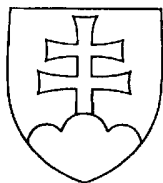


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **18. 2. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0100569-3**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **20. 2. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 2. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/SE02/00271**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/065979**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1025-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

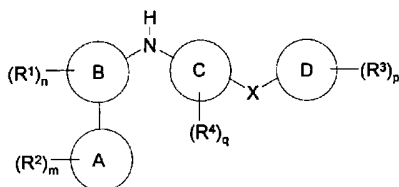
(51) Int. Cl.⁷ :

C07D239/00

- (71) Prihlasovateľ: **AstraZeneca AB, Södertälje, SE;**
(72) Pôvodca: **Berg Stefan, Södertälje, SE;**
Hellberg Sven, Södertälje, SE;
(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Pyrimidínové zlúčeniny**

- (57) Anotácia:
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), spôsob ich prípravy,
medziprodukty na ich prípravu, farmaceutické prípravky
obsahujúce uvedené terapeuticky účinné zlúčeniny a ich
medicínske použitie.



(I)

~~Nové~~ Pyrimidínové zlúčeniny

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nových zlúčenín vzorca I, ako aj ich voľnej bázy alebo ich farmaceuticky prijateľnej soli, spôsobu ich prípravy, farmaceutických prípravkov obsahujúcich uvedené zlúčeniny a použitia uvedených účinných zlúčenín pri liečení.

Cieľom predloženého vynálezu je poskytnúť zlúčeniny vzorca I na terapeutické použitie, predovšetkým zlúčeniny, ktoré sú využiteľné pri liečení a/alebo profylaxii stavov súvisiacich s glykogénsyntázakinázou-3 (GSK3) u cicavcov, vrátane človeka. Príslušné zlúčeniny vzorca I vykazujú selektívnu afinitu pre GSK-3.

Ďalším cieľom predloženého vynálezu je poskytnúť zlúčeniny s terapeutickým účinkom po orálnom podaní.

Doterajší stav techniky

Glykogénsyntázakináza 3 (GSK3) je serín/treonínproteínkináza pozostávajúca z dvoch izoforiem (α a β), ktoré sú kódované odlišnými génmi, avšak sú vo veľkej miere homológne s katalytickou doménou. GSK3 sa vo veľkej miere exprimuje v centrálnom a periférnom nervovom systéme. GSK3 fosforyluje niektoré substráty, vrátane tau, β -katenínu, glykogénsyntázy, pyruvátdehydrogenázy a elongačného iniciačného faktora 2b (eIF2b). Inzulín a rastové faktory aktivujú proteínkinázu B, ktorá fosforyluje GSK3 na zvyšku serínu 9 a inaktivuje ho.

Alzheimerova choroba (Alzheimer disease, AD) demencia a taupatie

AD je charakterizovaná kognitívnym poklesom, cholínergnou dysfunkciou a neuronálnou smrťou, pričom neurofibrilárna spleť a senilné plaky pozostávajú z nánosov amyloidu- β . Postupnosť týchto prípadov pri AD je nejasná, ale predpokladá sa, že súvisí. Glykogénsyntázakináza 3 β (GSK3 β) alebo Tau (τ) fosforylujúca kináza selektívne fosforyluje mikrokanáliky priradené proteínu τ v neurónoch na miestach, ktoré sú hyperfosforylované v AD mozgoch. Hyperfosforylovaný proteín τ má nižšiu afinitu pre mikrokanáliky a akumuluje sa

ako spárované špirálové vlákno, ktoré je hlavnou zložkou, ktorá vytvára neurofibrilárnu spleť a neurofilné vlákna v AD mozgoch. Toto má za následok depolymerizáciu mikrokanaľíkov, čo vedie k odfarbeniu axónov a neuritickej dystrofii. Neurofibrilárna spleť sa trvalo dá nájsť pri ochoreniach, ako je AD, amyotrofná laterálna skleróza, Parkinsonov syndróm-demencia podľa Gauma, kortikobazálna degenerácia, demencia pugilistica a úrazy hlavy, Downov syndróm, postencefalitický Parkinsonov syndróm, progresívna supranukleálna paralýza, Niemann-Pickova choroba a Pickova choroba. Pridanie amyloidu- β k primárnym kultúram hipokampu spôsobuje hyperfosforyláciu τ a stav podobný spárovaniu špirálových vlákien, prostredníctvom indukcie GSK3 β aktivity, s následnou disrupciou axonálneho transportu a neuronálnou smrťou (Imahori and Uchida., J. Biochem. 121, 179-188, 1997). GSK3 β prednostne značkuje neurofibrilárnu spleť a ukázalo sa, že je aktívny pri predbežnom vytváraní spleti neurónov v AD mozgoch. Hladiny GSK3 proteínov tiež môžu zvýšené až o 50 % v mozgových tkanivách od AD pacientov. Okrem toho, GSK3 β fosforyluje pyruvátdehydrogenázu, kľúčový enzým v glykolytickej dráhe, a zabraňuje konverzii pyruvátu na acetyl-Co-A (Hoshi a kol., PNAS 93, 2719-2723, 1996). Acetyl-Co-A je kritickou pre syntézu acetylcholínu, neurotransmitere s kognitívnymi funkciami. Inhibícia GSK3 β môže mať teda priaznivé účinky pri progresii ako aj pri kognitívnych deficitoch súvisiacich s Alzheimerovou chorobou a tiež pri ďalších vyššie uvedených ochoreniach.

Chronické a akútne neurodegeneratívne ochorenia

Ukázalo sa, že rastový faktor sprostredkujúci aktiváciu PI3K/Akt dráhu hrá kľúčovú úlohu pri neuronálnom prežití. Aktivácia tejto dráhy má za následok inhibíciu GSK3 β . Nedávne štúdie (Bhat a kol., PNAS 97, 11074-11079 (2000)) ukázali, že aktivita GSK3 β sa zvyšuje v celulárnych a vo zvieracích modeloch neurodegenerácie, ako je cerebrálna ischemia, alebo po odstránení rastového faktora. Aktívne miesto fosforylácie sa napríklad zvýšilo v neurónoch vulnerabilných pre apoptózu, typ bunkovej smrti, o ktorom sa bežne predpokladá, že sa vyskytuje pri chronických a akútnych degeneratívnych ochoreniach, ako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, amyotrofická laterálna skleróza, Huntingtonova choroba a HIV demencia, ischemická mŕtvica a úraz hlavy. Lítium bolo neuroprotektívnym pri inhibícii apoptózy v bunkách a v mozgu pri dávkach, ktoré

poskytovali inhibíciu GSK3 β : Inhibítory GSK3 β by teda mohli byť využiteľnými pri potláčaní priebehu neurodegeneratívnych ochorení.

Bipolárne ochorenia (bipolar disorder, BD)

5 Bipolárne ochorenia sú charakterizované manickými záchvatmi a depresívnymi záchvatmi. Lítium sa použilo na liečenie BD jeho pôsobením na stabilizovanie nálad. Nevýhodou lítia je úzky terapeutický rozsah a nebezpečenstvo predávkovania, ktoré môže viesť k intoxikácii lítium. Pred nedávnom sa uskutočnené zistenie, že lítium inhibuje GSK3 pri terapeutických koncentráciách, podporilo možnosť, že tento enzým predstavuje kľúčový terč účinku lítia v mozgu
10 (Stambolic a kol., Curr. Biol. 6, 1664-1668, 1996; Klein and Melton; PNAS 93, 8455-8459, 1996). Inhibícia GSK3 β môže byť preto terapeuticky významná pri liečení BD ako aj u AD pacientov, ktorí majú afektívne poruchy.

Schizofrénia

GSK3 je zapojený v kaskádach signálnej transdukcie početných celulárnych
15 procesov, predovšetkým počas nervového rozvoja. Kozlovsky a kol. (Am. J. Psychiatry, 2000 May; 157 (5), 831-3) zistili, že hladiny GSK3 β boli o 41 % nižšie u schizofrénnych pacientov, než u porovnávaných subjektov. Táto štúdia naznačuje, že schizofrénia zahŕňa patológiu vývoja nervového systému a že abnormálna regulácia GSK3 by mohla hrať rolu pri schizofrénii. Okrem toho boli
20 uvádzané znížené hladiny β -katenínu u pacientov so schizofróniou (Cotter a kol., Neuroreport 9, 1379-1383 (1998)).

Cukrovka

Inzulín stimuluje syntézu glykogénu v kostrových svaloch prostredníctvom defosforylácie a teda aktivácie glykogénsyntázy vplyvom defosforylácie. Pri
25 pokojových podmienkach, GSK3 fosforyluje a inaktívuje glykogénsyntázu. GSK3 sa taktiež nadmerne exprimuje vo svaloch pacientov s cukrovkou typu II (Nikoulina a kol., Diabetes, 2000 Feb; 49 (2):263-271). Inhibícia GSK3 zvyšuje aktivitu glykogénsyntázy, pričom týmto znižuje hladiny glukózy jej konverziou na glykogén. Inhibícia GSK3 môže mať teda terapeutický význam pri liečení cukrovky typu I
30 a typu II a diabetickej neuropatie.

Vypadávanie vlasov

GSK3 fosforyluje a degraduje β -katenín. β -katenín je efektorom dráhy pre syntézu keratonínu. Stabilizácia β -katenínu môže viesť ku zvýšeniu rozvoja vlasov. U myší exprimujúcich stabilizovaný β -katenín mutáciou miest fosforylovaných prostredníctvom GSK3 sa prejavoval proces podobný *de novo* morfogenéze vlasov (Gat a kol., Cell 1995 Nov 25; 95 (5):60514)). Nové folikuly vytvorili mazové žľazy a dermálne papily, ktoré sa bežne vyskytujú len pri embryogenéze. Inhibícia GSK3 môže teda ponúkať liečbu plešatosti.

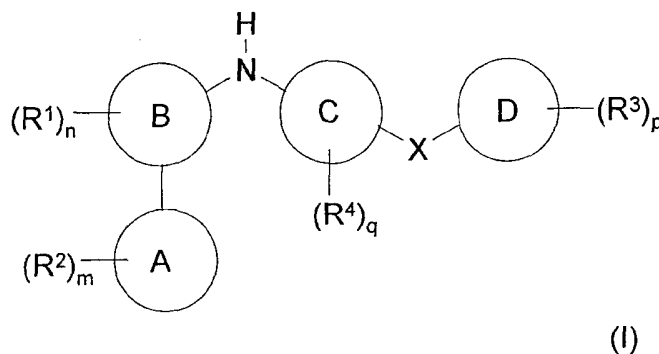
Orálna antikoncepcia

Vijayaraghavan a kol. (Biol. Reprod. 2000 Jun; 62 (6):1647-54) uvádzajú, že GSK3 je dôležitým pri motilite *versus* imotilite spermie. Imunocytochémia ukázala, že GSK3 je prítomný vo flagellum a v prednej časti hlavy spermie. Tieto údaje naznačujú, že GSK3 by mohlo byť kľúčovým prvkom iniciácie základnej motility pri epididymis a pri regulácii funkcie zrelých spermií. Inhibítory GSK3 by mohli byť využiteľné ako antikoncepcný prostriedok pre mužov.

Podstata vynálezu

Úlohou predloženého vynálezu je poskytnúť zlúčeniny, ktoré majú selektívny inhibičný účinok na GSK3, ako aj dobrú biologickú dostupnosť. Účinok na iné kinázy zvolené napríklad z CDK2, sa taktiež skúmal.

V súlade s uvedeným sa predložený vynález týka zlúčeniny všeobecného vzorca I



v ktorom

- X znamená C_{0-6} -alkyl-U- C_{0-6} -alkyl, $(C_{2-6}$ -alkenyl) $_{0-1}$ -U- $(C_{2-6}$ -alkenyl) $_{0-1}$, $(C_{2-6}$ -alkinyl) $_{0-1}$ -U- $(C_{2-6}$ -alkinyl) $_{0-1}$, pričom ktorákoľvek C_{1-6} -alkylová skupina, C_{2-6} -alkenylová skupina, C_{2-6} -alkinylová skupina, kde CH_2 -skupina môže byť prípadne nahradená CO skupinou, a môže byť prípadne substituovaná na uhlíku jednou alebo viacerými substituentmi G a každý atóm uhlíka môže byť nahradený atómom N, O alebo S a pričom uvedený atóm dusíka môže byť prípadne substituovaný skupinou Q;
- U znamená CO alebo $C(OR^5)R^6$;
- kruh A znamená imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl alebo pyrazolo[2,3a]pyrid-3-yl;
- 10 kruh B znamená 5- alebo 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci heteroatómy zvolené z N, O a S, z ktorých najmenej jeden atóm je zvolený z dusíka;
- kruh C znamená fenylový kruh alebo 5- alebo 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci heteroatómy zvolené z N, O a S;
- 15 kruh D je fenylový kruh alebo 5- alebo 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci heteroatómy zvolené z N, O a S a uvedený fenylový kruh alebo 5- alebo 6-členný heteroaromatický kruh môže byť prípadne kondenzovaný s 5- alebo 6-členným nasýteným, čiastočne nasýteným alebo nenasýteným kruhom, prípadne obsahujúcim atómy zvolené z C, N, O a S a pričom ak uvedená heterocyklická skupina obsahuje časť -NH-, potom dusík môže byť
- 20 prípadne substituovaný skupinou Q;
- R^1 predstavuje vodík, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxylovú skupinu, fluórmetylovú skupinu, difluórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, fluórmetoxyskupinu, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, skupinu NH_2 , $NHOH$; $NHCN$, $(CO)C_{1-3}$ -alkyl, $CH=NOR^7$, $(C=NH)NR^7R^8$, 25 $CONH_2$, SH , SC_{1-3} -alkyl, SO_2NH_2 , $SONH_2$, C_{1-3} -alkylovú skupinu, C_{3-6} -cykloalkylovú skupinu, C_{2-3} -alkenylovú skupinu, C_{2-3} -alkinylovú skupinu, C_{1-3} -alkoxyskupinu, $O(CO)C_{1-3}$ -alkylovú skupinu, NHC_{1-3} -alkylovú skupinu, skupinu $N(C_{1-2}$ -alkyl) $_2$, $NH(CO)C_{1-3}$ -alkylovú skupinu, $CONHC_{1-3}$ -alkylovú skupinu, skupinu $CON(C_{1-3}$ -alkyl) $_2$, SOC_{1-3} -alkylovú skupinu, SO_2C_{1-3} -alkylovú skupinu, skupinu $SO_2NH(C_{1-3}$ -alkyl), $SO_2N(C_{1-3}$ -alkyl) $_2$, $SONHC_{1-3}$ -
- 30

alkyl, $\text{SON}(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})_2$, pričom ktorákoľvek C_{1-2} -alkylová skupina, C_{1-3} -alkylová skupina, C_{2-3} -alkenylová skupina alebo C_{2-3} -alkinylová skupina môže byť prípadne substituovaná na uhlíku jedným alebo viacerými substituentmi J;

5 n znamená 1, 2 alebo 3, pričom definícia R^1 uvedeného vyššie, môže byť rovnaká alebo rozdielna;

R^2, R^3 a R^4 je pripojený k uhlíku kruhu a je nezávisle zvolený zo skupiny zahrňujúcej vodík, halogén, nitroskupinu, CHO, C_{0-6} -alkyl-CN, OC_{1-6} -alkyl-CN, C_{0-6} -alkylOR⁷, OC_{1-6} -alkyl-OR⁷, fluórmetylovú skupinu, difluórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, fluórmetoxyskupinu, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, skupinu C_{0-6} -alkyl-NR⁷R⁸, OC_{1-6} -alkyl-NR⁷R⁸, OC_{1-6} -alkyl- OC_{1-6} -alkyl-NR⁷R⁸, NHOH, NR⁷OR⁸, NHCN, (CO) C_{1-3} -alkylovú skupinu, CH=NOR⁷, (C=NH)NR⁷R⁸, C_{0-6} -alkyl-CO₂R⁷, OC_{1-6} -alkyl-CO₂R⁷, C_{0-6} -alkylCONR⁷R⁸, OC_{1-6} -alkyl-CONR⁷R⁸, C_{0-6} -alkylNR⁷(CO)R⁷, O(CO)NR⁷R⁸, NR⁹(CO)OR⁷, NR⁷(CO)NR⁷R⁸, O(CO)OR⁷, O(CO)R⁷, C_{0-6} -alkyl-COR⁷, OC_{1-6} -alkyl-COR⁷, NR⁷(CO)(CO)R⁷, NR⁷(CO)(CO)NR⁷R⁸, SR⁷, C_{0-6} -alkyl(SO₂)NR⁷R⁸, OC_{1-6} -alkyl-NR⁷(SO₂)R⁸, OC_{1-6} -alkyl-(SO₂)NR⁷R⁸, C_{0-6} -alkyl-(SO)NR⁷R⁸, OC_{1-6} -alkyl-(SO)NR⁷R⁸, SO₃R⁷, C_{0-6} -alkyl-NR⁷(SO₂)NR⁷R⁸, C_{0-6} -alkyl-NR⁷(SO)R⁸, C_{0-6} -alkylSO₂R⁷, C_{0-6} -alkylSOR⁷, C_{1-6} -alkylovú skupinu, C_{2-6} -alkenylovú skupinu, C_{2-6} -alkinylovú skupinu, C_{0-6} -alkyl- C_{3-6} -cykloalkylovú skupinu, C_{0-6} -alkylarylovú skupinu, C_{0-6} -alkylheterocyklickú skupinu, pričom ktorákoľvek C_{1-6} -alkylová skupina, C_{2-6} -alkenylová skupina, C_{2-6} -alkinylová skupina, C_{0-6} -alkyl- C_{3-6} -cykloalkylová skupina, C_{0-6} -alkylarylová skupina alebo C_{0-6} -alkylheterocyklická skupina môžu byť prípadne substituované na uhlíku jednou alebo viacerými substituentmi G; a pričom ak uvedená heterocyklická skupina obsahuje časť -NH-, potom dusík môže byť prípadne substituovaný skupinou Q;

25 m, p a q znamená 1, 2, 3, 4 alebo 5; pričom definície R^2, R^3 a R^4 , uvedené vyššie, môžu byť rovnaké alebo rozdielne;

- R^5 znamená vodík, fluórmetylovú skupinu, difluórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, C_{1-6} -alkylovú skupinu, C_{2-6} -alkenylovú skupinu, C_{2-6} -alkinylovú skupinu, C_{0-6} -alkyl- C_{3-6} -cykloalkylovú skupinu, $(CO)C_{1-6}$ -alkylovú skupinu, C_{1-6} -alkyl- NR^7R^8 ;
- 5 R^6 znamená vodík C_{1-6} -alkylovú skupinu, C_{2-6} -alkenylovú skupinu, C_{2-6} -alkinylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu;
- R^7, R^8 je, navzájom nezávisle od seba zvolený zo skupiny zahrňujúcej vodík, C_{1-6} -alkylovú skupinu, C_{0-6} -alkyl- C_{3-6} -cykloalkylovú skupinu, C_{2-6} -alkenylovú skupinu, C_{2-6} -alkinylovú skupinu, C_{0-6} -alkylarylovú skupinu, C_{0-6} -alkylheterocyklickú skupinu; pričom ktorákoľvek C_{1-6} -alkylová skupina, C_{2-6} -alkenylová skupina, C_{2-6} -alkinylová skupina, C_{0-6} -alkyl- C_{3-6} -cykloalkylová skupina, aromatická skupina alebo heterocyklická skupina môže byť prípadne substituovaná na uhlíku jednou alebo viacerými substituentmi G a pričom R^7 a R^8 môžu spolu tvoriť 5- alebo 6-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu heteroatómy zvolené z N, O a S, kde ak uvedená heterocyklická skupina obsahuje časť -NH-, potom dusík môže byť prípadne substituovaný skupinou Q;
- 10
- 15
- G a J sú navzájom nezávisle zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodík, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, CHO, OR^9 ; C_{1-6} -alkylovú skupinu, C_{2-6} -alkenylovú skupinu, C_{2-6} -alkinylovú skupinu, C_{0-6} -alkyl- C_{3-6} -cykloalkylovú skupinu, fluórmetylovú skupinu, difluórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, fluórmetoxyskupinu, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, NR^9R^{10} , CO_2R^9 , $CONR^9R^{10}$, $NR^9(CO)R^9$, $O(CO)R^9$, COR^9 , SR^9 , $(SO_2)NR^9R^{10}$, $(SO)NR^9R^{10}$, SO_3R^9 , SO_2R^9 , SOR^9 ;
- 20
- 25 R^9 a R^{10} sú navzájom nezávisle zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodík a C_{1-6} -alkylovú skupinu a pričom R^9 a R^{10} môžu spolu tvoriť 5- alebo 6-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu heteroatómy zvolené z N, O a S, a pričom ak uvedená heterocyklická skupina obsahuje časť -NH-, potom dusík môže byť prípadne substituovaný skupinou Q;
- 30 Q je zvolené zo skupiny zahrňujúcej C_{1-4} -alkylovú skupinu, COC_{1-4} -alkylovú skupinu, SO_2C_{1-4} -alkylovú skupinu, $(CO)OC_{1-4}$ -alkylovú skupinu, $CONH_2$,

CONHC₁₋₄-alkylovú skupinu, skupinu CON(C₁₋₄-alkyl)₂, benzylovú skupinu a benzyloxykarbonylovú skupinu;

ako jej voľnej zásady alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.

5 Ďalšie uskutočnenia predloženého vynálezu sa týkajú zlúčenín vzorca I, v ktorom X znamená C₀₋₂-alkyl-U-C₀₋₂-alkylovú skupinu, kde ktorákoľvek C₀₋₂-alkylová skupina môže byť prípadne substituovaná na atóme uhlíka jedným alebo viacerými substituentmi G. Ďalšie uskutočnenie predloženého vynálezu sa týka zlúčenín, v ktorom X znamená U.

10 Podľa ďalšieho aspektu vynálezu kruhom A je imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl.

Podľa ďalšieho aspektu vynálezu kruhom B je pyridín alebo pyrimidín.

Podľa ďalšieho aspektu vynálezu kruhom B je pyrimidín.

Podľa ďalšieho aspektu vynálezu kruhom C je fenylový kruh alebo pyridínový kruh.

15 Podľa ďalšieho aspektu vynálezu kruhom C je fenyl.

V ďalšom sú uvedené definície rozličných termínov používaných v opise uvedenej prihlášky vynálezu a v pripojených patentových nárokoch.

20 Aby sa zabránilo pochybnostiam je potrebné si uvedomiť, že tam kde sa v opise uvedenej prihlášky vynálezu skupina charakterizuje ako „vyššie definovaná“ alebo „definovaná vyššie“, uvedená skupina zahrňuje prvú uvedenú a širšiu definíciu ako aj každú a všetky výhodné definície pre túto uvedenú pre túto skupinu.

Na zabránenie pochybnostiam je potrebné si uvedomiť, že v opise tejto prihlášky vynálezu „C₁₋₆“ znamená uhlíkovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3; 4, 5 alebo 6 atómov uhlíka.

25 V opise tejto prihlášky vynálezu termín "alkyl" zahrňuje alkylové skupiny ako s lineárnym tak aj s rozvetveným reťazcom. Termín C₁-C₆-alkylová skupina znamená skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, ktorou môže byť metyl, etyl, *n*-

propyl, *izo*-propyl, *n*-butyl, *izo*-butyl, *sek*-butyl, *terc*-butyl, *n*-pentyl, *izo*-pentyl, *terc*-pentyl, *neo*-pentyl, *n*-hexyl alebo *izo*-hexyl. Termín C₁-C₃-alkylová skupina znamená skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómov uhlíka, ktorou môže byť metyl, etyl, *n*-propyl alebo *izo*-propyl. Termín C₁-C₂-alkylová skupina znamená skupinu
5 obsahujúcu 1 až 2 atómy uhlíka, ktorou môže byť metyl alebo etyl.

Podobná definícia sa dá aplikovať aj na ďalšie zvyšky, napríklad "fenyl-C₁₋₆-alkyl" zahŕňa fenylC₁₋₄-alkylovú skupinu, 1-fenyletylovú skupinu a 2-fenyletylovú skupinu.

V takom prípade, kde index znamená celé číslo 0 (nula), skupina, na ktorú
10 index odkazuje naznačuje, že táto skupina nemusí byť prítomná, t.j. jestvuje priama väzba medzi skupinami, napríklad v definícii X, ktorý znamená C₀₋₆-alkyl-U-C₀₋₆-alkylovú skupinu, index môže byť 0 (nula) čo znamená, že X = U.

Termín "cykloalkylová skupina" odkazuje na prípadne substituovaný, nasýtený cyklický uhľovodíkový kruhový systém. Termín "C₃₋₆-cykloalkylová
15 skupina" môže znamenať cyklopropylovú, cyklobutylovú, cyklopentylovú alebo cyklohexylovú skupinu.

Termín "alkenylová skupina" odkazuje na alkenylovú skupinu s lineárnym alebo rozvetveným reťazcom. Termín C₂-C₆-alkenylová skupina znamená skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka a jednu dvojitú väzbu, ktorou môže byť vinyl, alyl,
20 *n*-propenyl, *izo*-propenyl, *n*-butenyl, *izo*-butenyl, krotyl, pentenyl, *izo*-pentenyl alebo hexenyl. Termín C₂-C₃-alkenylová skupina znamená skupinu obsahujúcu 2 až 3 atómy uhlíka a jednu dvojitú väzbu, ktorou môže byť vinyl, alyl, propenyl alebo *izo*-propenyl.

Termín "alkinylová skupina" odkazuje na alkinylovú skupinu s lineárnym
25 alebo rozvetveným reťazcom. Termín C₂-C₆-alkinylová skupina znamená skupinu obsahujúcu 2 až 6 atómov uhlíka a jednu trojitú väzbu, ktorou môže byť etinyl, propargyl, *n*-butinyl, *izo*-butinyl, *n*-pentinyl, *izo*-pentinyl alebo hexinyl. Termín C₂-C₃-alkinylová skupina znamená skupinu obsahujúcu 2 až 3 atómy uhlíka a jednu trojitú väzbu, ktorou môže byť etinyl alebo propargyl.

Termín "C₁₋₃-alkoxyskupina" môže znamenať skupinu s lineárnym alebo rozvetveným reťazcom, ktorou môže byť metoxyskupina, etoxyskupina, *n*-propoxyskupina alebo *izo*-propoxyskupina.

Termín "halogén" odkazuje na fluór, chlór, bróm a jód.

5 Termín "aromatická skupina" odkazuje na prípadne substituovaný monocyklický alebo bicyklický uhľovodíkový kruhový systém obsahujúci najmenej jeden nenasýtený aromatický kruh. Takáto "aromatická skupina" môže byť kondenzovaná s C₅-C₇-cykloalkylovým kruhom, pričom vzniká bicyklický uhľovodíkový kruhový systém. Vhodnými príkladmi termínu "aromatická skupina "

10 sú fenylyl, naftyl, indanyl a tetralinyl.

Termín 5- alebo 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci jeden, dva alebo tri heteroatómy zvolené z N, O a S môže zahŕňať furyl, imidazolyl, izoxazolyl, izotiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrolyl, tiazolyl alebo tienyl.

15 Termín "heterocyklická skupina" odkazuje na nasýtený, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, mono- alebo bicyklický kruh obsahujúci 4 až 12 atómov, z ktorých najmenej jeden heteroatóm je zvolený z N, S alebo O, ktorý môže byť, ak nie je uvedené inak, na uhlík alebo dusík viazaný, pričom CH₂ skupina môže byť prípadne nahradená skupinou CO, dusíkový atóm kruhu môže prípadne niesť C₁₋₆-

20 alkylovú skupinu a tvoriť kvartérnu zlúčeninu alebo dusíkový atóm kruhu a/alebo atóm síry môžu byť prípadne oxidované za vzniku N-oxidu, sulfoxidu a/alebo sulfónu. Vhodnými príkladmi termínu "heterocyklická skupina" sú morfolinyl, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrolyl, izotiazolyl, indolyl, chinolyl, tienyl, 1,3-benzodioxolyl, tiadiazolyl, piperazinyl, tiazolidinyl, pyrolidinyl, tiomorfolino, pyrolinyl,

25 homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, tetrahydropyranyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, izoxazolyl, N-metylpyrolyl, 4-pyridón, 1-izochinolón, 2-pyrolidón, 4-tiazolidón, pyridín-N-oxid a chinolín-N-oxid. Príslušnou "heterocyklickou skupinou" je nasýtený, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, mono- alebo bicyklický kruh obsahujúci 5 alebo 6 atómov, z ktorých najmenej jeden

30 heteroatóm je zvolený z dusíka, síry alebo kyslíka, ktorý môže byť, ak nie je uvedené inak, na uhlík alebo dusík viazaný, pričom CH₂ skupina môže byť

prípadne nahradená skupinou C(O), dusíkový atóm kruhu môže prípadne niesť C₁₋₆-alkylovú skupinu a tvoriť kvartérnu zlúčeninu alebo dusíkový atóm kruhu a/alebo atóm síry môžu byť prípadne oxidované za vzniku N-oxidu a/alebo sulfoxidu alebo sulfónu. Ak sú prípadné substituenty zvolené z "jednej alebo viacerých" skupín, je
5 potrebné si uvedomiť, že táto definícia zahŕňa všetky substituenty, ktoré sú zvolené z jednej zo špecifických skupín alebo zo substituentov, ktoré sú zvolené z dvoch alebo viacerých špecifických skupín.

Vhodnou farmaceuticky prijateľnou soľou zlúčeniny podľa predloženého vynálezu je napríklad anorganická alebo organická kyselina, napríklad kyselina
10 chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina trifluóroctová, kyselina citrónová alebo kyselina maleínová. Okrem toho, vhodnou farmaceuticky prijateľnou soľou zlúčeniny podľa vynálezu je napríklad soľ alkalického kovu, soľ kovu alkalickéj zeminy, amónna soľ alebo soľ s organickou zásadou, ktorá poskytuje fyziologicky prijateľný kation.

15 Niektoré zlúčeniny vzorca I môžu mať chirálne centrá a/alebo geometricky izoméne centrá (E- a Z-izoméry), a je potrebné si uvedomiť, že predložený vynález zahŕňa všetky optické, diastereoizoméne a geometrické izoméry.

Predložený vynález sa týka akejkoľvek a všetkých tautomérnych foriem zlúčenín vzorca I.

20 Ďalšie uskutočnenie podľa vynálezu zahŕňa nasledujúce zlúčeniny

2-[4-(4-morfolinobenzoyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

2-[4-(4-N,N-diethylkarbamoylbenzoyl)anilino]-4-(imidazo-(1,2-a)-pyridin-3-yl)-pyrimidín,

2-[4-(4-metylbenzoyl)anilino]-4-(imidazo-(1,2-a)-pyridin-3-yl)pyrimidín,

25 2-[4-(4-kyanobenzoyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

2-[4-(3-chlórbenzoyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

2-[4-(3-etoxybenzoyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

2-(4-benzoylanilino)-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

(±)-2-[4-(hydroxyfenylmetyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

2-[4-(1-oxo-2-fenyletyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

2-(3-benzoylanilino)-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

5 2-[4-(1H-indol-6-ylkarbonyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

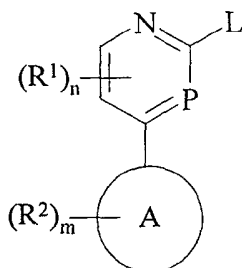
2-[4-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-ylkarbonyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)-
pyrimidín,

2-[4-(1,3-tiazol-2-ylkarbonyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridín-3-yl)pyrimidín.

Spôsoby prípravy

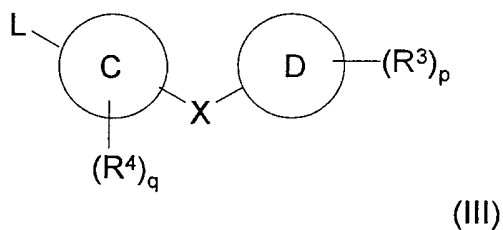
10 Predložený vynález sa v ďalšom týka spôsobu prípravy zlúčeniny vzorca I, ako jej voľnej zásady alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli. Spôsob (kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, kruh A, kruh C, kruh D, m, p, q a n sú, ak nie je uvedené inak, definované vo vzorci I a kruh B znamená pyrimidín alebo pyridín, pričom P znamená N alebo CR^1), pričom tento spôsob zahŕňa

15 a) reakciu pyrimidínu alebo pyridínu vzorca II

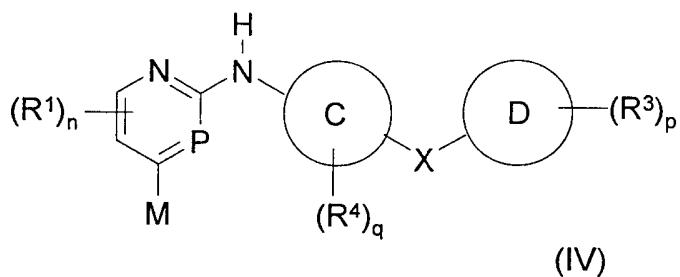


(II)

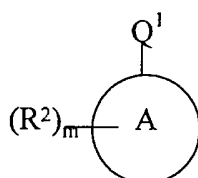
kde L znamená amín alebo odstupujúcu skupinu; so zlúčeninou vzorca III, kde L znamená amín alebo odstupujúcu skupinu



b) reakciu pyrimidínu alebo pyridínu vzorca IV:

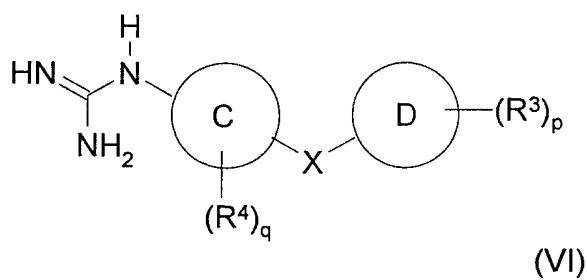


so zlúčeninou vzorca V

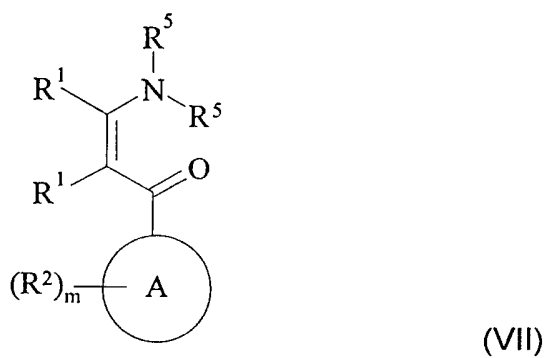


5

kde jeden z M a Q¹ znamená odstupujúcu skupinu E a ďalší je kovovou skupinou Y;
alebo c) ak P znamená N, reakciou zlúčeniny vzorca VI:



10 so zlúčeninou vzorca VII



kde R^5 znamená C_{1-6} -alkylovú skupinu a R^1 má vyššie definovaný význam;

a potom, ak je to potrebné

- i) konvertovanie zlúčeniny vzorca I na inú zlúčeninu vzorca I, napríklad redukciou X, ak X znamená CO na $C(OR^5)R^6$, kde $R^5 = R^6 =$ vodík.
- 5 ii) odstránenie všetkých chrániacich skupín; a
- iii) vytvorenie voľnej zásady alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.

L je definované ako aminoskupina alebo ako odstupujúce skupiny.

Vhodnými odstupujúcimi skupinami sú napríklad halogén, sulfonyloxyskupina alebo tioéter, napríklad chlór, bróm, metansulfonyloxyskupina alebo toluén-4-
10 sulfonyloxyskupina alebo tiometyléter. Jednou z L skupín je aminoskupina a ďalšou je odstupujúca skupina.

Vhodnou odstupujúcou skupinou E je napríklad halogén alebo sulfonyloxyskupina, napríklad bróm, jód alebo trifluórmetylsulfonyloxyskupina.

Vhodnou kovovou skupinou Y je napríklad meď, lítium, organické reakčné
15 činidlo bóru, ako je $B(OH)_2$, $B(OPr^i)_2$ alebo $B(Et)_2$, alebo organická zlúčenina cínu, ako je $SnBu_3$, organická zlúčenina kremíka, ako je $Si(Me)F_2$, organická zlúčenina zirkónia, ako je $ZrCl_3$, organická zlúčenina hliníka, ako je $AlEt_2$, organická zlúčenina horčíka, ako je $MgBr$, organická zlúčenina zinku, ako je $ZnCl$ alebo organická zlúčenina ortuti, ako je $HgBr$.

20 Vhodnými reakčnými podmienkami pre nasledujúce reakcie sú nasledujúce reakčné podmienky :

- a) Zlúčenina vzorca II a zlúčenina vzorca III sa môžu spolu nechať reagovať:
 - i) v prítomnosti vhodného rozpúšťadla, napríklad ketónu, ako je acetón, alebo alkoholu, ako je etanol alebo butanol, alebo aromatického uhľovodíka, ako
25 je toluén alebo N-metylpyrolidín, prípadne v prítomnosti vhodnej zásady, napríklad anorganickej zásady, ako je uhličitan draselný, alebo organickej

zásady, ako je trietylamin alebo bis(trimetylsilyl)amid sodný, alebo prípadne v prítomnosti vhodnej kyseliny, napríklad anorganickej kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková alebo kyselina sírová, alebo organickej kyseliny, ako je kyselina octová alebo kyselina mravčia, alebo vhodnej Lewisovej kyseliny, a pri teplote v rozsahu od 0 °C po teplotu refluxu, výhodne pri teplote refluxu; alebo

- ii) v prítomnosti vhodného katalyzátora paládia, ako je PdX_2 , $\text{L}^{\text{a}}\text{Pd}(0)$ alebo $\text{L}^{\text{a}}\text{PdX}_2$, kde X znamená halogén, ako je chlór alebo bróm a L predstavuje vhodný ligand, ako je trifenylfosfín, tri-*o*-tolylfosfín, trifurylfosfín, trifenylarzín alebo dibenzylidénacetón, a s pridaním alebo bez pridania ligandu L^{b} , ako je trifenylfosfín, tri-*o*-tolylfosfín, trifurylfosfín, 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftalén (bud' vo forme racemátu alebo enantioméru), alebo trifenylarzín vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dioxán, tetrahydrofurán, toluén, benzén, N,N-dimetyl-formamid alebo xylén, v prítomnosti vhodnej zásady, ako je uhličitán cézny, *tert*-butoxid sodný alebo bis(trimetylsilyl)amid lítny, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi +20 °C a +150 °C.

Zlúčenina vzorca II sa môže pripraviť podľa postupu znázornenom na schéme I

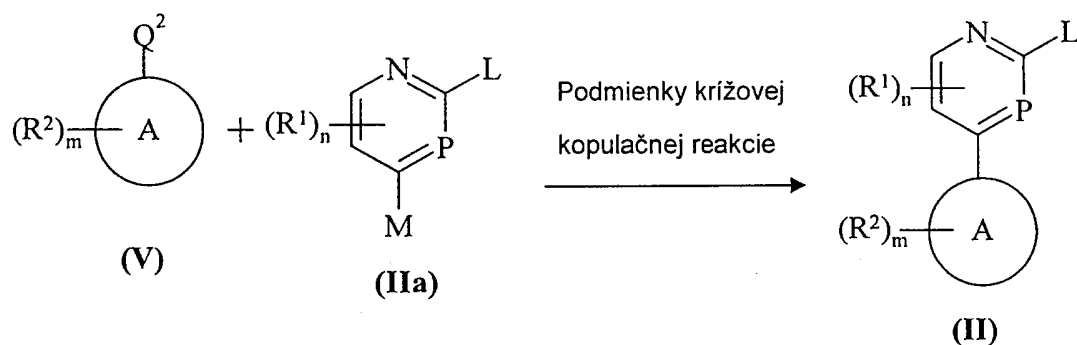
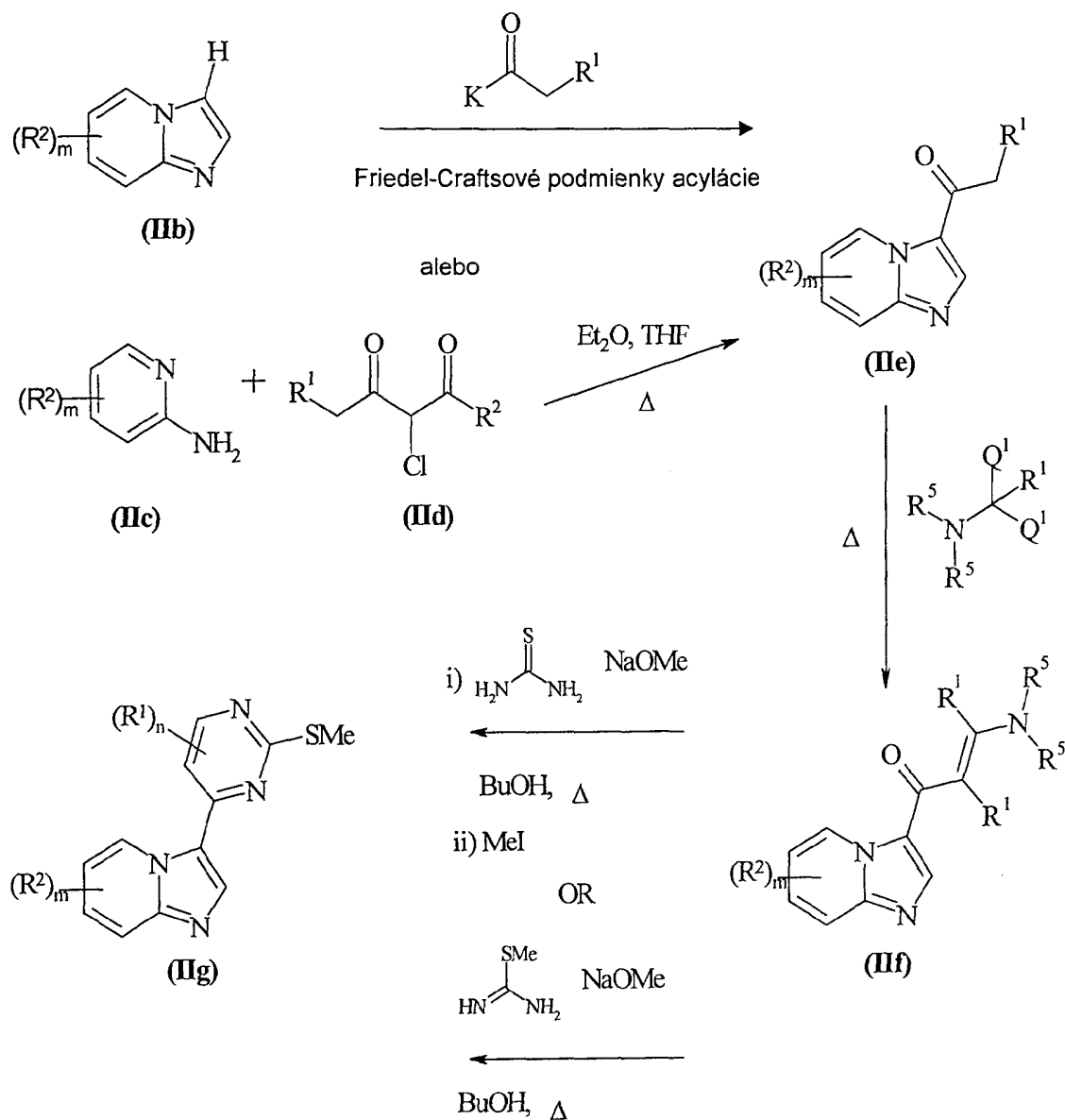


SCHÉMA I

kde jeden z M a Q^2 znamená odstupujúcu skupinu E, ktorá je definovaná vyššie, a druhý znamená kovovú skupinu Y, ktorá je definovaná vyššie, a L má vyššie definovaný význam.

Podmienky krížovej kopulačnej reakcie sú z doterajšieho stavu techniky dobre známe. Vhodné podmienky zahŕňujú napríklad také podmienky, ako sú opísané nižšie pod b).

Zlúčeniny vzorca II, v ktorom kruh A predstavuje imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl a kde P znamená N, sa môžu pripraviť tiež podľa postupu znázornenom na schéme II.



Substituent K znamená vhodnú odstupujúcu skupinu, (ako je napríklad C₁₋₆-alkanoyloxyskupina), R¹ a R² majú vyššie definovaný význam, m znamená 0, 1, 2,

3 alebo 4; Q^1 predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu (ako je napríklad C_{1-6} -alkoxyskupina) a R^5 má vyššie definovaný význam.

Ak kruh A predstavuje pyrazolo[2,3a]pyrid-3-yl, a ak P znamená N, zlúčeniny vzorca II sa môžu tiež pripraviť podľa postupu znázornenom na schéme III.

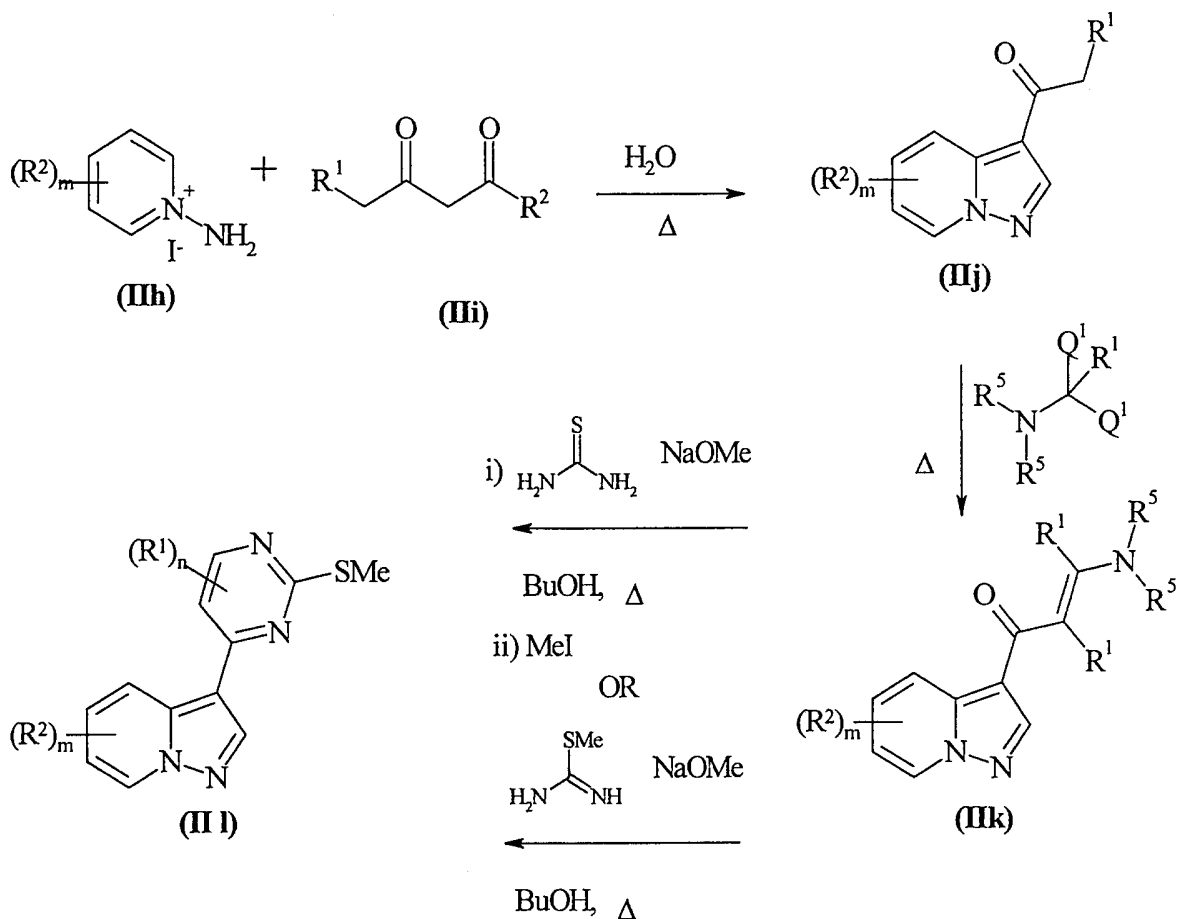


SCHÉMA III

kde Q^1 , R^1 , R^2 a R^5 majú vyššie definované významy.

Zlúčeniny vzorca II f alebo II k sa môžu ďalej modifikovať za vzniku zlúčenín vzorca II n.

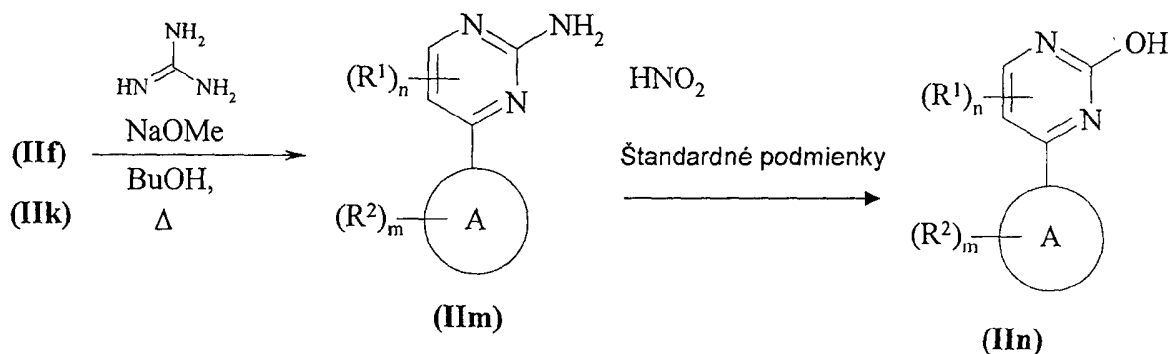


SCHÉMA IV

Odborníci v odbore si budú vedomí, že zlúčeniny vzorca IIn sa môžu ďalej modifikovať s použitím modifikačných reakcií štandardných funkčných skupín, ktoré sú známe v oblasti doterajšieho stavu techniky na prípravu zlúčenín vzorca II, v ktorom substituent L má vyššie definovaný význam.

Zlúčeniny vzorca III, kde X znamená -CO-, sa môžu pripraviť postupom podľa schémy V

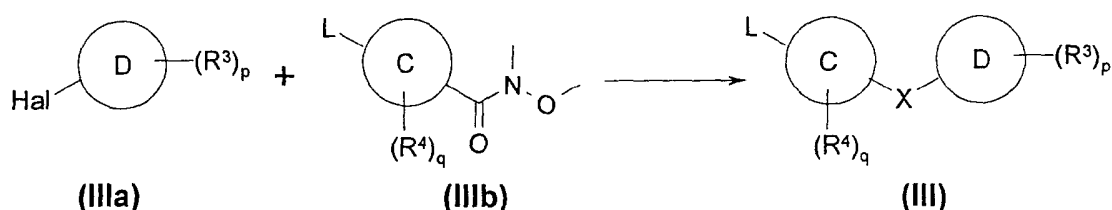


SCHÉMA V

10

s použitím výmennej reakcie kov-halogén, vo vhodnom bezvodom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán alebo dietyléter, s použitím vhodného alkyl-lítia alebo kovu, ako je napríklad butyllítium, lítiové alebo horčíkové stružliny, zlúčeniny vzorca IIIa, v ktorom Hal znamená Cl, Br alebo I, s následnou reakciou so zlúčeninou vzorca IIIb, kde L má vyššie definovaný význam. Reakcia sa môže uskutočňovať pri reakčnej teplote v rozsahu od -78 °C po laboratórnu teplotu.

15

Zlúčeniny vzorca IIa, IIb, IIc, IId, IIh, Ili, IIIa a IIIb sú komerčne dostupnými zlúčeninami alebo sú známe z literatúry alebo sa môžu pripraviť s použitím štandardných postupov, ktoré sú známe z doterajšieho stavu techniky.

20

b) Zlúčeniny vzorca IV a zlúčeniny vzorca V sa môžu nechať spolu reagovať pri podmienkach štandardnej krížovej kopulačnej reakcie. Takéto príklady sa

uskutočňujú v prítomnosti katalyzátora, ako je napríklad kovový katalyzátor, ako je tetrakis-(trifenyľfosfín)paládium(0), chlorid paladnatý, bromid paladnatý, chlorid nikelnatý, bromid nikelnatý alebo chlorid bis(trifenyľfosfín)nikelnatý, v prítomnosti vhodného inertného rozpúšťadla alebo riedidla, ako je napríklad tetrahydrofurán, 1,4-dioxán, 1,2-dimetoxyetán, benzén, toluén, xylén, metanol alebo etanol. Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti vhodnej zásady, ako je napríklad uhličitan sodný alebo uhličitan draselný, pyridín, 4-dimetylaminopyridín, trietylamin alebo morfolín, a vhodne pri teplote v rozsahu napríklad 10 až 250 °C, výhodne v rozsahu od 60 do 120 °C.

Zlúčeniny vzorca IV sa môžu pripraviť postupom podľa schémy VI. Jedným zo substituentov L je aminoskupina a druhým substituentom L je odstupujúca skupina.

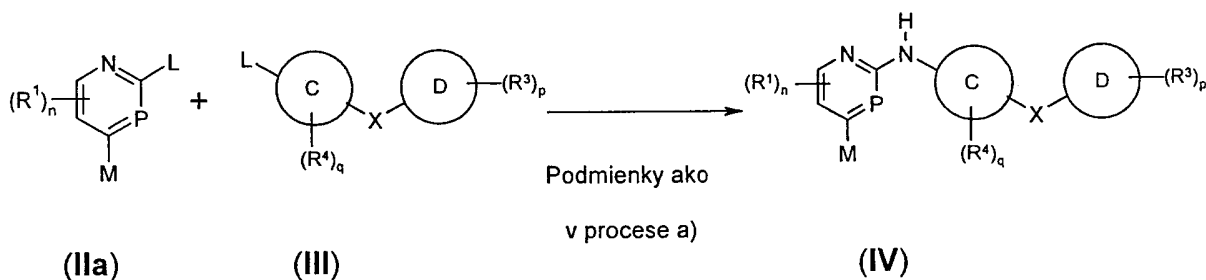


SCHÉMA VI

20 Zlúčeniny vzorca V sú komerčne dostupnými zlúčeninami alebo sú známe z literatúry alebo sa môžu pripraviť s použitím štandardných postupov, ktoré sú známe z doterajšieho stavu techniky.

25 c) Zlúčeniny vzorca VI a zlúčeniny vzorca VII sa nechajú spolu reagovať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je N-metylpyrolidinón alebo butanol, pri teplote v rozsahu od 100 do 200 °C, výhodne v rozsahu od 150 do 170 °C. Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti vhodnej zásady, ako je napríklad metoxid sodný alebo uhličitan draselný.

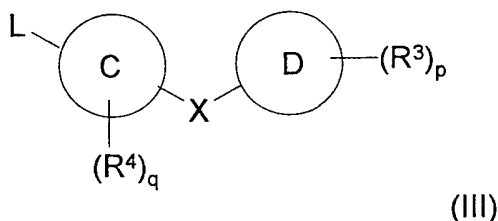
Zlúčeniny vzorca VI a VII sú komerčne dostupnými zlúčeninami alebo sú známe z literatúry alebo sa môžu pripraviť s použitím štandardných postupov, ktoré sú známe z doterajšieho stavu techniky, alebo zlúčeniny vzorca VII sa môžu

pripraviť s použitím postupu, ktorý je podobný ako postup opísaný v prípravu zlúčenín vzorca II f a II k, ako je uvedené vyššie.

Je potrebné si uvedomiť, že niektoré z rozličných substituentov kruhu v zlúčeninách podľa predloženého vynálezu sa môžu zaviesť s použitím štandardných aromatických substitučných reakcií alebo sa vytvoriť modifikáciami konvenčných funkčných skupín buď pred alebo bezprostredne po vyššie uvedených postupoch, a ako také sa zahrnuté do rozsahu spôsobu podľa predloženého vynálezu. Takéto reakcie a modifikácie zahŕňujú napríklad zavedenie substituenta pomocou aromatickej substitučnej reakcie, redukciu substituentov, alkyláciu substituentov a oxidáciu substituentov. Reakčné činidlá a reakčné podmienky pre takéto postupy sú z doterajšieho stavu techniky v oblasti chémie dobre známe. Špecifické príklady aromatických substitučných reakcií zahŕňujú zavedenie nitroskupiny s použitím koncentrovanej kyseliny dusičnej, zavedenie acylovej skupiny s použitím napríklad acylhalogenidu a Lewisovej kyseliny (ako je chlorid hlinitý) pri Friedel-Craftsových podmienkach; zavedenie alkylovej skupiny a alkylhalogenidu a Lewisovej kyseliny (ako je chlorid hlinitý) pri Friedel-Craftsových podmienkach; a zavedenie halogenoskupiny. Špecifické príklady modifikácií zahŕňujú redukciu nitroskupiny na aminoskupinu, s použitím napríklad katalytickej hydrogenácie s niklovým katalyzátorom alebo reakciu so železom v prítomnosti kyseliny chlorovodíkovej za zahrievania; oxidáciu alkyltiioskupiny na alkylsulfonylovú skupinu alebo alkylsulfonylovú skupinu. Je tiež potrebné si uvedomiť, že pri niektorých z vyššie uvedených reakcií môže byť potrebné alebo sa požadovať chránenie citlivých skupín v zlúčeninách. Prípady, kde je chránenie potrebné alebo sa vyžaduje, ako aj vhodné metódy na takéto chránenie sú pre odborníkov v odbore dobre známe. Konvenčné chrániace skupiny sa môžu použiť v súlade so štandardnými postupmi zavedenými praxi (pre ilustráciu pozri T.W. Green, P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley Interscience, 1999). Chrániace skupiny sa môžu odstrániť v ktoromkoľvek vhodnom stupni syntézy, s použitím konvenčných postupov, ktoré sú v odbore chémie dobre známe.

Medziprodukty

Predložený vynález sa v ďalšom týka zlúčeniny vzorca III



kde X, kruh C, kruh D, R^3 , R^4 , p a q majú významy definované vo vzorci I a L znamená amín alebo odstupujúcu skupinu. V ďalšom význame X znamená CO alebo $C(OR^5)R^6$ a kruh C predstavuje fenyl.

5 Príklady spracovania

Nasledujúce príklady opisujú, avšak neobmedzujú, predložený vynález a ak nie je uvedené inak:

- (i) teploty sú uvedené v stupňoch Celzia ($^{\circ}C$);
- (ii) organické roztoky sa vysušili nad bezvodým síranom horečnatým alebo bezvodým síranom sodným;
- (iii) chromatografia znamená bleskovú chromatografiu na silikagéle; chromatografia na tenkej vrstve (TLC) sa uskutočnila na silikagélových platniach;
- (iv) vo všeobecnosti sa priebeh reakcie sledoval s použitím TLC a reakčné časy sa uvádzajú len na ilustráciu;
- (v) finálne produkty vykazovali uspokojivé údaje spektier nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR) pre protón a/alebo uhlíka a/alebo údaje hmotných spektier;
- (vi) výťažky sú uvedené len na ilustráciu a nie sú nevyhnutne také, aké sa môžu získať starostlivým uskutočňovaním postupu; prípravy sa opakovali, ak bolo potrebné získať viac materiálu;
- (vii) NMR údaje, ak sú uvedené, sú vo forme delta-hodnôt pre protóny, uvedené v častiach na milión (parts per million, ppm), vzťahnuté na tetrametylsilán (TMS) ako vnútorný štandard, stanovené pri 300 MHz alebo 400 MHz,

s použitím perdeuteriodimetylsulfoxidu (DMSO-d₆) alebo deuteriochloroformu (CDCl₃), ako rozpúšťadla, ak nie je uvedené inak;

- (viii) chemické symboly majú svoje zvyčajné významy; Použili sa SI jednotky a symboly;
- 5 (ix) rozpúšťadlové pomery sú uvedené v termínoch objem : objem (v/v); a
- (x) hmotnostné spektrá sa merali pri energii elektrónov 70 elektrónvoltov spôsobom chemickej ionizácie (CI); pričom uvedená ionizácia sa uskutočňovala ionizáciou nárazom elektrónov (electron impact, EI), bombardovaním rýchlymi atómami (fast atom bombardment, FAB) alebo
10 elektrorozprašovaním (electrospray, ESP); ak nie je uvedené inak, uvádzajú sa hodnoty pre m/z; vo všeobecnosti sa uvádzajú len ióny, ktoré označovali základnú hmotnosť;
- (xi) pokiaľ nie je uvedené inak, zlúčeniny obsahujúce asymetricky substituovaný atóm uhlíka a/alebo síry sa nerozlišovali.

15 Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

2-[4-(4-Morfolinobenzoyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín

Zmes *tert*-butoxidu sodného (31 mg, 0,32 mmol), octanu paladnatého (3 mg, 0,013 mmol) a (S)-BINAP (11 mg, 0,018 mmol) v toluéne (2 ml) sa miešala pri
20 laboratórnej teplote počas 0,5 hodín. Pridala sa horúca suspenzia 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidínu (58 mg, 0,27 mmol) v toluéne (4 ml) a 4-bróm-4'-morfolinobenzofenónu (79 mg, 0,23 mmol) a zmes sa zahrieva pri teplote 100 °C počas 4 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu a zvyšok sa rozdelil medzi dichlórmetán a vodu. Fázy sa oddelili a organická vrstva sa premyla so
25 soľankou, vysušila sa (MgSO₄) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Surový produkt sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéle s použitím zmesi chloroform/etanol, v pomere 98 : 2, ako elučného činidla, pričom sa získalo 25 mg (výťažok 23 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme žltej pevnej látky: teplota topenia (rozklad): > 237 °C;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 10,1 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,19 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,33 (s, 4H);

5 ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 193,0, 159,4, 157,6, 157,3, 153,9, 148,3, 144,3, 139,3, 131,9, 131,1, 131,0, 129,7, 127,5, 127,4, 121,3, 118,2, 117,7, 114,2, 113,3, 108,4, 66,2, 47,2; MS (TSP) m/z 477 ($M+1$).

Príklad 2

2-[4-(4-N,N-Dietylkarbamoylbenzoyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín

15 Zmes 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidínu (56 mg, 0,26 mmol), 4-(4-brómbenzoyl)-N,N-dietylbenzamidu (95 mg, 0,26 mmol), uhličitanu cézneho (120 mg, 0,37 mmol), octanu paladnatého (3 mg, 0,013 mmol) a (S)-BINAP (12 mg, 0,020 mmol) v N,N-dimetylformamide (2,5 ml) sa miešala pri teplote 100 °C pod dusíkom počas 6 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu a zvyšok sa rozdelil medzi dichlórmetán a vodu. Fázy sa oddelili a organická vrstva sa premyla so soľankou, vysušila sa (MgSO_4) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Surový produkt sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéle s použitím zmesi chloroform/etanol, v pomere 98 : 2, ako elučného činidla, pričom sa získalo

20 29 mg (výťažok 22 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme žltej pevnej látky: teplota topenia: 172 až 174 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,88 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H), 7,91 – 7,74 (m, 7H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,65 – 3,50 (m, 2H), 3,35 – 3,20 (m, 2H), 1,35 – 1,20 (m, 3H), 1,20 – 1,05 (m, 3H);

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 194,9, 170,4, 159,1, 157,6, 157,5, 148,8, 144,0, 140,6, 138,8, 138,4, 131,9, 130,9, 129,9, 128,8, 126,9, 126,2, 121,5, 118,4, 118,0, 113,8, 108,8, 43,3, 39,3, 14,3, 12,9; MS (ESP) m/z 491 ($M+1$).

Príklad 3

2-[4-(4-Metylbenzoyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 2-amino-4-(imidazo-[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidínu a 4-bróm-4'-metylbenzofenónu s použitím všeobecného postupu podľa príkladu 2. Surový produkt sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéle s použitím zmesi chloroform/etanol, v pomere 98 : 2, ako elučného činidla, pričom sa získalo 52 mg (výťažok 17 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme žltej pevnej látky: teplota topenia: 238,9 až 239,2 °C;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,15 – 10,13 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,79 – 7,74 (m, 3H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H);

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 194,4, 159,4, 157,7, 157,4, 148,4, 145,1, 142,7, 139,4, 135,5, 131,5, 130,1, 129,9, 129,8, 129,3, 127,5, 121,3, 115,2, 117,8, 114,2, 108,6, 21,5; MS (TSP) m/z 406 ($M+1$).

Príklad 4

2-[4-(4-Kyanobenzoyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidínu a 4-bróm-4'-kyanobenzofenónu s použitím všeobecného postupu podľa príkladu 2. Surový produkt sa prečistil premytím s vodou, dietyléterom, etylacetátom a napokon s dichlórmetánom, pričom sa získalo 184 mg (výťažok 63 %) produktu vo forme žltej pevnej látky: teplota topenia (rozklad): > 230 °C;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 – 10,20 (široký s, 1H), 10,18 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,81 – 7,78 (m, 3H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,19 (t, J = 6,7 Hz, 1H);

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 194,8, 160,9, 159,0, 158,8, 149,8, 148,0, 143,9, 140,8, 134,2, 133,3, 131,4, 131,3, 129,9, 128,9, 122,7, 120,1, 119,8, 119,1, 115,7, 115,6, 110,0; MS (ESP) m/z 417 ($M+1$).

Príklad 5

2-[4-(3-Chlórbenzoyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 2-amino-4-(imidazo-[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidínu a 4-bróm-3'-chlórbenzofenónu s použitím všeobecného postupu podľa príkladu 2. Surový produkt sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéle s použitím zmesi chloroform/etanol, v pomere 99 : 1, ako elučného činidla, pričom sa získalo 51 mg (výťažok 21 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltej pevnej látky: teplota topenia: 194,7 až 196,7 °C;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 10,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,83 – 7,79 (m, 3H), 7,76 – 7,72 (m, 2 H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,21 (t, J = 6,9 Hz, 1H);

¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 193,2, 159,3, 157,7, 157,4, 148,4, 145,7, 140,4, 139,4, 133,7, 132,0, 131,8, 130,8, 129,8, 129,1, 129,0, 128,3, 127,6, 121,3, 118,3, 117,8, 114,3, 108,8; MS (ESP) m/z 426 (M+1).

Príklad 6

2-[4-(3-Etoxybenzoyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 2-amino-4-(imidazo-[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidínu a 4-bróm-3'-etoxybenzofenónu s použitím všeobecného postupu podľa príkladu 2. Surový produkt sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéle s použitím zmesi chloroform/etanol, v pomere 98 : 2, ako elučného činidla, pričom sa získalo 0,11 g (výťažok 48 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltej pevnej látky: teplota topenia: 197,3 až 197,5 °C;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,21 (s, 1H), 10,17 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,82 – 7,79 (m, 3H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,47 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 3H), 4,10 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H);

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 194,4, 159,4, 158,7, 157,6, 157,4, 148,4, 145,4, 139,7, 139,4, 131,6, 129,9, 129,8, 129,8, 127,5, 122,0, 121,3, 118,6, 118,2, 117,8, 114,8, 114,2, 108,6, 63,6, 15,0; MS (ESP) m/z 436 ($M+1$).

Príklad 7

5 2-(4-Benzoylanilino)-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 2-amino-4-(imidazo-[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidínu a 4-brómbenzofenónu s použitím všeobecného postupu podľa príkladu 1, s použitím uhličitanu cézneho ako zásady a tris(dibenzylidénacetón)dipaládia(0) ako zdroja paládia. Surový produkt sa prečistil
10 pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéle s použitím zmesi chloroform/etanol, v pomere 95 : 5, ako elučného činidla, pričom sa získalo 0,14 g (výťažok 58 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltej pevnej látky: teplota topenia (rozklad): 249 až 255 °C; MS (TSP) m/z 392 ($M+1$),

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 10,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H),
15 9,03 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 7,0$ Hz; 2H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,47 (m, 1H).

Príklad 8

($\pm$)-2-[4-(Hydroxyfenylmetyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín

20 Tetrahydroboritan sodný (9 mg, 0,24 mmol) sa pridal v jednom podiele k suspenzii 2-(4-benzoylanilino)-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)-pyrimidínu (27 mg, 0,069 mmol) v metanole (2 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 63 hodín. Pridala sa HCl (5 ml, 1 M) a zmes sa miešala počas ďalších 15 minút. Po odparení rozpúšťadla vo vákuu sa zvyšok suspendoval vo vode a extrahoval sa
25 s chloroformom. Fázy sa oddelili a organická fáza sa vysušila (MgSO_4) a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu. Surový materiál sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/EtOH, v pomere 95 : 5, ako elučného činidla, pričom sa získalo 24 mg (výťažok 88 %) produktu, vo forme bledožltej pevnej látky: teplota topenia: 213 až 216 °C; MS (TSP) m/z 394 ($M+1$),

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,87 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,14 (m, 4H), 7,04 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,51 (s, 1H).

5 Príklad 9

2-[4-(1-Oxo-2-fenyletyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidínu a benzyl-4-brómfenylketónu s použitím všeobecného postupu podľa príkladu 2. Surový produkt sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie na
10 silikagéle s použitím zmesi chloroform/etanol, v pomere 98 : 2, ako elučného činidla, s následnou rekryštalizáciou z acetonitrilu, pričom sa získalo 30 mg (výťažok 10 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme nie celkom bielej pevnej látky; teplota topenia (rozklad): 225 až 228 °C;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,15 (široký s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 2H), 7,32 – 7,16 (m, 6H), 4,33 (s, 2H);
15

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 195,8, 158,9, 157,2, 156,9, 148,0, 145,1, 138,9, 135,5, 129,7, 129,5, 129,3, 129,2, 128,2, 127,1, 126,3, 120,9, 117,9, 117,3, 113,8, 108,2, 44,3; MS (ESP) m/z 406 ($M+1$).

20 Príklad 10

2-(3-Benzoylanilino)-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín

K roztoku 2-metylsulfanyl-4-(imidazo-[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidínu (0,146 g, 0,60 mmol) a 3-aminobenzofenónu (0,238 g, 1,21 mmol) v N,N-dimetylformamide (2,5 ml) sa pridal hydrid sodný (0,061 g, 1,52 mmol) a zmes sa zahrievala pri
25 teplote 130 °C počas 4 hodín. Zmes sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu a rozpúšťadlo sa odstránilo. Zvyšok sa rozpustil vo vode a výsledná pevná látka sa premyla s vodou a chloroformom. Organická fáza sa vysušila nad MgSO_4

a rozpúšťadlo sa odparilo. Surový produkt sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéle s použitím zmesi chloroform/etanol, v pomere 9 : 1, ako elučného činidla, pričom sa získalo 0,028 g (výťažok 12 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme žltej pevnej látky: teplota topenia (rozklad): 237 až 246 °C; MS (TSP) m/z 392 (M + 1);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,78 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,55 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H).

Príklad 11

2-[4-(1H-Indol-6-ylkarbonyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 2-amino-4-(imidazo-[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidínu a (4-brómfenyl)(1H-indol-5-yl)metanónu v súlade so všeobecným postupom podľa príkladu 1, s použitím uhličitanu cézneho ako zásady a tris(dibenzylidénacetón)dipaládia(0) ako zdroja paládia. Surový produkt sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéle s použitím zmesi chloroform/etanol, v pomere 95 : 5, ako elučného činidla, pričom sa získalo 0,021 g (výťažok 25 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme žltej pevnej látky: teplota topenia (rozklad): 173 až 178 °C; MS (TSP) m/z 431 (M + 1);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (br s, 1H), 10,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 8,2 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H);

¹³C NMR (100,5 MHz, DMSO-d₆) δ 195,1, 159,5, 157,7, 157,4, 148,4, 144,5, 139,4, 135,, 131,4, 131,1, 130,8, 129,8, 129,6, 127,5, 121,3, 120,8, 120,1, 118,2, 117,8, 114,9, 114,3, 108,5, 101,9.

Príklad 12

2-[4-(4,5-Dihydro-1H-pyrazol-4-ylkarbonyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)-pyrimidín

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 2-amino-4-(imidazo-[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidínu a (4-brómfenyl)(1H-pyrazol-4-yl)metanónu v súlade so všeobecným postupom podľa príkladu 1, s použitím *tert*-butoxidu draselného ako zásady. Surový produkt sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéle s použitím zmesi chloroform/etanol, v pomere 95 : 5, ako elučného činidla, pričom sa získalo 0,020 g (výťažok 8%) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme žltej pevnej látky: teplota topenia (rozklad): 229 až 232 °C; MS (TSP) m/z 382 ($M + 1$);

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,30 (br s, 2H), 8,03 (m, 5H), 7,89 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,29 (m; 1H).

Príklad 13

2-[4-(1,3-Tiazol-2-ylkarbonyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 2-amino-4-(imidazo-[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidínu a (4-brómfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)metanónu v súlade so všeobecným postupom podľa príkladu 1, s použitím uhličitanu cézneho ako zásady a tris(dibenzylidénacetón)dipaládia(0) ako zdroja paládia. Surový produkt sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéle s použitím zmesi chloroform/etanol, v pomere 95 : 5, ako elučného činidla, pričom sa získalo 0,126 g (výťažok 45 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme žltej pevnej látky: teplota topenia (rozklad) 234 až 235 °C; MS (TSP) m/z 399 ($M + 1$);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,52 (s, 1H), 10,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,75 (m, 2H), 8,48 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 2H), 8,26 (m, 2H), 8,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,44 (m, 1H).

Príprava východiskových materiálov

Východiskové materiály pre vyššie uvedené príklady sú buď komerčne dostupné alebo sa môžu ľahko pripraviť s použitím štandardných postupov zo

známych materiálov. Nasledujúce reakčné metódy sú uvedené ako príklady na ilustráciu, ale nie sú obmedzením, prípravy niektorých východiskových materiálov používaných pri vyššie uvedených reakciách.

Metóda 1

5 4-Bróm-4'-morfolinobenzofenón

Roztok *n*-butyllítia v hexáne (1,6 M, 0,49 ml, 0,79 mmol) sa po kvapkách pridal k roztoku 4-(4-brómfenyl)morfolínu (191 mg, 0,79 mmol; postup opísaný v: Jones , D.H.J. Chem. Soc. (C), 1971, 132-137), v tetrahydrofuráne (5 ml) pod dusíkom pri teplote -78°C . Po 10 minútach sa cez ihlu s dvojitém hrotom pridal
10 vopred ochladený roztok (-78°C) 4-bróm-N-metoxy-N-metylbenzamid (212 mg, 0,87 mmol; opísané v: Turnbull, K. Tet. Lett. 1998, 39, (12), 1509-1512) v tetrahydrofuráne (3 ml). Zmes sa miešala pri teplote -78°C počas 5 minút. Chladiaci kúpeľ sa odstránil a zmes sa v priebehu 30 minút nechala dosiahnuť teplotu prostredia. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu a zvyšok sa rozdelil medzi
15 etylacetát a vodu. Fázy sa oddelili a organická vrstva sa premyla so soľankou, vysušila sa (MgSO_4) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Surový produkt sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéle s použitím zmesi heptán/etylacetát, v pomere 70 : 30, ako elučného činidla, pričom sa získalo 86 mg (výťažok 32 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bezfarebných kryštálov:
20 teplota topenia $177,8$ až $179,2^{\circ}\text{C}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,61 (s, 4H), 6,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,89 – 3,85 (m, 4H), 3,35 – 3,32 (m, 4 H);

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 194,5, 154,6, 137,8, 132,8, 131,8, 131,6, 127,7, 126,8, 113,6, 67,0, 47,9; MS (TSP) m/z 346 ($M+1$).

25 Metóda 2

4-(4-Brómbenzoyl)-N,N-dietylbenzamid

K suspenzii 4-(4-brómbenzoyl)benzoovej kyseliny (87 mg, 0,29 mmol; postup opísaný v: Parham, W.E.; Sayed, Y.A.; J. Org. Chem. 1974, 39, (14), 2053-2056) v thionylchloride (1 ml) sa pri teplote 50°C pridalo niekoľko kvapiek N,N-

dimetylformamidu. Číry roztok sa miešal pri teplote 50 °C počas 30 minút. Nadbytok tionylchloridu sa odstránil pri zníženom tlaku a odparením s niekoľkými podielmi toluénu. Zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne (10 ml) a pridal sa veľký nadbytok trietylamínu až do zásaditej hodnoty pH. Pridal sa roztok dietylamínu (23 mg, 0,31 mmol) v dichlórmetánu (2 ml) a zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 3,5 hodín. Červený roztok sa rozdelil medzi vodu a ďalší dichlórmetán. Fázy sa oddelili a organická vrstva sa premyla so soľankou, vysušila sa (MgSO₄) a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Surový produkt sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéle s použitím zmesi heptán/etylacetát, v pomere 70 : 30, pričom sa získalo 70 mg (výťažok 68 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bezfarebného oleja, ktorý po státi v chladničke čiastočne stuhol:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,70 – 7,63 (m; 4H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,59 – 3,57 (m, 2H), 3,27 – 3,25 (m, 2H), 1,30 – 1,25 (m, 3H), 1,15 – 1,11 (m, 3H);

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 195,4, 170,5, 141,7, 138,0, 136,3, 132,2, 132,0, 130,5, 128,3, 126,7, 43,7, 39,7, 14,7, 13,3; MS (ESP) m/z 360 (M+1).

Metóda 3

4-Bróm-3'-etoxybenzofenón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 3-brómfenetolu a 4-bróm-N-metoxymetylbenzamidom v súlade so všeobecným postupom podľa metódy 1. Surový produkt sa rekryštalizoval z metanolu, pričom sa získalo 0,37 g (výťažok 47 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bezfarebných kryštálov: teplota topenia: 68,5 až 70,1 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 – 7,60 (m, 4H), 7,38 (široký t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 2H), 7,13 (ddd, J = 8,2, J = 2,3, J = 1,2 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H);

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 195,5, 159,0, 138,4, 136,4, 131,6, 131,5, 129,3, 127,5, 122,5, 119,5, 114,9, 63,7, 14,7; MS (TSP) m/z 305 (M+1).

Metóda 4

(4-Brómfenyl)(1H-indol-6-yl)metanón

K hydridu draselnému (premytému s hexánom) (0,30 g, 1,5 mmol), suspendovanému v bezvodom dietylétere (1,5 ml), sa pri teplote 0 °C pridal 5-brómindol (0,241 g, 1,23 mmol) rozpustený v dietylétere (2,0 ml). Po 15 minútach sa zmes ochladila na teplotu -78 °C a cez kanylu sa pridal *tert*-butyllítium (1,5 ml, 2,55 mmol), vopred ochladené na teplotu -78 °C. Po 10 minútach sa pridal 4-bróm-N-metoxy-N-metylbenzamid (0,30 g, 1,2 mmol) v dietylétere (2,0 ml), vopred ochladený na teplotu -78 °C. Reakčná zmes sa udržiavala pri -78 °C počas 10 minút a potom sa nechala zahriať na laboratórnu teplotu a ďalej sa miešala počas jednej hodiny. Pridala sa HCl (1 M, 5 ml) a zmes sa miešala počas 15 minút. Fázy sa oddelili a vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyli s vodou a soľankou, vysušili sa nad MgSO₄ a rozpúšťadlo sa odparilo. Surový produkt sa prečistil pomocou bleskovej stĺpcovej chromatografie na oxide kremičitom s použitím metylénchloridu ako elučného činidla, pričom sa získalo 176 mg (výťažok 48 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bledožltej pevnej látky: teplota topenia: 47 až 49 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (br s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 8,2 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,74 (m, 1H);

¹³C NMR (100,5 MHz, CDCl₃) δ 196,5, 138,0, 135,4, 132,0, 131,9, 131,8, 131,4, 128,5, 127,1, 122,4, 120,8, 114,6, 103,6; MS (TSP) m/z 300, 302 (M + 1).

Metóda 5

(4-Brómfenyl)(1H-pyrazol-4-yl)metanón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 4-brómpyrazolu a 4-bróm-N-metoxy-N-metylbenzamidom v súlade so všeobecným postupom podľa metódy 1,

s použitím dvoch ekvivalentov *tert*-butyllítia ako zásady. Surový produkt sa rekryštalizoval z etylacetátu a petroléteru, pričom sa získalo 0,28 g (výťažok 44 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bezfarebných kryštálov: teplota topenia: 213 až 215 °C;

5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (br s, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,51 (m, 2H);

^{13}C NMR (100,5 MHz, CD_3OD) δ 190,3, 139,6, 138,8, 133,4, 132,1, 128,6, 123,1; MS (TSP) m/z 251, 253 ($M + 1$).

Metóda 6

(4-Brómfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)metanón

10 Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 2-brómtiazolu a 4-bróm-N-metoxy-N-metylbenzamidu v súlade so všeobecným postupom podľa metódy 1. Surový produkt sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéle s použitím zmesi petroléter/etylacetát, v pomere 7 : 3, ako elučného činidla, pričom sa získalo 0,52 g (výťažok 98 %) zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme žltých
15 kryštálov: teplota topenia: 74 až 75 °C;

^1H IVMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (m, 2H), 8,02 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,60 (m, 2H);

^{13}C NMR (100,5 MHz, CDCl_3) δ 183,4, 167,9, 145,3, 134,2, 133,0, 132,2, 129,6, 127,0; MS (TSP) m/z 268, 279 ($M + 1$).

20 Metóda 7

3-Acetylimidazo[1,2-a]pyridín

Chlorid hlinitý (20,4 g, 153,2 mmol) sa pridal v malých podieloch k roztoku imidazo[1,2-a]pyridínu (8,9 g, 75,7 mmol) v dichlórmétáne (150 ml) ochladenému na teplotu 5 °C. Zmes sa potom nechala zahriať na teplotu prostredia miešala sa počas jednej hodiny a potom sa zahriala na reflux. Potom sa pomaly, v priebehu 30
25 minút pridal anhydrid kyseliny octovej (5,1 ml, 53,9 mmol) a zmes sa zahrievala pod refluxom počas ďalších 90 minút. Zmes sa nechala ochladiť, rozpúšťadlo sa odstránilo odparením a ku zvyšku sa pridala zmes ľadu a vody. Vodná zmes sa

zalkalizovala s 2 M vodným roztokom hydroxidu sodného a extrahovala sa s etylacetátom. Spojené extrakty sa vysušili a prchavé podiely sa odstránili odparením, pričom sa získal hnedý olej. Zistilo sa, že tento olej pozostáva z približne 35 % zlúčeniny uvedenej v názve, pričom zvyšok tvoril imidazo[1,2-a]pyridín. Táto zmes sa použila bez ďalšieho čistenia;

NMR: 2,57 (s, 3H), 7,22 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,52 (d, 1H).

Metóda 8

3-(3-Dimetylaminoprop-2-en-1-oyl)imidazo[1,2-a]pyridín

10 Zmes surového 3-acetylimidazo[1,2-a]pyridínu (metóda 4; 3,3 g, 19,1 mmol) a DMFDMA (40 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 60 hodín. Zmes sa nechala ochladiť, prchavé podiely sa odstránili odparením a zvyšok sa trituroval s horúcim dietyléterom. Pevný produkt sa zachytil filtráciou, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve (2,29 g, výťažok 52 %).

15 ¹H NMR: 2,90 (br s, 3H), 3,10 (br s, 3H), 5,81 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,72 (d, 1H); m/z: 216 [MH]⁺.

Metóda 9

2-Amino-4-(imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl)pyrimidín

20 Zmes 3-(3-dimetylaminoprop-2-en-1-oyl)imidazo[1,2-a]pyridínu (metóda 5; 20 g, 0,093 mol), metoxidu sodného (20,1 g, 0,372 mol) a guanidínhydrochloridu (22,09 g, 0,233 mol) v *n*-butanole (1500 ml) a metanole (1000 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 60 hodín. Výsledný roztok sa oddekantoval od nerozpustného materiálu, prchavé podiely sa odstránili odparením a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie eluovaním so zmesou dichlórmétán/metanol (v pomere 97 : 3), pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve (13 g, výťažok 67 %).

25 NMR: 6,78 (s, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 7,45 (dd, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,15 (d, 1H); m/z: 212 [MH]⁺.

Metóda 10

2-Hydroxy-4-(imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl)pyrimidín

Roztok dusičnanu sodného (11,04 g, 0,16 mol) vo vode (100 ml) sa pri teplote 60 °C pridal k roztoku 2-amino-4-(imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl)pyrimidínu (metóda 6; 11,27 g, 0,053 mol) v 70 %-je kyseline octovej (330 ml). Zmes sa zahrieva pri teplote 60 °C počas 3 hodín, nechala sa ochladiť, a neutralizovala sa s 5 M vodným roztokom hydroxidu sodného, výsledná zrazenina sa zachytila filtráciou, rýchle sa premyla so studenou vodou a vysušila sa vo vákuovej sušiarňi pri teplote 50 °C, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve (9,95 g, výťažok 89 %).

NMR: 6,98 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,70 (s, 1H); m/z: 213 [MH]⁺.

Metóda 11

2-Chlór-4-(imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl)pyrimidín

Suspénzia 2-hydroxy-4-(imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl)pyrimidínu (metóda 7; 9,92 g, 46 %) vo fosforylchloride (200 ml) a pentachloride fosforečnom (11 g, 53 %) sa zahrieva na reflux pod dusíkom počas 24 hodín. Nadbytok fosforylchloridu sa odstránil odparením pridala sa ľadová voda a zmes sa neutralizovala s 2 M vodným roztokom hydroxidu sodného. Vodná zmes sa extrahovala s etylacetátom, vysušila sa a odparila, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve (7,42 g, výťažok 69 %).

NMR: 7,15 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,72 (d, 1H); m/z: 231 [MH]⁺.

Metóda 12

4-(Imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl)-2-metyltiopyrimidín

Zmes 3-(3-dimetylaminoprop-2-en-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridínu (metóda 5; 0,90 g, 4,2 mmol), tiomočoviny (0,32 g, 4,2 mmol) a metoxidu sodného (0,34 g, 6,3 mmol) sa zahrieva pri teplote 85 °C v N-butanole (10 ml) počas 2 hodín. Zmes sa nechala ochladiť na 30 °C, po kvapkách sa pridal metyljodid (0,6 ml, 9,6 mmol) a v miešaní sa pokračovalo počas ďalších 3 hodín. Prchavé podiely sa odstránili

odparením a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie, eluovaním so zmesou etylacetát/metanol (v pomere 100 : 0, so zvyšujúcou sa polaritou na 97 : 3), pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve (0,94 g, výťažok 93 %).

NMR: 2,61 (s, 3H), 7,22 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,77 (d, 1H),
5 8,56 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,83 (d, 1H); m/z: 243 [MH]⁺.

Farmaceutické prípravky

Predložený vynález sa ďalej týka farmaceutického prípravku, ktorý obsahuje zlúčeninu vzorca I, vo forme jej voľnej zásady alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, na použitie pri liečení a/alebo profylaxii stavov súvisiacich
10 s glykogénsyntázakinázou-3.

Kompozícia môže byť vo forme vhodnej na orálne podávanie, napríklad vo forme tabliet, piluliek, sirupu, prášku, granuly alebo kapsuly, na parenterálne injekčné podávanie (ako je intravenózne, subkutánne, intramuskulárne, intravaskulárne podávanie alebo podávanie vo forme infúzie) vo forme sterilného
15 roztoku, suspenzie alebo emulzie, na topické podávanie vo forme masti, náplasti alebo krému alebo na rektálne podávanie vo forme čípkov.

Vo všeobecnosti sa vyššie uvedené kompozície môžu pripraviť konvenčným spôsobom, s použitím konvenčných pomocných látok, farmaceutických riedidiel alebo inertných nosičov.

20 Vhodné denné dávky zlúčenín vzorca I pri liečení cicavcov, vrátane človeka, predstavujú približne 0,01 až 250 mg/kg telesnej hmotnosti pri perorálnom podávaní a približne 0,001 až 250 mg/kg telesnej hmotnosti pri parenterálnom podávaní. Typická denná dávka účinných zložiek varíruje v rámci širokého rozsahu a bude závisieť od rozličných faktorov, ako je príslušná indikácia; spôsob
25 podávania, vek, hmotnosť a pohlavie pacienta a môžu je určiť ošetrojúci lekár.

Nasledujúce príklady ilustrujú reprezentatívne farmaceutické dávkové formy obsahujúce zlúčeninu vzorca I, vo forme jej voľnej zásady alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli (ďalej zlúčenina X), na terapeutické a/alebo profylaktické použitie pre cicavcov:

(a): Tablety	mg/tabletu
Zlúčenina X	100
Laktóza Ph.Eur	182,75
Nátriumkroskarmelóza	12,0
Kukuričný škrob, pasta (5 % hmot./obj. pasty)	2,25
Stearát horečnatý	3,0

(b): Kapsule	mg/kapsulu
Zlúčenina X	10
Laktóza Ph.Eur	488,5
Stearát horečnatý	1,5

(c): Injekcie	(50 mg/ml)
Zlúčenina X	5,0 % hmot./obj.
1 M roztok hydroxidu sodného	15,0 % obj./obj.
0,1 M kyselina chlorovodíková	(na adjustovanie pH na 7,6)
Polyetylén glykol 400	4,5 % hmot./obj.
Voda pre injekcie	do 100 %

5 Vyššie uvedené prípravky sa môžu získať s použitím konvenčných postupov, ktoré sú dobre známe vo farmaceutickej oblasti.

Medicínske použitie

Prekvapujúco sa zistilo, že zlúčeniny definované v predloženom vynáleze, vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli, sú veľmi vhodné na inhibíciu glykogénsyntázakínázy-3 (GSK3). V súlade s uvedeným sa očakáva, že zlúčeniny podľa predloženého vynálezu budú využiteľné pri liečení a/alebo

10

profylaxii stavov súvisiacich s aktivitou glykogénsyntázakinázy-3, t.j. zlúčeniny sa môžu použiť na vytvorenie inhibičného účinku GSK3 u cicavcov, vrátane človeka, ktorý potrebuje takéto liečenie a/alebo profylaxiu.

5 GSK3 sa významne exprimuje v centrálnom a periférnom nervovom systéme a v ďalších tkanivách. Očakáva sa teda, že zlúčenina podľa tohto vynálezu je dostatočne vhodná na liečenie a/alebo profylaxiu stavov súvisiacich s glykogénsyntázakinázou-3 v centrálnom a periférnom nervovom systéme. Predovšetkým sa očakáva, že takéto zlúčeniny podľa vynálezu sú vhodné pri liečení a/alebo profylaxii stavov, ktoré súvisia so stavmi, ako je predovšetkým 10 demencia, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, frontotemporálna demencia Parkinsonovho typu, komplexná Parkinsonova demencia podľa Gauma, HIV demencia, ochorenia v súvislosti s patológiami neurofibrilárnej splete, amyotrofická laterálna skleróza, kortikobazálna degenerácia, demencia pugilistica, Downov syndróm, Huntingtonova choroba, postencefalitický Parkinsonov syndróm, 15 progresívna supranukleárna paralýza, Pickova choroba, Niemann-Pickova choroba, mŕtvica, úraz hlavy a iné chronické neurodegeneratívne ochorenia, bipolárne ochorenia, emočné poruchy, depresia, schizofrénia, kognitívne poruchy, cukrovka typu I a typu II a diabetická neuropatia, vypadávanie vlasov a antikoncepčná medikácia.

20 Dávka požadovaná pri terapeutickom alebo profylaktickom liečení príslušného ochorenia bude nevyhnutne variovať v závislosti od ošetrovaného pacienta, od spôsobu podávania a závažnosti ochorenia, ktoré sa má liečiť.

Predložený vynález sa týka tiež použitia zlúčeniny vzorca I, definovanej vyššie, na výrobu lieku na profylaxiu a/alebo liečenie stavov súvisiacich 25 s glykogénsyntáza-kinázou-3.

V kontexte podľa predloženej prihlášky vynálezu, termín "liečenie" zahrňuje liečenie ako aj "profylaxiu", pokiaľ nie sú uvedené špecifické indikácie v opačnom zmysle. Termíny "terapeutický" a "terapeuticky" by sa dal vysvetliť podobne.

Predložený vynález sa tiež týka spôsobu liečenia a/alebo profylaxie stavov 30 súvisiacich s glykogénsyntázakinázou-3, u pacienta, ktorý nimi trpí alebo je v nebezpečenstve ohrozenia uvedeným stavom, pričom tento spôsob zahrňuje

podávanie pacientovi terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vzorca I, ktorá je definovaná vyššie.

Nemedicínske použitie

Okrem použitia v terapeutickej medicíne sú zlúčeniny vzorca I, vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky využiteľnej soli, užitočné tiež ako farmakologické nástroje pri vývoji a štandardizácii *in vitro* a *in vivo* testovacích systémov na vyhodnotenie účinkov aktivity inhibítorov GSK3, na laboratórnych zvieratách, ako sú mačky, psy, králiky, opice, potkany a myši, v súvislosti s výskumom nových terapeutických činidiel.

10 Farmakológia

Stanovenie konkurencie ATP pri skúške scintilačnej proximity GSK3 β

Skúška scintilačnej proximity GSK3 β

Konkurenčné experimenty sa uskutočnili dvojmo s 10 rozličnými koncentráciami inhibítorov v mikrotitračných platničkách s čírym dnom (Wallac, Fínsko). Biotinylovaný peptidový substrát, Biotin-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO₃H₂)-Pro-Gln-Leu (AstraZeneca, Lund), sa pridal vo finálnej koncentrácii 1 μ M do skúšobného pufru obsahujúceho 1 mU rekombinantný ľudský GSK3 β (Dundee University, UK), 12 mM morfolinpropánsulfónovej kyseliny (MOPS), pH 7,0, 0,3 mM EDTA, 0,01 % β -merkaptoretanol, 0,004 % Brij 35 (prírodný detergent), 0,5 % glycerolu a 0,5 μ g BSA/25 μ l. Reakcia sa iniciovala pridaním 0,04 μ Ci [γ -³³P]ATP (Amersham, UK) a neznačeného ATP vo finálnej koncentrácii 1 μ M a objemu vzorky 25 μ l. Po inkubácii počas 20 minút pri laboratórnej teplote sa každá reakcia ukončila pridaním 25 μ l zastavovacieho roztoku obsahujúceho 5 mM EDTA, 50 μ M ATP, 0,1 % Tritonu X-100 a 0,25 mg streptavidínom potiahnutých perličiek skúšky scintilačnej proximity (Scintillation Proximity Assay, SPA) (Amersham, UK). Po 6 hodinách sa stanovila rádioaktivita v kvapalnom scintilačnom čítači (1450 MicroBeta Trilux, Wallac). Krivky inhibície sa analyzovali pomocou nelineárnej regresie s použitím GraphPad Prism, USA. K_m

hodnota ATP pre GSK3 β , použitá na vypočítanie inhibičných konštánt (K_i) rozličných zlúčenín predstavovala 20 μ M.

Použili sa nasledujúce skratky:

MOPS morfolinpropánsulfónová kyselina

5 EDTA etyléndiamíntetraoctová kyselina

BSA albumín hovädzieho séra

ATP adenosíntrifosfatáza

SPA skúška scintilačnej proximity

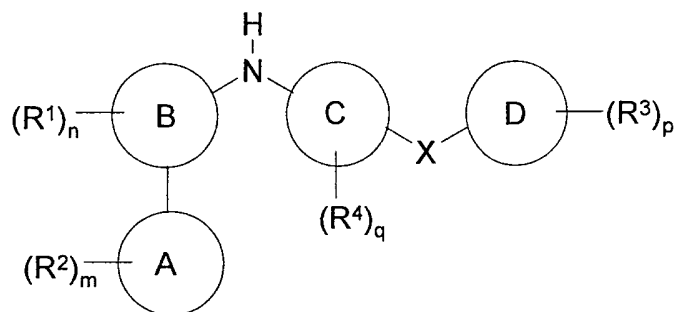
GSK3 glykogénsyntázakináza-3

10 Výsledky

Hodnoty K_i pre zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú typicky v rozsahu od približne 0,001 do asi 10 000 nM, výhodne od približne 0,001 do asi 1000 nM, predovšetkým výhodne od približne 0,001 nM do asi 500 nM.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom

- 5 X znamená C₀₋₆-alkyl-U-C₀₋₆-alkyl, (C₂₋₆-alkenyl)₀₋₁-U-(C₂₋₆-alkenyl)₀₋₁, (C₂₋₆-alkinyl)₀₋₁-U-(C₂₋₆-alkinyl)₀₋₁, pričom ktorákoľvek C₁₋₆-alkylová skupina, C₂₋₆-alkenyllová skupina, C₂₋₆-alkinyllová skupina, kde CH₂-skupina môže byť prípadne nahradená CO skupinou, a môže byť prípadne substituovaná na uhlíku jednou alebo viacerými substituentmi G a každý atóm uhlíka
- 10 môže byť nahradený atómom N, O alebo S a pričom uvedený atóm dusíka môže byť prípadne substituovaný skupinou Q;
- U znamená CO alebo C(OR⁵)R⁶;
- kruh A znamená imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl alebo pyrazolo[2,3a]pyrid-3-yl;
- 15 kruh B znamená 5- alebo 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci heteroatómy zvolené z N, O a S, z ktorých najmenej jeden atóm je zvolený z dusíka;
- kruh C znamená fenylový kruh alebo 5- alebo 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci heteroatómy zvolené z N, O a S;
- 20 kruh D predstavuje fenylový kruh alebo 5- alebo 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci heteroatómy zvolené z N, O a S a uvedený fenylový kruh alebo 5- alebo 6-členný heteroaromatický kruh môže byť prípadne kondenzovaný s 5- alebo 6-členným nasýteným, čiastočne nasýteným alebo nenasýteným kruhom, prípadne obsahujúcim atómy zvolené z C,

N, O a S a pričom ak uvedená heterocyklická skupina obsahuje časť -NH-, potom dusík môže byť prípadne substituovaný skupinou Q;

5 R^1 predstavuje vodík, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxylovú skupinu, fluórmetylovú skupinu, difluórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, fluórmetoxyskupinu, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxy-
skupinu, skupinu NH_2 , $NHOH$; $NHCN$, $(CO)C_{1-3}$ -alkyl, $CH=NOR^7$, $(C=NH)NR^7R^8$, $CONH_2$, SH , SC_{1-3} -alkyl, SO_2NH_2 , $SONH_2$, C_{1-3} -alkylovú skupinu, C_{3-6} -cykloalkylovú skupinu, C_{2-3} -alkenylovú skupinu, C_{2-3} -alkinylovú skupinu, C_{1-3} -alkoxyskupinu, $O(CO)C_{1-3}$ -alkylovú skupinu,
10 NHC_{1-3} -alkylovú skupinu, skupinu $N(C_{1-2}$ -alkyl) $_2$, $NH(CO)C_{1-3}$ -alkylovú skupinu, $CONHC_{1-3}$ -alkylovú skupinu, skupinu $CON(C_{1-3}$ -alkyl) $_2$, SOC_{1-3} -alkylovú skupinu, SO_2C_{1-3} -alkylovú skupinu, skupinu $SO_2NH(C_{1-3}$ -alkyl), $SO_2N(C_{1-3}$ -alkyl) $_2$, $SONHC_{1-3}$ -alkylovú skupinu alebo $SON(C_{1-3}$ -alkyl) $_2$, pričom ktorákoľvek C_{1-2} -alkylová skupina, C_{1-3} -alkylová skupina, C_{2-3} -alkenylová skupina alebo C_{2-3} -alkinylová skupina môže byť prípadne
15 substituovaná na uhlíku jedným alebo viacerými substituentmi J;

n znamená 1, 2 alebo 3, pričom definícia R^1 uvedeného vyššie, môže byť rovnaká alebo rozdielna;

20 R^2, R^3 a R^4 je pripojený k uhlíku kruhu a je nezávisle zvolený zo skupiny zahrňujúcej vodík, halogén, nitroskupinu, CHO , C_{0-6} -alkyl-CN, OC_{1-6} -alkyl-CN, C_{0-6} -alkylOR 7 , OC_{1-6} -alkyl-OR 7 , fluórmetylovú skupinu, difluórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, fluórmetoxyskupinu, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, skupinu C_{0-6} -alkyl-NR $^7R^8$, OC_{1-6} -alkyl-NR $^7R^8$, OC_{1-6} -alkyl-OC $_{1-6}$ -alkyl-NR $^7R^8$, $NHOH$, NR 7 OR 8 ,
25 $NHCN$, $(CO)C_{1-3}$ -alkylovú skupinu, $CH=NOR^7$, $(C=NH)NR^7R^8$, C_{0-6} -alkyl-CO $_2R^7$, OC_{1-6} -alkyl-CO $_2R^7$, C_{0-6} -alkylCONR $^7R^8$, OC_{1-6} -alkyl-CONR $^7R^8$, C_{0-6} -alkylNR $^7(CO)R^7$, $O(CO)NR^7R^8$, NR $^9(CO)OR^7$, NR $^7(CO)NR^7R^8$, $O(CO)OR^7$, $O(CO)R^7$, C_{0-6} -alkyl-COR 7 , OC_{1-6} -alkyl-COR 7 , NR $^7(CO)(CO)R^7$, NR $^7(CO)(CO)NR^7R^8$, SR 7 , C_{0-6} -alkyl(SO $_2$)NR $^7R^8$, OC $_{1-6}$ -alkyl-NR $^7(SO_2)R^8$, OC $_{1-6}$ -alkyl-(SO $_2$)NR $^7R^8$, C_{0-6} -alkyl-(SO)NR $^7R^8$, OC $_{1-6}$ -alkyl-(SO)NR $^7R^8$, SO $_3R^7$, C_{0-6} -alkyl-NR $^7(SO_2)NR^7R^8$, C_{0-6} -alkyl-NR $^7(SO)R^8$, C_{0-6} -alkylSO $_2R^7$, C_{0-6} -alkylSOR 7 , C_{1-6} -alkylovú skupinu, C_{2-6} -

- alkenylovú skupinu, C₂₋₆-alkinylovú skupinu, C₀₋₆-alkyl-C₃₋₆-cykloalkylovú skupinu, C₀₋₆-alkylarylovú skupinu, C₀₋₆-alkylheterocyklickú skupinu, pričom ktorákoľvek C₁₋₆-alkylová skupina, C₂₋₆-alkenylová skupina, C₂₋₆-alkinylová skupina, C₀₋₆-alkyl-C₃₋₆-cykloalkylová skupina, C₀₋₆-alkylarylová skupina alebo C₀₋₆-alkylheterocyklická skupina môžu byť prípadne substituované na ktoromkoľvek atóme uhlíka jednou alebo viacerými substituentmi G; a pričom ak uvedená heterocyklická skupina obsahuje časť -NH-, potom dusík môže byť prípadne substituovaný skupinou Q;
- 5
- 10 m, p a q znamená 1, 2, 3, 4 alebo 5; pričom definície R², R³ a R⁴, uvedené vyššie, môžu byť rovnaké alebo rozdielne;
- R⁵ znamená vodík, fluórmetylovú skupinu, difluórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, C₁₋₆-alkylovú skupinu, C₂₋₆-alkenylovú skupinu, C₂₋₆-alkinylovú skupinu, C₀₋₆-alkyl-C₃₋₆-cykloalkylovú skupinu, (CO)C₁₋₆-alkylovú skupinu, C₁₋₆-alkyl-NR⁷R⁸;
- 15
- R⁶ znamená vodík C₁₋₆-alkylovú skupinu, C₂₋₆-alkenylovú skupinu, C₂₋₆-alkinylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu;
- R⁷, R⁸ sú, navzájom nezávisle od seba, zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodík, C₁₋₆-alkylovú skupinu, C₀₋₆-alkyl-C₃₋₆-cykloalkylovú skupinu, C₂₋₆-alkenylovú skupinu, C₂₋₆-alkinylovú skupinu, C₀₋₆-alkylarylovú skupinu alebo C₀₋₆-alkylheterocyklickú skupinu; pričom ktorákoľvek C₁₋₆-alkylová skupina, C₂₋₆-alkenylová skupina, C₂₋₆-alkinylová skupina a C₀₋₆-alkyl-C₃₋₆-cykloalkylová skupina, aromatická skupina alebo heterocyklická skupina môže byť prípadne substituovaná na uhlíku jednou alebo viacerými substituentmi G a pričom R⁷ a R⁸ môžu spolu tvoriť 5- alebo 6-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu heteroatómy zvolené z N, O a S, kde ak uvedená heterocyklická skupina obsahuje časť -NH-, potom dusík môže byť prípadne substituovaný skupinou Q;
- 20
- 25
- G a J sú navzájom nezávisle zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodík, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, CHO, OR⁹; C₁₋₆-alkylovú skupinu, C₂₋₆-alkenylovú skupinu, C₂₋₆-alkinylovú skupinu, C₀₋₆-alkyl-C₃₋₆-cykloalkylovú
- 30

skupinu, fluórmetylovú skupinu, difluórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, fluórmetoxyskupinu, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, NR^9R^{10} , CO_2R^9 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9(\text{CO})\text{R}^9$, $\text{O}(\text{CO})\text{R}^9$, COR^9 , SR^9 , $(\text{SO}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $(\text{SO})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, SO_3R^9 , SO_2R^9 , SOR^9 ;

- 5 R^9 a R^{10} sú navzájom nezávisle zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodík a C_{1-6} -alkylovú skupinu a pričom R^9 a R^{10} môžu spolu tvoriť 5- alebo 6-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu heteroatómy zvolené z N, O a S, a pričom ak uvedená heterocyklická skupina obsahuje časť -NH-, potom dusík môže byť prípadne substituovaný skupinou Q;
- 10 Q je zvolené zo skupiny zahrňujúcej C_{1-4} -alkylovú skupinu, COC_{1-4} -alkylovú skupinu, $\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ -alkylovú skupinu, $(\text{CO})\text{OC}_{1-4}$ -alkylovú skupinu, CONH_2 , CONHC_{1-4} -alkylovú skupinu, skupinu $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-alkyl})_2$, benzylovú skupinu a benzyloxykarbonylovú skupinu;

vo forme jej voľnej zásady alebo farmaceuticky prijateľnej soli.

- 15 2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X znamená C_{0-2} -alkyl-U- C_{0-2} -alkylovú skupinu, pričom ktorákoľvek C_{1-2} -alkylová skupina môže byť prípadne substituovaná na uhlíku jedným alebo viacerými substituentmi G.
3. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 2, kde X znamená U.
4. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 3, kde kruhom A je imidazo[1,2-
20 a]pyrid-3-yl.
5. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 4, kde kruhom B je pyridín alebo pyrimidín.
6. Zlúčenina podľa nároku 5, kde kruhom B je pyrimidín.
7. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 6, kde kruhom C je fenylový kruh
25 alebo pyridínový kruh.
8. Zlúčenina podľa nároku 7, kde kruhom C je fenylový kruh.
9. Zlúčenina, ktorou je

2-[4-(4-morfolinobenzoyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

2-[4-(4-N,N-diethylkarbamoylbenzoyl)anilino]-4-(imidazo-(1,2-a)-pyridin-3-yl)-pyrimidín,

2-[4-(4-metylbenzoyl)anilino]-4-(imidazo-(1,2-a)-pyridin-3-yl)pyrimidín,

5 2-[4-(4-kyanobenzoyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

2-[4-(3-chlórbenzoyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

2-[4-(3-etoxybenzoyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

2-(4-benzoylanilino)-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

(±)-2-[4-(hydroxyfenylmetyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

10 2-[4-(1-oxo-2-fenyletyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

2-(3-benzoylanilino)-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

2-[4-(1H-indol-6-ylkarbonyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín,

2-[4-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-ylkarbonyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)-pyrimidín,

15 2-[4-(1,3-tiazol-2-ylkarbonyl)anilino]-4-(imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-yl)pyrimidín.

vo forme jej voľnej zásady alebo farmaceuticky prijateľnej soli.

10. Farmaceutický prípravok, vyznačujúci sa tým, že ako účinnú zložku obsahuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 9, spolu s farmaceuticky prijateľnými riedidlami, pomocnými látkami alebo
20 inertnými nosičmi.

11. Farmaceutický prípravok podľa nároku 10, na použitie pri liečení a/alebo profylaxii stavov súvisiacich s inhibíciou glykogénsyntázakinázy-3.

12. Farmaceutický prípravok podľa niektorého z nárokov 10 alebo 11, na použitie pri liečení a/alebo profylaxii stavov, ako je demencia, demencia, Alzheimerova

choroba, Parkinsonova choroba, frontotemporálna demencia Parkinsonovho typu, komplexná Parkinsonova demencia podľa Gauma, HIV demencia, ochorenia v súvislosti s patológiami neurofibrilárnej splete, amyotrofická laterálna skleróza, kortikobazálna degenerácia, demencia pugilistica, Downov syndróm, Huntingtonova choroba, postencefalitický Parkinsonov syndróm, progresívna supranukleárna paralýza, Pickova choroba, Niemann-Pickova choroba, mŕtvica, úraz hlavy a iné chronické neurodegeneratívne ochorenia, bipolárne ochorenia, emočné poruchy, depresia, schizofrénia, kognitívne poruchy, cukrovka typu I a typu II, diabetická neuropatia, vypadávanie vlasov a/alebo ako antikoncepcná medikácia.

13. Farmaceutický prípravok podľa nároku 12, na liečenie a/alebo profylaxiu demencie alebo Alzheimerovej choroby.

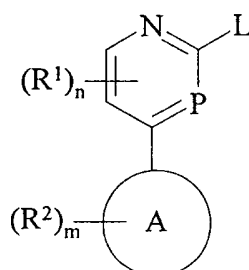
14. Zlúčenina definovaná v niektorom z nárokov 1 až 9, na použitie pri liečení.

15. Použitie zlúčeniny definovanej v niektorom z nárokov 1 až 9, na výrobu liečiva na použitie pri liečení a/alebo profylaxii stavov súvisiacich s inhibíciou glykogénsyntázakinázy-3.

16. Použitie podľa nároku 15 na výrobu liečiva na liečenie a/alebo profylaxiu demencie, Alzheimerovovej choroby, Parkinsonovej choroby, frontotemporálnej demencie Parkinsonovho typu, komplexnej Parkinsonovej demencie podľa Gauma, HIV demencie, ochorení v súvislosti s patológiami neurofibrilárnej splete, amyotrofickej laterálnej sklerózy, kortikobazálnej degenerácie, demencie pugilistica, Downovho syndrómu, Huntingtonovej choroby, postencefalitického Parkinsonovho syndrómu, progresívnej supranukleárnej paralýzy, Pickovej choroby, Niemann-Pickovej choroby, mŕtvice, úrazu hlavy a iných chronických neurodegeneratívnych ochorení, bipolárnych ochorení, emočných porúch, depresie, schizofrénie, kognitívnych porúch, cukrovky typu I a typu II, diabetickej neuropatie, vypadávania vlasov a/alebo ako antikoncepcná medikácia.

17. Použitie podľa nároku 16, pričom stavom je demencia alebo Alzheimerova choroba.

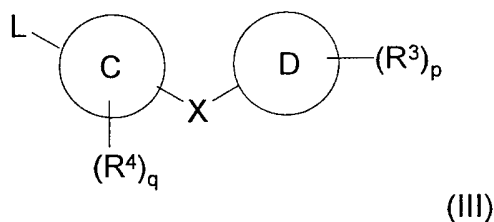
18. Spôsob liečenia a/alebo profylaxie stavov súvisiacich s inhibíciou glykogén-syntázakinázy-3, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje podávanie cicavcovi, vrátane človeka, ktorý potrebuje takéto liečenie a/alebo profylaxiu, terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vzorca I, definovanej v niektorom z nárokov 1 až 9.
19. Spôsob podľa nároku 18, vyznačujúci sa tým, že tento stav je zvolený zo skupiny zahrňujúcej demenciu, Alzheimerovu chorobu, Parkinsonovu chorobu, frontotemporálnu demenciu Parkinsonovho typu, komplexnú Parkinsonovu demenciu podľa Gauma, HIV demenciu, ochorenia v súvislosti s patológiami neurofibrilárnej siete, amyotrofickú laterálnu sklerózu, kortikobazálnu degeneráciu, demenciu pugilistica, Downov syndróm, Huntingtonovu chorobu, postencefalitický Parkinsonov syndróm, progresívnu supranukleárnu paralýzu, Pickovu chorobu, Niemann-Pickovu chorobu, mŕtvicu, úraz hlavy a iné chronické neurodegeneratívne ochorenia, bipolárne ochorenia, emočné poruchy, depresiu, schizofréniu, kognitívne poruchy, cukrovku typu I a typu II, diabetickú neuropatiu, vypadávanie vlasov a antikoncepčná medikáciu.
20. Spôsob podľa nároku 19, vyznačujúci sa tým, že stavom súvisiacim s inhibíciou GSK3 je demencia alebo Alzheimerova choroba.
21. Spôsob prípravy zlúčeniny vzorca I podľa nároku 1, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, kruh A, kruh C, kruh D, m, p, q a n sú, ak nie je uvedené inak, definované vo vzorci I a kruh B znamená pyrimidín alebo pyridín, pričom P znamená N alebo CR^1 , vyznačujúci sa tým, že tento spôsob zahrňuje
- a) reakciu pyrimidínu alebo pyridínu vzorca II



(II)

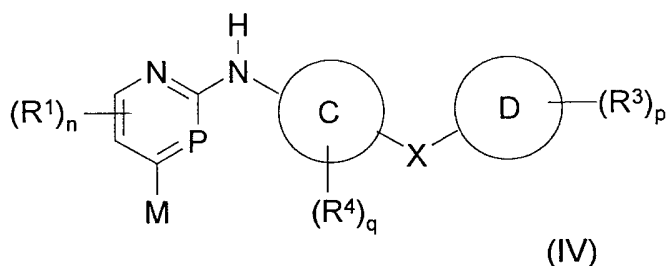
v ktorom kruh A, R^1 , R^2 , m a n majú významy definované vo vzorci I, P znamená N alebo CR^1 a L znamená amín alebo odstupujúcu skupinu;

so zlúčeninou vzorca III



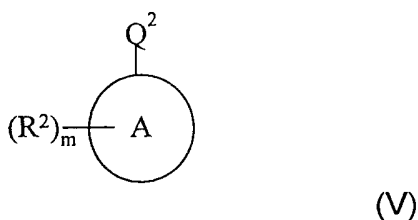
v ktorom X, kruh C, kruh D, R^1 , R^3 , R^4 , p a q majú významy definované vo vzorci I a L znamená amín alebo odstupujúcu skupinu; jeden z L znamená aminoskupinu a druhým L je odstupujúca skupina, alebo

b) reakciu pyrimidínu alebo pyridínu vzorca IV:



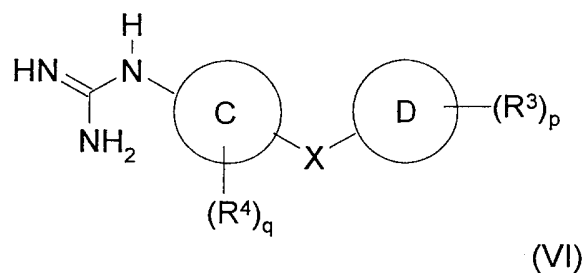
v ktorom X, kruh C, kruh D, R^3 , R^4 , p a q majú významy definované vo vzorci I, P znamená N alebo CR^1 a M predstavuje odstupujúcu skupinu E alebo kovovú skupinu Y,

so zlúčeninou vzorca V

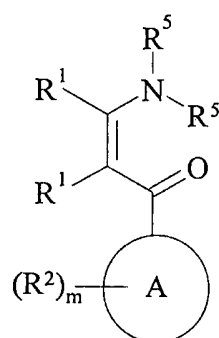


v ktorom kruh A, R^2 a m majú významy definované vo vzorci I, Q^2 znamená odstupujúcu skupinu E alebo kovovú skupinu Y, len jeden z M alebo Q^1 znamená odstupujúcu skupinu E a potom druhý predstavuje kovovú skupinu Y; alebo

c) reakciu zlúčeniny vzorca VI:



v ktorom X, kruh C, kruh D, R^3 , R^4 , p a q majú významy definované vo vzorci I, so zlúčeninou vzorca VII



5

kde kruh A, R^1 , R^2 a m majú významy definované vo vzorci I a R^5 znamená C_{1-6} -alkylovú skupinu,

pričom sa získa zlúčenina vzorca I, kde P znamená N; a následne ak je to potrebné, s použitím konvenčných postupov, ako je

- 10 i) konvertovanie zlúčeniny vzorca I na inú zlúčeninu vzorca I,
- ii) odstránenie všetkých chrániacich skupín; a
- iii) vytvorenie voľnej zásady alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.