. ^1H NMR (CD_3OD , 250

MHz) δ 7,66 (m, 1H), 7,61-7,53 (c, 2H); 7,51-7,42 (c, 2H), 7,23 (d, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,16 (t, 2H); MS(TS) 216 (MH⁺).

Stupeň C: (R)-1-[4-(6-thiofen-3-yl-3,4-dihydro-1H-
-isochinolin-2-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-acetát. K roztoku
6-thiofen-3-yl-3,4-dihydro-1H-isochinolin-hydrochloridu
(připraví se způsobem popsáným v příkladu 248 stupni B, 170
mg, 0,68 mmol) v isoporpanolu (6 ml) se přidá (R)-1-(4-chlor-
pyrimidin-2-yl)ethyl-acetát (připraví se způsobem popsáným
v přípravě 5, 136 mg, 0,68 mmol) a potom triethylamin (0,28
ml, 2,04 mmol). Získaná směs se míchá 7 h při teplotě zpětného
toku, přes noc se nechá vychladnout na teplotu místnosti,
odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci
(0,5→1 % methanol/chloroform) se ve formě žlutého tuhého
produktu získá 253 mg (98 %) titulní sloučeniny podle příkladu
248 stupně C. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 8,26 (d, 1H), 7,52-7,36
(c, 6H), 6,43 (d, 1H), 5,73 (q, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,96-3,82
(c, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (d, 3H); MS(TS) 380
(MH⁺).

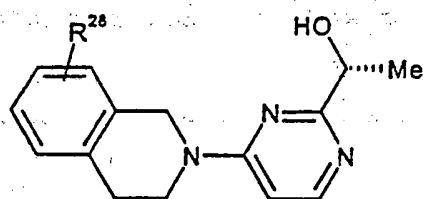
Stupeň D: 1-[4-(6-thiofen-3-yl-3,4-dihydro-1H-
-isochinolin-2-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol. K roztoku (R)-1-[4-
-(6-thiofen-3-yl-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)pyrimidin-2-
-yl]ethyl-acetátu (připraví se způsobem popsáným v příkladu
248, stupni C, 253 mg, 0,67 mmol) ve směsi
methanol/tetrahydrofuran/voda v poměru 3:1:1 (5 ml) se přidá
hydrát hydroxidu lithného (84 mg, 2,0 mmol). Získaná směs se
míchá 1 h při teplotě místnosti, zahustí se, resuspenduje se
ve vodě a extrahuje se chloroformem (4 x). Spojené organické
extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se, a
přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (2 %
methanol/chloroform) se získá žlutý tuhý produkt, jehož dalším

přečištěním rekrystalizací z etheru/methanolu se získá ve formě bílého tuhého produktu 163 mg (72 %) titulní sloučeniny.

T.t. 125,5-127,5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,22 (d, 1H), 7,47-7,35 (c, 5H), 7,22 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,78-4,72 (c, 2H), 4,46 (br s, 1H), 3,93-3,84 (c, 2H), 2,99 (t, 2H), 1,54 (d, 3H); MS (APCI) 338 (MH^+).

Příklady 249 až 252

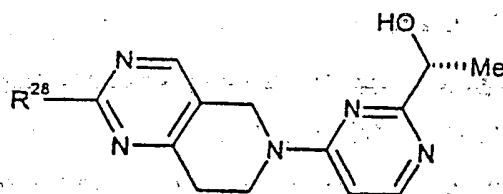
Sloučeniny podle příkladů 249 až 252 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 248.



Příklad	R^{28}	t.t. (°C)	MS (MH^+)
249	6-thiofen-2-yl	104-105	338
250	6-pyrimidin-5-yl		334
251	7-pyrimidin-5-yl	135-137	334
252	6-hydroxy		272

Příklady 253 až 258

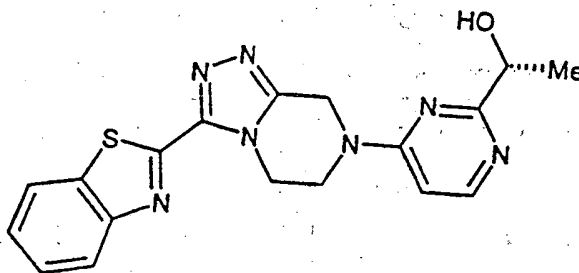
Sloučeniny podle příkladů 253 až 258 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 86.



Příklad	R ²⁸	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
253	H	79-82	258
254	Me		272
255	CF ₃	130-132	326
256	NH ₂	208-210	273
257	Ph	128-131	334
258	pyridin-4-yl	144-148	335

Příklad 259

(R)-1-[4-(3-benzothiazol-2-yl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo-
[4,3-a]pyrazin-7-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol



Stupeň A: Benzylester 5-ethoxy-3,6-dihydro-2H-pyrazin-
-1-karboxylové kyseliny. K roztoku benzylesteru 3-
-oxopiperazin-1-karboxylové kyseliny (2,0 g, 8,54 mmol,
Maybridge) v dichlormethanu (18 ml) se při teplotě místnosti

přidá triethyloxonium-tetrafluorborát (4,1 g, 21,3 mmol). Směs se míchá asi 3 dny a pak se reakce přeruší přidávkem ledové drti s následným přidávkem hydrogenuhlíčitanu sodného až do získání neutrální hodnoty pH. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se se extrahuje chloroformem (3 x). Spojené organické extrakty se promyjí solným roztokem (1 x), vysuší se síranem sodným, a zahuštěním se ve formě mírně do žluta zbarveného oleje získá 2,11 g (95 %) titulní sloučeniny podle příkladu 259 stupně A, kde získaný produkt má dostatečnou čistotu k použití v dalším stupni. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,43-6,97 (c, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,60-3,40 (c, 4H), 1,27 (t, 3H); MS (APCI) 263 (MH^+).

Stupeň B: Benzylester 3-benzothiazol-2-yl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-karboxylové kyseliny. Směs benzylesteru 5-ethoxy-3,6-dihydro-2H-pyrazin-1-karboxylové kyseliny (připraví se způsobem popsáným v příkladu 259 stupni A, 490 mg, 1,87 mmol) a hydrazidu benzothiazol-2-karboxylové kyseliny (360 mg, 1,87 mmol; J.Org.Chem. **1958**, 23, 1344) v butanolu (2 ml) se míchá přes noc při teplotě zpětného toku, ochladí se na teplotu místnosti, zahustí se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (1 % methanol/chloroform) se získá ve formě žlutého tuhého produktu 580 mg titulní sloučeniny podle příkladu 259 stupně B (produkt je kontaminovaný ekvimolárním množstvím hydrazidu benzothiazol-2-karboxylové kyseliny, které se odstraní v následujícím stupni).

Stupeň C: 3-benzothiazol-2-yl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin. K roztoku benzylesteru 3-benzothiazol-2-yl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-karboxylové kyseliny (připraví se způsobem popsáným v příkladu 259 stupni B, 580 mg, kontaminovaný

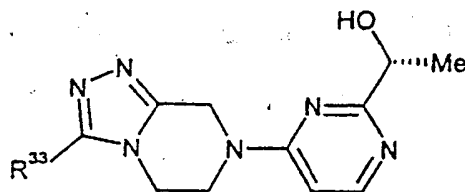
hydrazidem benzothiazol-2-karboxylové kyseliny).
v dichlormethanu (10 ml) se při 0 °C přidá roztok bromidu
boritého (1 mol/l v dichlormethanu, 4,45 ml, 4,45 mmol).
Získaná směs se přes noc nechá ohřát na teplotu místnosti, pak
se zalije vodou a zahustí se. Zbylá vodaná vrstva se promyje
etherem (6 x), zneutralizuje se nasyceným vodným
hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se směsí 10 %
isopropanolu/chloroform (3 x). Spojené organické extrakty se
vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním
rychlou chromatografií na sloupci (1→10 % methanol/chloroform)
se získá ve formě bílého tuhého produktu 175 mg (36 %, ve dvou
stupních) titulní sloučeniny podle příkladu 259 stupně C. ¹H
NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,05 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,57-7,41
(c, 2H), 4,62 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,35 (t, 2H); MS (APCI)
258 (MH⁺).

Stupeň D: (R)-1-[4-(3-benzothiazol-2-yl-5,6-dihydro-8H-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-
-butyrát. Směs 3-benzothiazol-2-yl-5,6-dihydro-8H-
-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazinu (připraví se způsobem popsaným
v příkladu 259 stupně C, 170 mg, 0,66 mmol), (R)-1-(4-chlor-
pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsaným
v přípravě 7, 150 mg, 0,66 mmol) a triethylaminu (0,28 ml,
1,98 mmol) v butanolu (2,2 ml) se zahřívá přes noc při teplotě
zpětného toku, ochladí se na teplotu místnosti, odpaří se a
přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (1 %
methanol/chloroform) se ve formě bezbarvé tuhé hmoty získá 224
mg (76 %) titulní sloučeniny podle příkladu 259 stupně D. ¹H
NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,37 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 (d,
1H), 7,57-7,43 (c, 2H), 6,53 (d, 1H), 5,71 (q, 1H), 5,09 (s,
2H), 4,82 (t, 2H), 4,33-4,26 (c, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,78-1,64
(c, 2H), 1,61 (d, 3H), 0,99 (t, 3H); MS (APCI) 450 (MH⁺).

Stupeň E: (R)-1-[4-(3-benzothiazol-2-yl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol.
 K roztoku (R)-1-[4-(3-benzothiazol-2-yl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsáným v příkladu 259, stupni D, 220 mg, 0,49 mmol) ve směsi 3:1:1 tetrahydrofuran/methanol(voda (5 ml) se přidá hydrát hydroxidu lithného (62 mg, 1,47 mmol). Směs se míchá 3 h při teplotě místnosti, zahustí se a extrahuje se chloroformem (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sdoným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (5 % methanol/chloroform) se ve formě bezbarvého tuhého produktu získá 192 mg (100 %) titulní sloučeniny. T.t. 216,5-218,5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,37 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,56-7,45 (c, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,83 (t, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,35-4,25 (c, 2H), 4,16 (s, 1H), 1,54 (d, 3H); MS(APCI) 380 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} +14,2$ (c 1,0, CHCl_3).

Příklady 260 až 263.

Sloučeniny podle příkladů 260 až 263 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 259.



Příklad

R²⁸

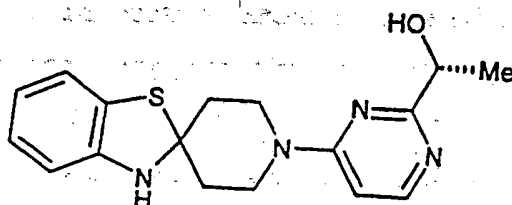
t.t. (°C)

MS (MH⁺)

260	fenyl	161-164	323
261	chinoxalin-6-yl	212-215	375
262	benzothiofen-2-yl	224-226	379
263	bifen-4-yl	123-125	399

Příklad 264

(R)-1-[4-(spiro[benzothiazolin-2,4'-piperidin]pyrimidin-2-yl)]-ethanol



Stupeň A: Spiro[benzothiazolin-2,4'-piperidin]-hydrochlorid. K roztoku 1'-benzylspiro[benzothiazolin-2,4'-piperidinu] (500 mg, 1,69 mmol); Indian J.Chem. **1976**, 14B, 984) v acetonu (5 ml) se při 0 °C přidá 1-chlorethyl-chlorformiát (0,37 ml, 3,38 mmol). Získaná směs se míchá 2 h při 0 °C, ohřeje se na teplotu místnosti a zahustí se. Zbytek se přečistí rychlou chromatografií na sloupci (10→25 % ethylacetát/hexany) a získá se tak meziproductový karbamát, který se zahřívá 30 minut v methanolu při teplotě zpětného toku. Odpařením reakční směsi se ve formě bílého tuhého produktu získá 128 mg (31 %) titulní sloučeniny podle příkladu 264 stupně A. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 6,98 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,68-6,64 (c, 2H), 3,48-3,34 (c, 2H), 3,25-3,11 (c, 2H), 2,39-2,20 (c, 4H); MS (APCI) 207 (MH⁺).

Stupeň B: (R)-1-[4-spiro[benzothiazolin-2,4'-piperidin]-pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate. K roztoku spiro[benzothiazolin-2,4'-piperidin]-hydrochloridu (připraví se způsobem popsaným v příkladu 264 stupni A, 147 mg, 0,60 mmol) v isopropanolu (4 ml) se přidá (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 7, 140 mg, 0,60 mmol) a potom triethylamin (0,25 ml, 1,8 mmol). Získaná směs se míchá 2 h při teplotě zpětného toku, zahustí se a přečištěním rychlou chromatografií (1 % → 2 % methanol/chloroform) se ve formě žlutého oleje získá 210 mg (88 %) titulní sloučeniny podle příkladu 264 stupně B. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,20 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,68 (q, 1H), 4,32-4,18 (c, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,38-3,25 (c, 2H), 2,39 (t, 2H), 2,36-2,25 (c, 2H), 1,99-1,83 (c, 2H), 1,75-1,64 (c, 2H), 1,57 (d, 3H), 0,96 (t, 3H); MS(APCI) 399 (MH^+).

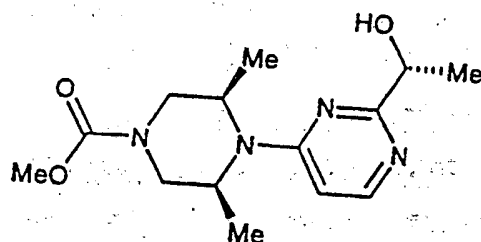
Stupeň C: (R)-1-[4-spiro[benzothiazolin-2,4'-piperidin]-pyrimidin-2-yl]ethanol. Směs (R)-1-[4-spiro[benzothiazolin-2,4'-piperidin]pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v příkladu 264 stupni B, 204 mg, 0,51 mmol) a hydrátu hydroxidu lithného (65 mg, 1,53 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/methanol/voda v poměru 2:2:1 (5 ml) se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Pak se organická rozpouštědla odpaří a zbytek se extrahuje směsí 10 % isopropanol/chloroform (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (2 % methanol/chloroform, 2 x) se získá červená pěna která se zpracuje rekrystalizací (ethyl-acetát) a ve formě žlutého tuhého produktu se získá 42 mg (25 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,93 (td, 1H), 6,78 (td, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,35-4,16 (c, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,41-3,28 (c,

2H), 2,37-2,24 (c, 2H), 1,99-1,85 (c, 2H), 1,49 (d, 3H);

MS(APCI) 329 (MH⁺); [α]_D +17,3 (c 1,0, MeOH).

Příklad 265

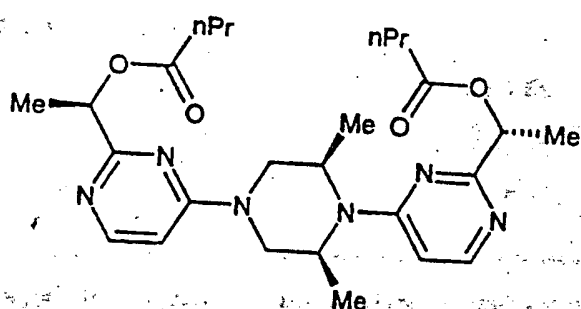
Methylester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny



K roztoku 1R-[4-(2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 4, 70 mg, 23 μmol) v tetrahydrofuranu (2 ml) se při teplotě místnosti přidá v atmosféře dusíku triethylamin (63 μl, 46 μmol) a potom methyl-chlorformiát (21 μl, 27 μmol). Směs se pak míchá 1 h a zahustí se. Zbytek se rozpustí ve směsi methanol/tetrahydrofuran/voda v poměru 3:1:1 (ml) a přidá se hydrát hydroxidu lithného (29 mg, 69 μmol). Směs se míchá 1 h, zahustí se, zbytek se resuspenduje ve vodě a extrahuje se směsí 10 % isopropanol/chloroform (4 x). Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (1 x) vysuší se síranem sodným a odpařením se ve formě bezbarvého oleje získá 50 mg (74 %, dva stupně) titulní sloučeniny. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,21 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,63-3,92 (c, 5H), 3,76 (s, 3H), 3,20-3,02 (c, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,25 (d, 6H); MS(APCI) 295 (MH⁺); [α]_D +19,0 (c 0,9, MeOH).

Příklad 266

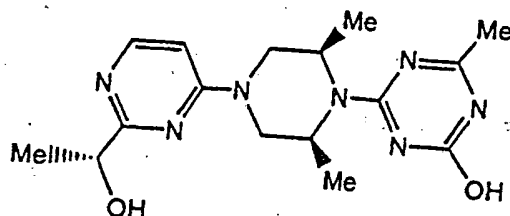
1R-(4-{4-[2-(1R-butyryloxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate



K roztoku 1R-[4-(2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 4, 200 mg, 0,65 mmol) v isopropanolu (2 ml) se při teplotě místnosti přidá triethylamin (0,18 ml, 1,31 mmol) a potom (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 7, 150 mg, 0,65 mmol). Směs se zahřívá 18 h při teplotě zpětného tou, ochladí se na teplotu místnosti, zahustí se a přečištěním rychlou chromatografií (1 % methanol/chloroform) se získá ve formě žlutého oleje 321 mg (99 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,22 (d, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,68 (q, 2H), 4,72-4,24 (c, 4H), 3,30-3,12 (c, 2H), 2,39 (t, 4H), 1,77-1,63 (c, 4H), 1,57 (d, 6H), 1,28-1,17 (c, 6H), 0,96 (t, 6H); MS (APCI) 499 (MH^+).

Příklad 267

4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}-6-methyl[1,3,5]triazin-2-ol

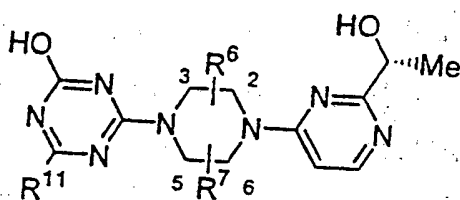


1R-{4-[4-(4-chlor-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate (připraví

se způsobem popsaným v příkladu 213, stupni A, 0,30 g, 0,70 mmol) se přidá koncentrovaná kyselina dusičná (3 ml) a reakční směs se zahřívá 12 h při teplotě zpětného toku. Pak se směs zneutralizuje tuhým hydrogenuhličitanem sodným na pH 7 a extrahuje se chloroformem. Organický extrakt se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na olej, jehož přečištěním rychlou chromatografií (chloroform:methanol 92:8) se ve formě bílé tuhé hmoty získá 0,15 g (64 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,21 (d, 6H), 1,49 (d, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,21-3,27 (m, 2H), 4,22-4,43 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,69 (q, 1H), 6,42 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), t.t. 247-248 °C; MS(CI) 346 (MH^+).

Příklady 268 až 275

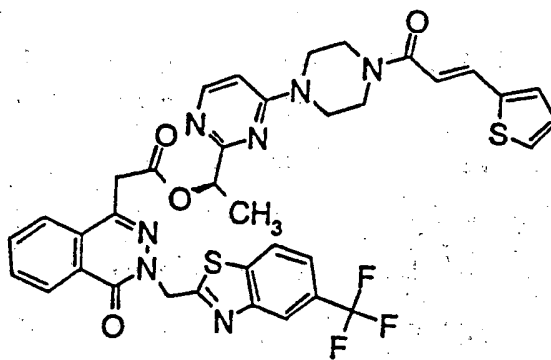
Sloučeniny podle příkladů 268 až 275 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 267.



Příklad	R ¹¹	R ⁶	R ⁷	t.t. (°C)	MS (MH ⁺)
268	H	3R-Me	5S-Me	>250	332
269	isopropyl	3R-Me	5S-Me	>250	374
270	cyklohexyl	3R-Me	5S-Me	>250	414
271	fenyl	3R-Me	5S-Me	>250	408
272	cyklopropyl	3R-Me	5S-Me	>250	372
273	methyl	2R-Me	6S-Me	>250	346
274	cyklopropyl	2R-Me	6S-Me	>250	372
275	fenyl	2R-Me	6S-Me	>250	408

Příklad 276

1R-{4-[4-(3-thiofen-2-ylakryloyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethylester (E)-[4-oxo-3-(5-trifluormethylbenzothiazolyl)-2-ylmethyl]-3,4-dihydroftalazin-1-yl]octové kyseliny

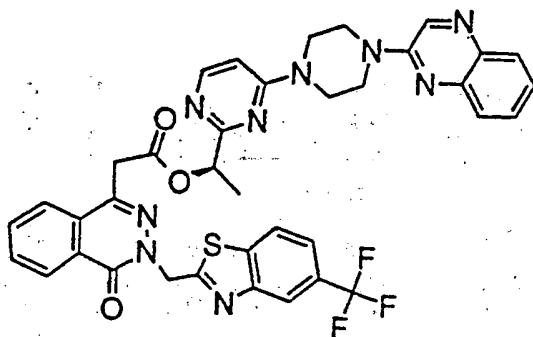


K roztoku [4-oxo-3-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-yl-methyl)-3,4-dihydroftalazin-1-yl]octové kyseliny (0,59 g, 1,41 mmol) v dichlormethanu (30 ml) a 4-dimethylaminopyridinu (0,18 g, 1,41 mmol) se přidá při teplotě místnosti 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid (0,54 g, 2,82 mmol) a potom (E)-1-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)-pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}-3-thiofen-2-ylpropanon (připraví se způsobem podle příkladu 127, 0,49 g, 1,41 mmol) a reakční

směs se míchá 20 h. Pak se směs jednou promyje nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným, jednou se promyje vodným chloridem sodným, vysuší se síranem hořečnatým a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na olej, jehož přečištěním rychlou chromatografií (ethyl-acetát) se ve formě bílé pěny získá 0,65 g. (62 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,51 (d, 3H), 3,41-3,77 (m, 8H), 4,28 (m, 2H), 5,18 (q, 1H), 5,79 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,71-7,90 (m, 5H), 8,18 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,46 (m, 1H); t.t. 105-109 °C; MS (CI) 746 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} +49,2$ (c 1,0, MeOH).

Příklad 277

1R-[4-(4-chinoxalin-2-ylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl}ethylester (E)-[4-oxo-3-(5-trifluormethylbenzothiazolyl)-2-ylmethyl)-3,4-dihydroftalazin-1-yl]octové kyseliny



Sloučenina podle příkladu 277 se připraví z vhodných výchozích složek způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 276. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,53 (d, 3H), 3,38-3,87 (m, 8H), 4,28 (m, 2H), 5,18 (q, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,68-7,94 (m, 8H), 8,18 (d, 1H), 8,21-8,37 (m, 2H), 8,46 (m, 1H); t.t. 108-112 °C; MS (CI) 738 (MH^+).

Příprava 1

2-methoxymethyl-4-piperazin-1-ylpyrimidin

Stupeň A: 2-methoxymethylpyrimidin-4-yl-methansulfonát.

K ledově chladnému roztoku 2-methoxymethyl-3H-pyrimidin-4-onu (35,0 g, 250 mmol; US 5,215,990) a triethylaminu (25,6 g, 250 mmol) se po kapkách přidá methansulfonylchlorid (28,6 g, 250 mmol). Získaná směs se pomalu během 1 h nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se postupně promyje nasyceným vodným hydrogenuhlíčitánem sodným a vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a odpařením se získá ve formě tříslově hnědého tuhého produktu 49,2 g (90 %) titulní sloučeniny podle přípravy 1 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3,55 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,36 (d, 1H), 8,12 (d, 1H); t.t. 39–40 °C; MS(TS) 219 (MH^+).

Stupeň B: 2-methoxymethyl-4-piperazin-1-ylpyrimidin.

K roztoku 2-methoxymethylpyrimidin-4-yl-methansulfonátu (připraví se způsobem popsáný v přípravě 1 stupni A, 43,6 g, 200 mmol) v tetrahydrofuranu (400 ml) se přidá piperazin (34,4 g, 400 mmol). Směs se zahřívá 0,5 h při teplotě zpětného toku, ochladí se na teplotu místnosti a zfiltruje se. Filtrát se zahustí a vysušením za sníženého tlaku se ve formě polotuhého produktu získá 36,6 g (85 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,45 (br s, 1H), 2,88 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 4,46 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 8,22 (d, 1H); MS(TS) 209 (MH^+).

Příprava 2

(R)-1-(4-piperazin-1-ylpyrimidin-2-yl)ethyl-acetát

Směs (R)-1-(4-methansulfonyloxypyrimidin-2-yl)ethyl-acetátu (připraví se způsobem popsáným v přípravě 6, 24,1 g, 92 mmol) a piperazin (16,0 g, 184 mmol) v tetrahydrofuranu (200 ml) se zahřívá 1 h při teplotě zpětného toku. Pak se směs

ochladí, zfiltruje se, zahustí se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (dichlormethan/methanol 9:1) se ve formě oleje získá 24,4 g (88 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,56 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,83 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 5,54 (q, 1H), 6,38 (d, 1H), 8,24 (d, 1H); MS(CI) 251 (MH^+).

Příprava 3

1R-[4-(3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrát

Směs (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsaným v přípravě 7, 18,5 g, 80,9 mmol) a cis-2,6-dimethylpiperazinu (18,6 g, 162 mmol) v tetrahydrofuranu (400 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti, zředí se etherem a promyje se nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným (1 x) a vodou (3 x). Spojené vodné extrakty se reextrahují směsí 10 % isopropanol/chloroform (6 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se, odpaří se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (1→5 % methanol/chloroform) se získá ve formě voskovitého tuhého produktu 20,9 g (84 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,14 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 5,65 (q, 1H), 4,53-4,16 (c, 2H), 2,89-2,78 (c, 2H), 2,47-2,33 (c, 2H), 2,38 (t, 2H), 1,73-1,60 (c, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,11 (d, 6H), 0,94 (t, 3H); MS(APCI) 307 (MH^+).

Příprava 4

1R-[4-(2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrát

Stupeň A: 1-[4-(4-benzyl-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrát. Směs (R)-1-(4-trifluor-

methansulfonyloxypyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 9, 84,8 g, 248 mmol) a cis-1-benzyl-3,5-dimethylpiperazin (101 g, 496 mmol, Org. Prep. Proceed. Int., 1976, 8, 19) v acetonitrilu (310 ml) se smíchá 15 h při teplotě zpětného toku, zahustí se a přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (15 % ethyl-acetát/hexany) se získá ve formě oranžového oleje 52 g (53 %) titulní sloučeniny podle přípravy 4 stupně A. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,15 (d, 1H), 7,39-7,24 (c, 5H), 6,25 (d, 1H), 5,66 (q, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,73 (d, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,22 (d, 2H), 1,70-1,60 (c, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 0,93 (t, 3H); MS (APCI) 398 (MH^+).

Stupeň B: 1R-[4-(4-benzyl-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate a 1S-[4-(4-benzyl-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate. 1-[4-(4-benzyl-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate (připraví se způsobem popsaným v přípravě 4, stupni A, 131 g, 79 % ee) se přečistí chirální HPLC za níže uvedených podmínek (kolona: 15 cm vnitřní průměr x 25 cm Prochrom, plněná Chiracem AD, výrobce Chiral Technologies Inc., 730 Springdale Dr., Exton Pennsylvania 19341; mobilní fáze: 90:10 heptan/isopropanol; průtoková rychlost: asi 1 l/min; vsádka: 4,2 g (cyklus) a získají se ve formě žlutých olejů v příslušném pořadí titulní sloučeniny podle přípravy 4 stupně B (109 g, >98% ee) a (12,6 g, 93% ee). Výsledky stanovení ^1H NMR a MS výše uvedených sloučenin jsou ve shodě pro izolované složky výchozího materiálu podle příkladu 4 stupně A.

Stupeň C: 1R-[4-(4-benzyl-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate-hydrochlorid. K roztoku 1R-[4-(4-benzyl-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-

-yl)ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsáním v přípravě 4, stupni B, 109 g, 275 mmol) v methanolu (500 ml) se přidá chlorovodík (5 mol/l v methanolu, 56 ml, 278 mmol). Získaná směs se míchá 5 min při teplotě místnosti zahuštěním se získá ve formě slabě žlutě zbarvené pěny 118 g (99 %) titulní sloučeniny podle přípravy 4 stupně C.

Stupeň D: 1R-[4-(2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrát. K roztoku 1R-[4-(4-benzyl-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrát-hydrochloridu (připraví se způsobem popsáním v přípravě 4 stupni C, 54,2 g, 125 mmol) v methanolu (200 ml) se přidá amonium-formiát (79 g, 1,25 mol) a potom kaše 10% palladia na uhlíku (13,5 g, 25 % hmotn.) v methanolu (200 ml). Směs se míchá 1 h při teplotě zpětného toku a zfiltruje se přes Celit. Filtrát se zahustí, zředí se nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným a extrahuje se chloroformem (2 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se a odpařením se ve formě žlutého oleje získá 40,8 g titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,16 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,66 (q, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,93 (app s, 4H), 2,38 (t, 2H), 1,71-1,62 (c, 2H), 1,56 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 0,94 (t, 3H); MS(APCI) 307 (MH^+).

Příprava 5

(R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-acetát

(R)-2-(1-acetoxyethyl)-3H-pyrimidin-4-on (připraví se způsobem popsáním v přípravě 13, 3,00 g, 16,5 mmol) se přidá při teplotě místnosti k chloridu-oxidu fosforečnému (10 ml) a reakční směs se míchá 3 h. Přebytek chloridu-oxidu fosforečného se odstraní ve vakuu a zbylý olej se rozdělí mezi chloroform a nasycený vodný uhlíčan sodný. Vrstvy se oddělí,

organická vrstva se dvakrát promyje vodou, jednou se promyje nasyceným vodným chloridem sodným, vysuší se síranem hořečnatým a zfiltruje se. Odpařením filtrátu se ve formě oranžového oleje získá 2,88 g (87 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,56 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 5,68 (q, 1H), 6,32 (d, 1H), 8,21 (d, 1H); MS(CI) 201, 203 (MH^+); $[\alpha]_D +27,6$ (c 1,0, MeOH).

Příprava 6

(R)-1-(4-methansulfonyloxypyrimidin-2-yl)ethyl-acetát

K ledově chladnému roztoku (R)-2-(1-acetoxyethyl)-3H-pyrimidin-4-onu (připraví se způsobem popsáným v přípravě 13, 2,58 g, 14,2 mmol) a triethylaminu (1,43 g, 14,2 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se přidá po kapkách methansulfonylchlorid (1,63 g, 14,2 mmol) a reakční směs se míchá 1 h. Pak se směs postupně promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a zfiltruje se. Odpařením filtrátu se ve formě oleje získá 3,15 g (85 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,56 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,56 (q, 1H), 6,38 (d, 1H), 8,24 (d, 1H); MS(CI) 261 (MH^+); $[\alpha]_D +53,8$ (c 1,1, MeOH).

Příprava 7

(R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-butyrát

(R)-2-(1-butyryloxyethyl)-3H-pyrimidin-4-on (připraví se způsobem popsáným v přípravě 14, 3,00 g, 16,5 mmol) se přidá při teplotě místnosti k chloridu-oxidu fosforečnému (10 ml) a reakční směs se míchá 3 h. Přebytek chloridu-oxidu fosforečného se odstraní ve vakuu a zbylý olej se rozdělí mezi chloroform a nasycený vodný uhličitan sodný. Vrstvy se oddělí, organická vrstva se jednou promyje vodou, jednou se promyje

nasyceným vodným chloridem sodným, vysuší se síranem hořečnatým a zfiltruje se. Odpařením filtrátu se ve formě oranžového oleje získá 3,19 g (85 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,98 (t, 3H), 1,54 (d, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 5,68 (q, 1H), 6,36 (d, 1H), 8,21 (d, 1H); $[\alpha]_D^{+27,6}$ (c 1,0, MeOH).

Příprava 8

(R)-1-(4-methansulfonyloxypyrimidin-2-yl)ethyl-butyrát

K ledově chladnému roztoku (R)-2-(1-butyryloxyethyl)-3H-pyrimidin-4-onu (připraví se způsobem popsaným v přípravě 14, 17,8 g, 97,8 mmol) a triethylaminu (9,9 g, 97,8 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se přidá po kapkách methansulfonylchlorid (11,21 g, 97,8 mmol) a reakční směs se míchá 1 h. Pak se směs postupně promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a zfiltruje se. Odpařením filtrátu se ve formě oleje získá 24,1 g (94 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,99 (t, 3H), 1,54 (d, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,54 (q, 1H), 6,38 (d, 1H), 8,24 (d, 1H); MS(Cl) 261 (MH^+); $[\alpha]_D^{+28,8}$ (c 1,0, MeOH).

Příprava 9

(R)-1-(4-trifluormethansulfonyloxypyrimidin-2-yl)ethyl-butyrát

Způsob 1: K roztoku (R)-2-(1-butyryloxyethyl)-3H-pyrimidin-4-onu (připraví se způsobem popsaným v přípravě 14, 52 g, 248 mmol) a triethylaminu (36,2 ml, 260 mmol) v dichlormethanu (830 ml) se v atmosféře dusíku za míchání přidá přidávací nálevkou po kapkách při 0 °C během 30 min roztok anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové (44 ml, 260 mmol), přičemž vnitřní teplota se udržuje na 4-8 °C. Pak se

směs míchá dalších 15 min při 4 °C a potom se zalije vodou. Po 10 minutách míchání se vrstvy oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (3 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se a zahuštěním se získá 47,2 g (~ 100 %) titulní sloučeniny ve formě tmavého oleje, kde uvedený produkt se použije bezprostředně v následujícím stupni. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,83 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,82 (q, 1H), 2,41-2,32 (c, 2H), 1,72-1,60 (c, 2H), 1,62 (d, 3H), 0,95 (t, 3H); MS (APCI) 343 (MH^+).

Způsob 2: K roztoku (R)-2-(1-butyryloxyethyl)-3H-pyrimidin-4-onu (připraví se způsobem popsaným v přípravě 14, 4,20 g, 20,0 mmol) a triethylaminu (2,02 ml, 20 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se po kapkách přidá trifluormethan-sulfonylchlorid (3,37 g, 20,0 mmol) přičemž vnitřní teplota se udržuje pod -20 °C a reakční směs se míchá 0,5 h. Směs se pak postupně promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a vodou, vysuší se síranem sodným a zfiltruje se. Odpařením filtrátu se získá ve formě tmavého oleje 6,42 g (94 %) titulní sloučeniny, a uvedený produkt se ihned použije v následujícím stupni. Výsledky ^1H NMR a MS jsou shodné s výsledky získanými pro produkt podle přípravy 9 připravený způsobem 1.

Příprava 10

(R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethanol

K roztoku (R)-1-(4-chlorpyrimidin-2-yl)ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsaným v přípravě 7, 250 mg, 1,1 mmol) v dioxanu (0,9 ml) se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,9 ml). Směs se míchá 5 h při teplotě místnosti, pak se zalije nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a tuhým hydrogenuhličitanem sodným až k přerušení zřetelného vývoje plynu. Přidá se dichlormethan a vrstvy se

oddělí. Vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (3 x) a spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se a odpařením se získá 125 mg (71 %) titulní sloučeniny ve formě bledě žlutého oleje. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,59 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,92 (q, 1H), 3,81 (br s, 1H), 1,56 (d, 3H); MS (APCI) 159, 161 (MH^+).

Příprava 11

(R)-(+)-2-(1-hydroxyethyl)-3H-pyrimidin-4-on-hydrochlorid

Stupeň A: R-(+)-2-hydroxypropionamidin-hydrochlorid. Do tříhrdlé baňky s kulovým dnem objemu 22 l opatřené chladičem pro zpětný tok, mechanickým míchadlem teploměrem a vstupem pro dusík se vnese tetrahydrofuran (7,3 l), R-(+)-2-hydroxypropionamid (731 g, 8,2 mmol) a triethyloxonium-tetrafluoborát (95 %, 1,97 kg, 9,8 mol). Vzniklý žlutý roztok se míchá 2 h při teplotě místnosti, kdy po uvedené době je možné analýzou vzorku metodou NMR zjistit spotřebování výchozí složky a přítomnost požadovaného imidátu. Pak se roztok zahustí ve vakuu na žlutý olej, který se vyjme do methanolu (2 l). Získaný roztok se ochladí na 15 °C a roztokem se 5 h probublává bezvodý amoniak. Vzniklá suspenze se míchá 2 h, zahustí se na hustou směs, zředí se ethyl-acetátem a zfiltruje se přes Celit. Filtrát se potom ochladí na 10 °C, roztokem se 2 h probublává bezvodý chlorovodík, reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a filtrací se získá 418 g (41 %) titulní sloučeniny podle přípravy 11 stupně A. T.t. 134-138 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1,33 (t, 3H), 4,42 (q, 1H), 6,25-6,88 (br s, 1H), 8,72-9,25 (br s, 3H).

Stupeň B: R-(+)-2-(1-hydroxyethyl)-3H-pyrimidin-4-on-hydrochlorid. Do tříhrdlé baňky s kulovým dnem objemu 22 l opatřené chladičem pro zpětný tok, mechanickým míchadlem

teploměrem a vstupem pro dusík se vnese methanol (8 l), hydroxid draselný (946 g, 14,7 mol), R-(+)-2-hydroxypropionamidin (připraví se způsobem popsáním v přípravě 11 stupni A, 1848 g, 14,7 mol), a natrium-ethyl-3-hydroxy-akrylát (připraví se způsobem popsáním v přípravě 12, stupni C, 2030 g, 14,7 mol). Vzniklá kaše se míchá 3 h při teplotě místnosti. Hodnota pH se upraví z 12,5 na 7 přidávkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové (1,32 l). Tuhé podíly se odfiltrují a promyjí se isopropanolem. Filtrát se zahustí na olej, zředí se isopropanolem (4 l), ochladí se na 10 °C a roztokem se probublává 4 hodiny bezvodý chlorovodík. Vzniklá suspenze se zfiltruje a vysušením tuhých složek se získá 2242 g (87 %) titulní sloučeniny. T.t. 180-184 °C (za rozkladu); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,46 (d, 3H), 4,84 (q, 1H), 6,52 (d, 1H), 8,00 (d, 1H).

Příprava 12

2-(1-hydroxyethyl)-3H-pyrimidin-4-on

Stupeň A: Ethylester-hydrochlorid 2-hydroxypropionimidové kyseliny. Roztok laktonitrilu (378 g, 5,32 mol) v ethyletheru (1,46 l) a ethanolu se během 0,5 h při 0-5 °C nasytí plynným chlorovodíkem a nechá se 60 h při 5 °C. Vzniklá sraženina se odfiltruje a dvakrát se promyje ethyletherem a získá se tak ve formě tuhé hmoty 815 g (99 %) titulní sloučeniny podle přípravy 12 stupně A. T.t. 165-168 °C; ¹H NMR (CD₃OD, 250 MHz) δ 1,45-1,53 (c, 6H), 4,40-4,61 (c, 3H).

Stupeň B: 2-hydroxypropionamidin-hydrochlorid. Suspenze ethylester-hydrochloridu 2-hydroxypropionimidové kyseliny (připraví se způsobem popsáním v přípravě 12, stupni A, 751 g, 4,87 mmol) v ethanolu (3,75 l) se při 0 °C sytí plynným amoniakem 1 h, přičemž vnitřní teplota se udržuje pod 5 °C a

pak se suspenze míchá 18 h při teplotě místnosti. Tuhé podíly se odfiltrují a vysušením při 40 °C se získá první podíl surového produktu. Filtrát se zahustí na poloviční objem a získá se tak druhý podíl surové sloučeniny který se vysuší ve vakuu. První a druhý podíl se spojí a ve formě žlutého tuhého produktu se tak získá 608 g (99 %) titulní sloučeniny podle přípravy 12 stupně B. T.t. 134-138 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 1,30 (d, 3H), 4,38 (q, 1H), 6,23 (br s, 1H), 7,35 (br s, 1H), 8,78 (br s, 3H).

Stupeň C: Sodná sůl ethyl-3-hydroxyakrylátu. K suspenzi hydridu sodného (60% disperze v oleji, 269 g, 16,7 mol) v isopropyletheru (12 l) se pomalu přidá ethyl-acetát (1280 g, 14,2 mol) takovou rychlostí, která umožňuje zachování vnitřní teploty 45 °C. Směs se míchá další 0,5 hodiny, pak se přidá při 42 °C po kapkách ethyl-formiát (2232 g, 30,1 mol) a směs se míchá 18 h. Pak se směs zfiltruje a tuhé složky dse dvakrát promyjí ethyletherem a jednou se promyjí hexany, a vysušením se ve formě bílého tuhého produktu získá 1930 g (99 %) titulní sloučeniny podle přípravy 12 stupně C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,03 (t, 3H), 3,86 (q, 2H), 4,08 (d, 1H), 8,03 (d, 1H).

Stupeň D: 2-(1-hydroxyethyl)-3H-pyrimidin-4-on. K roztoku sodné soli ethyl-3-hydroxyakrylátu (připraví se způsobem popsáným v přípravě 12 stupni C, 1301 g, 9,42 mol) ve vodě (1,3 l) se přidá při teplotě místnosti roztok 2-hydroxypropionamidin-hydrochloridu (připraví se způsobem popsáným v přípravě 12 stupni B, 610 g, 4,9 mol) ve vodě (1,3 l) a reakční směs se míchá 48 h. Pak se pH roztoku upraví na 7,0 kyselinou octovou načež se během 48 h reakční směs kontinuálně extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se zahustí na tuhý produkt,

uveďte se do kaše s ethyletherem, zfiltruje se a vysušením se získá ve formě tuhého produktu 232 g (38 %) titulní sloučeniny. T.t. 121-124 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,30 (d, 3H), 4,46 (q, 1H), 5,62 (br s, 1H), 6,13 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Příprava 13

(R)-2-(1-acetoxyethyl)-3H-pyrimidin-4-on

K roztoku vinyl-acetátu (4,3 g, 50 mmol) v dioxanu (63 ml) se přidá 2-(1-hydroxyethyl)-3H-pyrimidin-4-on (připraví se způsobem popsaným v přípravě 12, 2,1 g, 15,1 mmol) a směs se zahřeje na 50 °C. K získanému roztoku se přidá lipasa P30 (0,21 g, 10 % hmotn.) a v zahřívání se pokračuje 24 h. Pak se reakční směs zfiltruje a odpařením se získá hustý sirupovitý tekutý zbytek. Přечиštěním zbytku rychlou chromatografií na sloupci (95:5 dichlormethan:chloroform) se ve formě bezbarvé tekutiny získá 0,97 g (92 % teoretického množství) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,61 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 5,65 (q, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 11,94 (s, 1H); $[\alpha]_D^{25} +39,9$ (c 1,0, MeOH).

Příprava 14

(R)-2-(1-butyryloxyethyl)-3H-pyrimidin-4-on

Způsob 1: K roztoku vinyl-butyrátu (17,7 g, 310 mmol) v dioxanu (650 ml) se přidá 2-(1-hydroxyethyl)-3H-pyrimidin-4-on (připraví se způsobem popsaným v přípravě 12, 21,8 g, 155 mmol) a směs se zahřeje na 50 °C. K získanému roztoku se přidá lipasa P30 (4,35 g, 20 % hmotn.) a v zahřívání se pokračuje 24 h. Pak se reakční směs zfiltruje a odpařením se získá hustý sirupovitý tekutý zbytek který se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se

vysuší síranem sodným a odpařením se ve formě bezbarvé tekutiny získá 9,35 g (86 % teoretického množství) titulní sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 0,95 (t, 3H), 1,65 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 5,65 (q, 1H), 6,45 (d, 1H), 8,00 (d, 1H); $[\alpha]_D +29,5$ (c 1,0, MeOH).

Způsob 2: K ochlazenému (5 °C) roztoku (R)-(+) -2-(1-hydroxyethyl)-3-pyrimidin-4-on-hydrochloridu (připraví se způsobem popsáným v přípravě 11, 750 g, 4,3 mol) v dichlormethanu (8 l) se přidá triethylamin (1216 ml, 8,7 mol) a potom 4-dimethylaminopyridin (25,9 g, 0,21 mol). Pak se pomalu během 5 hodin přidá roztok nahydridu kyseliny máselné (730 ml, 4,4 mol) v dichlormethanu (730 ml) přičemž teplota se udržuje pod 3 °C. Potom se směs dvakrát promyje z poloviny nasyceným solným roztokem (4 l), jednou se promyje nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným (4 l), vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a zahuštěním ve vakuu se ve formě oleje získá 869 g (96 %) titulní sloučeniny. Výsledky stanovení ^1H NMR a Ms jsou shodné s výsledky zjištěnými pro sloučeninu podle přípravy 14, způsobu 1.

Příprava 15

Dibenzoyl-L-tartrátová sůl 1R-[4-(2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyátu

Stupeň A: bis(dibenzoyl-L-tartrátová) sůl 1R-[4-(4-benzyl-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrát. K roztoku (R)-2-(1-butyryloxyethyl)-3H-pyrimidin-4-onu (připraví se způsobem popsáným v přípravě 14, 254 g, 1,25 mol) a triethylaminu (176 ml, 1,3 mol) v dichlormethanu (2,3 l) se při 5 °C pomalu během 3 h přidá roztok anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové (211 ml, 1,25 mol). Pak se reakce přeruší zalitím chladnou vodou (1,4 l) a vrstvy se

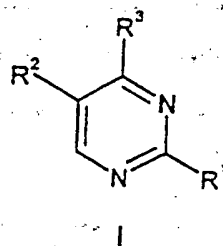
oddělí. Organická vrstva se jednou promyje nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným (1,5 l); jednou se promyje nasyceným vodným chloridem sodným (1 l), a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbylý olej se rozpustí v dimethylacetamidu (890 ml) a pomalu se během 1 h přidá při 80 °C k roztoku *cis*-1-benzyl-3,5-dimethylpiperazinu (735 g, 3,6 mol) v dimethylacetamidu (1,3 l). Pak se reakční směs zahřívá dalších 3,5 h při 80 °C, kdy po uvedené době je možné plynovou chromatografií prokázat že reakce je u konce. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá voda (2,5 l) a isopropylether (2,5 l), vrstvy se oddělí, a organická vrstva se jednou promyje vodou (2 l). Isopropyletherová vrstva se pak smísí s roztokem CuSO_4 (126 g) ve vodě (3 l) a zfiltruje se přes vrstvu Celitu a filtrační koláč se promyje isopropyletherem (1 l). Vodná vrstva filtrátu se odstraní a zbylá organická vrstva se promyje vodou (2 l) a zpracuje se s roztokem kyseliny dibenzoyl-L-vinné (619 g, 2,4 mol) v isopropyletheru (5,3 l). Vzniklá hustá bílá kaše se míchá 16 h, tuhé složky se odfiltrují, promyjí se isopropyletherem (2 l) a vysušením ve vakuu při 50 °C se ve formě bílého tuhého produktu získá 854 g (71 %) titulní sloučeniny podle přípravy 15 stupně A. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 0,89 (t, 3H), 1,23 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,54 (dd, 2H), 2,20 (dd, 2H), 2,31 (dt, 2H), 2,77 (d, 2H), 3,57 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 5,51 (q, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,64 (m, 7H), 7,77 (m, 4H), 8,05 (c, 7H), 8,17 (d, 1H).

Stupeň B: Dibenzoyl-L-tartrátová sůl 1R-[4-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrátu. Ke směsi bis(dibenzoyl-L-tartrátové) soli 1R-[4-(4-benzyl-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrátu (připraví se způsobem popsaným v přípravě 15 stupni A, 50 g, 0,045 mol) a 5% palladia na uhlíku (50 % tekutiny, 10 g, 20 % hmotn.)

v methanolu (400 ml) se v atmosféře dusíku přidá cyklohexen (4,6 ml, 0,045 mol). Získaná směs se zahřívá 6 h při teplotě zpětného toku; kdy podle TLC lze posoudit, že reakce proběhla úplně. Po ochlazení na 40 °C se methanol postupně nahradí destilací při atmosférickém tlaku isopropanolem až do dosažení konstantní teploty varu 80-82 °C a vzniklá bílá kaše se ochladí na teplotu místnosti a míchá se 4 h. Tuhé podíly se odfiltrují, promyjí se isopropanolem (100 ml) a vysušením ve vakuu při 50 °C se ve formě bílého tuhého produktu získá 25,7g (86 %) titulní sloučeniny. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0,90 (t, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,47 (d, 3H), 1,55 (q, 2H), 2,3 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 4,4 (br s, 1H), 4,6 (br s, 1H), 5,5 (q, 1H), 5,74 (s, 2H), 6,6 (d, 1H), 7,5 (t, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 4H), 8,2 (d, 1H).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce (I).



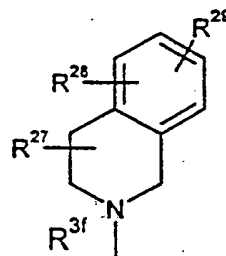
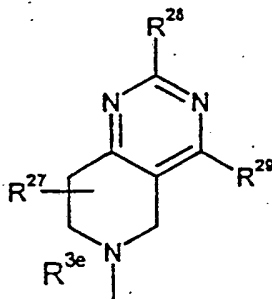
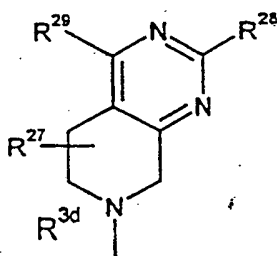
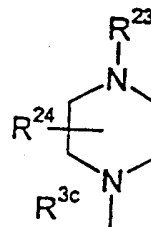
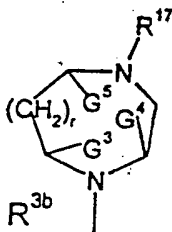
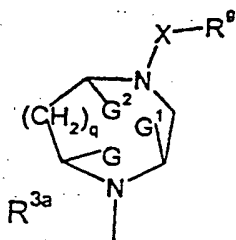
její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva, kde

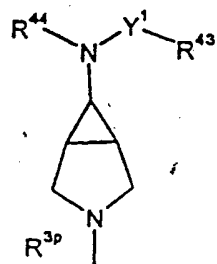
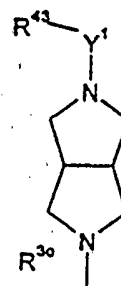
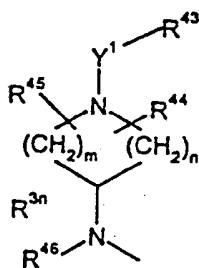
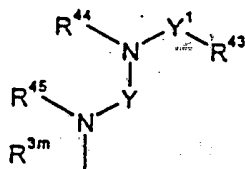
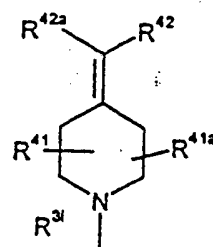
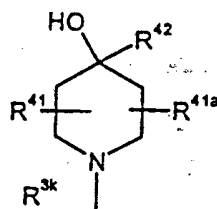
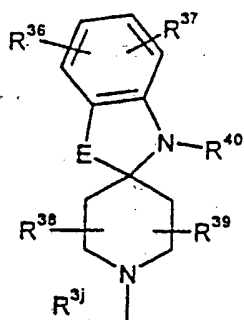
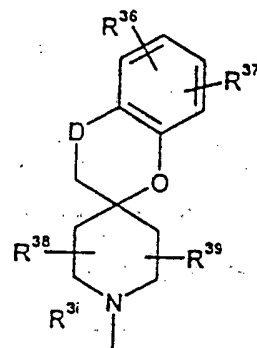
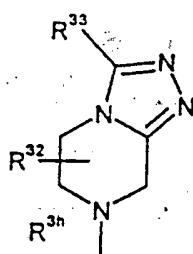
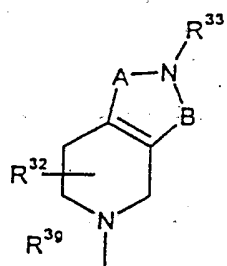
R^1 znamená skupinu ze skupiny zahrnující formyl, acetyl, propionyl, karbamoyl nebo $-C(OH)R^4R^5$;

R^4 a R^5 každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, methyl, ethyl a hydroxy- (C_1-C_3) alkyl;

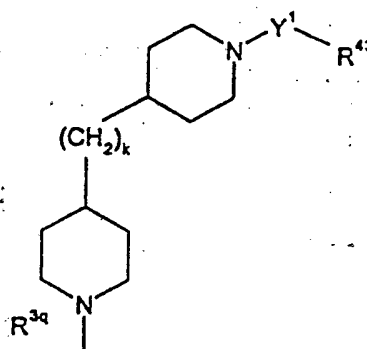
R^2 znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy;

R^3 znamená radikál obecného vzorce ze skupiny:





nebo



kde uvedený radikál R^{3a} je v kruhu dále substituovaný substituenty R^6 , R^7 a R^8 ;

uvedený radikál R^{3b} je v kruhu dále substituovaný substituenty R^{18} , R^{19} a R^{20} ;

G , G^1 a G^2 jsou samostatné a každý znamená vodík a R^6 znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl. případně nezávisle substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl v definici R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy v definici R^6 je případně a nezávisle substituovaný až pěti atomy fluoru; R^7 a R^8 každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkyl; nebo

G a G^1 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu, a R^6 , R^7 , R^8 a G^2 znamenají vodík; nebo

G^1 a G^2 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu, a R^6 , R^7 , R^8 a G znamenají vodík;

q znamená 0 nebo 1;

X znamená kovalentní vazbu, skupinu ze skupiny zahrnující $-(C=NR^{10})-$, oxykarbonyl, vinylenylkarbonyl, oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, (C_3-C_4) alkenylkarbonyl, thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, vinylenylsulfonyl, sulfinyl- (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, sulfonyl- (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl nebo karbonyl (C_0-C_4) alkylenylkarbonyl; kde skupiny zahrnující oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, $(C_1-$

C_4)alkylenylkarbonyl, (C_3-C_4) alkenylkarbonyl, thio(C_1-C_4)alkylenylkarbonyl ve významu X jsou každá případně a nezávisle substituované až dvěma (C_1-C_4) alkylovými, benzylovými nebo Ar skupinami; uvedená vinylenylsulfonylová a uvedená vinylenylkarbonylová skupina ve významu X jsou případně a nezávisle substituované na jednom nebo dvou vinylenyllových atomech uhlíku skupinou ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, benzyl nebo Ar; a uvedená karbonyl(C_0-C_4)alkylenylkarbonylová skupina ve významu X je případně nezávisle substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, benzyl nebo Ar;

R^{10} znamená vodík nebo C_1-C_4)alkyl;

R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^1-(C_0-C_3)$ alkylenyl nebo (C_1-C_6) alkyl s případnou substitucí až pěti atomy fluoru; s výhradou, že když $q=0$ a X znamená kovalentní vazbu, oxykarbonylovou nebo (C_1-C_4) alkylenylkarbonylovou skupinu, tak R^9 neznámá (C_1-C_6) alkylovou skupinu;

Ar a Ar^1 nezávisle znamenají plně nasycený, částečně nasycený nebo plně nenasycený pěti- až osmičlenný kruh případně obsahující až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruh obsahující dva kondenzované nezávisle zvolené částečně nasycené, plně nasycené nebo plně nenasycené pěti- až sedmičlenné kruhy, které, každý samostatně, mohou případně obsahovat až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, nebo tricyklický kruh obsahující tři kondenzované nezávisle zvolené částečně nasycené, plně nasycené nebo plně nenasycené pěti- až sedmičlenné kruhy, které, každý samostatně, mohou případně

obsahovat až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, kde uvedený částečně nasycený, plně nasycený nebo plně nenasyčený monocyklický kruh, bicyklický kruh nebo tricyklický případně obsahuje jednu nebo dvě oxoskupiny jako substituenty na atomu uhlíku nebo jednu nebo dvě oxoskupiny jako substituenty na atomu síry.

Ar a Ar¹ jsou případně nezávisle substituované na atomu uhlíku nebo dusíku, na jednom kruhu v případě monocyklické skupiny, nebo na jednom nebo na obou kruzích v případě bicyklické skupiny, nebo na jednom, dvou nebo třech kruzích v případě tricyklické skupiny, celkem až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴; kde R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴ znamenají samostatné skupiny a každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující halogen, formyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkylenyloxykarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, C(OH)R¹⁵R¹⁶, naftyl, fenyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, morfolinyl, (C₀-C₄)alkylsulfamoyl, N-(C₀-C₄)alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₄)alkylkarbamoyl, N-fenylkarbamoyl, N-(C₁-C₄)alkyl-N-fenylkarbamoyl, N,N-difenylkarbamoyl, (C₁-C₄)alkylkarbonylamido, (C₃-C₇)cykloalkylkarbonylamido, fenylkarbonylamido, piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, kyan, benzimidazolyl, amino, anilino, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfanyl, furyl, 8-(C₁-C₄)alkyl-3,8-diaza[3.2.1]bicyklooktyl, 3,5-dioxo-1,2,4-triazinyl, fenoxo, thiofenoxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující naftyl, fenyl, pyridyl, piperidinyl,

benzimidazolyl, pyrimidinyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfanyl, furyl, thiofenoxo, anilino a fenoxo ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až třemi substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl a pyrazolyl ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená morfolinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující (C_1 - C_4)alkyl; kde uvedená pyrrolidinyllová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená piperazinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná až třemi substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, fenyl, pyridyl, (C_0 - C_4)alkylsulfamoyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená triazolylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná skupinou ze skupiny

zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená tetrazolylová skupina ve významu R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴ je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₂-C₃)alkyl nebo (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená fenylová a pyridylová skupina, které jsou případnými substituenty na piperazinové skupině ve významu R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R¹¹ a R¹² na sousedících atomech uhlíku jsou spojené a znamenají -CH₂OC(CH₃)₂OCH₂- nebo -O-(CH₂)_p-O-, a R¹³ a R¹⁴ jsou samostatné a každý nezávisle znamená vodík nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinu;

p znamená 1, 2 nebo 3;

R¹⁵ a R¹⁶ jako samostatné skupiny každá nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík a (C₁-C₄)alkylovou skupinu případně substituovanou až pěti atomy fluoru; nebo R¹⁵ a R¹⁶ jsou samostatné skupiny a R¹⁵ znamená vodík a R¹⁶ znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C₃-C₆)cykloalkyl, hydroxy-(C₁-C₃)alkyl, fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, benzothiazolyl nebo benzoxazolyl; nebo R¹⁵ a R¹⁶ jsou spojené a znamenají (C₃-C₆)alkylenovou skupinu;

G^3 , G^4 a G^5 jsou samostatné skupiny kde každá znamená vodík; r znamená 0; R^{18} skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl případně nezávisle substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; a R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G^3 , G^4 a G^5 jsou samostatné skupiny kde každá znamená vodík; r znamená 1; R^{18} skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl případně nezávisle substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; a R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G^3 a G^4 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} a G^5 znamenají vodík; nebo

G^4 a G^5 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} a G^3 znamenají vodík;

R^{17} znamená skupinu ze skupiny zahrnující $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkylkarbonyl, Ar^2 -karbonyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, (C_1-C_6) alkylsulfinyl, Ar^2 -sulfonyl, Ar^2 -sulfinyl a (C_1-C_6) alkyl;

R^{21} a R^{22} jako samostatné skupiny každý nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cykloalkyl a $Ar^2-(C_0-C_4)$ alkylenyl; nebo

R^{21} a R^{22} jsou spojené a společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]hepty, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny, 1,2,3,4-tetrahydroisochinoly nebo 5,6,7,8-tetrahydropyrido-[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedený azetidiny ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený pyrrolidiny, piperidiny, azepiny ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený morfoliny ve významu R^{21} a R^{22} je případně substituovaný až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený piperaziny ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze

skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl a (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený 1,2,3,4-tetrahydroisochinoliny a uvedený 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidinyl ve významu R²¹ a R²² jsou případně nezávisle substituované až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedený 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinyl ve významu R²¹ a R²² je případně nezávisle substituovaný až čtyřmi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený pyrimidinyl, pyridyl a fenyl které jsou případnými substituenty na uvedeném piperazinu ve významu R²¹ a R²² jsou případně substituované až třemi skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar² nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny uvedené výše pro Ar a Ar¹;

Uvedený Ar² je případně nezávisle substituovaný způsobem uvedeným výše pro Ar a Ar¹;

R²³ znamená CONR²⁵R²⁶ nebo SO₂R²⁵R²⁶, kde R²⁵ znamená vodík, (C₁-C₄)alkylovou skupinu nebo Ar³-(C₀-C₄)alkylenylovou skupinu a R²⁶ znamená Ar³-(C₀-C₄)alkylenylovou skupinu; s výhradou, že když Ar³ znamená fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou

skupinu, tak R^{23} nemůže znamenat $CONR^{25}R^{26}$ kde R^{25} znamená vodík nebo Ar^3 a R^{26} znamená Ar^3 ;

R^{24} znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl případně substituovaný až třemi skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 nebo (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 je případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar^3 nezávisle znamená skupinu uvedenou výše pro Ar a Ar^1 ;

kde uvedený Ar^3 je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar^1 ;

R^{27} znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu;

R^{28} a R^{29} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru, (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru, fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, fenoxý, thiofenoxý, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ nebo $NR^{30}R^{31}$; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující thienyl, pyrimidinyl, furyl, thiazolyl a oxazolyl ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde skupiny ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, fenoxý a thiofenoxý ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně

substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru, (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁰ a R³¹ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl nebo fenyl, kde uvedená fenyllová skupina je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R³⁰ a R³¹ společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující indolinylyl, pyrrolidinylyl, piperidinylyl, piperazinylyl nebo morfolinylyl; kde uvedená pyrrolidinylová a piperidinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená indolinylová a piperazinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená morfolinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-

C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

A znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinou a B znamená karbonylovou skupinu; nebo A znamená karbonylovou skupinu a B znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinou;

R³² znamená vodík nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinu;

R³³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl nebo benzothienyl; kde uvedený fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl a benzothienyl ve významu R³³ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující fenyl, fenoxi, NR³⁴R³⁵, halogen, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁴ a R³⁵ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, fenyl nebo fenylsulfonyl; kde uvedená fenylová skupina a fenylsulfonylová skupina ve významu R³⁴ a R³⁵ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

D znamená CO, CHOH nebo CH₂;

E znamená O, NH nebo S;

R^{36} a R^{37} jako jednotlivé skupiny každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, halogen, kyan, hydroxy, amino, (C_1-C_6) alkylamino, di (C_1-C_6) alkylamino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, Ar^4 , (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R^{38} , R^{39} a R^{40} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) -alkyl;

Ar^4 znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl nebo pyridazinyl; kde uvedený Ar^4 je případně substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R^{36} a R^{37} společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené znamenají $-O-(CH_2)_t-O-$;

t znamená 1, 2 nebo 3;

Y znamená (C_2-C_6) alkylenovou skupinu;

R^{44} , R^{45} a R^{46} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_6) alkylovou skupinu;

m a n každý nezávisle znamená 1, 2 nebo 3 s výhradou, že součet m a n je 2, 3 nebo 4;

k znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4;

Y znamená kovalentní vazbu, karbonylovou, sulfonylovou nebo oxykarbonylovou skupinu;

R^{43} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl, $NR^{47}R^{48}$ nebo (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný jedním až pěti atomy fluoru; s výhradou, že když Y^1 znamená kovalentní vazbu nebo oxykarbonylovou skupinu, tak R^{43} neznámá $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} a R^{48} znamenají samostatné skupiny, kde každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, Ar^5 , (C_1-C_6) alkyl a $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl; nebo

R^{47} a R^{48} společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]hepty, 1,2,3,4-tetrahydroisochinoly, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny nebo 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedená azetidinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituovaná jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená pyrrolidinylová, piperidinylová a azepinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená morfolinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituované až dvěma

skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená piperazinylová, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylová a 5,6,7,8-tetrahydro[4,3-d]pyrimidinylová skupina ve významu R⁴⁷ a R⁴⁸ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedená 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinylová skupina ve významu R⁴⁷ a R⁴⁸ je případně substituovaná až čtyřmi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar⁵ znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupin výše uvedených pro Ar a Ar¹;

Ar⁵ je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar¹;

R⁴² a R^{42a} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₃-C₆)cykloalkyl, Ar⁶-(C₀-C₃)alkylenyl, Ar⁶-(C₂-C₄)alkenyl, Ar⁶-karbonyl nebo (C₁-C₆)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

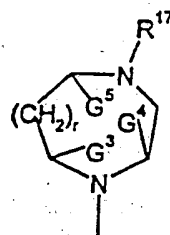
Ar⁶ znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupin výše uvedených pro Ar a Ar¹;

Ar⁶ je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar¹; a

R^{41} a R^{41a} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu.

2. Sloučenina podle nároku 1, její proléčivo a farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva, kde

R^3 znamená skupinu obecného vzorce



substituovanou R^{18} , R^{19} nebo R^{20} ;

G^3 , G^4 a G^5 znamenají samostatné skupiny kde každá znamená vodík, r znamená 0 a R^{18} znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl nebo fenyl případně substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená (C_1-C_4) alkylovou skupinu;

G^3 , G^4 a G^5 znamenají samostatné skupiny, kde každá znamená vodík, r znamená 1; a R^{18} znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl nebo fenyl případně substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená vodík nebo

(C₁-C₄)alkylovou skupinu;

nebo G³ a G⁴ jsou spojené a tvoří (C₁-C₃)alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ a G⁵ znamenají vodík; nebo

nebo G⁴ a G⁵ jsou spojené a tvoří (C₁-C₃)alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ a G³ znamenají vodík;

R¹⁷ znamená skupinu ze skupiny zahrnující SO₂NR²¹R²², CONR²¹R²², (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkylkarbonyl, Ar²-karbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, Ar²-sulfonyl, Ar²-sulfinyl a (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ a R²² znamenají samostatné skupiny kde každá nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl a Ar²-(C₀-C₄)alkylenyl; nebo

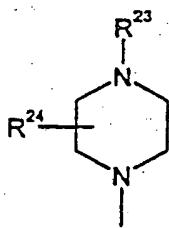
R²¹ a R²² jsou spojené a společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[3.2.1]heptyl, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl nebo 5,6,7,8-tetrahydro[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedená azetidinylová skupina ve významu R²¹ a R²² je případně nezávisle substituovaná jedním substituentem který znamená skupinu ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená pyrrolidinylová, piperidinylová, morfolinylová a azepinylová skupina ve významu R²¹ a R²² jsou případně nezávisle

substituované až dvěma substituenty, který znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená morfolinylová skupina ve významu R²¹ a R²² je případně substituovaná až dvěma substituenty, kde každý znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená piperazinylová skupina ve významu R²¹ a R²² je případně nezávisle substituovaná až třemi substituenty, které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, (C₁-C₄)alkoxy-karbonyl a (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedené 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylová a 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidinylová skupina ve významu R²¹ a R²² jsou případně nezávisle substituované až třemi substituenty které nezávisle znamenají skupiny zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená pyrimidilová, pyridylová a fenylová skupina, které mohou znamenat substituenty na uvedené piperazinové skupině ve významu R²¹ a R²², mohou být případně substituované až třemi substituenty, které znamenají skupiny zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedená 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinylová skupina ve významu R²¹ a R²² je případně substituovaná až čtyřmi substituenty, které nezávisle znamenají skupiny zvolené ze skupiny zahrnující

hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru.

3. Sloučenina podle nároku 1, její proléčivo a farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva, kde

R³ znamená

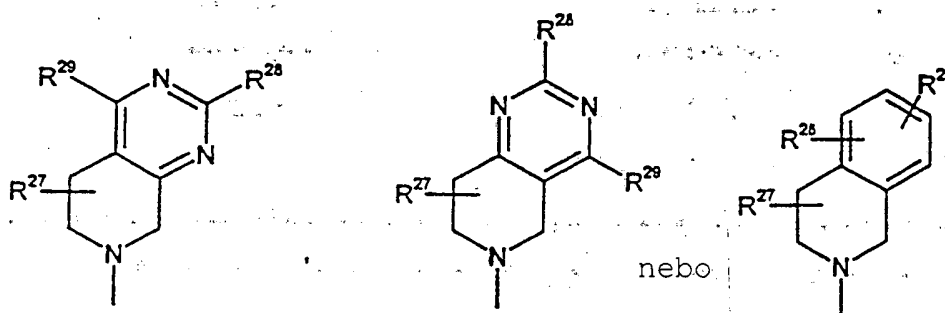


R²³ znamená CONR²⁵R²⁶ nebo SO₂R²⁵R²⁶, kde R²⁵ znamená vodík, (C₁-C₄)alkylovou skupinu nebo Ar³-(C₀-C₄)alkylenylovou skupinu a R²⁶ znamená Ar³-(C₀-C₄)alkylenylovou skupinu; s výhradou, že když Ar³ znamená fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou skupinu, tak R²³ nemůže znamenat CONR²⁵R²⁶ kde R²⁵ znamená vodík nebo Ar³ a R²⁶ znamená Ar³;

R²⁴ znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl, nebo fenyl případně substituovaný až třemi (C₁-C₄)alkylovými skupinami s případnou substitucí až pěti atomy fluoru, (C₁-C₄)alkoxy s případnou substitucí až pěti atomy fluoru, halogen, nebo hydroxy-(C₁-C₃)alkyl.

4. Sloučenina podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva, kde

R^3 znamená



R^{27} znamená vodík nebo C_1 - C_4 alkylovou skupinu;

R^{28} a R^{29} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru, (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru, fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, fenoxý, thiofenoxý, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ nebo $NR^{30}R^{31}$; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující thienyl, pyrimidinyl, furyl, thiazolyl a oxazolyl ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde skupiny ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, fenoxý a thiofenoxý ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru, (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

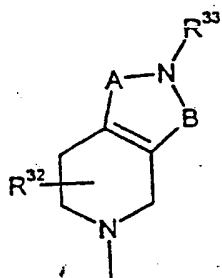
R^{30} a R^{31} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_7) cykloalkyl nebo fenyl,

kde uvedená fenylová skupina je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

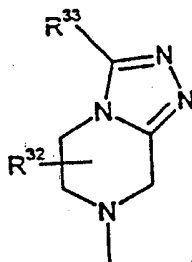
R³⁰ a R³¹ společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující indoliny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny nebo morfoliny; kde uvedená pyrrolidinová a piperidinová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená indoliny a piperaziny skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená morfoliny skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru.

5. Sloučenina podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva, kde

R³ znamená



nebo



A znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinou a B znamená karbonylovou skupinu; nebo

A znamená karbonylovou skupinu a B znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinou;

R³² znamená vodík nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinu;

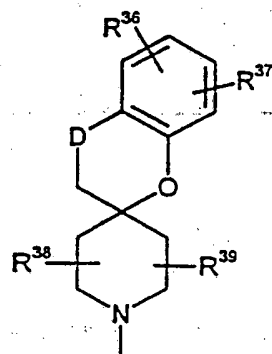
R³³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl nebo benzothienyl; kde uvedený fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl a benzothienyl které ve významu R³³ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující fenyl, fenoxi, NR³⁴R³⁵, halogen, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁴ a R³⁵ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, fenyl nebo fenylsulfonyl; kde uvedená fenyllová skupina a fenylsulfonylová skupina ve významu

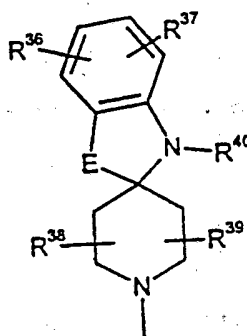
R^{34} a R^{35} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru.

6. Sloučenina podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva, kde

R^3 znamená



nebo



D znamená CO, CHOH nebo CH_2 ;

E znamená O, NH nebo S;

R^{36} a R^{37} jsou samostatné skupiny kde každá nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, halogen, kyan, hydroxy, amino, (C_1-C_6) alkylamino, di (C_1-C_6) alkylamino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, Ar^4 , (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R^{38} , R^{39} a R^{40} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) -alkylovou skupinu;

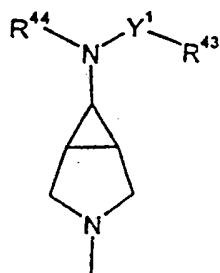
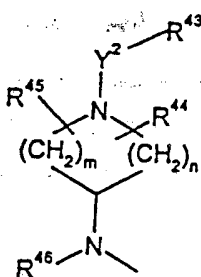
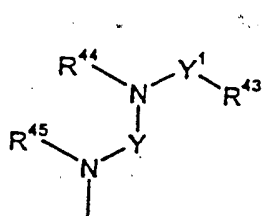
Ar^4 znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl nebo pyridazinyl; kde uvedený Ar^4 je případně substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R^{36} a R^{37} společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené znamenají $-O-(CH_2)_t-O-$;

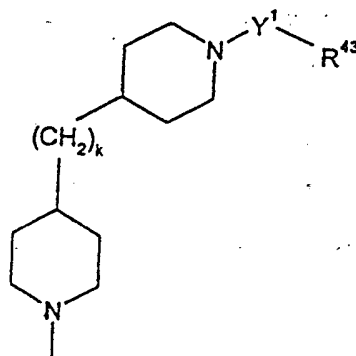
t znamená 1, 2 nebo 3.

7. Sloučenina podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva, kde

R^3 znamená



nebo



Y znamená (C_2-C_6) alkylenovou skupinu;

R^{44} , R^{45} a R^{46} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu;

m a n každý nezávisle znamená 1, 2 nebo 3 s výhradou, že součet m a n je 2, 3 nebo 4;

k znamená 0 až 4;

Y^1 znamená kovalentní vazbu, karbonylovou, sulfonylovou nebo oxykarbonylovou skupinu;

R^{43} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl, $NR^{47}R^{48}$ nebo (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný jedním až pěti atomy fluoru; s výhradou, že když Y^1 znamená kovalentní vazbu nebo oxykarbonylovou skupinu, tak R^{43} neznámá $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} a R^{48} jsou samostatné skupiny, a každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, Ar^5 , (C_1-C_6) alkyl a $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl; nebo

R^{47} a R^{48} společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]hepty, 1,2,3,4-tetrahydroisochinoly, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny nebo 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedená azetidinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituovaná jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl,

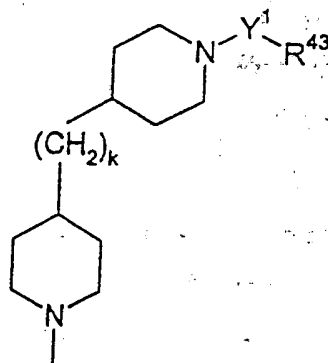
(C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená pyrrolidinylová, piperidinylová a azepinylová skupina ve významu R⁴⁷ a R⁴⁸ jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená morfolinová skupina ve významu R⁴⁷ a R⁴⁸ je případně substituované až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená piperazinylová, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylová a 5,6,7,8-tetrahydro[4,3-d]pyrimidinylová skupina ve významu R⁴⁷ a R⁴⁸ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedená 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinylová skupina ve významu R⁴⁷ a R⁴⁸ je případně substituovaná až čtyřmi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru.

8. Sloučenina podle nároku 7, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva, kde

R¹ znamená (R)-1-hydroxyethylou skupinu;

R^2 znamená vodík;

R^3 znamená



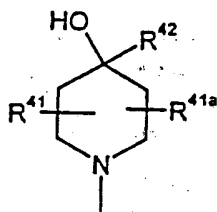
k znamená 0;

Y^1 znamená kovalentní vazbu; a

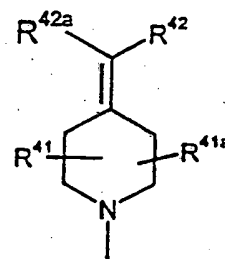
R^{43} znamená 4-pyrimidinylovou skupinu substituovanou v poloze 2 1-hydroxymethylovou skupinou.

9. Sloučenina podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva, kde

R^3 znamená



nebo



R^{42} a R^{42a} každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^6-(C_0-C_3)$ alkylenyl, $Ar^6-(C_2-C_4)$ alkenyl, Ar^6 -karbonyl nebo (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a

R^{41} a R^{41a} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu.

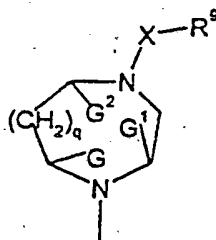
10. Sloučenina podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího

proléčiva, kde:

R^1 znamená $C(OH)R^4R^5$, kde R^4 a R^5 každý nezávisle znamená vodík nebo methylovou skupinu;

R^2 znamená vodík;

R^3 znamená



kde uvedený R^3 je substituovaný R^6 , R^7 nebo R^8 ;

G , G^1 a G^2 jsou samostatné skupiny a každý znamená vodík a R^6 znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; R^7 a R^8 každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G a G^1 jsou spojené a tvoří (C_1-C_3) alkylenovou skupinu, a R^6 , R^7 , R^8 a G^2 znamenají vodík; nebo

G^1 a G^2 jsou spojené a tvoří (C_1-C_3) alkylenovou skupinu, a R^6 , R^7 , R^8 a G znamenají vodík;

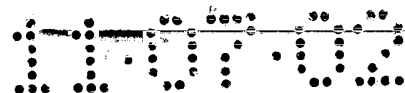
q znamená 0 nebo 1;

X znamená skupinu ze skupiny zahrnující kovalentní vazbu, oxykarbonyl, vinylenylkarbonyl, oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl nebo vinylenylsufonyl; kde uvedená vinylenylkarbonylová a uvedená vinylenylsufonylová skupina ve významu X jsou případně substituované na jednom nebo na dvou atomech uhlíku vinylenylové skupiny (C_1-C_4) alkylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo Ar ; uvedená

oxy(C₁-C₄)alkylenylkarbonylová a thio(C₁-C₄)alkylenylkarbonylová skupiny ve významu X jsou případně substituované až dvěma (C₁-C₄)alkylovými skupinami, benzylovými skupinami nebo Ar;

R⁹ znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C₃-C₇)cykloalkyl, Ar¹-(C₀-C₄)alkylenyl nebo (C₁-C₆)alkyl s případnou substitucí až pěti atomy fluoru;

Ar¹ znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, chinolyl, isochinolyl, chinazolyl, chinoxalyl, ftalazinyl, cinnolinyl, naftyridinyl, pteridinyl, pyrazinopyrazinyl, pyrazinopyridazinyl, pyrimidopyridazinyl, pyrimidopyrimidinyl, pyridopyrimidinyl, pyridopyrazinyl, pyridopyridazinyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl, thienopyridyl, imidazolopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl, pyrazolopyridyl, isoxazolopyridyl, isothiazolopyridyl, pyrrolopyrimidinyl, furopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, imidazopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, thiazolopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, isoxazolopyrimidinyl, isothiazolopyrimidinyl, pyrrolopyrazinyl, furopyrazinyl, thienopyrazinyl, imidazolopyrazinyl, oxazolopyrazinyl, thiazolopyrazinyl, pyrazolopyrazinyl, isoxazolopyrazinyl, isothiopyrazinyl, isothiazolopyrazinyl, pyrrolopyridazinyl, furopyridazinyl, thienopyridazinyl, imidazolopyridazinyl, oxazolopyridazinyl, thiazolopyridazinyl, pyrazolopyridazinyl, isoxazolopyridazinyl a isothiazolopyridazinyl; a



uvedený Ar^1 je případně substituovaný podle nároku 1..

11. Sloučenina podle nároku 10, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva, kde:

X znamená skupinu ze skupiny zahrnující kovalentní vazbu, oxykarbonyl, vinylenylkarbonyl případně substituovaný na jednom nebo na dvou atomech uhlíku vinylenylové skupiny (C_1 - C_4)alkylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo Ar ;

R^9 znamená Ar^1 -(C_0 - C_4)alkylenylovou skupinu;

Ar^1 znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, chinolyl, isochinolyl, chinazolyl, chinoxalyl, furyl, thienyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, furopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl, thienopyridyl, furopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl a thiazolopyrimidinyl; kde uvedený Ar^1 je případně substituovaný jak je uvedené výše v nároku 1.

12. Sloučenina podle nároku 11, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva, kde:

R^2 znamená vodík;

R^4 znamená vodík nebo methylovou skupinu;

R^5 znamená methylovou skupinu;

G, G^1 a G^2 znamenají vodík;

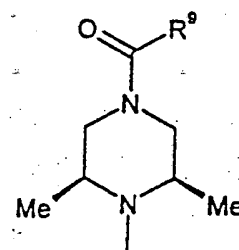
R^6 a R^7 každý nezávisle znamená vodík nebo methylovou skupinu;

R^8 znamená vodík.

13. Sloučenina podle nároku 12, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva, kde:

R^1 znamená (R)-1-hydroethylovou skupinu; a

R^3 znamená



14. Sloučenina podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva, kde: R^9 znamená 2-furo[3,2-c]pyridylovou skupinu, 2-(4-chlorfuro[3,2-c]pyridyl)-skupinu, 2-(4-pyrrolidin-1-yl-furo[3,2-c]pyridyl)-skupinu, 2-(4-morfolin-4-ylfuro[3,2-c]pyridyl)-skupinu, 2-imidazo[1,2-a]pyridylovou skupinu.

15. Sloučenina podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva, kterou je sloučenina zvolená ze skupiny zahrnující:

1R-(4-{1'-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-[4,4']-bipiperidiny-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

furo[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon;

(4-chlorfuro[3,2-c]pyridin-yl)-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon;

{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}-(4-pyrrolidin-1-yl-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methanon;

{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-yl-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methanon;

{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-methanon;

furo[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon;

pyridin-3-yl-ester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny;

2-methylpyridin-3-yl-ester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny;

5-chlorpyridin-3-yl-ester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny;

6-methylpyridin-3-yl-ester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny;

(E)-1-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}-3-thiofen-2-yl-propenon;

1R-{4-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(2-methylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[4-methyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-[1,3,5]triazin-2-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-ethoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-isopropoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-isopropoxy-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-isopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-methyl-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-cyklopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-ethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{4-[2-(1S-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1S-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1-{4-[4-(2-acetylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanon;

1RS-(4-{4-[2-(1RS-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanon;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-morfolin-4-yl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6R-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-{4-[4-(4-cyklopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methoxymethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-ethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{4-[2-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-morfolin-4-yl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(2-hydroxymethylpyrimidin-4-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol;

1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol;

1R-[4-(3S-methyl-4-chinoxalin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethanol;

(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1S-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

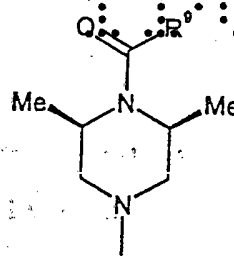
1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R-methylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1-{4-[4-(2-acetylpyrimidin-4-yl)-2R*,6S*-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanon; nebo

1-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanon.

16. Sloučenina podle nároku 12, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde:

R¹ znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu; a



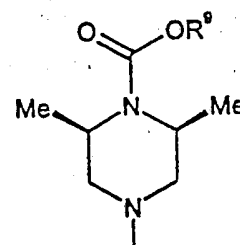
R^3 znamená

17. Sloučenina podle nároku 16, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená 2-furo[3,2-c]pyridylovou skupinu.

18. Sloučenina podle nároku 12, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde:

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylou skupinu; a

R^3 znamená

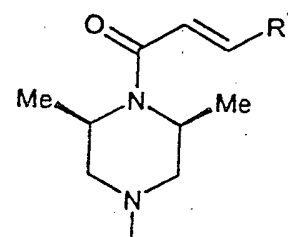


19. Sloučenina podle nároku 18, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující: 3-pyridyl; 3-(2-methylpyridyl); nebo 3-(6-methylpyridyl).

20. Sloučenina podle nároku 12, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde:

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylou skupinu; a

R^3 znamená



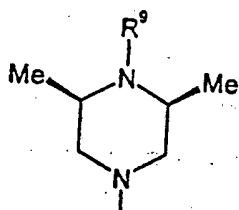
21. Sloučenina podle nároku 20, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného

proléčiva kde: R^9 2-thienyl.

22. Sloučenina podle nároku 12, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde:

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylou skupinu; a

R^3 znamená



R^9 znamená pyrimidinylovou nebo triazinylovou skupinu; kde uvedená pyrimidinylová nebo triazinylová skupina je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_7) cykloalkyl, (C_1-C_4) alkoxy, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkylenyl, fenyl, piperazinyyl případně substituovaný (C_1-C_4) alkylovou skupinou nebo imidazolyl, případně substituovaný až dvěma (C_1-C_4) alkylovými skupinami.

23. Sloučenina podle nároku 22, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu pyrimidin-2-yl případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, nebo (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl.

24. Sloučenina podle nároku 23, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující 4,6-dimethylpyrimidin-2-yl; 4-methoxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl; nebo 4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl.

25. Sloučenina podle nároku 22, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu pyrimidin-2-yl případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkylpiperazin-1-yl a imidazoly; uvedená imidazolylová skupina je případně substituovaná až dvěma (C_1-C_4) alkylovými skupinami.

26. Sloučenina podle nároku 25, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující: 2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl; 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl; 2-(4-methylimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl; 2-(2-methylimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl; 2-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl; a 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl.

27. Sloučenina podle nároku 22, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu [1,3,5]triazin-2-yl případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkylpiperazin-1-yl nebo fenyl.

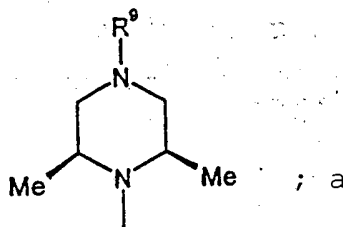
28. Sloučenina podle nároku 27, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující: 4-methyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-[1,3,5]triazin-2-yl; 4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl; 4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl; 4-ethoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl; 4-isopropoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl; 4-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl; 4-hydroxymethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl;

4-isopropoxy-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl; 4-isopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl; 4-ethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl; 4-cyklopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl; 4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl; nebo 4-methyl-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl.

29. Sloučenina podle nároku 12, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde:

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu; a

R^3 znamená



R^9 znamená pyrimidinylovou nebo triazinylovou skupinu, kde uvedená pyrimidinylová nebo triazinylová skupina je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_7) cykloalkyl, (C_1-C_4) alkoxy, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, triazolyl, acetyl, morfolinyl, (C_1-C_4) alkylpiperazinyl, fenyl, nebo imidazolyl případně substituovaný až dvěma (C_1-C_4) alkylovými skupinami.

30. Sloučenina podle nároku 29, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu pyrimidin-2-yl případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, nebo triazolyl.

31. Sloučenina podle nároku 30, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného

proléčiva kde: R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující:

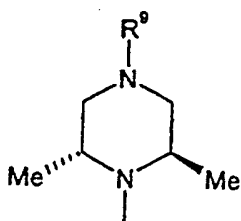
4,6-dimethylpyrimidin-2-yl; 4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl; a 4-[1,2,4-triazol-1'-yl]pyrimidin-2-yl.

32. Sloučenina podle nároku 29, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu pyrimidin-4-yl případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, acetyl, morfolinyl, (C_1-C_4) alkylpiperazinyl, triazolyl nebo imidazolyl případně substituovaný až dvěma (C_1-C_4) alkylovými skupinami.

33. Sloučenina podle nároku 32, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující: 2,6-dimethylpyrimidin-4-yl; 2-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-4-yl; 2-acetylpyrimidin-4-yl; 2-morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl; 2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl; 2-[1,2,4]triazol-1-ylpyrimidin-4-yl; 2-(1S-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl; 2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl; 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl; 2-(4-methylimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl; nebo 2-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl.

34. Sloučenina podle nároku 12 kde

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu; R^3 znamená



a

R^9 znamená skupinu 2-(1R-hydroxyethylpyrimidin-4-yl), její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva.

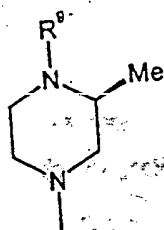
35. Sloučenina podle nároku 29, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde R^9 znamená skupinu [1,3,5]triazin-2-yl případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_7) cykloalkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, morfolinyl nebo fenyl.

36. Sloučenina podle nároku 35, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující: 4-morfolin-4-yl-[1,3,5]triazin-2-yl; 4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl; 4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl; 4-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl; 4-cyklopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl; 4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl; 4-hydroxymethyl-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl; 4-methoxy-6-methoxymethyl-[1,3,5]triazin-2-yl; 4-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl; nebo 4-methoxymethyl-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl.

37. Sloučenina podle nároku 12, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde:

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu; a

R^3 znamená



; a

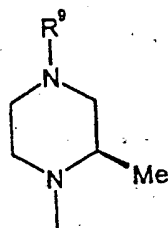
R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující pyrimidinyl, chinoxalyl nebo oxazolopyridyl, případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, nebo hydroxy- (C_1-C_4) alkyl.

38. Sloučenina podle nároku 37, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující: 4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl; 2-hydroxymethylpyrimidin-4-yl; 2-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-4-yl; 2-(oxazolo[5,4-b]pyridyl; nebo 2-(oxazolo[4,5-b]pyridyl; 2-chinoxalyl.

39. Sloučenina podle nároku 12, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde:

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu;

R^3 znamená



; a

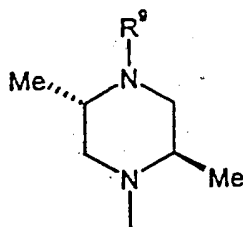
R^9 znamená pyrimidinylovou skupinu případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, nebo hydroxy- (C_1-C_4) alkyl.

40. Sloučenina podle nároku 39, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu 2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl.

41. Sloučenina podle nároku 12, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde:

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu;

R^3 znamená



; a

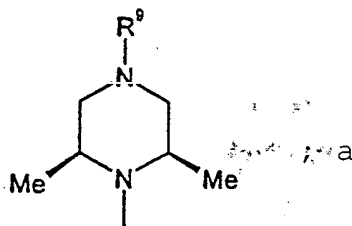
R^9 znamená pyrimidinylovou skupinu případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, nebo hydroxy- (C_1-C_4) alkyl.

42. Sloučenina podle nároku 41, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu 2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl.

43. Sloučenina podle nároku 12, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde:

R^1 znamená (R)-1-hydroxyethylovou skupinu;

R^3 znamená



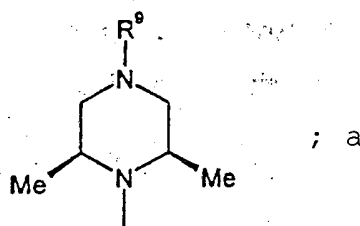
R^9 znamená pyrimidinylovou skupinu, případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, nebo hydroxy- (C_1-C_4) alkyl.

44. Sloučenina podle nároku 43, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu 2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl.

45. Sloučenina podle nároku 12, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde:

R^1 znamená acetylovou skupinu;

R^3 znamená



R^9 znamená pyrimidinylovou skupinu případně substituovanou až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, acetyl nebo hydroxy- (C_1-C_4) alkyl.

46. Sloučenina podle nároku 45, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva kde: R^9 znamená skupinu 2-acetylpyrimidin-4-yl; nebo

skupinu 2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl.

47. Farmaceutická kompozice v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.

48. Způsob inhibice sorbitoldehydrogenasy u savce u kterého je tato inhibice žádoucí, v y z n a č u j í c í s e t í m že zahrnuje podávání sorbitoldehydrogenasu inhibujícího množství sloučeniny podle nároku 1, jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva danému savci.

49. Způsob léčení diabetu savce trpícího uvedeným onemocněním v y z n a č u j í c í s e t í m že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1, jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva danému savci.

50. Způsob léčení nebo prevence komplikací diabetu u savce v y z n a č u j í c í s e t í m že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1, jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva danému savci.

51. Farmaceutická kompozice v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva a inhibitor aldosareduktasy, proléčivo inhibitoru aldosareduktasy nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedeného inhibitoru aldosareduktasy nebo uvedeného proléčiva.

52. Způsob léčení diabetu savce trpícího uvedeným onemocněním v y z n a č u j í c í s e t í m že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1, jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva a inhibitoru aldosaředuktasy, proléčiva uvedeného inhibitoru aldosaředuktasy nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného inhibitoru aldosaředuktasy nebo uvedeného proléčiva danému savci.

53. Způsob léčení nebo prevence komplikací diabetu u savce v y z n a č u j í c í s e t í m že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1, jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva a inhibitoru aldosaředuktasy, proléčiva uvedeného inhibitoru aldosaředuktasy nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného inhibitoru aldosaředuktasy nebo uvedeného proléčiva danému savci.

54. Farmaceutická kompozice v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedené sloučeniny nebo jejího proléčiva a inhibitor výměny iontů sodík-vodík (NHE-1), proléčivo uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo uvedeného proléčiva.

55. Způsob léčení nebo prevence komplikací diabetu u savce v y z n a č u j í c í s e t í m že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1, jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva a inhibitoru výměny iontů sodík-vodík (NHE-1), proléčiva uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo

farmaceuticky přijatelné soli uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo uvedeného proléčiva danému savci.

56. Způsob léčení diabetu savce trpícího uvedeným onemocněním v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1, jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva a inhibitoru výměny iontů sodík-vodík (NHE-1), proléčiva uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného inhibitoru NHE-1 nebo uvedeného proléčiva danému savci.

57. Způsob inhibice sorbitoldehydrogenasy u savce u kterého to je potřebné v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání farmaceutické kompozice podle nároku 47 danému savci.

58. Způsob léčení ischemie u savce trpícího ischemií v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání farmaceutické kompozice podle nároku 54 danému savci.

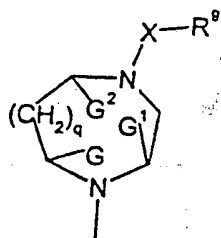
59. Způsob léčení nebo prevence komplikací diabetu u savce v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání farmaceutické kompozice podle nároku 47 danému savci.

60. Sloučenina podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva, kde:

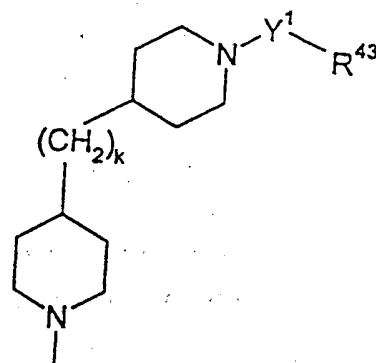
$R^1 -C(OH)R^4R^5$, kde R^4 a R^5 každý nezávisle znamená vodík nebo methylovou skupinu;

R^2 znamená vodík;

R^3 znamená



nebo



kde piperazinylní v R^3 je substituovaný substituenty R^6 , R^7 nebo R^8 ;

G , G^1 a G^2 jsou samostatné a každý znamená vodík a R^6 znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; R^7 a R^8 každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G a G^1 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu, a R^6 , R^7 , R^8 a G^2 znamenají vodík; nebo

G^1 a G^2 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu, a R^6 , R^7 , R^8 a G znamenají vodík;

q znamená 0 nebo 1;

X znamená kovalentní vazbu, skupinu ze skupiny zahrnující oxykarbonyl, vinylenylkarbonyl, oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl a vinylenylsulfonyl; kde uvedená vinylenylsulfonylová a uvedená vinylenylkarbonylová skupina ve významu X jsou případně a nezávisle substituované na jednom nebo dvou vinylenylových atomech uhlíku skupinou ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, benzyl nebo Ar; a uvedená oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonylová skupina a uvedená thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonylová skupina ve významu X jsou

případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, benzyl nebo Ar;

R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^1-(C_0-C_3)$ alkylenyl nebo (C_1-C_6) alkyl s případnou substitucí až pěti atomy fluoru;

Ar^1 znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, naftyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, chinolyl, isochinolyl, chinazolyl, chinoxalyl, ftalazinyl, cinnolyl, naftyridinyl, pteridinyl, pyrazinopyrazinyl, pyrazinopyridazinyl, pyrimidopyridazinyl, pyrimidopyrimidinyl, pyridopyrimidinyl, pyridopyrazinyl, pyridopyridazinyl, pyrrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl, thienopyridyl, imidazolopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl, pyrazolopyridyl, isoxazolopyridyl, isothiazolopyridyl, pyrrolopyrimidinyl, fuopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, imidazolopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, thiazolopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, isoxazolopyrimidinyl, isothiazolopyrimidinyl, pyrrolopyrazinyl, fuopyrazinyl, thienopyrazinyl, imidazolopyrazinyl, oxazolopyrazinyl, thiazolopyrazinyl, pyrazolopyrazinyl, isoxazolopyrazinyl, isothiazolopyrazinyl, pyrrolopyridazinyl, fuopyridazinyl, thienopyridazinyl, imidazolopyridazinyl, oxazolopyridazinyl, thiazolopyridazinyl, pyrazolopyridazinyl, isoxazolopyridazinyl a isothiazolopyridazinyl; a

uvedený Ar^1 je případně substituovaný jak je popsáno výše;

k znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4;

Y znamená kovalentní vazbu, skupinu ze skupiny zahrnující karbonyl, sulfonyl a oxykarbonyl;

R^{43} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl, $NR^{47}R^{48}$ nebo (C_1-C_6) alkyl s případnou substitucí jedním až pěti atomy fluoru; s výhradou, že pokud Y¹ znamená kovalentní vazbu nebo oxykarbonylovou skupinu, pak R^{43} neznámá $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} a R^{48} jsou samostatné skupiny a každý z nich nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, Ar^5 , (C_1-C_6) alkyl, a $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl; nebo

R^{47} a R^{48} jsou spojené a s átomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]heptyl, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl, 6,7-dihydro-5H'-dibenzo[c,e]azepiny a 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]-pyrimidiny; kde uvedené azetidinylová ve skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená pyrrolidinylová, piperidinylová a azepinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená morfolinylová

skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituovaná až dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená piperazinylová, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylová a 5,6,7,8-tetrahydro[4,3-d]dipyrimidinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedená 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až čtyřmi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar^5 znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupin popsaných výše pro Ar a Ar^1 ;

Ar^5 je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar^1 .

61. Sloučenina zvolená ze skupiny sloučenin zahrnujících:

1R-(4-{1'-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-[4,4']-bipiperidiny-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

furo[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon;

(4-chlorfuro[3,2-c]pyridin-yl)-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon;

{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}-(4-pyrrolidin-1-yl-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methanon;

{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-yl-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methanon;

{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-methanon;

furo[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}methanon;

pyridin-3-yl-ester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny;

2-methylpyridin-3-yl-ester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny;

5-chlorpyridin-3-yl-ester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny;

6-methylpyridin-3-yl-ester 4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-karboxylové kyseliny;

(E)-1-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}-3-thiofen-2-yl-propenon;

1R-{4-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methylimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(2-methylimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[4-methyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-[1,3,5]triazin-2-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-ethoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-isopropoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-isopropoxy-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-isopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-ethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin-
-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
1R-{4-[4-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;
1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
1R-(4-{4-[2-(1S-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;
1S-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;
1-{4-[4-(2-acetylpyrimidin-4-yl)-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanon;
1RS-(4-{4-[2-(1RS-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;
(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-
-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanon;
1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-morfolin-4-yl-pyrimidin-4-yl)-
piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
1R-(4-{2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-
-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;
1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin-
-4-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;
1R-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6R-
-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methylimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-(4-{4-[2-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethanol;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-morfolin-4-yl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(2-hydroxymethylpyrimidin-4-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-3S-methylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-[4-(3S-methyl-4-chinoxalin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-methyl-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-cyklopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,5S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(cyklopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-
-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methoxymethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-
-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-
-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

1R-{4-[4-(2-acetylpyrimidin-4-yl)-2R*,6S*-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanon;

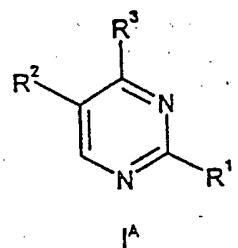
1-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanon;

1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-6-fenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-
-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol;

(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,5S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol; a

1S-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-
-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethanol.

62. Sloučenina obecného vzorce (I^A)



kde:

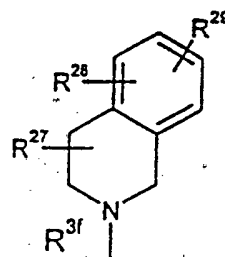
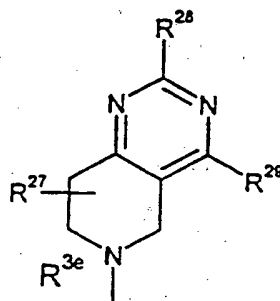
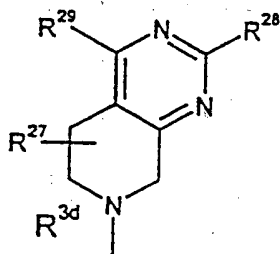
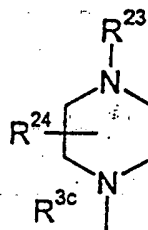
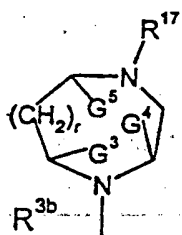
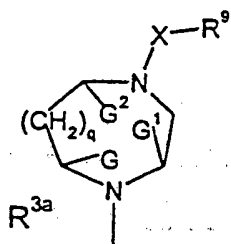
R¹ znamená C-(OR⁸⁰)R⁴R⁵, kde R⁸⁰ znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)alkyl, benzyl,

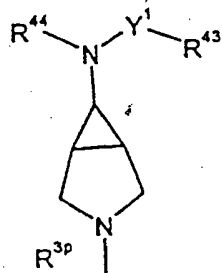
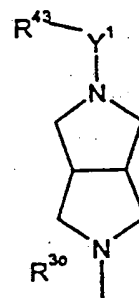
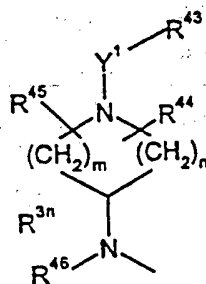
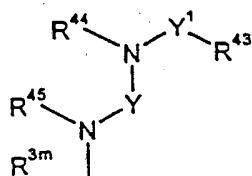
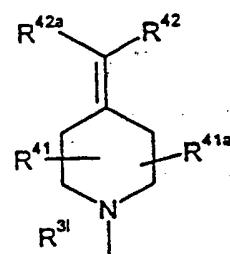
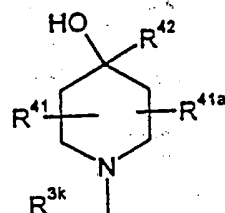
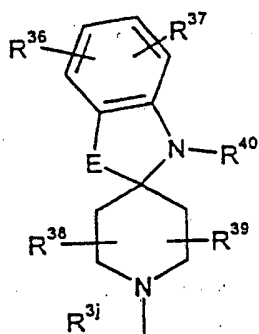
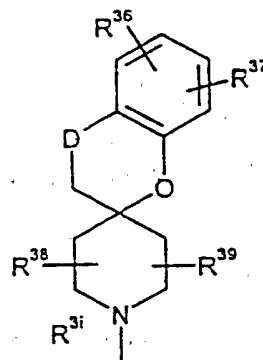
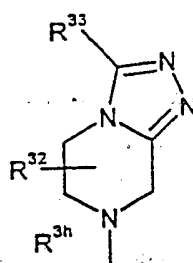
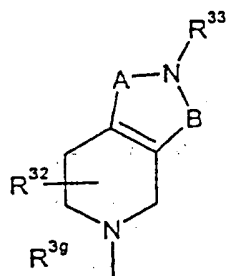
(C₁-C₆)alkylkarbonyl a fenyلكarbonyl, kde uvedená benzylová skupina a uvedená fenylová skupina jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halogen, a nitro;

R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, methyl, ethyl a hydroxy-(C₁-C₃)alkyl;

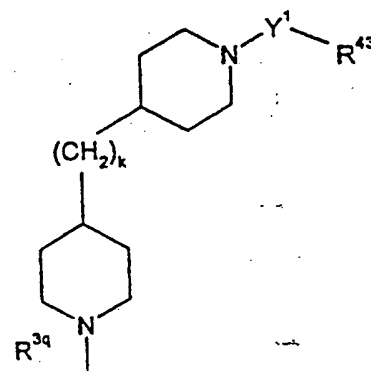
R² znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl a (C₁-C₄)alkoxy;

R³ znamená radikál obecného vzorce





nebo



kde uvedený radikál obecného vzorce R^{3a} je substituovaný substituenty R^6 , R^7 a R^8 ;

a kde uvedený radikál obecného vzorce R^{3b} je substituovaný substituenty R^{18} , R^{19} a R^{20} ;

G , G^1 a G^2 mohou být samostatné skupiny a každá z nich znamená vodík a R^6 znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl s případnou nezávislou substitucí až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; R^7 a R^8 každý nezávisle znamenají vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G a G^1 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu a R^6 , R^7 , R^8 a G^2 znamenají vodík; nebo

G^1 a G^2 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu a R^6 , R^7 , R^8 a G znamenají vodík;

q znamená 0 nebo 1;

X znamená kovalentní vazbu, skupinu ze skupiny zahrnující $-(C=NR^{10})-$, oxykarbonyl, vinylenylkarbonyl, oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, (C_3-C_4) alkenylkarbonyl, thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, vinylenylsulfonyl, sulfinyl- (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, sulfonyl- (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl nebo karbonyl (C_0-C_4) alkylenylkarbonyl; kde skupiny zahrnující oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, $(C_1-$

C_4)alkylenylkarbonyl, (C_3-C_4) alkenylkarbonyl, thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl ve významu X jsou každá případně a nezávisle substituované až dvěma (C_1-C_4) alkylovými, benzylovými nebo Ar skupinami; uvedená vinylenylsulfonylová a uvedená vinylenylkarbonylová skupina ve významu X jsou případně a nezávisle substituované na jednom nebo dvou vinylenylových atomech uhlíku skupinou ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, benzyl nebo Ar; a uvedená karbonyl (C_0-C_4) alkylenylkarbonylová skupina ve významu X je případně nezávisle substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, benzyl nebo Ar;

R^{10} znamená vodík nebo C_1-C_4)alkylovou skupinu;

R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^1-(C_0-C_3)$ alkylenyl nebo (C_1-C_6) alkyl s případnou substitucí až pěti atomy fluoru; s výhradou, že když $q=0$ a X znamená kovalentní vazbu, oxykarbonylovou nebo (C_1-C_4) alkylenylkarbonylovou skupinu, tak R^9 neznámá (C_1-C_6) alkylovou skupinu;

Ar a Ar^1 nezávisle znamenají plně nasycený, částečně nasycený nebo plně nenasycený pěti- až osmičlenný kruh případně obsahující až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruh obsahující dva kondenzované nezávisle zvolené částečně nasycené, plně nasycené nebo plně nenasycené pěti- až sedmičlenné kruhy, které, každý samostatně, mohou případně obsahovat až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, nebo tricyklický kruh obsahující tři kondenzované nezávisle zvolené částečně nasycené, plně nasycené nebo plně nenasycené pěti- až sedmičlenné kruhy, které, každý samostatně, mohou případně

obsahovat až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, kde uvedený částečně nasycený, plně nasycený nebo plně nenasycený monocyklický kruh, bicyklický kruh nebo tricyklický kruh případně obsahuje jednu nebo dvě oxoskupiny jako substituenty na atomu uhlíku nebo jednu nebo dvě oxoskupiny jako substituenty na atomu síry.

Ar a Ar¹ jsou případně nezávisle substituované na atomu uhlíku nebo dusíku, na jednom kruhu v případě monocyklické skupiny, nebo na jednom nebo na obou kruzích v případě bicyklické skupiny, nebo na jednom, dvou nebo třech kruzích v případě tricyklické skupiny, celkem až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴; kde R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴ znamenají samostatné skupiny a každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující halogen, formyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkylenyloxykarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, C(OH)R¹⁵R¹⁶, naftyl, fenyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, morfolinyl, (C₀-C₄)alkylsulfamoyl, N-(C₀-C₄)alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₄)alkylkarbamoyl, N-fenylkarbamoyl, N-(C₁-C₄)alkyl-N-fenylkarbamoyl, N,N-difenylkarbamoyl, (C₁-C₄)alkylkarbonylamido, (C₃-C₇)cykloalkylkarbonylamido, fenylkarbonylamido, piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, kyán, benzimidazolyl, amino, anilino, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfanyl, furyl, 8-(C₁-C₄)alkyl-3,8-diaza[3.2.1]-bicyklooktyl, 3,5-dioxo-1,2,4-triazinyl, fenoxo, thiofenoxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedené skupiny ze

skupiny zahrnující naftyl, fenyl, pyridyl, piperidyl, benzimidazolyl, pyrimidinyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfanyl, furyl, thiofenoxy, anilino a fenoxý ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až třemi substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl a pyrazolyl ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená morfolinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituované až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující (C_1 - C_4)alkyl; kde uvedená pyrrolidinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituované až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená piperazinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituované až třemi substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, fenyl, pyridyl, (C_0 - C_4)alkylsulfamoyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená triazolylová skupina ve významu

R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená tetrazolylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy-(C_2 - C_3)alkyl nebo (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená fenylová a pyridylová skupina, které jsou případnými substituenty na piperazinové skupině ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R^{11} a R^{12} na sousedících atomech uhlíku jsou spojené a znamenají $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2-$ nebo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, a R^{13} a R^{14} jsou samostatné a každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1 - C_4)alkylovou skupinu;

p znamená 1, 2 nebo 3;

R^{15} a R^{16} jako samostatné skupiny každá nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík a (C_1 - C_4)alkylovou skupinu případně substituovanou až pěti atomy fluoru; nebo R^{15} a R^{16} jsou samostatné skupiny a R^{15} znamená vodík a R^{16} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3 - C_6)cykloalkyl, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, benzothiazolyl nebo benzoxazolyl; nebo R^{15} a R^{16} jsou spojené a znamenají (C_3 - C_6)alkylenovou skupinu;

G^3 , G^4 a G^5 jsou samostatné skupiny a každá znamená vodík; r znamená 0; R^{18} skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl s případnou nezávislou substitucí až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; a R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G^3 , G^4 a G^5 jako samostatné skupiny každá znamená vodík; r znamená 1; R^{18} skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl s případnou nezávislou substitucí až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; a R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G^3 a G^4 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} a G^5 znamenají vodík; nebo

G^4 a G^5 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} a G^3 znamenají vodík;

R^{17} znamená skupinu ze skupiny zahrnující $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkylkarbonyl, Ar^2 -karbonyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, (C_1-C_6) alkylsulfinyl,

Ar^2 -sulfonyl, Ar^2 -sulfinyl a $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl;

R^{21} a R^{22} jako samostatné skupiny každý nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cykloalkyl a Ar^2 -($\text{C}_0\text{-C}_4$)alkylenyl; nebo

R^{21} a R^{22} jsou spojené a společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidy, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]hepty, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl nebo 5,6,7,8-tetrahydropyrido-[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedený azetidiny ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený pyrrolidiny, piperidy, azepiny ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený morfoliny ve významu R^{21} a R^{22} je případně substituovaný až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený piperaziny ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, pyrimidiny, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxykarbonyl a $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený 1,2,3,4-tetrahydroisochinoliny a

uvedený 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidinyl ve významu R^{21} a R^{22} jsou případně nezávisle substituované až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedený 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinyl ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný až čtyřmi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený pyrimidinyl, pyridyl a fenyl které jsou případnými substituenty na uvedeném piperazinu ve významu R^{21} a R^{22} jsou případně substituované až třemi skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar^2 nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny uvedené výše pro Ar a Ar^1 ;

Uvedený Ar^2 je případně nezávisle substituovaný způsobem uvedeným výše pro Ar a Ar^1 ;

R^{23} znamená $CONR^{25}R^{26}$ nebo $SO_2R^{25}R^{26}$, kde R^{25} znamená vodík, (C_1 - C_4)alkylovou skupinu nebo Ar^3 -(C_0 - C_4)alkylenylovou skupinu a R^{26} znamená Ar^3 -(C_0 - C_4)alkylenylovou skupinu; s výhradou, že když Ar^3 znamená fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou skupinu, tak R^{23} nemůže znamenat $CONR^{25}R^{26}$ kde R^{25} znamená vodík nebo Ar^3 a R^{26} znamená Ar^3 ;

R^{24} znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl s případnou substitucí až třemi skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 nebo (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 je případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar^3 nezávisle znamená skupinu uvedenou výše pro Ar a Ar^1 ;

a uvedený Ar^3 je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar^1 ;

R^{27} znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu;

R^{28} a R^{29} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru, (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru, fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, fenoxý, thiofenoxý, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ nebo $NR^{30}R^{31}$; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující thienyl, pyrimidinyl, furyl, thiazolyl a oxazolyl ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde skupiny ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, fenoxý a thiofenoxý ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy

fluoru, (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁰ a R³¹ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl nebo fenyl, kde uvedená fenylová skupina je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R³⁰ a R³¹ společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující indolinylyl, pyrrolidinylyl, piperidyl, piperazinylyl nebo morfolinylyl; kde uvedená pyrrolidinylová a piperidylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená indolinylová a piperazinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená morfolinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

A znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinou a B znamená karbonylovou skupinu; nebo A znamená karbonylovou skupinu a B znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinou;

R³² znamená vodík nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinu;

R³³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl nebo benzothienyl; kde uvedený fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl a benzothienyl ve významu R³³ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující fenyl, fenoxi, NR³⁴R³⁵, halogen, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁴ a R³⁵ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, fenyl nebo fenylsulfonyl; kde uvedená fenylová skupina a fenylsulfonylová skupina ve významu R³⁴ a R³⁵ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

D znamená CO, CHOH nebo CH₂;

E znamená O, NH nebo S;

R^{36} a R^{37} znamenají samostatné skupiny, kde každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, halogen, kyan, hydroxy, amino, (C_1-C_6) alkylamino, di (C_1-C_6) alkylamino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, Ar^4 , (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R^{38} , R^{39} a R^{40} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) -alkylovou skupinu;

Ar^4 znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl nebo pyridazinyl; kde uvedený Ar^4 je případně substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R^{36} a R^{37} společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené znamenají $-O-(CH_2)_t-O-$;

t znamená 1, 2 nebo 3;

Y znamená (C_2-C_6) alkylenovou skupinu;

R^{44} , R^{45} a R^{46} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_6) alkylovou skupinu;

m a n každý nezávisle znamená 1, 2 nebo 3 s výhradou, že součet m a n je 2, 3 nebo 4;

k znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4;

Y znamená kovalentní vazbu, karbonylovou, sulfonylovou nebo oxykarbonylovou skupinu;

R^{43} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl, $NR^{47}R^{48}$ nebo (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný jedním až pěti atomy fluoru; s výhradou, že když Y^1 znamená kovalentní vazbu nebo oxykarbonylovou skupinu, tak R^{43} neznámá $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} a R^{48} znamenají samostatné skupiny, a každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, Ar^5 , (C_1-C_6) alkyl a $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl; nebo

R^{47} a R^{48} společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidy, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]hepty, 1,2,3,4-tetrahydroisochinoly, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny nebo 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedená azetidinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituovaná jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená pyrrolidinylová, piperidylová a azepinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená morfolinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituované až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, $(C_1-$

(C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená piperazinylová, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylová a 5,6,7,8-tetrahydro[4,3-d]pyrimidinylová skupina ve významu R⁴⁷ a R⁴⁸ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedená 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinylová skupina ve významu R⁴⁷ a R⁴⁸ je případně substituovaná až čtyřmi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar⁵ znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupin výše uvedených pro Ar a Ar¹;

Ar⁵ je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar¹;

R⁴² a R^{42a} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₃-C₆)cykloalkyl, Ar⁶-(C₀-C₃)alkylenyl, Ar⁶-(C₂-C₄)alkenyl, Ar⁶-karbonyl nebo (C₁-C₆)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar⁶ znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupin výše uvedených pro Ar a Ar¹;

Ar⁶ je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar¹; a

R^{41} a R^{41a} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu.

63. Sloučenina podle nároku 62 zvolená ze skupiny zahrnující:

1(R)-(4-{4-[2-(1R-butyryloxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate;

1(R)-(4-{4-[2-(1S-butyryloxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate;

1(S)-(4-{4-[2-(1R-butyryloxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate;

(E)-1R-{4-[4-(2-methyl-3-phenylacryloyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-acetate;

(R)-1-[4-(4-chinoxalin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-acetate;

1(R)-(4-{4-[2-(1RS-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)ethyl-butyrate;

1-(RS)-(4-{4-[2-(1R-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)-ethyl-butyrate;

1(R)-[4-(3S-methyl-4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]ethyl-butyrate;

1(R)-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-methyl-6-phenyl-[1,3,5]-triazin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate;

1(R)-{4-[4-(4-cyclopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate;

1(R)-{4-[4-(4-cyclopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate;

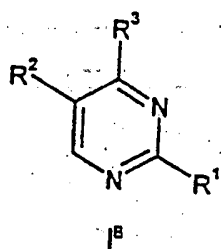
1(R)-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate;

1(R)-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrate;

1(R)-{4-[4-(4-methoxy-6-methoxymethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-R, 6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát; a

1(R)-{4-[2R, 6S-dimethyl-4-(4-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl}ethyl-butyrát.

64. Sloučenina obecného vzorce (I^B)



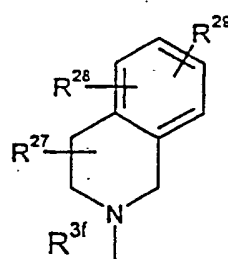
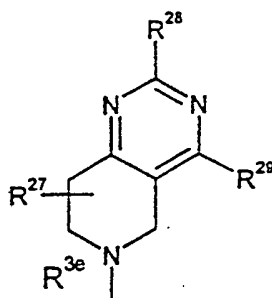
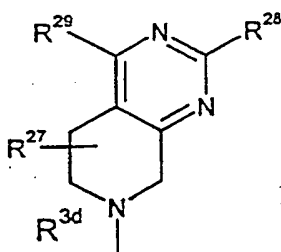
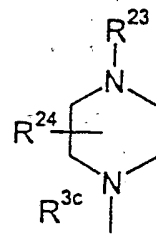
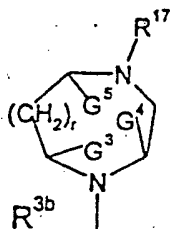
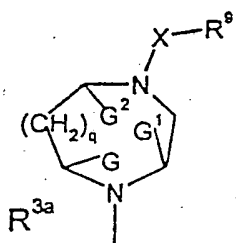
kde:

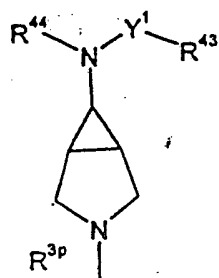
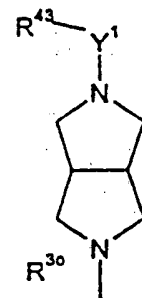
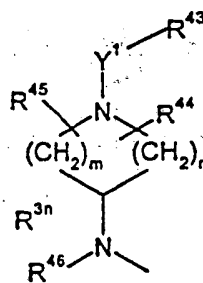
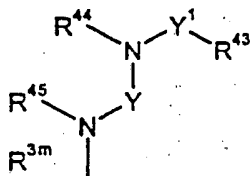
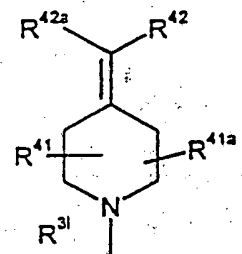
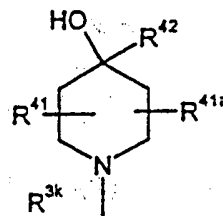
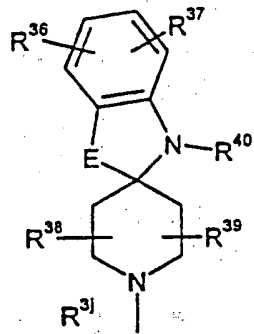
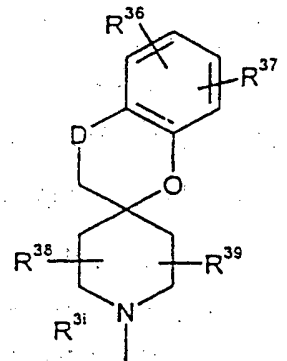
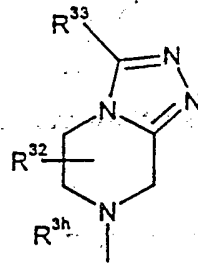
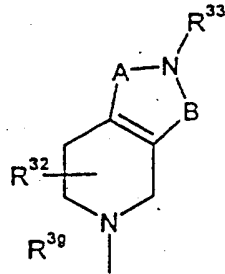
R¹ znamená C-(OR⁸¹)R⁴R⁵, kde R⁸¹ znamená nezávisle zvolený acylový radikál karboxylové kyseliny inhibitoru aldosareduktasy;

R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, methyl, ethyl nebo hydroxy-(C₁-C₃)alkyl;

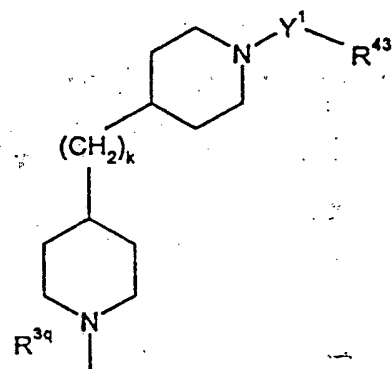
R² znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl a (C₁-C₄)alkoxy;

R³ znamená radikál obecného vzorce:





nebo



kde uvedený radikál obecného vzorce R^{3a} je substituovaný substituenty R^6 , R^7 a R^8 ;

a kde uvedený radikál obecného vzorce R^{3b} je substituovaný substituenty R^{18} , R^{19} a R^{20} ;

G , G^1 a G^2 znamenají samostatné skupiny a každá z nich znamená vodík a R^6 znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl s případnou nezávislou substitucí až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; R^7 a R^8 každý nezávisle znamenají vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G a G^1 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu a R^6 , R^7 , R^8 a G^2 znamenají vodík; nebo

G^1 a G^2 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu a R^6 , R^7 , R^8 a G znamenají vodík;

q znamená 0 nebo 1;

X znamená kovalentní vazbu, skupinu ze skupiny zahrnující $-(C=NR^{10})-$, oxykarbonyl, vinylenylkarbonyl, oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, (C_3-C_4) alkenylkarbonyl, thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, vinylenylsulfonyl, sulfinyl- (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, sulfonyl- (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl nebo karbonyl (C_0-C_4) alkylenylkarbonyl; kde skupiny zahrnující oxy (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl, $(C_1-$

C_4)alkylenylkarbonyl, (C_3-C_4) alkenylkarbonyl, thio (C_1-C_4) alkylenylkarbonyl ve významu X jsou každá případně a nezávisle substituované až dvěma (C_1-C_4) alkylovými, benzylovými nebo Ar skupinami; uvedená vinylenylsulfonylová a uvedená vinylenylkarbonylová skupina ve významu X jsou případně a nezávisle substituované na jednom nebo dvou vinylenyllových atomech uhlíku skupinou ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, benzyl nebo Ar; a uvedená karbonyl (C_0-C_4) alkylenylkarbonylová skupina ve významu X je případně nezávisle substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující (C_1-C_4) alkyl, benzyl nebo Ar;

R^{10} znamená vodík nebo C_1-C_4)alkylovou skupinu;

R^9 znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^1-(C_0-C_3)$ alkylenyl nebo (C_1-C_6) alkyl s případnou substitucí až pěti atomy fluoru; s výhradou, že když $q=0$ a X znamená kovalentní vazbu, oxykarbonylovou nebo (C_1-C_4) alkylenylkarbonylovou skupinu, tak R^9 neznámá (C_1-C_6) alkylovou skupinu;

Ar a Ar^1 nezávisle znamenají plně nasycený, částečně nasycený nebo plně nenasycený pěti- až osmičlenný kruh případně obsahující až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruh obsahující dva kondenzované nezávisle zvolené částečně nasycené, plně nasycené nebo plně nenasycené pěti- až sedmičlenné kruhy, které, každý samostatně, mohou případně obsahovat až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, nebo tricyklický kruh obsahující tři kondenzované nezávislé zvolené částečně nasycené, plně nasycené nebo plně nenasycené pěti- až sedmičlenné kruhy, které, každý samostatně, mohou případně

obsahovat až čtyři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, kde uvedený částečně nasycený, plně nasycený nebo plně nenasycený monocyklický kruh, bicyklický kruh nebo tricyklický kruh případně obsahuje jednu nebo dvě oxoskupiny jako substituenty na atomu uhlíku nebo jednu nebo dvě oxoskupiny jako substituenty na atomu síry.

Ar a Ar¹ jsou případně nezávisle substituované na atomu uhlíku nebo dusíku, na jednom kruhu v případě monocyklické skupiny, nebo na jednom nebo na obou kruzích v případě bicyklické skupiny, nebo na jednom, dvou nebo třech kruzích v případě tricyklické skupiny, celkem až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴; kde R¹¹, R¹², R¹³ a R¹⁴ znamenají samostatné skupiny a každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující halogen, formyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkylenyloxykarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, C(OH)R¹⁵R¹⁶, naftyl, fenyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, morfolinyl, (C₀-C₄)alkylsulfamoyl, N-(C₀-C₄)alkylkarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₄)alkylkarbamoyl, N-fenylkarbamoyl, N-(C₁-C₄)alkyl-N-fenylkarbamoyl, N,N-difenylkarbamoyl, (C₁-C₄)alkylkarbonylamido, (C₃-C₇)cykloalkylkarbonylamido, fenylkarbonylamido, piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, kyan, benzimidazolyl, amino, anilino, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfanyl, furyl, 8-(C₁-C₄)alkyl-3,8-diaza[3.2.1]-bicyklooktyl, 3,5-dioxo-1,2,4-triazinyl, fenoxo, thiofenoxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedené skupiny ze

skupiny zahrnující naftyl, fenyl, pyridyl, piperidyl, benzimidazolyl, pyrimidinyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfanyl, furyl, thiofenoxy, anilino a fenoxy ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až třemi substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl a pyrazolyl ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená morfolinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující (C_1 - C_4)alkyl; kde uvedená pyrrolidinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná až dvěma substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující hydroxy, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená piperazinylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituované až třemi substituenty které znamenají skupiny nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, fenyl, pyridyl, (C_0 - C_4)alkylsulfamoyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená triazolylová skupina ve významu

R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; kde uvedená tetrazolylová skupina ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} je případně substituované skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy-(C_2 - C_3)alkyl nebo (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená fenylová a pyridylová skupina, které jsou případnými substituenty na piperazinové skupině ve významu R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R^{11} a R^{12} na sousedících atomech uhlíku jsou spojené a znamenají $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2-$ nebo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, a R^{13} a R^{14} jsou samostatné a každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1 - C_4)alkylovou skupinu;

p znamená 1, 2 nebo 3;

R^{15} a R^{16} jsou samostatné skupiny a každá nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík a (C_1 - C_4)alkylovou skupinu případně substituovanou až pěti atomy fluoru; nebo R^{15} a R^{16} jsou samostatné skupiny a R^{15} znamená vodík a R^{16} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3 - C_6)cykloalkyl, hydroxy-(C_1 - C_3)alkyl, fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, benzothiazolyl nebo benzoxazolyl; nebo R^{15} a R^{16} jsou spojené a znamenají (C_3 - C_6)alkylenovou skupinu;

G^3 , G^4 a G^5 jsou samostatné skupiny a každá znamená vodík; r znamená 0; R^{18} skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl s případnou nezávislou substitucí až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; a R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G^3 , G^4 a G^5 jsou samostatné skupiny a každá znamená vodík; r znamená 1; R^{18} skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl s případnou nezávislou substitucí až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy, kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 a uvedený (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 jsou případně a nezávisle substituované až pěti atomy fluoru; a R^{19} a R^{20} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu; nebo

G^3 a G^4 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} a G^5 znamenají vodík; nebo

G^4 a G^5 jsou spojené a znamenají (C_1-C_3) alkylenovou skupinu; r znamená 0 nebo 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} a G^3 znamenají vodík;

R^{17} znamená skupinu ze skupiny zahrnující $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkylkarbonyl, Ar^2 -karbonyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, (C_1-C_6) alkylsulfinyl,

Ar^2 -sulfonyl, Ar^2 -sulfinyl a $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl;

R^{21} a R^{22} jako samostatné skupiny každý nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cykloalkyl a Ar^2 - $(\text{C}_0\text{-C}_4)$ alkylenyl; nebo

R^{21} a R^{22} jsou spojené a společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidy, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]hepty, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl nebo 5,6,7,8-tetrahydropyrido-[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedený azetidiny ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený pyrrolidiny, piperidy, azepiny ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený morfoliny ve významu R^{21} a R^{22} je případně substituovaný až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený piperaziny ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující fenyl, pyridy, pyrimidiny, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxykarbonyl a $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený 1,2,3,4-tetrahydroisochinoliny a

uvedený 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidinyl ve významu R^{21} a R^{22} jsou případně nezávisle substituované až třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedený 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinyl ve významu R^{21} a R^{22} je případně nezávisle substituovaný až čtyřmi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedený pyrimidinyl, pyridyl a fenyl které jsou případnými substituenty na uvedeném piperazinu ve významu R^{21} a R^{22} jsou případně substituované až třemi skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy-(C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru a (C_1 - C_4)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar^2 nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny uvedené výše pro Ar a Ar^1 ;

Uvedený Ar^2 je případně nezávisle substituovaný způsobem uvedeným výše pro Ar a Ar^1 ;

R^{23} znamená $CONR^{25}R^{26}$ nebo $SO_2R^{25}R^{26}$, kde R^{25} znamená vodík, (C_1 - C_4)alkylovou skupinu nebo Ar^3 -(C_0 - C_4)alkylenylovou skupinu a R^{26} znamená Ar^3 -(C_0 - C_4)alkylenylovou skupinu; s výhradou, že když Ar^3 znamená fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou skupinu, tak R^{23} nemůže znamenat $CONR^{25}R^{26}$ kde R^{25} znamená vodík nebo Ar^3 a R^{26} znamená Ar^3 ;

R^{24} znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl nebo fenyl s případnou substitucí až třemi skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl nebo (C_1-C_4) alkoxy kde uvedený (C_1-C_4) alkyl ve významu R^6 nebo (C_1-C_4) alkoxy ve významu R^6 je případně nezávisle substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar^3 nezávisle znamená skupinu uvedenou výše pro Ar a Ar^1 ;

a uvedený Ar^3 je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar^1 ;

R^{27} znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu;

R^{28} a R^{29} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru, (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru, fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, fenoxý, thiofenoxý, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ nebo $NR^{30}R^{31}$; kde uvedené skupiny ze skupiny zahrnující thienyl, pyrimidinyl, furyl, thiazolyl a oxazolyl ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde skupiny ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, fenoxý a thiofenoxý ve významu R^{28} a R^{29} jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy

fluoru, (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁰ a R³¹ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl nebo fenyl, kde uvedená fenylová skupina je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R³⁰ a R³¹ společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené společně tvoří skupinu ze skupiny zahrnující indoliny, pyrrolidiny, piperidy, piperaziny nebo morfoliny; kde uvedená pyrrolidinylová a piperidylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená indolinylová a piperazinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxykarbonyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a kde uvedená morfolinylová skupina ve významu substituentů R³⁰ a R³¹ je případně substituovaná až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

A znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinou a B znamená karbonylovou skupinu; nebo A znamená karbonylovou skupinu a B znamená N případně substituovaný vodíkem nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinou;

R³² znamená vodík nebo (C₁-C₄)alkylovou skupinu;

R³³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl nebo benzothienyl; kde uvedený fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, chinolyl, isochinolyl, ftalizinyl, chinoxaliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl a benzothienyl ve významu R³³ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující fenyl, fenoxi, NR³⁴R³⁵, halogen, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R³⁴ a R³⁵ každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₄)alkyl, fenyl nebo fenylsulfonyl; kde uvedená fenyllová skupina a fenylsulfonylová skupina ve významu R³⁴ a R³⁵ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující halogen, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

D znamená CO, CHOH nebo CH₂;

E znamená O, NH nebo S;

R^{36} a R^{37} znamenají samostatné skupiny kde každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, halogen, kyan, hydroxy, amíno, (C_1-C_6) alkylamino, $di(C_1-C_6)$ alkylamino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, Ar^4 , (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

R^{38} , R^{39} a R^{40} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) -alkylovou skupinu;

Ar^4 znamená skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl nebo pyridazinyl; kde uvedený Ar^4 je případně substituovaný až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, halogen, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; nebo

R^{36} a R^{37} společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené znamenají $-O-(CH_2)_t-O-$;

t znamená 1, 2 nebo 3;

Y znamená (C_2-C_6) alkylenovou skupinu;

R^{44} , R^{45} a R^{46} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_6) alkylovou skupinu;

m a n každý nezávisle znamená 1, 2 nebo 3 s výhradou, že součet m a n je 2, 3 nebo 4;

k znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4;

Y znamená kovalentní vazbu, karbonylovou, sulfonylovou nebo oxykarbonylovou skupinu;

R^{43} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_3-C_7) cykloalkyl, $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl, $NR^{47}R^{48}$ nebo (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný jedním až pěti atomy fluoru; s výhradou, že když Y^1 znamená kovalentní vazbu nebo oxykarbonylovou skupinu, tak R^{43} neznámá $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} a R^{48} znamenají samostatné skupiny, a každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, Ar^5 , (C_1-C_6) alkyl a $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkylenyl; nebo

R^{47} a R^{48} jsou spojené a společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující azetidiny, pyrrolidiny, piperidy, piperaziny, morfoliny, azepiny, azabicyklo[3.2.2]nonany, azabicyklo[2.2.1]hepty, 1,2,3,4-tetrahydroisochinoly, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny nebo 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidiny; kde uvedená azetidinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituovaná jednou skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená pyrrolidinylová, piperidylová a azepinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} jsou případně substituované až dvěma skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C_1-C_4) alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená morfolinylová skupina ve významu R^{47} a R^{48} je případně substituované až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy-

(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; uvedená piperazinylová, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylová a 5,6,7,8-tetrahydro[4,3-d]pyrimidinylová skupina ve významu R⁴⁷ a R⁴⁸ jsou případně substituované až třemi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru; a uvedená 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinylová skupina ve významu R⁴⁷ a R⁴⁸ je případně substituovaná až čtyřmi skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, amino, halogen, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru nebo (C₁-C₄)alkoxy případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar⁵ znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupin výše uvedených pro Ar a Ar¹ ;

Ar⁵ je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar¹;

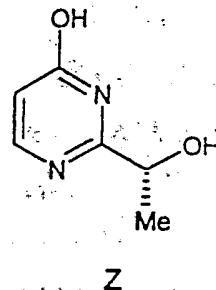
R⁴² a R^{42a} každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, (C₃-C₆)cykloalkyl, Ar⁶-(C₀-C₃)alkylenyl, Ar⁶-(C₂-C₄)alkenyl, Ar⁶-karbonyl nebo (C₁-C₆)alkyl případně substituovaný až pěti atomy fluoru;

Ar⁶ znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupin výše uvedených pro Ar a Ar¹ ;

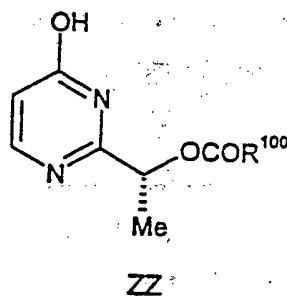
Ar⁶ je případně nezávisle substituovaný způsobem popsaným výše pro Ar a Ar¹; a

R^{41} a R^{41a} každý nezávisle znamená vodík nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu.

65. Sloučenina obecného vzorce Z

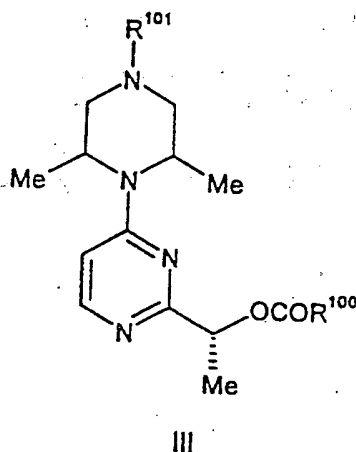


66. Sloučenina obecného vzorce ZZ



kde R^{100} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) alkyl, benzyl, nebo fenyl, kde uvedená benzylová a fenylová skupina jsou případně substituované až třemi halogenovými nebo (C_1-C_4) alkylovými skupinami.

67. Sloučenina obecného vzorce (III)



kde

R^{100} znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_1-C_8) alkyl, benzyl nebo fenyl, kde uvedená benzylová a fenylová skupina jsou případně substituované až třemi halogenovými nebo (C_1-C_4) alkylovými skupinami; a

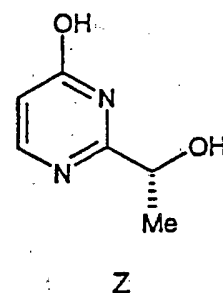
R^{101} znamená vodík nebo vhodnou aminoskupinu chránící skupinu.

68. Sloučenina podle nároku 67, kde R^{100} znamená (C_1-C_4) alkylovou skupinu a R^{101} znamená benzylovou nebo terc-butyloxykarbonylovou skupinu.

69. Sloučenina podle nároku 68, kde R^{100} znamená butylovou skupinu a R^{101} znamená benzylovou skupinu.

70. Sloučenina podle nároku 68, kde R^{100} znamená butylovou skupinu a R^{101} znamená terc-butyloxykarbonylovou skupinu.

71. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (Z)



v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

a) reakci R-(+)-2-hydroxypropionamidu s triethyloxonium-tetrafluorborátem v rozpouštědle pro reakci inertním při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplotě místnosti a době reakce 10 minut až 24 hodin vedoucí k tvorbě odpovídajícího imidátu;

b) reakci uvedeného odpovídajícího imidátu s bezvodým amoniakem v rozpouštědle pro reakci inertním při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$

až teplotě místnosti a době reakce 2 hodiny až 24 hodin vedoucí k tvorbě R-(+)-2-hydroxypropionamidin-hydrochloridu; a

c) reakci uvedeného R-(+)-2-hydroxypropionamidin-hydrochloridu se sodnou solí ethyl-3-hydroxyakrylátu ve vhodné bazi v rozpouštědle pro reakci inertním, za tvorby sloučeniny vzorce (Z).

72. Farmaceutická kompozice v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedeného proléčiva nebo uvedené sloučeniny a inhibitor glykogenfosforylasy (GPI) proléčivo uvedeného GPI nebo farmaceuticky přijatelnou sůl uvedeného GPI nebo uvedeného proléčiva.

73. Způsob léčení nebo prevence komplikací diabetu u savce v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání farmaceutické kompozice podle nároku 181 danému savci.

74. Způsob léčení komplikací diabetu u savce v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání sloučeniny podle nároku 1, jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva a inhibitoru glykogenfosforylasy (GPI), proléčiva uvedeného GPI nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného GPI nebo uvedeného proléčiva uvedenému savci.

75. Způsob léčení diabetu savce v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání sloučeniny podle nároku 1, jejího proléčiva nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo uvedeného proléčiva a inhibitoru glykogenfosforylasy (GPI), proléčiva uvedeného GPI nebo farmaceuticky přijatelné soli uvedeného GPI nebo uvedeného

proléčiva uvedenému savci.