

(12) **PŘEKLAD POZMĚNĚNÉHO ZNĚNÍ
EVROPSKÉHO PATENTOVÉHO
SPISU**

(10)
CZ/EP 2 091 940 T4

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (96) Datum podání evropské přihlášky: **11.12.2007**
- (96) Číslo evropské přihlášky: **EP 07865487.8**
- (97) Datum zveřejnění evropské přihlášky: **19.06.2008**
- (97) Číslo evropského patentu: **EP 2091940**
- (97) Datum oznámení o udělení evropského patentu: **09.12.2015**
- (97) Datum oznámení o změně znění evropského patentového spisu: **06.12.2017**
- (30) Právo přednosti:
12.12.2006 US 874596 P
- (86) PCT číslo: **PCT/US2007/087068**
- (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2008/073933**
- (47) Datum zveřejnění překladu pozměněného patentového spisu: **28.02.2018**
(Věstník č. 9/2018)

(51) Int. Cl.:

C 07 D 401/12 (2006.01)
C 07 D 403/12 (2006.01)
C 07 D 405/12 (2006.01)
C 07 D 409/12 (2006.01)
C 07 D 413/12 (2006.01)
C 07 D 417/12 (2006.01)
A 61 P 1/00 (2006.01)
A 61 P 9/00 (2006.01)
A 61 P 11/00 (2006.01)
A 61 K 31/4152 (2006.01)
A 61 K 31/506 (2006.01)
C 07 D 239/34 (2006.01)

(73) Majitel patentu:
Lexicon Pharmaceuticals, Inc., The Woodlands, TX 77381, US

(72) Původce:
DEVASAGAYARAJ, Arokiasamy, Plainsboro, NJ 08536, US
JIN, Haihong, Manalapan, NJ 07726, US
SHI, Zhi-cai, Monmouth Junction, NJ 08852, US
TUNOORI, Ashok, Princeton, NJ 08540, US
WANG, Ying, Plainsboro, NJ 08536, US
ZHANG, Chengmin, Morristown, NJ 07960, US

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttmann
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, JUDr. Ing. Michal Guttmann, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název vynálezu:

Sloučeniny na bázi 4-fenyl-6-(2,2,2-trifluor-1-fenylethoxy)pyrimidinu a způsoby jejich použití

SLOUČENINY NA BÁZI 4-FENYL-6-(2,2,2-TRIFLUOR-1-FENYLETHOXY)PYRIMIDINU A ZPŮSOBY JEJICH POUŽITÍ

Popis

1. Oblast techniky

[0001] Tento vynález se týká sloučenin na bázi 4-fenyl-6-(2,2,2-trifluor-1-fenylethoxy)pyrimidinu a způsobů jejich použití, jejich kompozic a jejich použití v léčbě, prevenci a zvládnání onemocnění a poruch.

2. Dosavadní stav techniky

[0002] Neurotransmitter serotonin [5-hydroxytryptamin (5-HT)] je zapojen do mnoha regulací nálad v centrální nervové soustavě a regulaci spánku, úzkosti, alkoholismu, zneužívání drog, příjmu potravy a sexuálního chování. V periferních tkáních se serotonin údajně podílí na regulaci vaskulárního tonu, střevní motility, primární hemostáze a imunitní odpovědi zprostředkované buňkami. Walther, D. J., et al, Science 299: 76 (2003).

[0003] Enzym tryptofan-hydroxyláza (TPH) katalyzuje rychlost omezující krok biosyntézy serotoninu. Byly publikovány dvě isoformy TPH: TPH1, která je exprimována na periférii, a to především v gastrointestinálním traktu (GI); a TPH2, která je exprimována v serotonergních neuronech. *Id.* Isoforma TPH1 je kódována *tph1* genem; TPH2 je kódována *tph2* genem. *Id.*

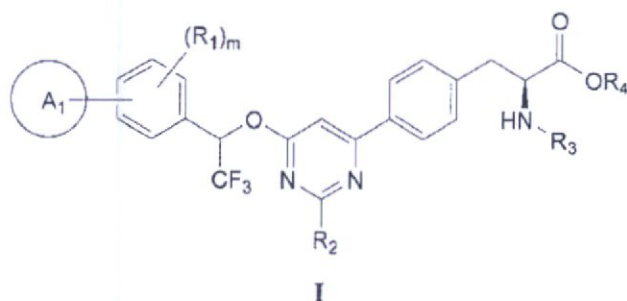
[0004] Byly popsány myši geneticky deficientní pro *tph1* gen ("knockout myši"). V jednom případě myši údajně exprimovaly normální množství serotoninu v klasických serotonergních oblastech mozku, ale do značné míry chyběl serotonin na periférii. *Id.* V jiném případě knockout myši vykazovaly abnormální srdeční aktivitu, která byla připisována nedostatečné hladině serotoninu na periférii. Cote, F., et al, PNAS 100 (23): 13525 -13530 (2003).

[0005] Vzhledem k tomu, že se serotonin podílí na mnoha biochemických procesech, léky, které ovlivňují receptory serotoninu mají často nežádoucí účinky. Proto existuje potřeba

nových způsobů léčení nemocí a poruch, které jsou ovlivněny, zprostředkovány nebo spojeny se serotoninem.

3. Podstata vynálezu

[0006] Tento vynález se týká, z části, sloučenin vzorce I:



a jejich farmaceuticky přijatelných solí a solvátů, kde: A_1 je případně substituovaný heterocykl; každý R_1 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; R_2 je nezávisle atom halogenu, atom vodíku, $-C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; R_3 je atom vodíku, $C(O)R_A$, $C(O)OR_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; R_4 je vodík nebo C_{1-4} -alkyl; každý R_A je nezávisle atom vodíku nebo C_{1-4} -alkyl; každý R_B je nezávisle vodík nebo C_{1-4} -alkyl; každý R_C je nezávisle vodík nebo C_{1-4} -alkyl; a m je 1-4.

[0007] Konkrétní sloučeniny inhibují TPH (např. TPH1) aktivitu.

[0008] Tento vynález je také zaměřen na farmaceutické kompozice a souvisí se způsobem léčení, prevence a zvládnání různých onemocnění a poruch.

4. Stručný popis obrázku

[0009] Obrázek 1 ukazuje účinek sloučeniny podle vynálezu závislý na dávce na hladinu 5-HT v jejuně myši. Sloučenina byla podána perorálně v roztoku 15% Captisol® na 15, 50, 150 a 300 mpk.

5. Podrobný popis

[0010] Tento vynález je založen, z části, na objevu, že knockoutování *tph1* genu u myši významně snižuje hladinu GI serotoninu, ale způsobuje málo, pokud vůbec, měřitelný účinek na centrální nervový systém (CNS).

[0011] Tento vynález je také založen na objevu sloučenin, které inhibují TPH (např. TPH1). Při podání savcům, výhodné sloučeniny podle vynálezu snižují hladiny serotoninu, mají farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, které umožňují jejich praktické využití pro léčbu, prevenci a kontrolu onemocnění a poruch, a mají široké bezpečnostní rozpětí mezi farmakologickým účinkem a toxicitou, nebo nepříznivými nežádoucími reakcemi.

5.1. Definice

[0012] Pokud není uvedeno jinak, termín "alkenyl" znamená lineární, rozvětvený a/nebo cyklický uhlovodík mající od 2 do 20 (např. 2 až 10 nebo 2 až 6) atomů uhlíku a zahrnující alespoň jednu dvojnou vazbu typu uhlík-uhlík. Reprezentativní alkenylové části zahrnují vinyl, allyl, 1-butenyl, 2-butenyl, isobutylenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-methyl-1-butenyl, 2-methyl-2-butenylová skupina, 2,3-dimethyl-2-butenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 1-heptenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 1-oktenyl, 2-oktenyl, 3-oktenyl, 1-nonenyl, 2-nonenyl, 3-nonenyl, 1-decenyl, 2-decenyl a 3-decenyl.

[0013] Pokud není uvedeno jinak, termín "alkyl" znamená lineární řetězec, rozvětvený a/nebo cyklický ("cykloalkyl") uhlovodík mající od 1 do 20 (např. 1 až 10 nebo 1 až 4) atomů uhlíku. Alkylové skupiny, které mají 1 až 4 atomy uhlíku, se označují jako "nižší alkyl." Příklady alkylových skupin zahrnují methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isoheptyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, oktyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl, decyl, undecyl a dodecyl. Cykloalkylové části mohou být monocyklické nebo vícecyklické, a příklady zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a adamantyl. Další příklady alkylových částí zahrnují lineární, rozvětvené a/nebo cyklické části (např. 1-ethyl-4-methyl-cyklohexyl). Termín "alkyl" zahrnuje nasycené uhlovodíky, jakož i alkenylové a alkylové zbytky.

[0014] Pokud není uvedeno jinak, termín "alkoxy" znamená -O-alkylovou skupinu. Příklady alkoxy skupin zahrnují -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃, -O(CH₂)₅CH₃.

[0015] Pokud není uvedeno jinak, termín "alkylaryl" nebo "alkyl-aryl" znamená alkylovou část vázanou na arylovou část.

[0016] Pokud není uvedeno jinak, termín "alkylheteroaryl" nebo "alkyl-heteroaryl" znamená alkylovou část vázanou na heteroarylovou skupinu.

[0017] Pokud není uvedeno jinak, termín "alkylheterocykl" nebo "alkyl-heterocykl" znamená alkylovou část vázanou na heterocyklickou část.

[0018] Pokud není uvedeno jinak, termín "alkynyl" znamená lineární řetězec, rozvětvený nebo cyklický uhlovodík mající od 2 do 20 (např. 2 až 20 nebo 2 až 6) atomů uhlíku a zahrnující alespoň jednu trojnou vazbu typu uhlík-uhlík. Reprezentativní alkynylové části zahrnují acetylenyl, propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-methyl-1-butynyl, 4-pentynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 5-hexynyl, 1-heptynyl, 2-heptynyl, 6-heptynyl, 1-oktynyl, 2-oktynyl, 7-oktynyl, 1-nonynyl, 2-nonynyl, 8-nonynyl, 1-decynyl, 2-decynyl a 9-decynyl.

[0019] Pokud není uvedeno jinak, termín "aryl" znamená aromatický kruh nebo aromatický nebo částečně aromatický kruhový systém složený z atomů uhlíku a vodíku. Arylový zbytek může obsahovat více kruhů vázaných nebo kondenzovaných dohromady. Příklady arylových částí zahrnují antracenyly, azulenyly, bifenyly, fluorenyly, indan, indenyl, naftyl, fenantrenyl, fenyl, 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen a tolyl.

[0020] Pokud není uvedeno jinak, termín "arylalkyl" nebo "aryl-alkyl" znamená arylovou část vázanou na alkylovou část.

[0021] Pokud není uvedeno jinak, termíny "biologicky hydrolyzovatelný amid," "biologicky hydrolyzovatelný ester", "biologicky hydrolyzovatelný karbamát," "biologicky hydrolyzovatelný karbonát," "biologicky hydrolyzovatelná ureido" a "biologicky hydrolyzovatelný fosfát" znamenají amid, ester, karbamát, karbonát, ureido nebo fosfát sloučeniny, v tomto pořadí, kde skupina buď: 1) neinterferuje s biologickou aktivitou sloučeniny, ale může přenést na sloučeninu výhodné vlastnosti *in vivo*, jako je absorpce, trvání účinku nebo nástup účinku; nebo 2) je biologicky neaktivní, ale je převedena *in vivo*

na biologicky aktivní sloučeninu. Příklady biologicky hydrolyzovatelných esterů zahrnují nižší alkylestery, alkoxyacyloxy estery, alkylestery alkylacylamino a estery cholinu. Příklady biologicky hydrolyzovatelných amidů zahrnují nižší alkylamidy, amidy α -aminokyselin, alkoxyacylamidy a alkylaminoalkyl-karbonylamidy. Příklady biologicky hydrolyzovatelných karbamátů zahrnují nižší alkylaminy, substituované ethylendiaminy, aminokyseliny, hydroxyalkylaminy, heterocyklické a heteroaromatické aminy a polyetheraminy.

[0022] Pokud není uvedeno jinak, termíny "onemocnění nebo porucha zprostředkovaná periferním serotoninem" a "onemocnění a porucha zprostředkovaná periferním serotoninem" se vztahují na onemocnění a/nebo poruchu, která má jeden nebo více symptomů, jejichž závažnost je ovlivněna hladinami periferního serotoninu.

[0023] Není-li stanoveno jinak, termíny "halogen" a "halo" zahrnují fluor, chlor, brom a jod.

[0024] Pokud není uvedeno jinak, termín "heteroalkyl" se vztahuje na alkylovou skupinu (např. lineární, rozvětvenou nebo cyklickou), ve které je alespoň jeden z jeho atomů uhlíku nahrazen heteroatomem (např. N, O nebo S).

[0025] Pokud není uvedeno jinak, termín "heteroaryl" znamená arylovou část, kde alespoň jeden z jeho atomů uhlíku byl nahrazen heteroatomem (např. N, O nebo S). Příklady zahrnují akridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoisothiazolyl, benzoisoxazolyl, benzoquinazolinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl, imidazolyl, indolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, ftalazinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrimidyl, pyrrolyl, chinazolinyl, chinolinyl, tetrazolyl, thiazolyl a triazinyl.

[0026] Pokud není uvedeno jinak, termín "heteroarylalkyl" nebo "heteroaryl-alkyl" znamená heteroarylovou část vázanou na alkylovou část.

[0027] Pokud není uvedeno jinak, termín "heterocykl" se vztahuje na aromatický, částečně aromatický nebo nearomatický monocyklický nebo polycyklický kruh nebo kruhový systém složený z uhlíku, vodíku a alespoň jednoho heteroatomu (např. N, O nebo S).

Heterocykl může obsahovat několik (např. dva nebo více) kruhů kondenzovaných nebo vázaných dohromady. Heterocykly zahrnují heteroaryly. Příklady zahrnují benzo[1,3]dioxolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, cinnoliny, furanyl, hydantoinyl, morfolinyl, oxetanyl, oxiranyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiofenyl, tetrahydrothiopyranyl a valerolaktamyl.

[0028] Není-li jinak uvedeno, termín "heterocyklalkyl" nebo "heterocykl-alkyl" se týká heterocyklické skupiny vázané na alkylovou skupinu.

[0029] Pokud není uvedeno jinak, termín "heterocykloalkyl" se týká nearomatického heterocyklu.

[0030] Není-li jinak uvedeno, termín "heterocykloalkylalkyl" nebo "heterocykloalkyl-alkyl" se týká heterocykloalkylové skupiny vázané k alkylové skupině.

[0031] Pokud není uvedeno jinak, termíny "kontrola", "regulace" a "řízení" zahrnují prevenci opakování specifického onemocnění nebo poruchy nebo jednoho nebo více jejích symptomů, u pacienta, který již trpí onemocněním nebo poruchou, a/nebo prodloužení doby, že pacient, který trpí nemocí nebo poruchou je stále v remisi. Termíny zahrnují modulaci prahové hodnoty, vývoj a/nebo trvání onemocnění nebo poruchy nebo změnu způsobu, jakým pacient odpovídá na onemocnění nebo poruchu.

[0032] Pokud není uvedeno jinak, termín "farmaceuticky přijatelné soli" zahrnuje soli připravené z farmaceuticky přijatelných netoxických kyselin nebo bází, včetně anorganických kyselin a bází a organických kyselin a bází. Vhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli s bázemi zahrnují soli kovů připravené z hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku a zinku nebo organické soli připravené z lysinu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, chlorprokainu, cholinu, diethanolaminu, ethylendiaminu, megluminu (N-methylglukaminu) a prokainu. Vhodné netoxické kyseliny zahrnují anorganické a organické kyseliny, jako je kyselina octová, alginová, anthranilová, benzensulfonová, benzoová, kafrsulfonová, citrónová, ethensulfonová, mravenčí, fumarová, pyroslizová, galakturonová, glukonová, glukuronová, glutamová, glykolová,

bromovodíková, chlorovodíková, isethionová, mléčná, maleinová, jablečná, mandlová, methansulfonová, slizová, dusičná, pamoová, pantothenová, fenylactová, fosforečná, propionová, salicylová, stearová, jantarová, sulfanilová, sírová, vinná a p-toluensulfonová kyselina. Konkrétní netoxické kyseliny zahrnují kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, fosforečnou, sírovou a methansulfonovou kyselinu. Příklady specifických solí zahrnují hydrochloridové a mesylátové soli. Další jsou dobře známé v oboru. Viz, např. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990) a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19. vydání. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

[0033] Pokud není uvedeno jinak, termín "silný TPH1 inhibitor" je sloučenina, která má TPH1_IC₅₀ nižší než přibližně 10 µM.

[0034] Pokud není uvedeno jinak, termín "prevence" zahrnuje účinek, ke kterému dochází před onemocněním nebo poruchou pacienta a inhibuje nebo snižuje závažnost onemocnění nebo poruchy nebo jednoho nebo více jejích symptomů. Termín zahrnuje profylaxi.

[0035] Pokud není uvedeno jinak, termín "proléčivo" zahrnuje farmaceuticky přijatelné estery, uhličitany, thiokarbonáty, N-acyl-deriváty, N-acyloxyalkylové deriváty, kvartérní deriváty terciárních aminů, N-Mannichovy báze, Schiffovy báze, aminokyselinové konjugáty, fosfátové estery, kovové soli a sulfonátové estery sloučenin popsanych v tomto textu. Příklady proléčiv zahrnují sloučeniny, které obsahují biologicky hydrolyzovatelný zbytek (např. biohydrolyzovatelný amid, biohydrolyzovatelný karbamát, biohydrolyzovatelný uhličitán, biohydrolyzovatelný ester, biohydrolyzovatelný fosfát nebo biohydrolyzovatelný ureid analog). Proléčiva sloučenin popsanych v tomto textu jsou snadno představitelná a připravitelná, což je odborníkům v tomto oboru známo. Viz např. Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed, Elsevier., 1985; Bundgaard, H., "Design and Application Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; and Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38.

[0036] Není-li uvedeno jinak, "profylakticky účinné množství" sloučeniny je množství dostatečné k prevenci onemocnění nebo stavu nebo jednoho nebo více symptomů

spojených s onemocněním nebo stavem nebo, aby se předešlo recidivě. Profylakticky účinné množství sloučeniny je takové množství terapeutického prostředku, samotného, nebo v kombinaci s jinými činidly, které poskytuje profylaktický přínos v prevenci onemocnění. Termín "profylakticky účinné množství" může zahrnovat množství, které zlepšuje celkovou profylaxi, nebo zvyšuje profylaktickou účinnost dalšího profylaktického prostředku.

[0037] Pokud není uvedeno jinak, termín "chránící skupina" nebo "ochranná skupina", pokud je použit k označení části molekuly, která je podrobena chemické reakci, znamená chemickou skupinu, která není reaktivní za podmínek této chemické reakce, a která může být odstraněna, aby se získala skupina, která je reaktivní za těchto podmínek. Chránící skupiny jsou dobře známé v oboru. Viz, např., Greene, T.W. a Wuts, PGM Protective Groups in Organic Synthesis (3. vydání, John Wiley & Sons: 1999).; Larock, RC, Comprehensive Organic Transformace (ed. 2, John Wiley & Sons: 1999). Některé příklady zahrnují benzyl, difenylmethyl, trityl, Cbz, Boc, Fmoc, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl a ftalimido.

[0038] Pokud není uvedeno jinak, termín "pseudohalogen" se týká polyatomového aniontu, který se podobá halogenovému iontu v jeho acidobazicitě, substituci a redoxní chemii, má obecně nízkou bazicitu a tvoří volný radikál za podmínek přenosu atomu při radikálové polymeraci. Příklady pseudohalogenů zahrnují azidové ionty, kyanid, kyanát, thiokyanát, thiosíran, sulfonáty a sulfonylhalogenidy.

[0039] Pokud není uvedeno jinak, termín "selektivní TPH1 inhibitor" je sloučenina, která má $TPH2_{IC_{50}}$, která je alespoň přibližně 10-krát větší než je jeho $TPH1_{IC_{50}}$.

[0040] Pokud není uvedeno jinak, termín "stereomerně obohacená kompozice" sloučeniny označuje směs dané sloučeniny a jejích stereoizomeru(ů), která obsahuje více dané sloučeniny, než jejích stereoizomeru(ů). Například stereoisomerně obohacené kompozice (S)-butan-2-olu zahrnuje směsi (S)-butan-2-olu a (R)-butan-2-olu v poměru, například, 60/40, 70/30 80/20, 90/10, 95/5 a 98/2.

[0041] Pokud není uvedeno jinak, termín "stereoizomerní směs" zahrnuje racemické směsi, jakož i stereomerně obohacené směsi (např. R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 a 70/30).

[0042] Pokud není uvedeno jinak, termín "stereomericky čistý" znamená kompozici, která obsahuje jeden stereoisomer sloučeniny, a je v podstatě prostá jiných stereoisomerů této sloučeniny. Například, bude stereomericky čistá kompozice sloučeniny mající jedno stereocentrum v podstatě prosté opačného stereoisomeru sloučeniny. Stereomericky čistá kompozice sloučeniny, mající dvě stereocentra, bude v podstatě prostá jiných diastereomerů sloučeniny. Stereomericky čistá kompozice sloučeniny, která má více stereocenter, ale která je nakreslena nebo uvedena takovým způsobem, že jsou definovány stereochemie méně než všech jejích stereocenter, je v podstatě prostá izomerů sloučeniny, které mají jiné stereochemie na stereocentrech, pro které je definována stereochemie. Například, "stereomericky čistý ((1R)-1,2-dichlorpropyl)benzen" se odkazuje na ((1R)-1,2-dichlorpropyl)benzen, který je v podstatě bez ((1S)-1,2-dichlorpropyl)benzenu.

[0043] Typická stereomericky čistá sloučenina obsahuje více než asi 80% hmotnostních jednoho stereoisomeru sloučeniny a méně než přibližně 20% hmotnostních jiných stereoisomerů sloučeniny, více než asi 90% hmotnostních jednoho stereoisomeru sloučeniny a méně než asi 10% hmotnostních jiných stereoisomerů sloučeniny, více než asi 95% hmotnosti jednoho stereoisomeru sloučeniny a méně než asi 5% hmotnostních jiných stereoisomerů sloučeniny, více než asi 97% hmotnostních jednoho stereoisomeru sloučeniny a méně než asi 3% hmotnostních jiných stereoisomerů sloučeniny nebo více než asi 99% hmotnostních jednoho stereoisomeru sloučeniny a méně než asi 1% hmotnostní ostatních stereoisomerů sloučeniny.

[0044] Pokud není uvedeno jinak, termín "substituovaný", pokud se používá k popisu chemické struktury nebo skupiny, se týká derivátu této struktury nebo části, kde jeden nebo více jeho atomů vodíku je substituován atomem, chemickou skupinou nebo funkční skupinou jako je, ale není to nikterak limitováno, alkohol, aldehyd, alkoxy, alkanoyloxy, alkoxykarbonyl, alkenyl, alkyl (např. methyl, ethyl, propyl, t-butyl), alkynyl, alkykarbonyloxy (-OC(O)alkyl), amid(-C(O)NH-alkyl- nebo -alkylNHC(O)alkyl), amidinyl(-C(NH)NH-alkyl nebo -C(NR)NH₂), amin (primární, sekundární a terciární, jako

alkylamino, arylamino, arylalkylamino), aroyl, aryl, aryloxy, azo, karbamoyl (-NHC(O)O-alkyl- nebo -OC(O)NH-alkyl), karbamyl (například, CONH₂, jakož i CONH-alkyl, CONH-aryl a CONH-arylalkyl), karbonyl, karboxyl, karboxylová kyselina, anhydrid karboxylové kyseliny, chlorid karboxylové kyseliny, kyano, ester, epoxid, ether (například, methoxy, ethoxy), guanidino, halogen, halogenalkyl (např. -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)), heteroalkyl, hemiacetal, imin (primární a sekundární), isokyanát, isothiokyanát, keton, nitril, nitro, kyslík (tj. aby oxoskupiny), fosfodiester, sulfid, sulfonamido (například SO₂NH₂), sulfon, sulfonyl (včetně alkylsulfonylu, arylsulfonylu a arylalkylsulfonyl), sulfoxid, thiol (např. sulfhydryl, thioether) a močovina (-NHCONH-alkyl-).

[0045] Pokud není uvedeno jinak, je termín "terapeuticky účinné množství" sloučeniny množství dostatečné pro poskytnutí terapeutického přínosu při léčbě nebo kontroly onemocnění nebo stavu nebo pro zpoždění nebo minimalizaci jednoho nebo více symptomů spojených s onemocněním nebo stavem. Terapeuticky účinné množství sloučeniny je takové množství terapeutického prostředku, samotného nebo v kombinaci s dalšími terapiemi, které poskytuje terapeutický přínos v léčbě nebo kontrole onemocnění nebo stavu. Termín "terapeuticky účinné množství" může zahrnovat množství, které zlepšuje celkovou terapii, snižuje nebo se vyhýbá symptomům nebo příčinám onemocnění nebo stavu nebo zvyšuje terapeutickou účinnost jiného terapeutického prostředku.

[0046] Pokud není uvedeno jinak, termín "TPH1_IC₅₀" je IC₅₀ sloučeniny pro TPH1, jak je stanoveno s použitím testu *in vitro* inhibice popsané v příkladech níže.

[0047] Pokud není uvedeno jinak, termín "TPH2_IC₅₀" je IC₅₀ sloučeniny pro TPH2, jak je stanoveno s použitím testu *in vitro* inhibice popsané v příkladech níže.

[0048] Pokud není uvedeno jinak, termíny "léčit", "léčení" a "léčba" zahrnuje akce, ke kterým dochází, když pacient trpí daným onemocněním nebo poruchou, jenž snižuje závažnost onemocnění nebo poruchy nebo jednoho nebo více jejích symptomů, a zpožďuje nebo zpomaluje progresi onemocnění nebo poruchy.

[0049] Pokud není uvedeno jinak, termín "zahrnuje" má stejný význam jako "zahrnuje" a termín "zahrnuje" má stejný význam jako "zahrnuje, ale není nikterak limitováno". Podobně termín "jako" má stejný význam jako termín "jako, ale není nikterak limitováno."

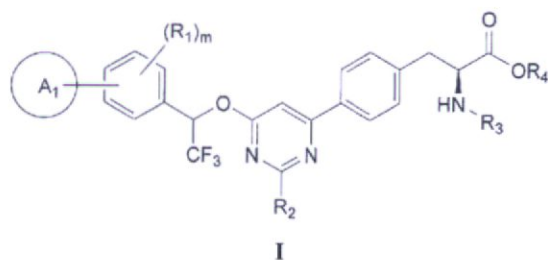
[0050] Pokud není uvedeno jinak, jedno nebo více přídavných jmen bezprostředně předcházejí řadu podstatných jmen, je třeba chápat tak, že platí pro každé z podstatných jmen. Například fráze "případně substituovaný alkyl, aryl nebo heteroaryl" má stejný význam jako "případně substituovaný alkyl, případně substituovaný aryl nebo případně substituovaný heteroaryl."

[0051] Je třeba poznamenat, že chemická část, která tvoří část větší sloučeniny, může být popsána v tomto textu s obvykle používaným jménem, pokud existuje jako jediná molekula nebo název běžně používaný pro její radikál. Například termíny "pyridin" a "pyridyl" mají stejný význam, pokud se používají k popisu skupiny připojené k jiným chemickým částem. To znamená, že dva termíny "XOH, kde X je pyridyl" a "XOH, kde X je pyridin" mají stejný význam a zahrnují sloučeniny pyridin-2-ol, pyridin-3-ol a pyridin-4-ol.

[0052] Je třeba také uvést, že v případě, že stereochemie struktury nebo části struktury není uvedena například tučnou nebo přerušovanou čarou, pak strukturu nebo část struktury je třeba brát tak, že zahrnuje všechny stereoisomery. Podobně názvy sloučenin, které mají jedno nebo více chirálních center, které nespecifikují stereochemii těchto center zahrnují jejich čisté stereoizomery a jejich směsi. Kromě toho pro jakýkoliv atom znázorněný na výkresu s valencemi se předpokládá, že je připojen k dostatečnému počtu atomů vodíku k uspokojení valencí. Navíc, chemické vazby znázorněné jednou plnou čarou paralelně k jedné přerušované čáře zahrnují jednoduché i dvojně (např aromatické) vazby, pokud to dovolí valence.

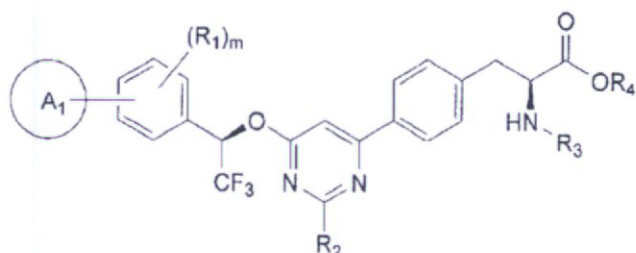
5.2. Sloučeniny

[0053] Tento vynález zahrnuje, mimo jiné, sloučeniny vzorce I:

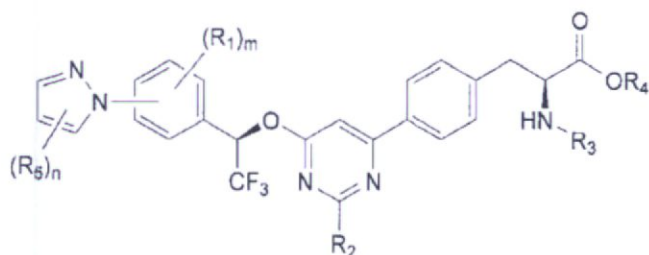
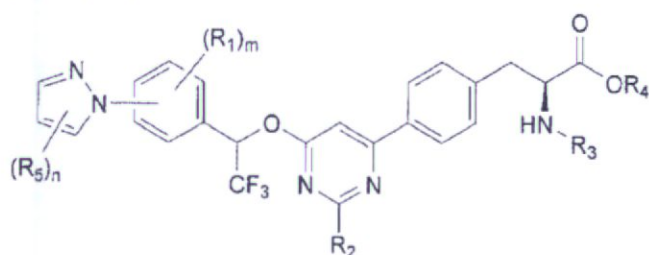


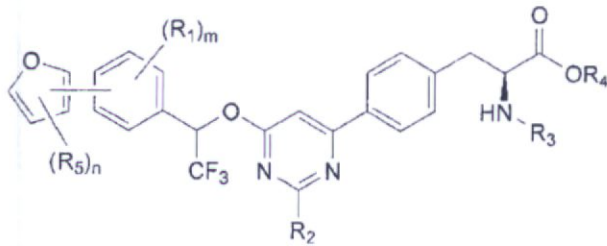
a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty, kde: A_1 je případně substituovaný heterocykl; každý R_1 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; R_2 je nezávisle atom halogenu, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_B$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; R_3 je atom vodíku, $C(O)R_A$, $C(O)OR_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; R_4 je vodík nebo C_{1-4} -alkyl; každý R_A je nezávisle atom vodíku nebo C_{1-4} -alkyl; každý R_B je nezávisle vodík nebo C_{1-4} -alkyl; každý R_C je nezávisle vodík nebo C_{1-4} -alkyl; a m je na 1-4.

[0054] V jednom provedení je sloučenina vzorce:

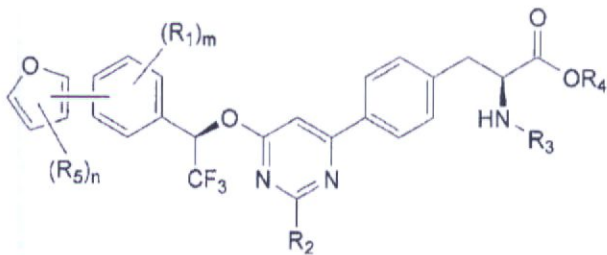


[0055] V jiném, má vzorec:



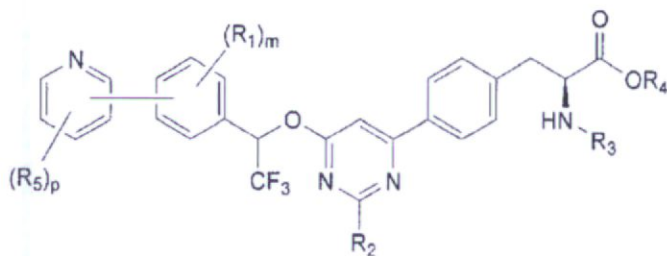


nebo



kde: každý R_5 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , NBR_C , $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; a n je 1-3.

[0056] V jiném, má vzorec:

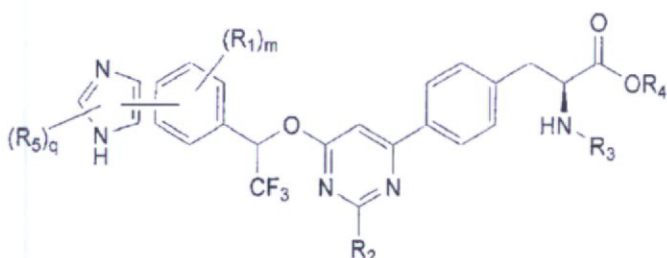


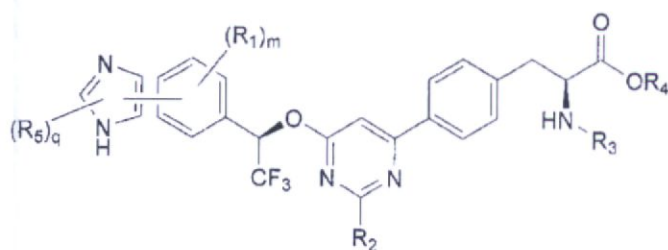
nebo



kde: každý R_5 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; a p je na 1-4.

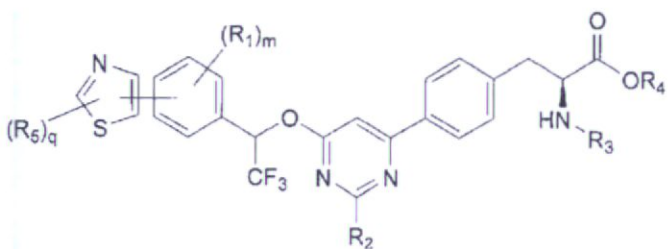
[0057] V jiném, má vzorec:



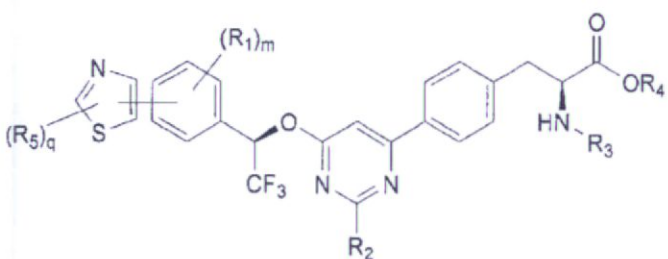


kde: každý R_5 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; a q je 1-2.

[0058] V jiném, má vzorec:



nebo



kde: každý R_5 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; a q je 1-2.

[0059] S ohledem na různé vzorce popsané v tomto textu, zejména sloučeniny podle předloženého vynálezu, A_1 je aromatické. V jiných, A_1 není aromatické. V některých případech, A_1 je případně substituováno jedním nebo více atomy halogenu nebo nižšími alkyly.

[0060] V některých případech, R_1 je vodík nebo halogen.

[0061] V některých případech, m je 1.

[0062] V některých případech, R_2 je atom vodíku nebo amino skupina.

[0063] V některých případech, R_3 je vodík nebo nižší alkyl. V jiných, R_3 je $C(O)OR_A$ a R_A je C_{1-4} -alkyl.

[0064] V některých případech, R_4 je vodík nebo nižší alkyl.

[0065] V některých případech, R_5 je vodík nebo nižší alkyl (například, methyl).

[0066] V některých případech, n je 1.

[0067] V některých případech, p je 1.

[0068] V některých případech, q je 1.

[0069] Tento vynález zahrnuje stereomerně čisté sloučeniny a jejich stereomerně obohacené kompozice. Stereoizomery mohou být syntetizovány asymetricky nebo štěpeny s použitím standardních technik, jako jsou chirální kolony, chirálních štěpících činidla nebo rozdělení pomocí enzymů. Viz, například, Jacques, J., et al, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al, Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, EL, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, NY, 1962); a Wilen, SH, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, s. 268 (EL Eliel, vyd., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

[0070] Specifické sloučeniny podle vynálezu jsou silnými inhibitory TPH1. Specifické sloučeniny mají TPH1_IC₅₀ menší než asi 10, 5, 2,5, 1, 0,75, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 nebo 0,05 μM.

[0071] Konkrétní sloučeniny jsou selektivními inhibitory TPH1. Specifické sloučeniny mají TPH1_IC₅₀, která je asi 10, 25, 50, 100, 250, 500 nebo 1000-krát menší než jejich TPH2_IC₅₀.

[0072] Konkrétní sloučeniny významně neinhibují lidskou tyrosinhydroxylázu (TH). Například, konkrétní sloučeniny mají IC₅₀ pro TH větší než asi 100, 250, 500 nebo 1000 μM.

[0073] Konkrétní sloučeniny významně neinhibují lidskou fenylalaninhydroxylázu (PAH). Například, konkrétní sloučeniny mají IC₅₀ pro PAH větší než asi 100, 250, 500 nebo 1000 μM.

[0074] Konkrétní sloučeniny podle tohoto vynálezu se v podstatě nevážou (např. inhibují s IC₅₀ větší než asi 10, 25, 50, 100, 250, 500, 750 nebo 1000 μM) s jedním nebo více z následujících: angiotensin konvertujícího enzymu, receptor erythropoietinu (EPO), faktoru IX, faktoru XI, integrinu (např. α4), isoxazolinového nebo isoxazolového receptoru fibrinogenu, metaloproteázy, neutrální endopeptidázy (NEP), fosfatázy (např. tyrosinfosfatáza), inhibitoru fosfodiesterázy (např. PDE-4), polymerázy, PPARγ, TNF-α, vaskulární buněčné adhezní molekuly-1 (VCAM-1) nebo vitronektinového receptoru. Schopnost sloučeniny vázat se na (například inhibovat) kterýkoliv z těchto cílů je možné snadno stanovit s použitím metod známých v oboru, jak je popsáno v odkazech citovaných výše. Specifické sloučeniny podle vynálezu neinhibují buněčnou adhezi.

[0075] Když se podávají savcům (například myším, krysám, psům, opicím nebo člověku), některé sloučeniny podle vynálezu snadno nepřechází krevní/mozkovou bariéru (např. méně než asi 5, 2,5, 2, 1,5, 1, 0,5 nebo 0,01 procent sloučeniny v krvi přechází do mozku). Schopnost nebo neschopnost sloučeniny procházet přes krevní/mozkovou bariéru může být určena metodami známými z dosavadního stavu techniky. Viz, například, Riant, P. et

al, *Journal of Neurochemistry* 51: 421-425 (1988); Kastin, A.J., Åkerström, V., *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics* 294: 633 - 636 (2000); W. A. Banks, W. A., et al., *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics* 302: 1062-1069 (2002).

5.3. Syntéza sloučenin

[0076] Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny metodami známými v oboru a způsoby popsanými v tomto textu.

[0077] Například, sloučeniny vzorce I mohou být připraveny, jak je uvedeno ve schématu 1:

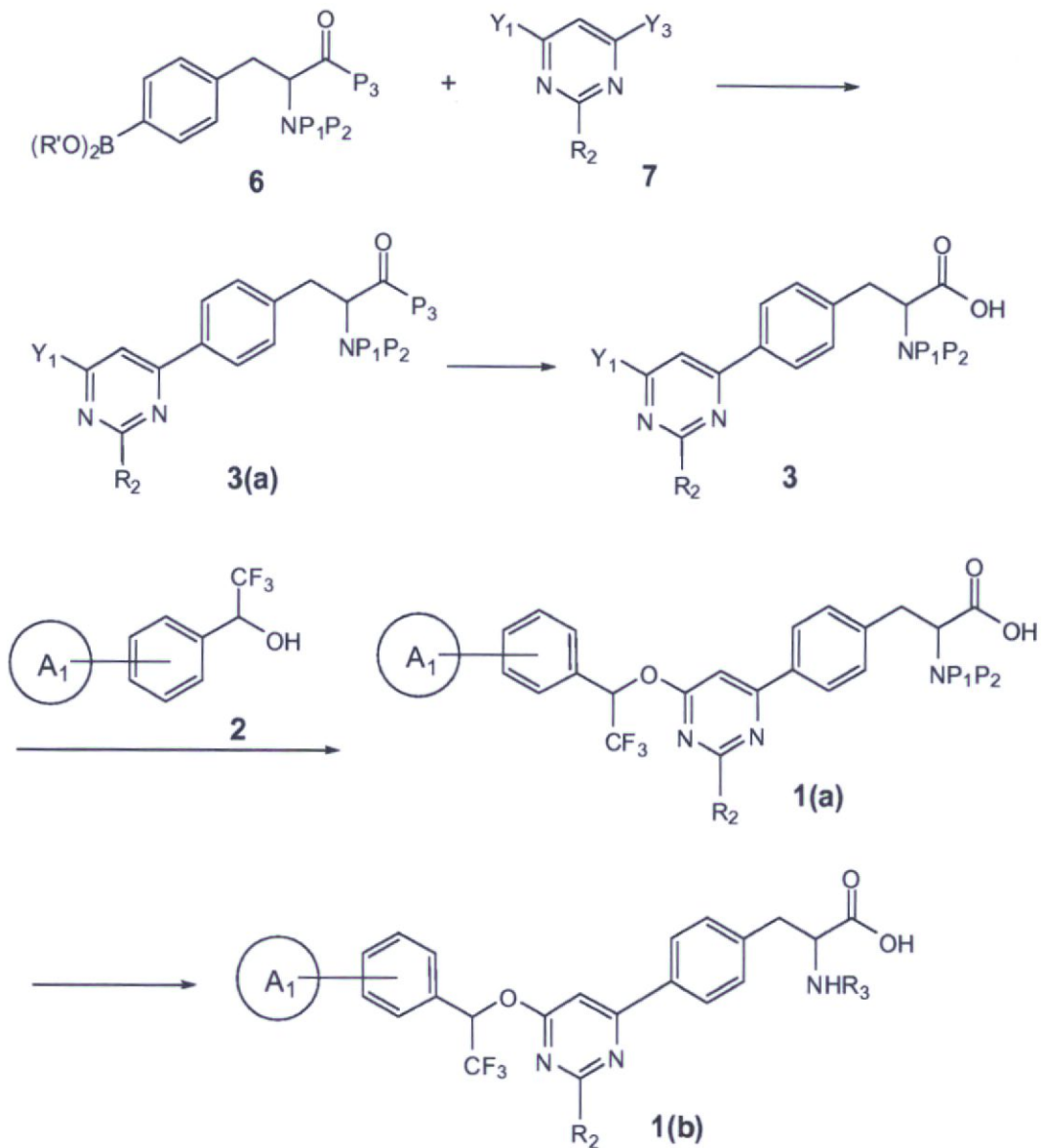


Schéma 1

kde P₁ je R₁ nebo chránící skupina; P₂ je chránící skupina; P₃ je OR₂ nebo chránící skupina; Y₁ a Y₃ jsou halogen (např. Br, Cl) nebo vhodný pseudohalogen (např. triflát); a každá skupina A₁, R₁, R₂ a R₃ je definována jinde v tomto textu.

[0078] Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být také připraveny postupem, který je reprezentovaný níže ve schématu 2:

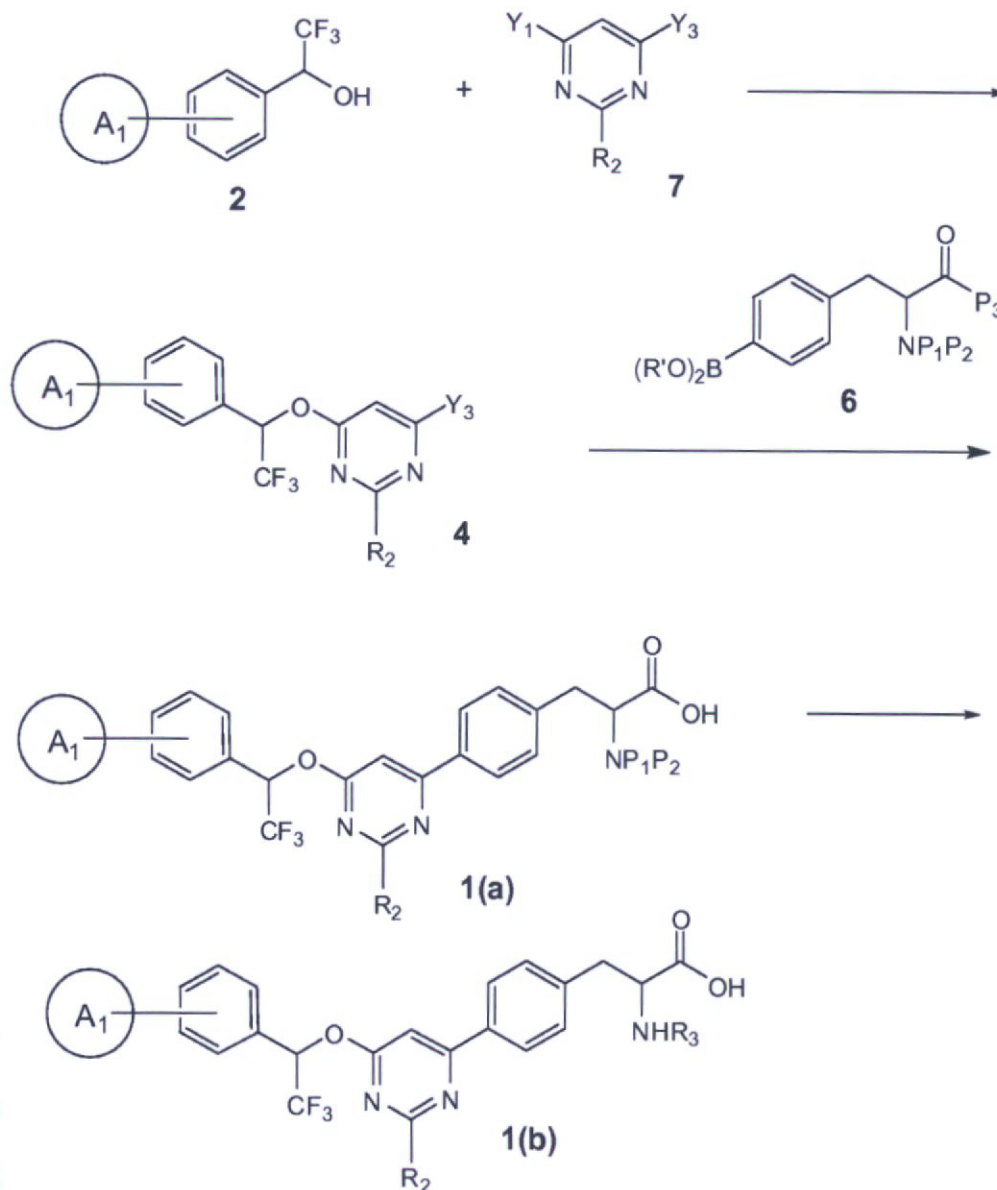


Schéma 2

[0079] Jednotlivé reakce uvedené ve schématech výše mohou být provedeny za použití podmínek známých ve stavu techniky. Například, katalyzátory na bázi palladia a podmínky vhodné pro Suzukiho kopulaci boru a skupin s obsahem halogenu jsou dobře známy. Příklady jsou uvedeny níže. Kromě toho, typy a vhodná využití chránících skupin jsou dobře známy, např. způsoby jejich odstranění a nahrazení skupinami, jako jsou, ale není to nikterak limitováno, vodík (např. hydrolýzou za kyselých nebo zásadických podmínek).

[0080] Esterové deriváty sloučenin podle vynálezu mohou být snadno připraveny za použití metod, které jsou uvedeny níže ve schématu 3:

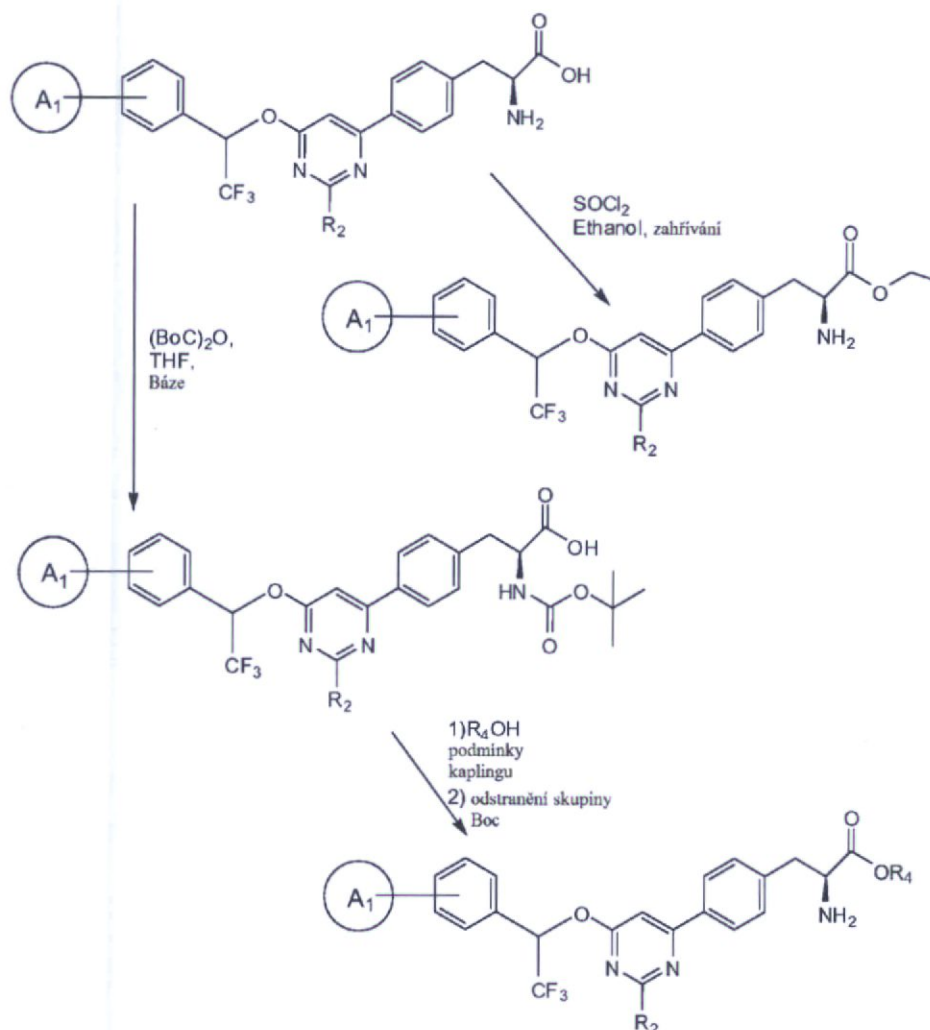


Schéma 3

[0081] Za použití způsobů známých ze stavu techniky, syntetické postupy uvedené výše mohou být snadno modifikovány pro získání širokého spektra sloučenin. Například, chirální chromatografie a další techniky známé v oboru mohou být použity pro separaci stereoisomerů finálního produktu. Viz, například, Jacques, J., et al, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981).; Wilen, S. H., et al, Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, EL, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, NY, 1962); a Wilen, SH, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, s. 268 (EL Eliel, vyd., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). Kromě toho, jak je

uvedeno v některém z výše uvedených schémat, syntézy mohou využívat chirální výchozí materiály za získání stereomericky obohacených nebo čistých produktů.

5.4. Způsoby použití

[0082] Tento vynález se týká způsobu inhibice TPH, který zahrnuje kontakt TPH se sloučeninou podle tohoto vynálezu (tj. sloučenina popsána v tomto textu). V konkrétním způsobu TPH je TPH1. V jiném je TPH je TPH2. V konkrétním způsobu je inhibice *in vitro*. V jiném je inhibice *in vivo*.

[0083] Jedno provedení se týká způsobu inhibice TPH1 u savce (například člověka), které zahrnuje podání sloučeniny podle vynálezu savci. V konkrétním způsobu, TPH2 není významně inhibována. V jednom způsobu sloučenina obtížně prochází přes krevní/mozkovou bariéru. V jiném, sloučenina je selektivní inhibitor TPH1.

[0084] Tento vynález zahrnuje způsoby léčení, prevence a kontroly různých onemocnění a poruch zprostředkovaných periferním serotoninem, které zahrnují inhibici TPH1 aktivity u pacienta, který potřebuje takovou léčbu, prevenci nebo kontrolu. V konkrétním provedení se inhibice provádí podáním terapeuticky nebo profylakticky účinného množství silného TPH1 inhibitoru pacientovi. Příklady silných inhibitorů TPH1 jsou zde popsány.

[0085] Konkrétní onemocnění a poruchy zahrnují syndrom karcinoidu a gastrointestinální onemocnění a poruchy. Příklady specifických onemocnění a poruch zahrnují bolesti břicha (např. spojené s medulárním karcinomem štítné žlázy), úzkost, syndrom karcinoidu, celiakii, zácpu (např. zácpu, která má iatrogenní příčinu, a idiopatickou zácpu), Crohnovu nemoc, depresi, diabetes, průjem (např. žluč. kyselin průjem, sekreční průjem vyvolaný enterotoxiny, průjem z iatrogenních příčin, idiopatický průjem (např. idiopatický sekreční průjem), a cestovatelský průjem, zvracení, funkční bolesti břicha, funkční anorektální poruchy, funkční nadýmání, funkční dyspepsii, funkční poruchy žlučníku, syndrom dráždivého tračníku (IBS, včetně IBD-d, IBS-c a IBS-a), nesnášenlivost laktózy, MEN typu I a II, nauzeu, syndrom Ogilvie, syndrom cholery pankreatu, pankreatickou nedostatečnost, feochromocytom, skleroderm, somatizační poruchu, poruch Oddiho svěrače, ulcerativní kolitidy a Zollinger-Ellisonův syndrom.

[0086] Mezi další onemocnění a poruchy patří kardiovaskulární a plicní onemocnění a poruchy, například akutní a chronická hypertenze, chronická obstrukční plicní nemoc (COPD), plicní embolie (např. zúžení průdušek a plicní hypertenze po plicní embolii), plicní hypertenzi (např. plicní hypertenzi spojenou s portální hypertenzí), a radiační pneumonitidu (včetně toho, že vede k nebo přispívá k plicní hypertenzi). Další zahrnují břišní migrény, syndrom respirační tísně dospělých (ARDS), syndrom krize karcinoidu, CREST (kalcinóza, Raynaudův fenomén, dysfunkce jícnu, sklerodaktylie, teleangiektázie), serotoninový syndrom a subarachnoidální krvácení.

[0087] V konkrétních způsobech podle vynálezu je léčby, kontroly a/nebo prevence onemocnění nebo poruchy dosaženo při zabránění nežádoucích účinků související s alterací centrálního nervového systému (CNS), hladiny serotoninu. Příklady takových nepříznivých účinků jsou neklid, úzkostné poruchy, deprese a poruchy spánku (např. nespavost a poruchy spánku). V určitých způsobech podle vynálezu je léčby, kontroly a/nebo prevence onemocnění nebo poruchy dosaženo zabráněním nežádoucích účinků spojených se změnou centrálního nervového systému (CNS), hladiny serotoninu. Příklady takových nežádoucích účinků zahrnují neklid, úzkostné poruchy, deprese a poruchy spánku (např. nespavost a poruchy spánku).

5.5. Farmaceutické kompozice

[0088] Tento vynález zahrnuje farmaceutické kompozice obsahující jednu nebo více sloučenin podle vynálezu. Určité farmaceutické kompozice jsou jednotlivé jednotkové dávkové formy vhodné pro perorální, mukózní (například nasální, sublingvální, vaginální, bukální nebo rektální), parenterální (například subkutánní, intravenózní, bolusovou injekcí, intramuskulární nebo intraarteriální) nebo transdermální podání do pacienta. Příklady dávkových forem zahrnují, ale nejsou omezeny na: tablety; kaplety; kapsle, např. měkké elastické želatinové kapsle; oplatky; pastilky; pastilky; disperze; čípky; masti; kataplazmy (obklady); pasty; prášky; obvazy; krémy; náplasti; roztoky; aerosoly (například nosní spreje nebo inhalátory); gely; kapalné dávkové formy vhodné pro perorální nebo mukosální podání pacientovi, včetně suspenzí (např. vodné nebo nevodné kapalné suspenze, emulze typu olej ve vodě nebo emulze typu voda v oleji), roztoky a tinktury;

kapalné dávkové formy vhodné pro parenterální podání pacientovi; a sterilní pevné látky (např. krystalické nebo amorfni pevné látky), které mohou být rekonstituovány za poskytnutí kapalné dávkové formy vhodné pro parenterální podání pacientovi.

[0089] Přípravek by měl být přizpůsoben způsobu podání. Například perorální podání sloučeniny citlivé na degradaci v žaludku může být dosaženo použitím enterosolventního potahu. Podobně může přípravek obsahovat složky, které usnadňují dodání účinné složky (složek) do místa působení. Například mohou být sloučeniny podávány v liposomálních přípravcích, aby byly chráněny před degradačními enzymy, pro usnadnění transportu v oběhovém systému a jejich dodání přes buněčné membrány.

[0090] Podobně mohou být špatně rozpustné sloučeniny začleněny do kapalných dávkovacích forem (a dávkové formy vhodné pro rekonstituci) za pomoci solubilizátorů, emulgátorů a povrchově aktivních látek, jako jsou, ale není to nikterak limitováno, cyklodextriny (např. α -cyklodextrin, β -cyklodextrin, Captisol®, a Encapsin™ (viz např. Davis a Brewster, Nat Rev. Drug Disc. 3: 1023-1034 (2004)), Labrasol®, Labrafil®, Labrafac®, kremafor a nevodná rozpouštědla, jako je například, ale není to nikterak limitováno, ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbonát, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, dimethylsulfoxid (DMSO), biokompatibilní oleje (např. bavlníkový, podzemnicový, kukuřičný, kličkový, olivový, ricinový a sezamový olej), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly, estery mastných kyselin sorbitanu a jejich směsi (např. DMSO: kukuřičný olej).

[0091] Špatně rozpustné sloučeniny mohou být také začleněny do suspenzí za použití dalších technik známých v oboru. Například nanočástice sloučeniny mohou být suspendovány v kapalině za vzniku nanosuspenze (viz, například, Rabinow, Nature Rev. Drug Disc. 3: 785-796 (2004)). Nanočásticové formy sloučenin popsanych v tomto dokumentu mohou být připraveny metodami popsanyými v US zveřejněných patentových přihláškach č. 2004-0164194, 2004-0195413, 2004-0251332, 2005-0042177 A1, 2005-0031691 A1 a v US patentech č. 5145684, 5510118, 5518187, 5534270, 5543133, 5662883, 5665331, 5718388, 5718919, 5834025, 5862999, 6431478, 6742734, 6,745,962, každá je zde uvedena jako odkaz. V jednom provedení forma nanočástice obsahuje částice,

kteří mají průměrnou velikost částic menší než přibližně 2000 nm, menší než přibližně 1000 nm nebo méně než přibližně 500 nm.

[0092] Kompozice, tvar a typ dávkovací formy se bude typicky lišit v závislosti na použití. Například dávková forma používaná při akutní léčbě onemocnění může obsahovat větší množství jedné nebo více účinných složek než dávková forma použitá při chronické léčbě stejného onemocnění. Podobně parenterální dávková forma může obsahovat menší množství jedné nebo více účinných složek než perorální dávková forma použitá při léčbě stejného onemocnění. Takové rozdíly budou zřejmé odborníkům v oboru. Viz, například, Remington 's Pharmaceutical Sciences, 18. ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

5.5.1. Perorální dávkové formy

[0093] Farmaceutické kompozice podle vynálezu vhodné pro perorální podání mohou být používány jako diskrétní dávkové formy, jako jsou například, ale není to nikterak limitováno, tablety (např. žvýkací tablety), kaplety, kapsle a tekutiny (např. ochucené sirupy). Takové dávkové formy obsahují předem určená množství účinných složek a mohou být připraveny farmaceutickými metodami dobře známými odborníkům v oboru. Viz obecně, Remington 's Pharmaceutical Sciences, 18. ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

[0094] Typické perorální dávkové formy se připravují smícháním aktivní složk(ek) v dokonalé směsi s alespoň jedním excipientem podle standardních farmaceutických technik. Excipienty mohou mít celou řadu forem v závislosti na formě přípravku požadovaného pro podání.

[0095] Vzhledem ke snadnosti podání, tablety a kapsle představují nejvýhodnější perorální dávkové jednotkové formy. Pokud je to žádoucí, mohou být tablety potaženy použitím standardních vodných nebo nevodných technik. Takové dávkové formy mohou být připraveny běžnými farmaceutickými metodami. Obecně, farmaceutické kompozice a dávkové formy se připravují stejnoměrným a dokonalým smísením účinných složek s kapalnými nosiči, jemně rozmělněnými pevnými nosiči nebo oběma, a následným tvarováním produktu do požadovaného tvaru v případě potřeby. Rozvolňovadla mohou být

začleněna do pevných dávkových forem k rychlému rozpuštění. Lubrikanty mohou být použity pro usnadnění výroby lékových forem (například tablet).

5.5.2. Parenterální dávkové formy

[0096] Parenterální dávkové formy mohou být podávány pacientům různými způsoby, včetně subkutánní, intravenózní (včetně bolusové injekce), intramuskulární a intraarteriální. Protože jejich podání typicky obchází přirozenou ochranu pacienta proti kontaminujícím látkám, jsou parenterální dávkové formy specificky sterilní nebo schopné sterilizace před podáním pacientovi. Příklady parenterálních dávkových forem zahrnují roztoky připravené k injekci, suché produkty připravené k rozpuštění nebo suspendování ve farmaceuticky přijatelném nosiči pro injekci, suspenze připravené pro injekci a emulze.

[0097] Vhodné nosiče, které mohou být použity pro poskytnutí parenterálních dávkových forem podle vynálezu, jsou dobře známy odborníkům v tomto oboru. Příklady zahrnují: vodu pro injekce USP; vodné pomocné prostředky, jako je injekce chloridu sodného, Ringerův roztok, injekci dextrózy, injekci dextrózy a chloridu sodného a injekci Ringerova roztoku s laktátem; s vodou mísitelné nosiče, jako je ethylalkohol, polyethylenglykol a polypropylenglykol; a nevodné nosiče, jako je kukuřičný olej, olej z bavlníkových semen, arašídový olej, sezamový olej, ethyloleát, isopropylmyristát a benzybenzoát.

6. Příklady provedení vynálezu

6.1. Produkce myši s narušeným tph1 genem

[0098] Exon 3 myšního TPH1 genu byl odstraněn zacílením na gen v podstatě podle způsobu, který popsal Wattler a spol., *Biotechniques* 26 (6): 1150-6. (1999). Výsledná "knockout" zvířata byla měla normální TPH aktivitu v mozku, ale drasticky sníženou expresi TPH ve střevech.

6.2. Fyziologické účinky narušení tph1 genu

[0099] Homozygotní myši (-/-) pro narušení tph1 byly studovány společně s myšmi heterozygotními (+/-) pro narušení genu spolu s divokým typem (+/+). Během této analýzy byly myši předmětem lékařského ošetření pomocí integrovaných sad lékařských

diagnostických postupů, jejichž cílem byla vyhodnotit funkci hlavních orgánových soustav u savců. Studium homozygotní (-/-) “knockout” myši v uvedeném počtu společně s heterozygotním (+/-) a divokým typem (++) byla získána spolehlivější a opakovatelná data.

[0100] Narušení *tph1* genu především zasáhlo isoformu TPH (TPH1) v GI traktu a mělo malý nebo žádný účinek na isoformu TPH (TPH2) v mozku. Narušení genu nemělo žádné měřitelné nežádoucí účinky na centrální nervový systém. To bylo potvrzeno imunochemicky na serotoninu, kde serotonin byl výrazně snížen nebo chyběl v žaludku, duodenu, jejunu, ileu, slepém střevu a tlustém střevu, zatímco hladina serotoninu nebyla ovlivněna v raphe neuronů.

[0101] Některé homozygotní (-/-) myši pro narušení genu *tph1* vykazovaly snížení trombózy bez významného zvýšení krvácení nebo jiných nepříznivých reakcí.

6.3. Charakteristika pomocí HPLC

[0102] V některých z následujících syntetických příkladů jsou uvedeny retenční časy z vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC). Různé podmínky použité pro získání těchto retenčních časů jsou popsány níže:

Metoda A: YMC-ODS-A PACK 3,0x50mm; Rozpouštědlo A = H₂O, 0,1% TFA; Rozpouštědlo B = MeOH, 0,1% TFA; B% od 10 do 90% v průběhu 4 min.; průtoková rychlost = 2 ml/min.; pozorovaná vlnová délka = 220 a 254 nm.

Metoda B: YMC-Pack ODS-A 3,0x50mm; Rozpouštědlo A = 90% voda, 10% MeOH s 0,1% TFA; Rozpouštědlo B = 90% MeOH, 10% vody s 0,1% TFA; B% od 0 do 100% v průběhu 4 min.; průtok, rychlost = 2 ml/min.; pozorovaná vlnová délka = 220 a 254 nm.

Metoda C: ShimPack VP ODS 4,6x50mm; Rozpouštědlo A = 90% H₂O, 10% MeOH, 1% TFA; Rozpouštědlo B = 10% H₂O, 90% MeOH, 1% TFA; B% od 0 do 100% v průběhu 2 min.; průtoková rychlost = 3,5 ml/min.; pozorovaná vlnová délka = 220 a 254 nm.

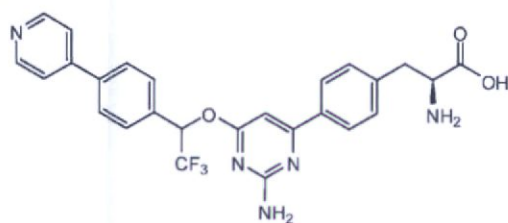
Metoda D: Shim VP ODS 4,6x50 mm; Rozpouštědlo A = H₂O s 0,1% TFA; Rozpouštědlo B = MeOH s 0,1% TFA; B% od 0 do 100% v průběhu 4 min.; průtoková rychlost = 3 ml/min.; pozorovaná vlnová délka = 254 nm.

Metoda E: YMC Pack ODS-A 4,6 x 33 mm; Rozpouštědlo A = H₂O, 0,1% TFA; Rozpouštědlo B = MeOH s 0,1% TFA; B% od 10 do 90% v průběhu 3 min.; průtok 2 ml/min.; pozorovaná vlnová délka 220 a 254 nm.

Metoda F: YMC-Pack ODS-A 3,0x50 mm; Rozpouštědlo A = 90% H₂O, 10% MeOH, 1% TFA; Rozpouštědlo B = 10% H₂O, 90% MeOH, 1% TFA; B% od 10 do 90% v průběhu 4 min.; průtoková rychlost = 2 ml/min. pozorovaná vlnová délka = 220 a 254 nm.

6.4. Syntéza (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(4-pyridin-4-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny

[0103]



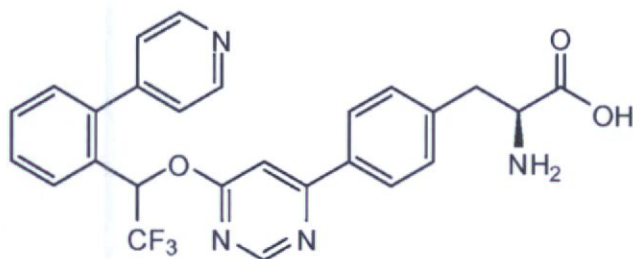
[0104] Tetrabutylamonium-fluorid (0,027ml, 1,0 M roztok v tetrahydrofuranu) byl přidán k roztoku 4-pyridin-4-yl-benzaldehydu (500 mg, 2,73 mmol) a trifluormethyltrimethylsilanu (TMSCF₃) (485 µl, 3,28 mmol) v 5 ml THF při teplotě 0 °C. Výsledná směs byla zahřívána na teplotu místnosti a míchána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Reakční směs byla poté smíchána s 5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a míchána při teplotě místnosti přes noc. Rozpouštědlo bylo odpařeno do sucha, bylo přidáno 9 ml 1M vodného roztoku uhličitanu sodného, vodná fáze byla extrahována chloroformem (3x10ml), a spojené chloroformové vrstvy byly promývány vodou, sušeny nad MgSO₄. Organické rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž bylo získáno 360 mg 2,2,2-trifluor-1-(4-pyridin-4-yl-fenyl)ethanolu, výtěžek: 51 %.

[0105] Směs 2,2,2-trifluor-1-(4-pyridin-4-yl-fenyl)ethanolu (100 mg, 0,40 mmol), 2-amino-4,6-dichlorpyrimidinu (60 mg, 0,38 mmol) a uhličitanu cesného (468 mg, 1,44 mmol) byla rozpuštěna ve 2 ml 1,4-dioxanu v 50 ml uzavřené vialce. Směs byla zahřívána při 110 °C přes noc, potom byla ochlazena na teplotu místnosti; 10 ml ethylacetátu bylo přidáno a pak zfiltrováno přes celit. Filtrát byl koncentrován, čímž bylo získáno 120 mg 4-chlor-6-[2,2,2-trifluor-1-(4-pyridin-4-yl-fenyl)ethoxy]-pyrimidin-2-ylaminu, výtěžek: 80 %.

[0106] Ve vialce pro mikrovlnnou reakci, 4-chlor-6-[2,2,2-trifluor-1-(4-pyridin-4-yl-fenyl)ethoxy]-pyrimidin-2-ylamin (30 mg, 0,080 mmol), 4-borono-L-fenylalanin (21 mg, 0,098 mmol) a 1 ml acetonitril a 0,7 ml vody bylo smícháno. Potom 0,3 ml 1N vodného roztoku uhličitanu sodného bylo přidáno ke směsi, poté 5 molárních procent dichlorbis-(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut s ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha. Zbytek byl rozpuštěn v 2,5 ml methanolu a potom čištěn pomocí Prep-LC, čímž bylo získáno 6,7 mg (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(4-pyrimidin-4-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,82 (s, 2H), 8,26 (s, 2H), 8,02 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8$ Hz 2 H), 6,89 (q, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 6,81 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 4,29 (t, $J = 1,6$ Hz, ^1H), 3,39 (m, 1 H), 3,19 (m, 1 H).

6.5. Syntéza (S)-2-Amino-3-(4-{6-[2,2,2-trifluor-1-(2-pyridin-4-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny

[0107]



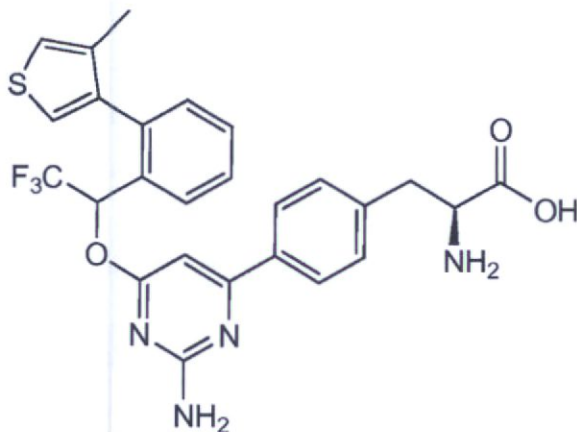
[0108] Tetrabutylamonium-fluorid (0,027ml, 1,0 M roztok v tetrahydrofuranu) byl přidán k roztoku 2-pyridin-4-yl-benzaldehydu (500 mg, 2,73 mmol) a trifluormethyltrimethylsilanu (TMSCF_3) (485 μl , 3,28 mmol) v 5 ml THF při teplotě 0 °C. Vzniklá směs byla zahřívána na teplotu místnosti a míchána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Reakční směs byla poté smíchána s 5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a míchána při teplotě místnosti přes noc. Rozpouštědlo bylo odpařeno do sucha, bylo přidáno 9 ml 1M vodného roztoku uhličitanu sodného, vodná fáze byla extrahována chloroformem (3x10ml), a spojené organické vrstvy byly promývány vodou, sušeny nad MgSO_4 . Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 300 mg 2,2,2-trifluor-1-(2-pyridin-4-yl-fenyl)ethanolu, výtěžek: 43 %.

[0109] Směs 2,2,2-trifluor-1-(2-pyridin-4-yl-fenyl)ethanolu (100 mg, 0,40 mmol), 4,6-dichlor-pyrimidinu (54 mg, 0,38 mmol), uhličitanu cesného (468 mg, 1,44 mmol) a 1,4-dioxanu (1 ml) byla zahřívána na teplotu 110 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazená na teplotu místnosti. Bylo přidáno 10 ml ethylacetátu a poté byla směs přefiltrována přes celit. Filtrát byl koncentrován, čímž bylo získáno 110 mg 4-chlor-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-pyridin-4-yl-fenyl)ethoxy]pyrimidinu, výtěžek: 76 %.

[0110] V mikrovlnné vialce byl smíchán 4-chlor-6-[2,2,2-trifluor-1-(4-pyridin-4-yl-fenyl)ethoxy]pyrimidin (30 mg, 0,082 mmol), 4-borono-L-fenylalanin (21 mg, 0,098 mmol), 1 ml acetonitrilu a 0,7 ml vody. Potom bylo přidáno 0,3 ml 1N vodného roztoku uhličitanu sodného ke směsi, poté 5 molárních procent dichlorbis-(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut s ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha. Zbytek byl rozpuštěn v 2,5 ml methanolu a potom čištěn pomocí Prep-LC, čímž bylo získáno 19 mg (S)-2-Amino-3-(4-{6-[2,2,2-trifluor-1-(2-pyridin-4-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8,94 (d, J = 6 Hz, 2H), 8,79 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,15 (m, 4H), 7,84 (t, J = 5,2 Hz, ¹H), 7,62 (m, 3H), 7,46 (m, 3H), 6,66 (q, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,31 (q, J = 6 Hz, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,26 (m, 1 H).

6.6. Syntéza (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-(4-methyl-thiofen-3-yl)-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny

[0111]



[0112] Ve vialce pro mikrovlnnou reakci, 3-brom-4-methyl-thiofen (653 mg, 3,69 mmol), 2-formylfenylboronová kyselina (500 mg, 3,36 mmol) a 7 ml acetonitrilu byly smíchány

dohromady. 6,7 ml 1 N vodného roztoku uhličitanu sodného bylo přidáno k výše uvedenému roztoku, poté 5 molárních procent dichlorbis(trifenylfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut s ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení bylo přidáno 50 ml ethylacetátu, organická vrstva byla oddělena, promyta vodou, vysušena síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž byl získán surový produkt, který byl čištěn na ISCO CombiFlash koloně, čímž bylo získáno 530 mg 2-(4-methyl-thiofen-3-yl)benzaldehydu, výtěžek: 78 %.

[0113] Tetrabutylamonium-fluorid (0,013 ml; 1,0 M roztok v tetrahydrofuranu) byl přidán k roztoku 2-(4-methylthiofen-3-yl)benzaldehydu (260 mg, 1,29 mmol) a trifluormethyltrimethylsilanu (TMSCF₃) (228 µl, 1,54 mmol) v 5 ml THF při teplotě 0 °C. Vzniklá směs byla zahřívána na teplotu místnosti a míchána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Reakční směs byla poté smíchána s 5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a míchána při teplotě místnosti přes noc. Produkt byl extrahován ethylacetátem (3x50 ml). Organická vrstva byla oddělena a sušena nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 340 mg 2,2,2-trifluor-1-[2-(4-methyl-thiofen-3-yl)fenyl]ethanolu, výtěžek 97 %.

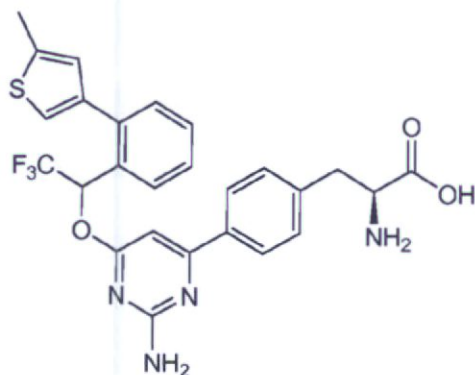
[0114] Směs 2,2,2-trifluor-1-[2-(4-methyl-thiofen-3-yl)fenyl]ethanolu (100 mg, 0,37 mmol), 2-amino-4,6 dichlor-pyrimidinu (54 mg, 0,33 mmol), uhličitanu cesného (481 mg, 1,48 mmol) a 1,4-dioxanu (1 ml) byla zahřívána na teplotu 110 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazená na teplotu místnosti; Bylo přidáno 10 ml ethylacetátu. Směs potom byla filtrována přes celit, filtrát byl zahuštěn, čímž bylo získáno 100 mg 4-chlor-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-(4-methyl-thiofen-3-yl)-fenyl]ethoxy}pyrimidin-2-ylaminu, výtěžek: 76 %.

[0115] Ve vialce pro mikrovlnnou reakci, 4-chlor-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-(4-methyl-thiofen-3-yl)fenyl]ethoxy}-pyrimidin-2-ylamin (30 mg, 0,075 mmol), 4-borono-L-fenylalanin (19 mg, 0,09 mmol), 1 ml a 0,7 ml acetonitrilu a vody bylo smícháno. 0,3 ml 1 N vodného roztoku uhličitanu sodného bylo přidáno ke směsi, poté 5 molárních procent dichlorbis(trifenylfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut s ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha. Zbytek byl rozpuštěn v 2,5 ml methanolu a poté čištěn na preparativní HPLC, čímž bylo získáno 15,1 mg (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-(4-methyl-

thiofen-3-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7,94 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,80 (s, 1 H), 7,50 (m, 5H), 7,25 (m, 2H), 7,03 (s, ^1H), 6,94 (s, ^1H), 4,31 (t, $J = 5,6$, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 1,98 (s, 3H).

6.7. Syntéza (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-(5-methyl-thiofen-3-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0116]



[0117] Ve vialce pro mikrovlnnou reakci, 4-brom-2-methyl-thiofen (653 mg, 3,69 mmol), 2-formyl-fenylboronová kyselina (500 mg, 3,36 mmol) a 7 ml acetonitrilu bylo smícháno. 6,7 ml 1 N vodného roztoku uhličitanu sodného bylo přidáno k výše uvedenému roztoku, poté 5 molárních procent dichlorbis(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut s ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení bylo přidáno 50 ml ethylacetátu, organická vrstva byla oddělena, promyta vodou, vysušena síranem sodným, organické rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek čištěn ISCO, čímž bylo získáno 550 mg 2-(5-methyl-thiofen-3-yl)benzaldehydu, výtěžek 81 %.

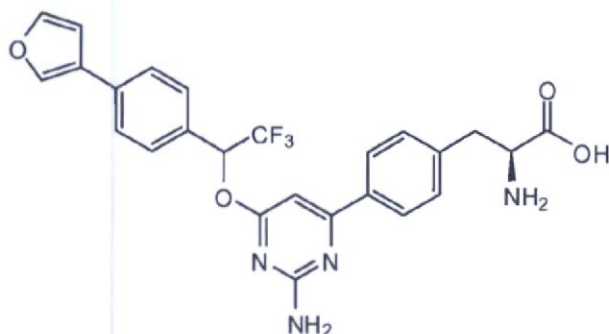
[0118] Tetrabutylamonium-fluorid (0,028ml, 1,0 M roztok v tetrahydrofuranu) byl přidán k roztoku 2-(5-methylthiofen-3-yl)benzaldehydu (550 mg, 1,29 mmol) a trifluormethyltrimethylsilanu (TMSCF_3) (483 μl , 3,27 mmol) v 10 ml THF při 0 °C. Vzniklá směs byla zahřívána na teplotu místnosti a míchána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Reakční směs byla poté smíchána s 10 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a směs byla míchána při pokojové teplotě přes noc. Produkt byl extrahován ethylacetátem (3x50 ml). Organická vrstva byla oddělena a sušena nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 650 mg 2,2,2-trifluor-1-[2-(5-methyl-thiofen-3-yl)fenyl]ethanolu, výtěžek: 87 %.

[0119] Směs 2,2,2-trifluor-1-[2-(5-methyl-thiofen-3-yl)fenyl]ethanolu (100 mg, 0,37 mmol), 2-amino-4,6-dichlor-pyrimidinu (54 mg, 0,33 mmol), uhličitanu cesného (481 mg, 1,48 mmol) a 1,4-dioxanu (2 ml) byla zahřívána na teplotu 110 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazená na teplotu místnosti; Bylo přidáno 10 ml ethylacetátu. Směs potom byla filtrována přes celit, filtrát byl zahuštěn, čímž bylo získáno 90 mg 4-chlor-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-(5-methyl-thiofen-3-yl)-fenyl]ethoxy}pyrimidin-2-ylaminu, výtěžek: 68 %.

[0120] Ve vialce pro mikrovlnnou reakci, 4-chlor-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-(5-methyl-thiofen-3-yl)fenyl]ethoxy}-pyrimidin-2-ylamin (30 mg, 0,075 mmol), 4-borono-L-fenylalanin (19 mg, 0,09 mmol), 1 ml a 0,7 ml acetonitrilu a vody bylo smícháno. 0,3 ml 1 N vodného roztoku uhličitanu sodného bylo přidáno ke směsi, poté 5 molárních procent dichlorbis-(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut s ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha. Zbytek byl rozpuštěn v 2,5 ml methanolu a poté čištěn preparativní LC, čímž bylo získáno 10,1 mg (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-(5-methyl-thiofen-3-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl)-propionové kyseliny. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,34 (m, 4H), 7,26 (m, 1 H), 7,12 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,92 (q, J = 6,8, 1 H), 6,82 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 4,21 (t, J = 5,6 Hz, ¹H), 3,29 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 2,47 (s, 3H).

6.8. Syntéza (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(4-furan-3-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny

[0121]



[0122] Ve vialce pro mikrovlnnou reakci, 3-brom-furan (590mg, 4,02mmol), 4-formylfenylboronová kyselina (600 mg, 4,02 mmol) a 7 ml acetonitrilu bylo smícháno. 8

ml 1 N vodného roztoku uhličitanu sodného pak bylo přidáno do směsi, poté 5 molárních procent dichlorbis-(trifenylfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 7 minut s mikrovlnným ozařováním. Po ochlazení bylo přidáno 50 ml ethylacetátu, organická vrstva byla oddělena, promývána vodou, sušena nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž byl získán surový produkt, který byl čištěn na ISCO, čímž bylo získáno 410 mg 4-furan-3-yl-benzaldehydu. Výtěžek: 60 %.

[0123] Tetrabutylamonium-fluorid (0,024 ml; 1,0 M roztok v tetrahydrofuranu) byl přidán k roztoku 4-furan-3-yl-benzaldehydu (410 mg, 2,38 mmol) a trifluormethyltrimethylsilanu (TMSCF₃) (423 μl, 2,86mmol) v 5 ml THF při teplotě 0 °C. Vzniklá směs byla zahřívána na teplotu místnosti a míchána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Reakční směs byla poté smíchána s 5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a míchána při teplotě místnosti přes noc. Produkt byl extrahován ethylacetátem (3x50 ml). Organická vrstva byla oddělena a sušena nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 480 mg 2,2,2-trifluor-1-(4-furan-3-yl-fenyl)ethanolu, výtěžek: 83 %.

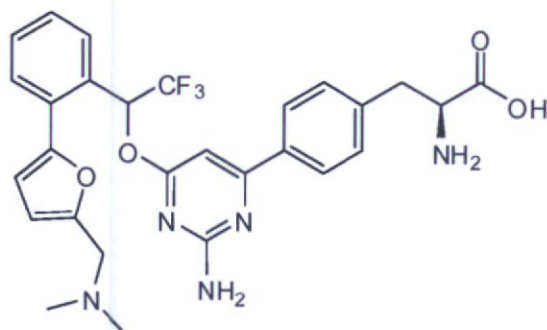
[0124] Směs 2,2,2-trifluor-1-(4-furan-3-yl-fenyl)ethanolu (100 mg, 0,4 mmol), 2-amino-4,6-dichlor-pyrimidinu (60 mg, 0,36 mmol), uhličitanu cesného (468 mg, 1,44 mmol) a 1,4-dioxanu (1 ml) byla zahřívána na teplotu 110 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazená na teplotu místnosti; Bylo přidáno 10 ml ethylacetátu. Směs potom byla filtrována přes celit, filtrát byl zahuštěn, čímž bylo získáno 110 mg 4-chlor-6-[2,2,2-trifluor-1-(4-furan-3-yl-fenyl)ethoxy]-pyrimidin-2-ylaminu, výtěžek: 72 %.

[0125] Ve vialce pro mikrovlnnou reakci, 4-chlor-6-[2,2,2-trifluor-1-(4-furan-3-yl-fenyl)ethoxy]-pyrimidin-2-ylamin (30 mg, 0,081 mmol), 4-borono-L-fenylalanin (20 mg, 0,098 mmol), 1 ml acetonitrilu a 0,7 ml vody bylo smícháno. Potom 0,3 ml 1N vodného roztoku uhličitanu sodného bylo přidáno ke směsi, poté 5 molárních procent dichlorbis-(trifenylfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut s ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha. Zbytek byl rozpuštěn v 2,5 ml methanolu a poté čištěn preparativní LC, čímž bylo získáno 7,2 mg (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(4-furan-3-yl-fenyl)ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

(ppm) 7,96 (m, 3H), 7,61 (m, 5H), 6,81 (s, 1 H), 6,77 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 4,8Hz, 1H), 4,27 (q, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H).

6.9. Syntéza (S)-2-Amino-3-[4-{2-amino-6-{1-[2-(5-dimethylaminomethyl-furan-2-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0126]



[0127] Triacetoxyborohydrid sodný byl přidán (844 mg, 4 mmol) k roztoku 5-brom-furan-2-karbaldehydu (350 mg, 2 mmol) a dimethylaminu (2 ml, 2M roztok v THF) v 10 ml 1,2-dichlorethanu (DCE). Pak bylo přidáno 0,2 ml HOAc. Směs byla míchána při teplotě laboratoře přes noc, načež bylo přidáno 15 ml DCE. Organická fáze byla promývána vodou, sušena nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační odparce, čímž bylo získáno 400 mg (5-brom-furan-2-ylmethyl)dimethylaminu, výtěžek: 97 %.

[0128] V mikrovlnné vialce, (5-brom-furan-2-ylmethyl)dimethylamin (385 mg, 1,88 mmol), 2-formyl fenylboronová kyselina (288 mg, 1,93 mmol) a 3,7 ml acetonitrilu byly smíchány. Potom 3,7 ml 1N vodného roztoku uhličitanu sodného bylo přidáno ke směsi, poté 5 molárních procent dichlorbis(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut s ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení bylo přidáno 20 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Směs byla extrahována ethylacetátem (3x10ml) a ethylacetátová vrstva byla odstraněna. 1N NaOH roztok byl přidán do vodné fáze k úpravě pH na 10, která potom byla extrahována ethylacetátem (3x20 ml). Spojená organická vrstva byla promývána vodou a sušena nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 300 mg 2-(4-dimethylaminomethyl-cyklopenta-1,3-dienyl)benzaldehydu, Výtěžek: 69 %.

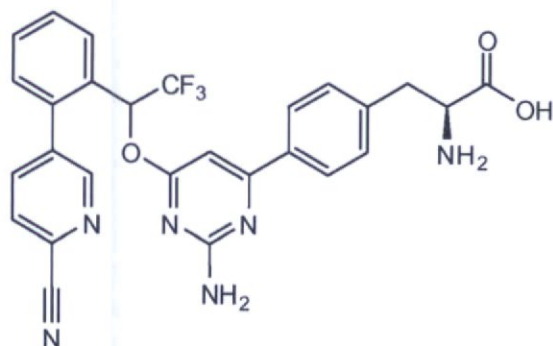
[0129] Tetrabutylamonium-fluorid (0,013 ml; 1,0 M roztok v tetrahydrofuranu) byl přidán k roztoku 2-(4-dimethylaminomethyl-cyklopenta-1,3-dienyl)benzaldehydu (287mg, 1,25) a trifluormethyltrimethylsilanu (TMSCF₃) (222 μl, 1,5 mmol) v 5 ml THF při 0 °C. Vzniklá směs byla zahřívána na teplotu místnosti a míchána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Reakční směs byla poté smíchána s 5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a míchána při teplotě místnosti přes noc. Produkt byl extrahován ethylacetátem (3x50 ml). Organická vrstva byla oddělena a sušena nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 250 mg 1-[2-(5-dimethylaminomethyl-furan-2-yl)fenyl]-2,2,2-trifluor-ethanolu, výtěžek 66 %.

[0130] Směs 1-[2-(5-dimethylaminomethyl-furan-2-yl)fenyl]-2,2,2-trifluorethanolu (225 mg, 0,75 mmol), 2-amino-4,6-dichlor pyrimidinu (111 mg, 0,67 mmol), uhličitanu cesného (978 mg, 3,01 mmol) a 1,4-dioxanu (3 ml) byla zahřívána na teplotu 110 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazená na teplotu místnosti; Bylo přidáno 10 ml ethylacetátu. Směs potom byla filtrována přes celit, filtrát byl zahuštěn, čímž bylo získáno 110 mg 4-chlor-6-{1-[2-(5-dimethylaminomethyl-furan-2-yl)fenyl]2,2,2-trifluorethoxy}-pyrimidin-2-ylaminu, výtěžek 87 %.

[0131] Ve vialce pro mikrovlnnou reakci, 4-chlor-6-{1-[2-(5-dimethylaminomethyl-furan-2-yl)-fenyl]2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-2-ylamin (37 mg, 0,087 mmol), 4-borono-L-fenylalanin (22 mg, 0,10 mmol), 1 ml acetonitril a 0,7mol vody bylo smícháno. Potom bylo přidáno 0,3 ml 1N vodného roztoku uhličitanu sodného, poté 5 molárních procent dichlorbis(trifenylfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut s ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha. Zbytek byl rozpuštěn v 2,5 ml methanolu a poté čištěn preparativní LC, čímž bylo získáno 16 mg (S)-2-amino-3-[4-{2-amino-6-{1-[2-(5-dimethylaminomethyl-furan-2-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,42 (m, 2H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,89 (q, J = 3,6 Hz, 2H), 6,66 (s, 1 H), 4,54 (s, 2H), 4,20 (q, J = 6 Hz, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 3,14 (m, 1 H), 2,84 (s, 6H).

6.10. Syntéza S)-2-Amino-3[4-(2-amino-6-{1-[2-(6-kyano-pyridin-3-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0132]



[0133] V mikrovlnné vialce, 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-karbonitril (279 mg, 1,51 mmol), 2-brom-benzaldehyd (230 mg, 1 mmol) a byly smíchány s 2 ml acetonitrilu. Potom bylo přidáno 2 ml 1N vodného roztoku uhličitanu sodného, poté 5 molárních procent dichlorbis(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 100 °C po dobu 10 minut s mikrovlnným ozařováním. Po ochlazení bylo přidáno 50 ml ethylacetátu, organická vrstva byla oddělena, promývána vodou a sušena nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž byl získán surový produkt, který byl čištěn na ISCO, čímž bylo získáno 150 mg 5-(2-formyl-fenyl)-pyridin-2-karbonitrilu, výtěžek 72 %.

[0134] Tetrabutylamonium-fluorid (5,3 µl, 1,0 M roztok v tetrahydrofuranu) byl přidán k roztoku 5-(2-formyl-fenyl)-pyridin-2-karbonitrilu (110 mg, 0,53 mmol) a trifluormethyltrimethylsilanu (120 µl, 0,81 mmol) v 5 ml THF se při 0 °C. Vzniklá směs byla zahřívána na teplotu místnosti a míchána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Reakční směs byla poté smíchána s 5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a míchána při teplotě místnosti přes noc. Produkt byl extrahován ethylacetátem (3x50 ml). Organická vrstva byla oddělena a sušena nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 140 mg 5-[2-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-ethyl)-fenyl]-pyridin-2-karbonitrilu, výtěžek 95 %.

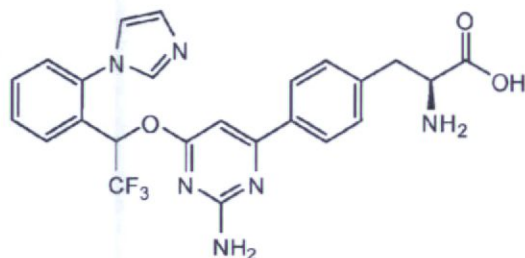
[0135] Směs 5-[2-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-ethyl)-fenyl]-pyridin-2-karbonitrilu (46 mg, 0,165 mmol), (S)-3-[4-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)fenyl]-2-terc-butoxykarbonyl-amino-propionové kyseliny (59 mg, 0,15 mmol), uhličitanu cesného (195 mg, 0,6 mmol) a

1,4 -dioxanu (1 ml) byla zahřívána na teplotu 110 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazená na teplotu místnosti, poté nalita do 5 ml vody. Byla přidána 1M HCl k úpravě pH na 4,5, vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3x10ml). Spojená organická vrstva byla promývána vodným roztokem chloridu sodného a sušena nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 80 mg surové (S)-3-[4-(2-amino-6-{1-[2-(6-kyanopyridin-3-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-2-terc-butoxy-karbonylamino-propionové kyseliny, výtěžek 84 %.

[0136] 80 mg (S)-3-[4-(2-amino-6-{1-[2-(6-kyanopyridin-3-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-2-terc-butoxykarbonylamino-propionové kyseliny bylo rozpuštěno v 30% roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu (5 ml). Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 12,6 mg (S)-2-amino-3[4-(2-amino-6-{1-[2-(6-kyano-pyridin-3-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,86 (s, 1 H), 8,17 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7,96 (m, 2H), 7,59 (m, 1 H), 7,36 (m, 3H), 6,7 (s, 1 H), 6,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H).

6.11. Syntéza (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-imidazol-1-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny

[0137]



[0138] K 2-imidazol-1-yl-benzaldehydu (0,344 g, 2 mmol) v THF (8 ml) byl přidán trifluormethyltrimethylsilan (0,341 g, 2,4 mmol). Reakční směs byla ochlazená na teplotu 0-5 °C (lázeň z ledové vody) a tetra-n-butylamonium-fluorid (0,035 ml, 0,035 mmol, 1 M v THF) byl přidán. Ledová lázeň byla odstraněna a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 6 hodin. 2N HCl (5 ml) byla přidána a reakční směs byla dále míchána po dobu 3

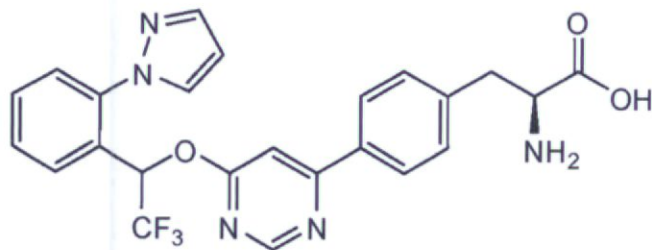
hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační odparce za sníženého tlaku. Surový zbytek byl rozpuštěn v DCM (30 ml), promýván vodou (20 ml), roztokem chloridu sodného (20 ml) a sušen nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno, čímž byl získán surový 2,2,2-trifluor-1-(2-imidazol-1-yl-fenyl)ethanol (0,45 g, 93%), který byl použit přímo v dalším kroku.

[0139] 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin (0,107 g, 0,65 mmol), 2,2,2-trifluor-1-(2-imidazol-1-yl-fenyl)ethanol (0,157g, 0,65 mmol) a NaH (0,03 g, 0,78 mmol) byly přidány k bezvodému THF (10 ml) pod atmosférou dusíku. Reakční směs byla míchána při teplotě 40-45 °C po dobu 6 hodin a poté byla ochlazená na teplotu místnosti a rozložena vodou (0,2 ml). Reakční směs byla koncentrována, čímž byl získán surový 4-chlor-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-imidazol-1-yl-fenyl)ethoxy]-pyrimidin-2-ylamin (0,24 g, > 90% čistota podle LCMS), který byl použit přímo v následujícím kroku.

[0140] Výše uvedený surový meziprodukt (0,24 g), L-p-borono-fenylalanin (0,140 g, 0,67 mmol), uhličitan sodný (0,14 g, 1,32 mmol), a dichlorbis(trifenyfosfin)palladnatý komplex (15 mg, 0,021 mmol) byl rozpuštěn ve směsi MeCN (2,0 ml) a H₂O (2,0 ml) v nádobě pro mikrovlnnou reakci. Reakční směs byla uzavřena a míchána v mikrovlnném reaktoru o teplotě 150 °C po dobu 6 minut. Směs byla filtrována a filtrát byl koncentrován. Zbytek byl rozpuštěn v MeOH a H₂O (1:1), a čištěn na preparativní HPLC za použití MeOH/H₂O/TFA systému, jako rozpouštědla, čímž bylo získáno (S)-2-amino-3-(4-[2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-imidazol-1-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl]-fenyl-propionové kyseliny ve formě TFA soli. LCMS: M + 1 = 499. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 3,20 - 3,41 (m, 2H), 4,30 (t, 1 H), 6,61 (m, 1 H), 6,88 (s, ¹H), 7,48 (d, 2H), 7,69 (d, ¹H), 7,72-7,81 (m, 2H), 7,83 (m, 1 H), 7,98 (m, 3H), 8,02 (m, 1 H), 9,40 (m, ¹H).

6.12. Syntéza (S)-2-Amino-3-(4-{6-[2,2,2-trifluor-1-(2-pyrazol-1-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny

[0141]



[0142] K 2-pyrazol-1-yl-benzaldehydu (0,344 g, 2 mmol) v THF (8 ml) byl přidán trimethyl-trifluormethylsilan (0,341 g, 2,4 mmol). Směs byla ochlazena na 0-5 °C (lázeň z ledové vody) a tetra-n-butylamonium-fluorid (0,035 ml, 0,035 mmol, 1 M v THF) byl přidán. Ledová lázeň byla odstraněna a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 6 hodin. 2N HCl (5 ml) byl přidán a reakční směs byla dále míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační odparce za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (30 ml), promýván vodou (20 ml), roztokem chloridu sodného (20 ml) a sušen nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž byl získán surový 2,2,2-trifluor-1-(2-pyrazol-1-yl-fenyl)ethanol (0,45 g, 93 %), který byl přímo použit v následujícím experimentu.

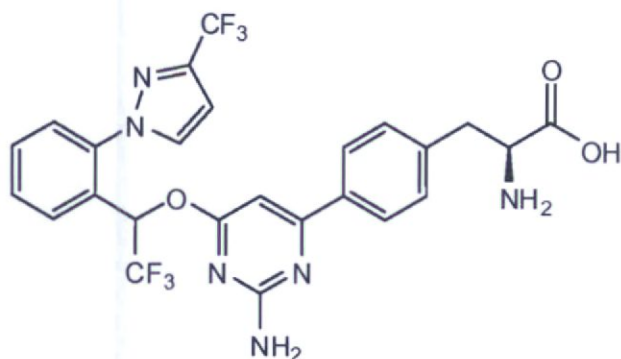
[0143] 4,6-Dichlorpyrimidin (0,082 g, 0,55 mmol), 2,2,2-trifluor-1-(2-pyrazol-1-yl-fenyl)ethanol (0,121 g, 0,50 mmol), NaH (0,03 g, 0,78 mmol) byly přidány k bezvodému THF (10 ml) v atmosféře dusíku. Reakční směs byla míchána při teplotě 40-45 °C po dobu 6 hodin, a pak byla ochlazena na teplotu místnosti a rozložena vodou (0,2 ml). Reakční směs byla koncentrována, čímž byl získán surový 4-chlor-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-pyrazol-1-yl-fenyl)ethoxy]pyrimidin (0,20 g, > 90% čistota podle LCMS), který se použil přímo v následujícím stupni.

[0144] Surový meziprodukt (0,20 g), L-p-borono-fenylalanin (0,105 g, 0,50 mmol), uhličitan sodný (0,105 g, 1 mmol), dichlorbis(trifenylfosfin)palladnatý komplex (15 mg, 0,021 mmol) byl rozpuštěn ve směsi MeCN (2,0 ml) a H₂O (2,0 ml) ve vialce na mikrovlnnou reakci. Vialka byla uzavřena a reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru o teplotě 150 °C po dobu 6 minut. Směs byla filtrována a filtrát byl koncentrován. Zbytek byl rozpuštěn v MeOH a H₂O (1:1) a poté čištěn preparativní HPLC za použití MeOH/H₂O/TFA systému, jako rozpouštědla, čímž byla získána (S)-2-amino-3-(4-[6-[2,2,2-trifluor-1-(2-pyrazol-1-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl]-fenyl-propionová kyselina ve formě TFA soli. LCMS: M + 1 = 484. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 3,20 -

3,40 (m, 2H), 4,30 (t, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 7,50 (m, 3H), 7,60 (m, 3H), 7,84 (m, 2H), 8,16 (m, 3H), 8,68 (s, 1 H).

6.13. Syntéza (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-(3-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0145]



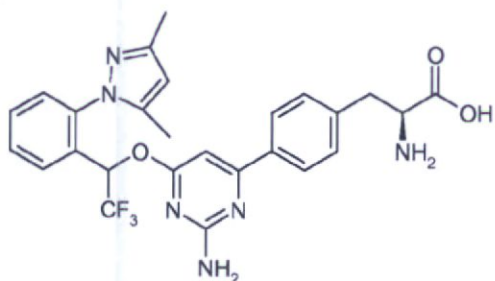
[0146] 2,2,2-Trifluor-1-(2-jod-fenyl)ethanol (0,331 g, 1,1 mmol), 3-trifluormethylpyrazol (0,136 g, 1,0 mmol), CuI (0,019 g, 0,1 mmol), K_2CO_3 (0,290 g, 2,1 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimethyl-cyklohexan-1,2-diamin (0,028 g, 0,2 mmol) a toluen (10 ml) byly spojeny v 20 ml tlakové vialce. Směs byla zahřívána na teplotu 130 °C (teplota olejové lázně) po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a promývána H_2O (2 x 20 ml), roztokem chloridu sodného a vysušena síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn ISCO sloupcovou chromatografií za použití 5-10% ethylacetátu v hexanu jako rozpouštědla, čímž bylo získáno 140 mg 2,2,2-trifluor-1-[2-(3-trifluor-methylpyrazol-1-yl)fenyl]ethanolu.

[0147] 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin (0,074 g, 0,45 mmol), 2,2,2-trifluor-1-[2-(3-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)fenyl]-ethanol (0,140g, 0,45 mmol) a NaH (0,022 g, 0,59 mmol) byly přidány k bezvodému THF (10 ml) v atmosféře dusíku. Reakční směs byla míchána při teplotě 40-45 °C po dobu 6 hodin a pak byla ochlazená na teplotu místnosti a rozložena vodou (0,2 ml). Reakční směs byla koncentrována, čímž byl získán surový 4-chlor-6-[2,2,2-trifluor-1-[2-(3-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)fenyl]-ethoxy]-pyrimidin-2-ylamin (0,21 g, > 90% čistota podle LCMS), který se použil přímo v dalším kroku.

[0148] Surový meziprodukt (0,21 g), L-p-borono-fenylalanin (0,1 g, 0,48 mmol), uhličitán sodný (0,1 g, 0,94 mmol) a dichlorbis(trifenylfosfin)palladnatý komplex (15 mg, 0,021

mmol) byl rozpuštěn ve směsi MeCN (2,0 ml) a H₂O (2,0 ml) v nádobě pro mikrovlnnou reakci. Vialka byla uzavřena a reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru o teplotě 150 °C po dobu 6 minut. Reakční směs byla filtrována a filtrát byl koncentrován, čímž byl získán surový produkt, který byl rozpuštěn v MeOH a H₂O (1:1) a čištěn preparativní HPLC za použití MeOH/H₂O/TFA systému jako rozpouštědla, čímž bylo získáno (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-(3-trifluormethyl-pyrazol-1-yl)-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny ve formě TFA soli. LCMS: M + 1 = 567. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 3,2 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 4,30 (t, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,85 (m, ¹H), 6,98 (d, ¹H), 7,45 (d, 2H), 7,59 (m, 1 H), 7,68 (m, 2H), 7,88 (m, 1 H), 7,95 (d, 2H), 8,20 (1 H).

6.14. Syntéza (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{1-[2-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny
[0149]



[0150] 2,2,2-Trifluor-1-(2-jod-fenyl)ethanol (0,331 g, 1,1 mmol), 3,5-dimethylpyrazol (0,096 g, 1,0 mmol), CuI (0,019 g, 0,1 mmol), K₂CO₃ (0,290g, 2,1 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimethyl-cyklohexan-1,2-diamin (0,028 g, 0,2 mmol) a toluen (10 ml) byly spojeny v 20 ml tlakové vialce a směs byla zahřívána na 130 °C (teplota olejové lázně) po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a promyta H₂O (2 x 20 ml), roztokem chloridu sodného a sušena nad síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn na ISCO sloupcovou chromatografií za použití 5-10% ethylacetátu v hexanu jako rozpouštědla, čímž byl získán 1-[2-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethanol (120 mg).

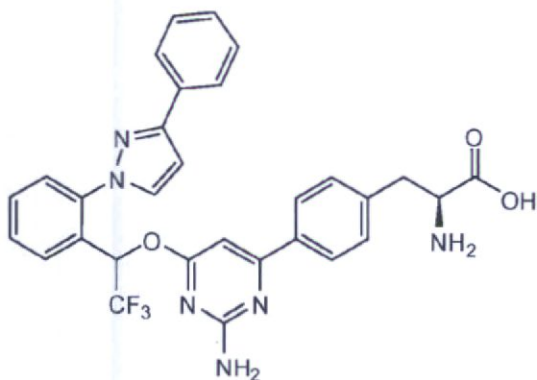
[0151] 2-Amino-4,6-dichlor pyrimidinu (0,074 g, 0,45 mmol), 1-[2-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)fenyl]-2,2,2-trifluorethanol (0,120 g, 0,45 mmol), NaH (0,022 g, 0,59 mmol) byly přidány k bezvodému THF (10 ml) v atmosféře dusíku. Reakční směs byla míchána při teplotě 40-45 °C po dobu 6 hodin, a pak byla ochlazena na teplotu místnosti a rozložena

vodou (0,2 ml). Reakční směs byla koncentrována, čímž byl získán surový 4-chlor-6-{1-[2-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}pyrimidin-2-ylaminu (0,195 g, > 90% čistota podle LCMS), která se použil přímo v následujícím stupni.

[0152] Surový meziprodukt (0,195 g), L-p-borono-fenylalanin (0,10 g, 0,48 mmol), uhličitan sodný (0,10 g, 0,95 mmol) a dichlorbis(trifenylfosfin)palladnatý komplex (15 mg, 0,021 mmol) byl rozpuštěn ve směsi MeCN (2,0 ml) a H₂O (2,0 ml) ve vialce pro mikrovlnnou reakci. Vialka byla uzavřena a reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru o teplotě 150 °C po dobu 6 minut. Směs byla filtrována a filtrát byl koncentrován, čímž byl získán surový produkt, který byl rozpuštěn v MeOH a H₂O (1:1) a čištěn na preparativní HPLC za použití MeOH/H₂O/TFA systému, jako rozpouštědla, čímž bylo získáno (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[1-(2-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy)-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny ve formě TFA soli. LCMS: M+1 = 527. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 4,32 (t, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 7,92 (m, 3H), 7,68 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,42 (m, 1 H), 6,92 (m, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,17 (s, 1 H).

6.15. Syntéza (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-(3-fenyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0153]



[0154] 2,2,2-Trifluor-1-(2-jod-fenyl)ethanol (0,331 g, 1,1 mmol), 3-fenylpyrazol (0,144 g, 1,0 mmol), CuI (0,019g, 0,1 mmol), K₂CO₃ (0,290 g, 2,1 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimethylcyklohexan-1,2-diamin (0,028 g, 0,2 mmol) a toluen (10 ml) byly převedeny do 20 ml tlakové vialky a směs byla zahřívána na 130 °C (teplota olejové lázně) po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a promyta H₂O (2 x 20 ml), roztokem chloridu sodného a sušena nad síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla byl získán surový

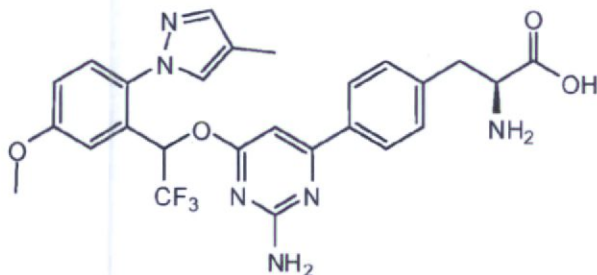
produkt, který byl čištěn ISCO sloupcovou chromatografií za použití 5-10% ethylacetátu v hexanu, jako rozpouštědla, čímž byl získán 2,2,2-trifluor-1-[2-(3-fenyl-pyrazol-1-yl)fenyl]ethanol (75 mg).

[0155] 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin (0,041 g, 0,25 mmol), 2,2,2-trifluor-1-[2-(3-fenyl-pyrazol-1-yl)fenyl]ethanol (0,070 g, 0,22 mmol) a NaH (0,012 g, 0,31 mmol) byly přidány k bezvodému THF (7 ml) v atmosféře dusíku. Reakční směs byla míchána při teplotě 40-45 °C po dobu 6 hodin, a pak byla ochlazená na teplotu místnosti a rozložena vodou (0,04 ml). Reakční směs byla koncentrována, čímž byl získán surový 4-chlor-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-(3-fenyl-pyrazol-1-yl)fenyl]ethoxy}-pyrimidin-2-ylamin (0,110 g, > 90% čistota podle LCMS), který použil přímo v následujícím stupni.

[0156] Surový meziprodukt (0,110 g), L-p-borono-fenylalanin (0,050 g, 0,24 mmol), uhličitan sodný (0,050 g, 0,48 mmol) a dichlorbis(trifenylfosfín)palladnatý komplex (8 mg, 0,010 mmol) byly rozpuštěny ve směsi MeCN (2,0 ml) a H₂O (2,0 ml) ve vialce pro mikrovlnnou reakci. Vialka byla uzavřena a reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru o teplotě 150 °C po dobu 6 minut. Směs byla filtrována a filtrát byl koncentrován, čímž byl získán surový produkt, který byl rozpuštěn v MeOH a H₂O (1:1) a čištěn preparativní HPLC za použití MeOH/H₂O/TFA systému, jako rozpouštědla, čímž byla získána (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-(3-fenyl-pyrazol-1-yl)fenyl]ethoxy}pyrimidin-4-yl)fenyl]propionová kyselina ve formě TFA soli. LCMS: M + 1 = 575. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 3,20 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 4,30 (t, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 7,00 (s, 1H), 7,30 -7,48 (m, 7H), 7,62 (m, 3H), 7,90 (m, 4H), 8,10 (s, 1 H).

6.16. Syntéza (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[5-methoxy-2-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0157]



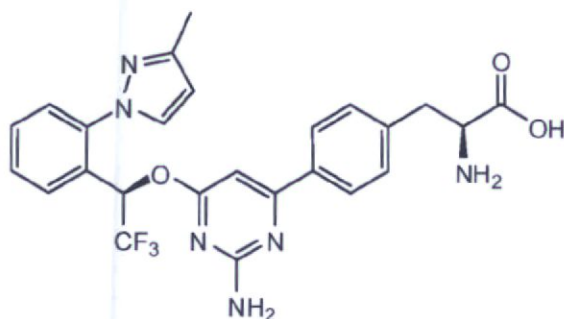
[0158] 1-(2-Brom-5-methoxy-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethanol (0,570 g, 2,0 mmol), 4-methylpyrazol (0,164 g, 2,0 mmol), CuI (0,057 g, 0,3 mmol), K₂CO₃ (0,580g, 4,2 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimethyl-cyklohexan-1,2-diamin (0,071 g, 0,5 mmol) a toluen (10 ml) byly spojeny v 20 ml tlakové vialce a směs byla zahřívána na 130 °C (teplota olejové lázně) po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a promyta H₂O (2 x 20 ml), roztokem chloridu sodného a sušena nad síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn ISCO sloupcovou chromatografií za použití 5-10% ethylacetátu v hexanu, jako rozpouštědla, čímž byl získán 2,2,2-trifluor-1-[5-methoxy-2-(4-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl]ethanolu (90 mg).

[0159] 2,2,2-Trifluor-1-[5-methoxy-2-(4-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl]ethanol (0,090g, 0,31 mmol), (S)-3-[4-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)fenyl]-2-terc-butoxykarbonylamino-propionová kyselina (0,122 g, 0,31 mmol), 1,4-dioxan (2 ml), CS₂CO₃ (0,503 g, 1,55 mmol) byly smíchány v mikrovlnné vialce a zahřívány na 180 °C po dobu 45 min. Reakční směs byla filtrována a koncentrována. Ke zbytku byl přidán 5% methanol v DCM (50 ml). Směs byla filtrována. Filtrát byl koncentrován, čímž byl získán surový produkt, který byl promyt 20% TFA v DCM (30 ml) a směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě místnosti. LCMS indikovala dokončení reakce za vzniku požadovaného produktu. Reakční směs byla koncentrována, čímž byl získán surový produkt, který byl rozpuštěn v MeOH a H₂O (1:1) a čištěn preparativní HPLC za použití MeOH/H₂O/TFA systému, jako rozpouštědla, čímž byla získána (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[5-methoxy-2-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionová kyselina.

[0160] LCMS: M + 1 = 543. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 2,20 (s, 3H), 3,22 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,84 (s, 3H), 4,35 (t, 1 H), 6,84 (s, ¹H), 6,98 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,40 (d, ¹H), 7,48 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,96 (d, 2H).

6.17. Syntéza (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluor-1-[2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-ethoxy)-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0161]



[0162] R-1-(2-brom-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethanol (1,53 g, 6 mmol), 3-methylpyrazol (0,492 g, 6 mmol), CuI (0,456 g, 2,4 mmol), K₂CO₃ (2,07 g, 15 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimethyl-cyklohexan-1,2-diamin (0,170g, 1,2 mmol) a toluen (10 ml) byly spojeny v 20 ml tlakové vialce a směs byla zahřívána na 130 °C (teplota olejové lázně) po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a promyta H₂O (2 x 20 ml), roztokem chloridu sodného a sušena nad síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn ISCO sloupcovou chromatografií za použití 5-10% ethylacetátu v hexanu, jako rozpouštědla, čímž byl získán R-2,2,2-trifluor-1-[2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl]ethanol (1,8 g).

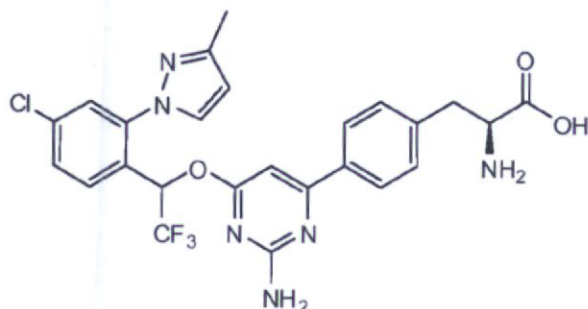
[0163] 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin (1,2 g, 7,4 mmol), R-2,2,2-trifluor-1-[2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl]ethanol (1,8 g, 7,03 mmol) a NaH (0,380 g, 10 mmol) byly přidány k bezvodému THF (40 ml) pod atmosférou dusíku. Reakční směs byla míchána při teplotě 40-45 °C po dobu 6 hodin a pak byla ochlazena na teplotu místnosti a rozložena vodou (0,1 ml). Reakční směs byla odpařena, čímž byl získán 4-chlor-6-{R-2,2,2-trifluor-1-[2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl]ethoxy} pyrimidin-2-ylamin (3,0 g, > 90% čistota podle LCMS), který se použil přímo v následujícím stupni.

[0164] Surový meziprodukt (0,750 g), L-p-borono-fenylalanin (0,420 g, 2,0 mmol), uhličitan sodný (0,430 g, 4,0 mmol) a dichlorbis(trifenyfosfin)palladnatý komplex (30 mg, 0,043 mmol) byly rozpuštěny ve směsi MeCN (7,0 ml) a H₂O (7,0 ml) ve vialce na mikrovlnnou reakci. Vialka byla uzavřena a reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru o teplotě 150 °C po dobu 7 minut. Směs byla filtrována a filtrát byl koncentrován, čímž byl získán surový produkt, který byl rozpuštěn v MeOH a H₂O (1:1) a čištěn preparativní HPLC za použití MeOH/H₂O/TFA systému, jako rozpouštědla, čímž byla získána (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-2,2,2-trifluor-1-[2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionová kyselina ve formě TFA soli. LCMS: M

+ 1 = 514. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 2,40 (s, 3H), 3,30 (m, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 4,38 (t, 1 H), 6,21 (s, ^1H), 7,02 (s, ^1H), 7,18 (m, 1 H), 7,54 (d, ^1H), 7,61 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 7,97 (d, 2H).

6.18. Syntéza (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{1-[4-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0165]

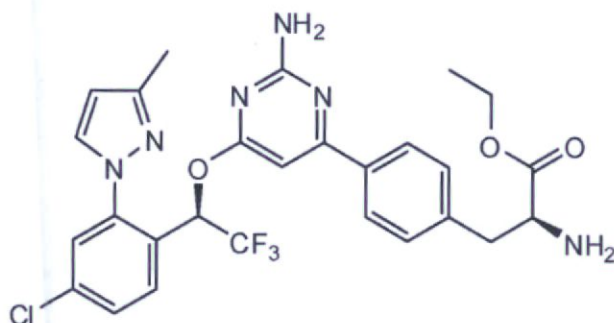


[0166] 1-(4-Chlor-2-jod-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethanol (0,840 g, 2,5 mmol), 3-methylpyrazol (0,230 g, 2,8 mmol), CuI (0,190 gramů , 1,0 mmol), K_2CO_3 (0,863 g, 6,25 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimethyl-cyklohexan-1,2-diamin (0,071 g, 0,5 mmol) a toluen (10 ml) byly spojeny ve 20 ml tlakové vialce a směs byla zahřívána na 130 °C (teplota olejové lázně) po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a promyta H_2O (2 x 20 ml), roztokem chloridu sodného a sušena nad síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn na ISCO sloupcovou chromatografií za použití 5-10% ethylacetátu v hexanu, jako rozpouštědla, čímž byl získán 1-[4-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethanol (240 mg).

[0167] 1-[4-Chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl]-2,2,2-trifluor-ethanol (0,120 g, 0,41 mmol), (S)-3-[4-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)fenyl]-2-terc-butoxykarbonylamino-propionová kyselina (0,176 g, 0,45 mmol), 1,4-dioxan (4 ml) a CS_2CO_3 (0,533 g, 1,64 mmol) byly smíchány v 20 ml uzavřené vialce a směs byla zahřívána na teplotu 100 °C po dobu 12 hodin. Směs byla koncentrována. Ke zbytku byl přidán 10% methanol v DCM (50 ml) a směs byla filtrována. Filtrát byl koncentrován, čímž byl získán surový produkt, který byl vzat do směsi THF/3N kyseliny chlorovodíkové (30 ml/15 ml) a výsledná směs byla míchána při 40-45 °C po dobu 12 hodin. LCMS indikovala dokončení reakce na požadovaný produkt. Reakční směs byla zahuštěna, čímž byl získán surový produkt, který

byl rozpuštěn v MeOH a H₂O (1:1) a čištěn preparativní HPLC za použití MeOH/H₂O/TFA systému, jako rozpouštědla, čímž byla získána (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{1-[4-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionová kyselina ve formě TFA soli. LCMS: M + 1 = 547. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 2,30 (s, 3H), 3,10-3,30 (m, 2H), 4,20 (t, 1 H), 6,32 (d, ¹H), 6,74 (s, ¹H), 7,0 (q, ¹H), 7,38 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,72 (m, 1 H), 7,90 (m, 3H).

6.19. Syntéza ethylesteru (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny [0168]



[0169] Sloučenina uvedená v názvu byla připravena několikastupňovou reakcí, jak je popsáno níže:

[0170] Krok 1: Syntéza 1-(2-brom-4-chlor-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethanonu.

Do 500 ml dvojhrdlé baňky s kruhovým dnem obsahující bezvodý methanol (300 ml) byl přidán thionylchlorid (29,2 ml, 400 mmol) při teplotě 0-5 °C (lázeň z ledové vody) v průběhu 10 minut. Vodní ledová lázeň byla odstraněna a byla přidána 2-brom-4-chlorbenzoová kyselina (25 g, 106 mmol). Směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC a LCMS. Po ukončení reakce byla reakční směs zahuštěna. Surový produkt byl rozpuštěn v dichlormethanu (DCM, 250 ml), promýván vodou (50 ml), nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (50 ml), roztokem chloridu sodného (50 ml), sušen nad síranem sodným a koncentrován, čímž byla získána 2-brom-4-chlorbenzoová kyselina (26 g, 99%), která byla přímo použita v následujícím kroku.

[0171] Methylester 2-brom-4-chlor-benzoové kyseliny (12,4 g, 50 mmol) v toluenu (200 ml) byla ochlazena na $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a byl přidán trifluormethyltrimethylsilan (13 ml, 70 mmol). Tetrabutylamonium-fluorid (1 M, 2,5 ml) byl přidán po kapkách a reakční směs se nechala ohřát na teplotu místnosti během 4 hodin, potom byla 10 hodin míchána při teplotě místnosti. Reakční směs byla koncentrována, čímž byl získán surový [1-(2-brom-4-chlor-fenyl)-2,2,2-trifluor-1-methoxy-ethoxy]-trimethyl-silan. Surový meziprodukt byl rozpuštěn v methanolu (100 ml) a byla přidána 6 N kyselina chlorovodíková (100 ml). Směs byla udržována při $45\text{--}50\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 12 hodin. Methanol byl odstraněn a surový produkt byl extrahován dichlormethanem (200 ml). Spojená DCM vrstva byla promývána vodou (50 ml), NaHCO_3 (50 ml), roztokem chloridu sodného (50 ml) a sušena nad síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn ISCO sloupcovou chromatografií za použití 1-2% ethylacetátu v hexanu, jako rozpouštědla, čímž byl získán 1-(2-brom-4-chlor-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethanol (10 g, 70%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,50 (d, ^1H), 7,65 (d, ^1H), 7,80 (s, 1 H).

[0172] Krok 2: Způsob přípravy R-1-(2-brom-4-chlor-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethanolu.

Do katecholboranu (1M v THF, 280 ml 280 mmol) ve dvoulitrové trojhrdlé baňce s kulatým dnem byl přidán S-2-methyl-CBS-oxazaborolidin (7,76 g, 28 mmol) pod atmosférou dusíku a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 20 minut. Reakční směs byla ochlazena na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (suchý led/acetone), a 1-(2-brom-4-chlor-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethanonu (40 g, 139 mmol) v THF (400 ml) byl přidán po kapkách v průběhu 2 h. Reakční směs se nechala ohřát na $-36\text{ }^{\circ}\text{C}$ a směs byla míchána při této teplotě po dobu 24 hodin, a dále byla míchána při teplotě $-32\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dalších 24 hodin. 3N NaOH (250 ml) byl přidán a chladicí lázeň byla nahrazena ledem - vodní lázní. Pak bylo přidáno 30% peroxidu vodíku ve vodě (250 ml) po kapkách v průběhu 30 minut. Ledová lázeň byla odstraněna a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Organická vrstva byla oddělena, odpařena a znovu byla rozpuštěna v etheru (200 ml). Vodná vrstva byla extrahována etherem (2 x 200 ml). Spojené organické vrstvy byly promývány 1N vodným roztokem kyseliny, NaOH (4 x 100 ml), roztokem chloridu sodného a sušeny nad síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn sloupcovou chromatografií za použití 2 až 5% ethylacetátu v hexanu jako rozpouštědla, čímž byl získán požadovaný alkohol 36,2 g (90%, ee > 95%). Alkohol (36,2 g) byl krystalizován z hexanu (80 ml) pro získání R-1-(2-brom-4-chlor-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethanolu 28,2 g

(70%; 99 až 100 % ee). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5,48 (m, 1 H), 7,40 (d, ^1H), 7,61 (d, 2H).

[0173] Krok 3: Syntéza R-1-[4-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl]-2,2,2-trifluorethanolu.

R-1-(2-brom-4-chlor-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethanol (15,65 g, 54,06 mmol), 3-methylpyrazol (5,33 g, 65 mmol), CuI (2,06 g, 10,8 mmol), K_2CO_3 (15,7 g, 113,5 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimethyl-cyklohexan-1,2-diamin (1,54 g, 10,8 mmol) a toluen (80 ml) byly spojeny v 250 ml tlakové vialce a zahřívány na 130 °C (teplota olejové lázně) po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a promývána H_2O (4 x 100 ml), roztokem chloridu sodného a sušena nad síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn ISCO sloupcovou chromatografií za použití 5-10% ethylacetátu v hexanu, jako rozpouštědla, čímž byl získán R-1-[4-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl]-2,2,2-trifluor-ethanol (13,5 g, 86%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2,30 (s, 3H), 4,90 (m, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 6,84 (d, ^1H), 7,20 (s, ^1H), 7,30 (d, ^1H), 7,50 (d, ^1H).

[0174] Krok 4: Syntéza ethylesteru (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]1-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny.

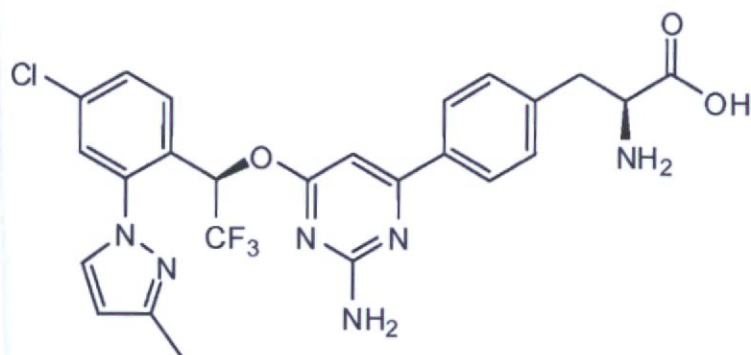
R-1-[4-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl]-2,2,2-trifluor-ethanol (17,78 g, 61,17 mmol), (S)-3-[4-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)fenyl]-2-terc-butoxykarbonylamino-propionová kyselina (20,03 g, 51 mmol), 1,4-dioxan (250 ml) a CS_2CO_3 (79,5 g, 244 mmol) byly smíchány v trojhrdlé kruhové baňce o objemu 500 ml a zahřívány na teplotu 100 °C (teplota olejové lázně) po dobu 12-24 hodin. Průběh reakce byl monitorován LCMS. Po ukončení reakce se směs ochladila na teplotu 60 °C a voda (250 ml) a THF (400 ml) byly přidány. Organická vrstva byla oddělena a promyta solným roztokem (150 ml). Rozpouštědlo bylo odstraněno, čímž byl získán surový produkt, BOC chráněný, který byl rozpuštěn v THF (400 ml), 3N kyseliny chlorovodíkové (200 ml). Směs byla zahřívána při 35-40 °C po dobu 12 hodin. THF bylo odstraněno za vakua. Zbylá vodná vrstva byla extrahována isopropylacetátem (2 x 100 ml) a odděleně koncentrována, čímž byl získán zpět nezreagovaný alkohol (3,5 g). Stopy zbylého organického rozpouštědla byly odstraněny z vodné frakce za vakua.

[0175] Do litrové baňky vybavené regulátorem teploty a pH metrem byl přidán H_3PO_4 (40 ml, 85% ve vodě) a voda (300 ml), potom 50% NaOH ve vodě, k úpravě pH na 6,15. Teplota byla zvýšena na 58 °C a výše uvedený kyselý vodný roztok byl přidán po kapkách do vyrovnávací paměti se současným přidáváním 50% roztoku hydroxidu sodného ve vodě tak, že byla udržována hodnota pH mezi 6,1 až 6,3. Po dokončení přidávání, vysrážená pevná látka byla filtrována a promývána horkou vodou (50-60 °C) (2 x 200 ml) a sušena, čímž byla získána surová (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionová kyselina (26,8 g, 95%). LCMS a HPLC analýza ukázala čistotu asi 96 až 97%.

[0176] Do bezvodého ethanolu (400 ml) byl přidán SOCl_2 (22 ml, 306 mmol) při 0-5 °C. Byla přidána surová kyselina (26,8 g) z výše uvedené reakce. Vodní ledová lázeň byla odstraněna a reakční směs byla zahřívána při teplotě 40-45 °C po dobu 6-12h. Poté, co byla reakce dokončena, byl odstraněn ethanol za vakua. Ke zbytku byla přidána ledová voda (300 ml) a extrahována isopropyl-acetátem (2 x 100 ml). Vodný roztok byl neutralizován nasyceným Na_2CO_3 pro úpravu pH na 6,5. Roztok byl extrahován ethyl-acetátem (2 x 300 ml). Kombinované ethylacetátové vrstvy byly promyty solným roztokem a zahuštěny, čímž bylo získáno 24 g surového esteru (HPLC čistota 96-97%). Surový ester byl poté čištěn ISCO sloupcovou chromatografií za použití 5% ethanolu v DCM jako rozpouštědla, čímž byla získána (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionová kyselina (20,5 g, 70%, HPLC čistota 98%). LCMS $M + 1 = 575$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 1,10 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,65 (m, ^1H), 4,00 (q, 2H), 6,35 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,90 (m, 1 H), 7,18 (d, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,70 (d, ^1H), 7,85 (m, 3H).

6.20. Syntéza (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-chlor-2-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)fenyl)-2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propanoové kyseliny

[0177]

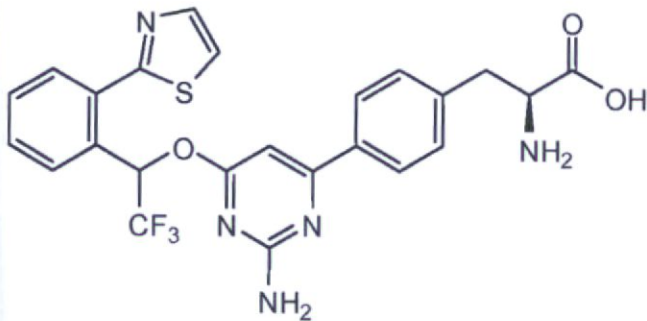


[0178] Ethylester (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny (22,2 g, 38,6 mmol) byl rozpuštěn v THF (220 ml) a vodě (50 ml). Byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (5,56 g, 132 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. THF bylo odstraněno a voda (100 ml) byla přidána ke zbytku k získání čirého roztoku.

[0179] Do litrové kádinky vybavené regulátorem teploty a pH metrem byl přidán H_3PO_4 (40 ml, 85% ve vodě), voda (300 ml) a 50% hydroxid sodný ve vodě pro úpravu pH na 6,15. Teplota byla zvýšena na 58 °C a vodná Li sůl sloučeniny byla po kapkách přidána do pufru se současným přidáním 3M HCl tak, že hodnota pH byla udržována na 6,1 až 6,2. Po dokončení přidávání byla vysrážená pevná látka filtrována a promývána horkou vodou (50-60 °C) (2 x 200 ml) a sušena, čímž byla získána (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionová kyselina (19,39 g, 92%), LCMS a HPLC analýza ukázala čistotu sloučeniny byla asi 98-99% LCMS $M + 1 = 547$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 2,40 (s, 3H), 3,22-3,42 (m, 2H), 4,38 (t, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,60 (m, 4H), 7,81 (d, 1 H), 7,92 (m, 3H).

6.21. Syntéza (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-thiazol-2-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny

[0180]



[0181] Do 40 ml mikrovlnného reaktoru bylo přidáno 1,04 g 2-formylfenylboronové kyseliny (6,9 mmol), 1,14 g 2-bromthiazolu (6,9 mmol), 240 mg palladium-bistrifenylofosfindichloridu ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0,34 mmol). Potom bylo do směsi přidáno 13,8 ml 1M Na_2CO_3 (13,8 mmol) a 10 ml CH_3CN . Reaktor byl uzavřen a reakční směs vložena do mikrovlnného zařízení při teplotě 160 °C po dobu 5 minut. LCMS ukázala dokončení reakce s požadovaným produktem. Reakční směs byla potom nalita do dělicí nálevky. Potom bylo přidáno 200 ml methylenchloridu a 100 ml vody pro extrakci. Methylenchloridová vrstva byla sušena nad MgSO_4 . Po odstranění rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s elucí směsí hexany/ethylacetát (5/1 až 2/1) byl získán čistý 2-thiazol-2-yl-benzaldehyd (0,5 g, výtěžek: 38 %).

[0182] Do 50 ml baňky s kulatým dnem bylo přidáno 184 mg 2-thiazol-2-yl-benzaldehydu (0,97 mmol) a 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu (THF). Potom bylo přidáno 145,4 mg (1,02 mmol) trifluormethyltrimethylsilanu a 20 μl 1M terc-butylammonium-fluoridu v THF (0,02 mmol) do roztoku. Směs byla míchána při teplotě laboratoře přes noc, načež bylo přidáno 10 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 15 minut. THF byl odstraněn za sníženého tlaku a směs byla extrahována methylenchloridem (3 x 50 ml). Spojené CH_2Cl_2 vrstvy byly sušeny nad MgSO_4 . Odstranění rozpouštědla bylo získáno 262 mg surového produktu, který byl přibližně z 95% čistý a byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

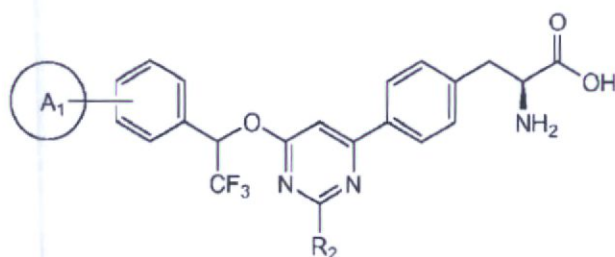
[0183] 2,2,2-Trifluor-1-(2-thiazol-2-yl-fenyl)ethanol (260 mg, 1 mmol), (S)-3-[4-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)fenyl]-2-terc-butoxykarbonylamino-propionová kyselina (390 mg, 1 mmol), uhličitan cesný (1,3 g, 4 mmol) a 10 ml 1,4-dioxanu bylo smícháno v 50 ml uzavřené vialce. Reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 3 dnů. Byla přidána voda (20 ml) a pak 1 N vodný roztok HCl pomalu přidán k úpravě pH na hodnotu

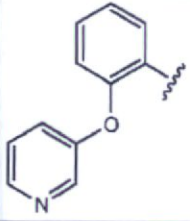
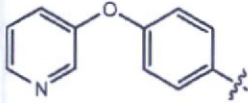
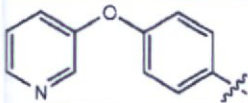
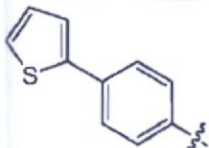
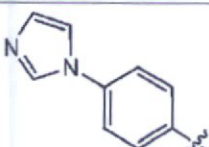
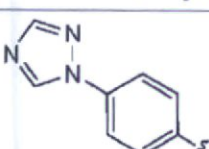
4, pak byl 1,4-dioxan odstraněn za sníženého tlaku a výsledná směs byla extrahována methylenchloridem (3 x 50 ml). Spojená methylenchloridová vrstva byla sušena nad MgSO₄. Po odstranění rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl potřebný k dalšímu reakčnímu kroku bez dalšího čištění.

[0184] Výše uvedený surový produkt byl rozpuštěn v 5 ml methylenchloridu a bylo přidáno 0,4 ml trifluoroctové kyseliny. Směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Kyselina trifluoroctová byla odstraněna za vakua, čímž byl získán surový produkt, který byl čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 63 mg čistého produktu. HPLC; YMC Pack ODS-A 3x50 mm, 7μm; Rozpouštědlo A = voda s 0,1% TFA; Rozpouštědlo B = methanol s 0,1% TFA. Rozpouštědlo B 10 až 90% po dobu 4 minut; Průtoková rychlost = 2 ml/min; RT = 3 min. HPLC čistota = 100%. LCMS: M + 1 = 515,9. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 ppm (2H, m); 7,92 (2H, d, J = 8 Hz); 7,84 (1H, m); 7,81 (1H, m); 7,77 (1H, d, J = 4 Hz); 7,57 (2H, m); 7,45 (2H, d, J = 8 Hz); 6,84 (1H, s); 4,30 (2H, dd, J = 8 Hz); 3,38 (2H, dd, J = 12, 2 Hz); 3,23 (2H, dd, J = 12, 8 Hz).

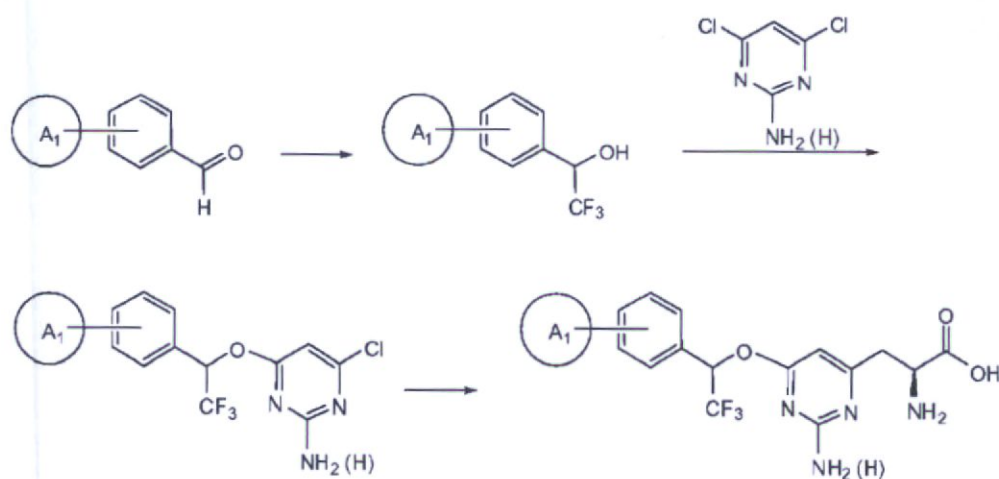
6.22. Syntéza (S)-2-Amino-3-{4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-(pyridin-3-yloxy)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny; (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[4-(pyridin-3-yloxy)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny; (S)-2-Amino-3-[4-(6-{2,2,2-trifluor-1-[4-(pyridin-3-yloxy)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny; (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(4-thiofen-2-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny; (S)-2-Amino-3-(4-{6-[2,2,2-trifluor-1-(4-imidazol-1-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny; a (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny

[0185]



A ₁	R ₂
	NH ₂
	NH ₂
	H
	NH ₂
	H
	NH ₂

[0186] Sloučeniny uvedené v názvu byly připraveny za použití obecného postupu, který je uveden níže:



[0187] V tomto postupu byl tetra-n-butylamonium-fluorid (0,05 ekv.) přidán ke směsi

substituovaného benzaldehydu (1 ekv.) a trifluormethyltrimethylsilanu (1,2 ekv.) v THF při teplotě 0 °C. Teplota se pak nechala ohřát na teplotu místnosti. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 5 hodin, potom byla zředěna ethylesterem kyseliny octové, promývána vodou, roztokem chloridu sodného a vysušena MgSO₄. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku, čímž byl získán trifluor-alkohol jako surový produkt, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

[0188] Výše uvedený připravený alkohol (1 ekv.) byl rozpuštěn v bezvodém 1,4-dioxanu. Byl přidán najednou hydrid sodný (60% v minerálním oleji, 1,2 ekv.) a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 30 minut. 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin (1 ekv.) byl přidán a výsledná směs byla míchána při teplotě 80 °C po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl suspendován v ethylacetátu, který byl promýván vodou, sušen nad MgSO₄ a poté byl zahuštěn, čímž byl získán žádaný produkt, jod-monochloridem, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

[0189] Výše uvedený surový produkt (1 ekv.) byl přidán do 5 ml mikrovlnné vialky obsahující 4-borono-L-fenylalanin (1 ekv.), Na₂CO₃ (2 ekv.), acetonitril (2 ml), vodu (2 ml) a dichlorbis(trifenylfosfin)palladium (0,05 ekv.). Vialka byla uzavřena a směs byla zahřívána na teplotu 150 °C po dobu 5 minut v mikrovlnném záření. Směs byla ochlazena, byla filtrována přes injekční filtr a pak byly odsebe odděleny na reverzní fázi preparativní HPLC za použití YMC-Pack ODS 100x30 mm ID sloupec (MeOH/H₂O/TFA systému rozpouštědlo). Čisté frakce byly spojeny a koncentrovány za vakua. Produkt byl potom suspendován v 5 ml vody, zmražen a lyofilizován, čímž byl získán produkt ve formě soli kyseliny trifluoroctové (TFA).

[0190] (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-(pyridin-3-yloxy)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionová kyselina. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,05-3,40 (m, 2H), 3,81 (m, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 7,01 (d, ¹H), 7,15-7,54 (m, 7H), 7,74 (d, ¹H), 7,94 (d, 2H), 8,35 (m, 2H).

[0191] (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[4-(pyridin-3-yloxy)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionová kyselina. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ:

3,20-3,41 (m, 2H), 4,30 (m, 1 H), 6,81 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,46-7,69 (m, 6H), 7,93 (d, 2H), 8,41 (s, 2H).

[0192] (S)-2-Amino-3-[4-(6-{2,2,2-trifluor-1-[4-(pyridin-3-yloxy)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionová kyselina. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 3,15-3,35 (m, 2H), 4,25 (t, 1 H), 6,90 (q, ¹H), 7,25 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,71 (m, 3H), 7,99 (m, 3H), 8,14-8,18 (m, 1 H), 8,55 (d, ¹H), 8,63 (d, ¹H), 8,84 (d, ¹H).

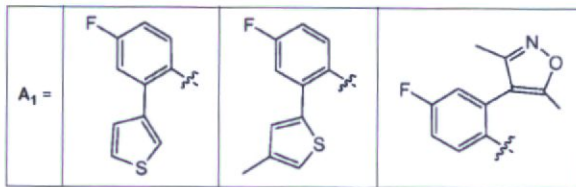
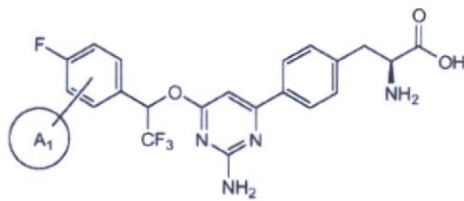
[0193] (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-(4-thiofen-2-yl-fenyl)-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionová kyselina. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,03 až 3,31 (m, 2H), 4,19 (m, 1 H), 6,68 (m, 2H), 7,00 (m, ¹H), 7,31-7,36 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

[0194] (S)-2-Amino-3-(4-{6-[2,2,2-trifluor-1-(4-imidazol-1-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionová kyselina. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,03 až 3,31 (m, 2H), 4,19 (m, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 7,32 - 8,63 (m, 11H), 8,64 (s, ¹H), 9,25 (s, 1 H).

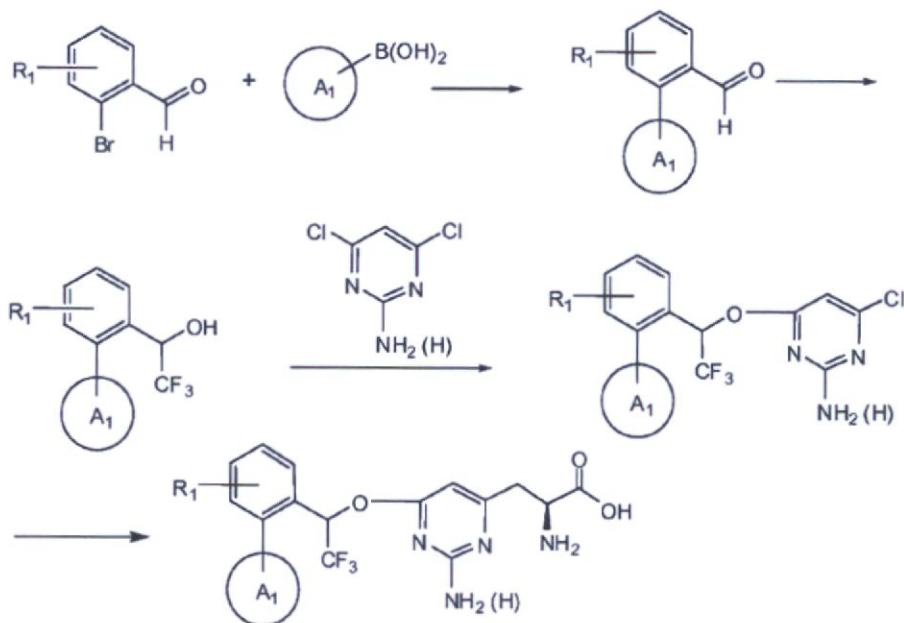
[0195] (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionová kyselina. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,07-3,36 (m, 2H), 4,16 (m, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 7,31 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,85 (m, 4H), 8,08 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H).

6.23. Syntéza (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(4-fluor-2-thiofen-3-yl-fenyl)ethoxyl-pyrimidin-4-yl]-fenyl)-propionové kyseliny; (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[4-fluor-2-(4-methylthiofen-2-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny; a (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{1-[2-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)-4-fluor-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0196]



[0197] Sloučeniny uvedené v názvu byly připraveny za použití obecného postupu, který je uveden níže:



[0198] V tomto postupu bromem substituovaný benzylaldehyd (1 ekv) byl přidán do 20 ml mikrovlnné vialky, která obsahovala aromatickou heterocyklickou kyselinu (1 ekv), Na₂CO₃ (2 ekv), acetonitril (8 ml)/vodu (8 ml) a dichlorbis(trifenyfosfin)palladium (0,05 ekv). Vialka byla uzavřena a míchána při teplotě 150 °C po dobu 6 minut v mikrovlnném záření. Reakční směs byla ochlazena, byla filtrována přes injekční filtr a pak byla zředěna ethylacetátem a promývána vodou. Nakonec byl přidán silikagel a čištěn chromatografií elucí směsí hexanu a ethylacetátu.

[0199] Shora připravené aldehydy pak byly podrobeny stejným reakcím jaké jsou popsány výše v příkladu 22.

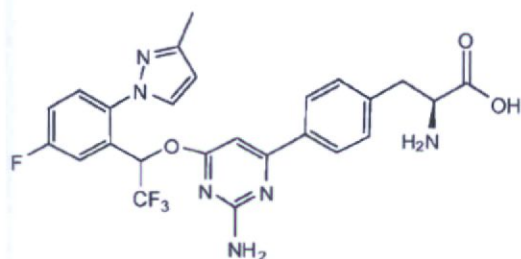
[0200] (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(4-fluor-2-thiofen-3-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionová kyselina. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.3.-30.03. (m, 2H), 4,19 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 7,02-7013 (m, 2H), 7,22 (dd, ^1H), 7,32 (d, 2H), 7,47 (m, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,84 (d, 2H).

[0201] (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-(4-fluor-2-(4-methyl-thiofen-2-yl)-fenyl)-ethoxy}-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionová kyselina. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,26 (s, 3H), 3,09 do 3,30 (m, 2H), 4,20 (m, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,95 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,69 (m, 1 H), 7,83 (d, 2H).

[0202] (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{1-[2-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)-4-fluor-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}pyrimidin-4-yl)fenyl]propionová kyselina. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,89-2,19 (m, 6H), 2,97-3,30 (m, 2H), 3,83 (m, 1 H), 6,55 (d, ^1H), 6,74 - 6,87 (m, ^1H), 7,00 (m, 1 H), 7.7.24-7.33 (m, 3H), 7,88 (m, 3H).

6.24. Syntéza (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[5-fluor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0203]



[0204] Směs methylesteru 2-brom-5-fluor-benzoové kyseliny (1 g, 4,292 mmol), NaBH_4 (0,423 g, 11,159 mmol) a LiCl (0,474 g, 11,159 mmol) ve směsi THF/EtOH (20 ml/10 ml) byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Byl přidán vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (10 ml, 2N) a směs byla míchána po dobu asi 10 minut. Potom bylo organické rozpouštědlo odstraněno za nízkého vakua. Zbytek byl zředěn vodou a extrahován ethyl-acetátem. Organická vrstva byla promývána vodným roztokem NaHO_3

(10%), vodou a roztokem chloridu sodného a potom byl sušen (MgSO_4) a koncentrován, čímž bylo získáno 852 mg (96,8% surový výtěžek) surového produktu, (2-brom-5-fluor-fenyl)methanolu, jako bílé pevné látky, která byla použita bez dalšího čištění.

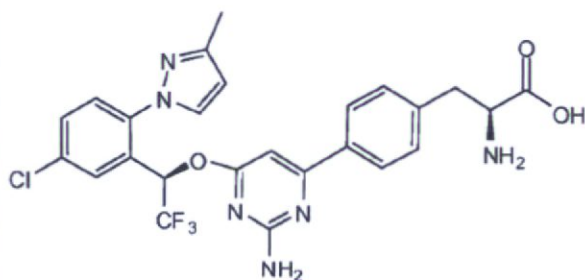
[0205] K roztoku (2-brom-5-fluor-fenyl)methanolu (0,852 g, 4,156 mmol) v DCM (15 ml) byl přidán MnO_2 (4,254 g, 85%, 41,56 mmol). Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu dvou dnů a pak byla filtrována a promývána DCM. Filtrát byl koncentrován, čímž bylo získáno 777 mg 2-brom-5-fluor-benzaldehydu (92% výtěžek). Nově vyrobený aldehyd (0,777 g, 3,828 mmol) byl potom rozpuštěn v bezvodém THF (10 ml) a ochlazen na 0 °C. Byl přidán trifluormethyltrimethylsilan (1,13 ml, 7,656 mmol) a následně tetrabutylamonium-fluorid (0,020 g, 0,076 mmol). Teplota se pak nechala ohřát na teplotu místnosti. Směs byla míchána 5 hodin při teplotě místnosti, potom byla zředěna ethylesterem kyseliny octové, promývána vodou, roztokem chloridu sodného a vysušena MgSO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku, čímž byl získán 2-brom-5-fluor-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethanol, 1,1 g (90% čistota) jako surový produkt, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění.

[0206] 2-Brom-5-fluor-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethanol (0,990 g, 3,263 mmol, 90%), 3-methylpyrazol (0,476 g, 4,895 mmol), CuI (0,367 g, 1,632 mmol), K_2CO_3 (1,334 g, 8,158 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimethyl-cyklohexan-1,2-diamin (0,110 g, 0,653 mmol) a toluen (10 ml) byly spojeny v 20 ml mikrovlnné injekční vialce, která potom byla uzavřena a zahřívána při teplotě 180 °C po dobu 40 minut. Směs byla filtrována a promývána ethylacetátem. Filtrát byl promýván vodou, 3-krát, a potom byl přidán silikagel k přípravě vrstvy. Sloučenina byla čištěna ISCO sloupcovou chromatografií za použití 5-10% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla, čímž bylo získáno 75 mg 1-(5-fluor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl)-2,2,2 trifluor-ethanolu. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,29 (s, 3H), 4,90 (m, 1 H), 6,21 (d, ^1H), 7,07 - 7,11 (m, 1 H), 7,19 do 7,22 (m, ^1H), 7,29-7,32 (m, 1 H), 7,51 (d, ^1H).

[0207] Výše vyrobený alkohol (0,075 g, 0,273 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém 1,4-dioxanu (3 ml), najednou byl přidán hydrid sodný (0,013 g, 0,328 mmol, 60% v minerálním oleji) a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Byl přidán 2-amino-4,6-dichlor-pyrimidin (0,045 g, 0,273 mmol). Směs byla míchána při teplotě 80

°C po dobu asi 2 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl suspendován v ethylacetátu, který byl promýván vodou, sušen nad MgSO_4 a odpařen za vzniku požadovaného monochloridu 100 mg (0,249 mmol), který byl přidán do mikrovlnné 5 ml injekční vialky obsahující 4-borono-L-fenylalanin (0,052 g, 0,249 mmol), Na_2CO_3 (0,053 g, 0,498 mmol), směs acetonitrilu (2 ml)/voda (2 ml) a dichlorbis(trifenyfosfin)palladium (5 mg, 0,007 mmol). Vialka byla uzavřena a míchána při teplotě 150 °C po dobu 5 minut v mikrovlnném záření. Reakční směs byla ochlazena, filtrována přes injekční filtr a poté oddělena na preparativní HPLC s reverzní fází za použití YMC-Pack ODS 100x30 mm ID sloupce (systém rozpouštědel MeOH/ H_2O /TFA). Čisté frakce byly zahuštěny za vakua. Produkt byl potom suspendován v 5 ml vody, zmražen a lyofilizován, čímž byla získána (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-((R)-1-[5-fluor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy)-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionová kyselina, 37 mg jako trifluoroctová sůl. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 2,29 (s, 3H), 3,08-3,30 (m, 2H), 4,19 (q, 1 H), 6,32 (d, ^1H), 6,82 (s, 1 H), 6,85 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,33 (d, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,75 (d, ^1H), 7,87 (d, 2H).

6.25. Syntéza (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6{2,2,2-trifluor-1-[5-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny
[0208]



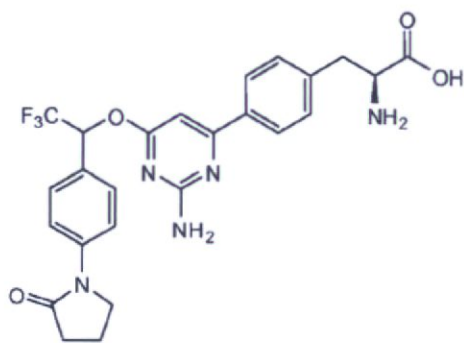
[0209] Požadovné sloučeniny byly připraveny z R-1-[5-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl]-2,2,2-trifluor-ethanolu, který byl připraven za použití stejného postupu, jak je popsáno výše pro R-1-[4-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethanol. Zejména, R-1-[5-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl]-2,2,2-trifluor-ethanol (0,959 g, 3,318 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém 1,4-dioxanu (8 ml). Najednou byl přidán hydrid sodný (0,159 g, 3,982 mmol, 60% v minerálním oleji) a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 30 minut. 2-Amino-4,6-dichlor-pyrimidin (0,544 g, 3,318 mmol) byl přidán. Směs byla míchána při teplotě 80 °C po dobu asi 2 hodin. Rozpouštědlo bylo

odstraněno a zbytek byl suspendován v ethylacetátu, který byl promýván vodou, sušen nad MgSO_4 a poté byl zahuštěn, čímž byl získán požadovaný produkt, jodmonochlorid 1,38 g, která se použil přímo bez dalšího čištění.

[0210] Výše připravený monochlorid (0,460 g, 1,104 mmol) byl přidán do 20 ml mikrovlnné vialky, která obsahovala 4-borono-L-fenylalanin (0,277 g, 1,325 mmol), Na_2CO_3 (0,234 g, 2,208 mmol), směs acetonitrilu (8 ml)/voda (8 ml) a dichlorbis(trifenylfosfin)palladia (0,039 g, 0,055 mmol). Vialka byla uzavřena a směs byla míchána při teplotě 150 °C po dobu 10 minut pod mikrovlnným zářením. Směs byla ochlazená, filtrována přes injekční filtr a vrstvy pak od sebe odděleny preparativní HPLC s reverzní fází za použití YMC-Pack ODS 100x30 mm ID sloupce (systém rozpouštědel MeOH/ H_2O /TFA). Čisté frakce byly zahuštěny za vakua. Produkt byl potom suspendován v 5 ml vody, zmrazen a lyofilizován, čímž bylo získáno 580 mg (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[5-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 2,40 (s, 3H), 3,29-3,46 (m, 2H), 4,38 (q, 1 H), 6,45 (d, ^1H), 7,09 (s, 1 H), 7,24 (m, ^1H), 7,53-7,70 (m, 4H), 7,82 (s, 1 H), 7,90 (d, ^1H), 7,97 (d, 2H).

6.26. Syntéza (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0211]



[0212] 4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)benzaldehyd (500 mg, 2,64 mmol) v THF (20 ml) byl ochlazen na 0 °C a byl přidán trifluormethyltrimethylsilan (375 mg, 2,64 mmol). Tetrabutylamonium-fluorid (1 M, 0,1 ml) byl přidán po kapkách a reakční směs se nechala ohřát na teplotu místnosti během 1 hodiny a dále byla míchána přes noc při pokojové

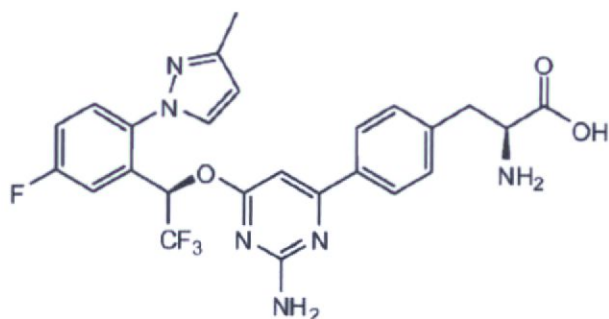
teplotě. Po ukončení reakce byla přidána 3N HCl (5 ml) a reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin. Směs byla koncentrována. Byla přidána voda (20 ml) a směs byla extrahována EtOAc (2x20 ml) a promývána NaHCO₃ (20 ml), roztokem chloridu sodného (20 ml) a sušena nad síranem sodným a zahuštěna, čímž bylo získáno 590 mg požadovaného produktu, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění (výtěžek 86 %).

[0213] Roztok 4,6-dichlor-pyrimidin-2-ylaminu (700 mg, 2,69 mmol), NaH (194 mg, 8,07 mmol, 60%) a 1-(4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-ethyl)fenyl)pyrrolidin-2-onu (441 mg, 2,69 mmol) v suchém THF (10 ml) byl míchán při teplotě místnosti přes noc. Po ukončení reakce bylo odstraněno THF za sníženého tlaku. Voda (10 ml) byla přidána, zatímco směs byla ochlazená na teplotu 0 °C. Směs potom byla extrahována dichlormethanem (2x40 ml). Spojený organický roztok byl sušen nad Na₂SO₄. Odstraněním rozpouštědla bylo získáno 498 mg požadovaného produktu s 92% čistotou, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění (výtěžek 498 mg, 48 %).

[0214] Procesní vialka Emrys (20 ml) pro mikrovlnné reakce byla naplněna 1-(4-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-2,2,2-trifluor-ethyl)-fenyl)pyrrolidin-2-onem (200 mg, 0,51 mmol), 4-borono-L-fenylalaninem (108 mg, 0,51 mmol) a 5 ml acetonitrilu. 5 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M) bylo přidáno k výše uvedenému roztoku a následně 5% mol dichlorbis(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 160 °C po dobu 7 minut mikrovlnným zářením. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha. Zbytek byl rozpuštěn ve 4 ml methanolu a čištěn preparativní LC, čímž bylo získáno 153 mg produktu (výtěžek 58 %). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 2,1 (m, 2H), 2,5 (t, 2H), 3,05-3,4 (m, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,2 (m, 1 H), 6,6 (m, 1 H), 6,75 (s, ¹H), 7,3 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

6.27. Syntéza (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{{R}}-2,2,2-trifluor-1-[5-fluor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0215]



[0216] R-1-(2-brom-5-fluor-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethanol (4,0 g, 14,65 mmol), 3-methylpyrazol (1,56 g, 19,04 mmol), CuI (0,557g, 2,93 mmol), K₂CO₃ (4,25 g, 30,76 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimethyl-cyklohexan-1,2-diamin (0,416 g, 2,93 mmol) a toluen (15 ml) byly smíchány v 50 ml uzavřené vialce a výsledná směs byla zahřívána na 130 °C (teplota olejové lázně) po dobu 2 dnů. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a promývána H₂O (4 x 30 ml), roztokem chloridu sodného a sušena nad síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn ISCO sloupcovou chromatografií za použití 5-10% ethylacetátu v hexanu jako rozpouštědla, čímž bylo získáno 1,75 g R-2,2,2-trifluor-1-[5-fluor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl]ethanolu (Výtěžek: 44%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,35 (s, 3H), 5,0 (m, 1 H), 6,3 (s, ¹H), 7,1 (m, 1 H), 7,20 (s, ¹H), 7,35 (d, ¹H), 7,50 (s, 1 H).

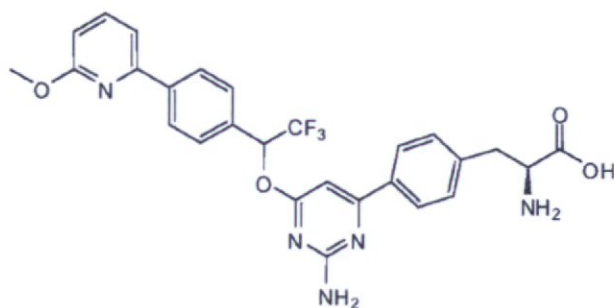
[0217] Roztok 4, 6-dichlor-pyrimidin-2-ylaminu (938 mg, 5,72 mmol), NaH (188 mg, 1,5 ekv. 8,17 mmol, 60%) a R-2,2,2-trifluor-1-[5-fluor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl]ethanolu (1,5 g, 1 ekv. 5,45 mmol) v suchém THF (10 ml) byl míchán při teplotě místnosti při teplotě 50 °C přes noc. Po ukončení reakce bylo THF odstraněno za sníženého tlaku. Byla přidána voda (10 ml) k zastavení reakce. Směs potom byla extrahována dichlormethanem (2x40 ml). Spojený organický roztok byl sušen nad Na₂SO₄. Odstraněním rozpouštědla byl získán požadovaný produkt s 92% čistotou, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění (výtěžek: 85 %).

[0218] Procesní vialka Emrys (20 ml) pro mikrovlnné reakce byla naplněna chlor-6-R-2,2,2-trifluor-1-(5-fluor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-2-ylaminem (2,18 g, 5,45 mmol), 4-borono-L-fenylalanin (1,13 g, 5,45 mmol), uhličitan sodný (1 M 10,90 ml, 2 ekv.) byl přidán do výše uvedeného roztoku a následně 5% mol

dichlorbis(trifenylfosfin)palladnatého komplexu (191 mg, 0,27 mmol) a 5 ml acetonitrilu a 5 ml H₂O. Reakční baňka byla uzavřena a směs byla zahřívána na teplotu 160 °C po dobu 10 minut mikrovlnným ozařováním. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha. Zbytek byl rozpuštěn v H₂O (10 ml) a extrahován etherem. Etherová vrstva byla odstraněna. Pak byla většina vody ve vodné fázi odstraněna za vakua a poté bylo přidáno 10 ml methanolu. Surový produkt byl čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 1,163 g (výtěžek 75 %) produktu. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 2,4 (s, 3H), 3,35 (m, ¹H), 3,5 (m, 1 H), 4,36 (m, ¹H), 6,4 (s, ¹H), 7,0 (s, ¹H), 7,1 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,55 (m, 4H), 7,85 (s, ¹H), 8,0 (d, 2H).

6.28. Syntéza (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[4-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0219]



[0220] Tetrabutylamonium-fluorid (TBAF) (0,1 ml 1M v THF) byl přidán k roztoku 4-(6-methoxy-pyridin-2-yl)benzaldehydu (213 mg, 1 mmol) a trifluormethyltrimethylsilanu (0,2 ml, 1,2 mmol) v 10 ml THF při 0 °C. Směs byla zahřívána na teplotu místnosti a míchána po dobu 4 hodin. Reakční směs byla poté smíchána s 12 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a míchána přes noc. Produkt byl extrahován ethylacetátem (3 x 20ml). Organická vrstva byla oddělena a sušena nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 0,25 g 1-[4-(6-methoxy-pyridin-2-yl)fenyl]-2,2,2-trifluor-ethanolu, který byl přímo použit v dalším kroku bez čištění. Výtěžek: 90 %.

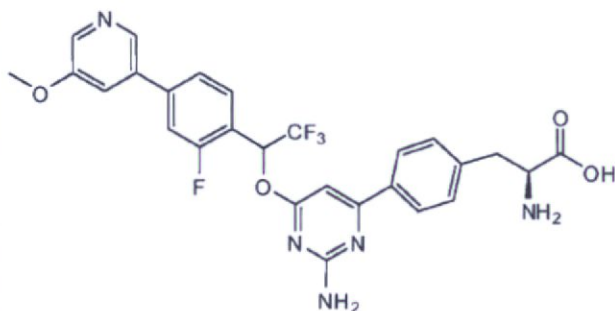
[0221] Bylo přidáno Cs₂CO₃ (375 mg, 1 mmol) k roztoku 1-[4-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethanolu (67 mg, 0,2 mmol) v 10 ml bezvodého 1,4-dioxanu. Směs byla míchána po dobu 5 minut, pak byla přidána (S)-3-[4-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)fenyl]-2-terc-butoxykarbonylamino-propionová kyselina (78 mg, 0,2 mmol) a směs byla

zahřívána na teplotu 110 °C přes noc. Po ochlazení bylo přidáno 5 ml vody a ethyl-acetát (20 ml) byl použit k extrakci produktu. Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační odparce, čímž bylo získáno 112 mg (S)-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[4-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-2-terc-butoxykarbonylamino-propionové kyseliny (výtěžek: 88 %).

[0222] Výše uvedený produkt (112 mg) byl přidán do 5 ml 30% roztoku TFA/DCM. Po ukončení reakce bylo rozpouštědlo odpařeno, čímž byl získán surový produkt, který byl čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 5 mg (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[4-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]propionové kyseliny. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,74 (m, 3 H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,86 (m, 1 H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz 1 H), 4,37 (t, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,5 (m, 2 H).

6.29. Syntéza (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-fluor-4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0223]



[0224] TBAF (0,1 ml) byl přidán k roztoku 4-brom-2-fluor-benzaldehydu (2,03 g, 10 mmol) a TMSCF₃ (20 ml, 12 mmol) v 10 ml THF při 0 °C. Vzniklá směs byla zahřívána na teplotu místnosti a míchána po dobu 4 hodin. Reakční směs byla poté smíchána s 12 ml 3M kyseliny chlorovodíkové a míchána přes noc. Produkt byl extrahován ethylacetátem (3 x 20ml). Organická vrstva byla oddělena a sušena nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 2,4 g 1-(4-brom-2-fluor-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethanolu (výtěžek: 90 %).

[0225] Cs₂CO₃ (8,45 g, 26 mmol) byl přidán k roztoku 1-(4-brom-2-fluor-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethanolu (1,4 g, 5,2 mmol) v 10 ml bezvodého 1,4-dioxanu, směs byla míchána po

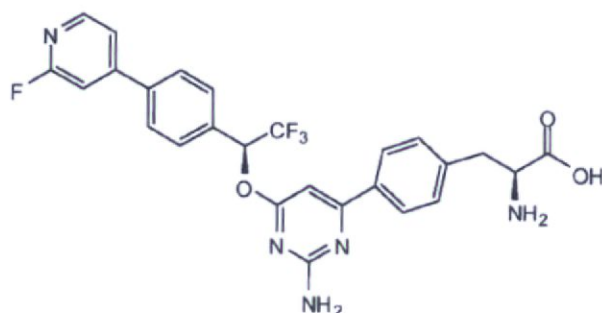
dobu 5 minut, pak byla přidána (S)-3-[4-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)fenyl]-2-terc-butoxykarbonylamino-propionová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a výsledná směs byla zahřívána na teplotu 110 °C přes noc. Po ochlazení bylo přidáno 5 ml vody a ethyl-acetát (20 ml) byl použit k extrakci produktu. Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační odparce, čímž bylo získáno 2,6 g (S)-3-(4-{2-amino-6-[1-(4-brom-2-fluorfenyl)-2,2,2-trifluor-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}fenyl)-2-terc-butoxykarbonylamino-propionové kyseliny (výtěžek: 82 %).

[0226] Mikrovlnná vialka (2 ml) byla naplněna (S)-3-(4-{2-amino-6-[1-(4-brom-2-fluorfenyl)-2,2,2-trifluor-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-2-terc-butoxykarbonylamino-propionovou kyselinou (130 mg, 0,2 mmol), 3-methoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridinem (70 mg, 0,3 mmol), 1 ml acetonitrilu a 0,7 ml vody. K této směsi bylo přidáno 0,4 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M) a následně 14 mg (5% mol) dichlorbis(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha, zbytek byl rozpuštěn ve 2,5 ml methanolu a čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 51 mg (S)-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-fluor-4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-2-terc-butoxykarbonylamino-propionové kyseliny.

[0227] Výše uvedený produkt (51 mg) byl rozpuštěn v 5 ml 30% roztoku TFA/DCM. Směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po odstranění rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 17 mg (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-fluor-4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,73 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,77 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,16 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 4,35 (t, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,4 (m, 2 H).

6.30. Syntéza (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluor-1-[4-(2-fluor-pyridin-4-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0228]



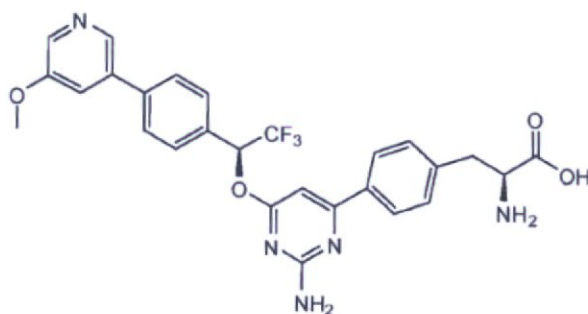
[0229] Cs_2CO_3 (16,25 g, 50 mmol) byl přidán do roztoku (S)-1-(4-bromfenyl)-2,2,2-trifluor-ethanolu (2,55 g, 11,0 mmol) v 10 ml bezvodého 1,4-dioxanu a směs byla míchána po dobu 5 minut a potom byla přidána (S)-3-[4-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)fenyl]-2-terc-butoxykarbonylamino-propionová kyselina (3,92 g, 10 mmol). Výsledná směs byla zahřívána na teplotu 110 °C přes noc. Po ochlazení bylo přidáno 5 ml vody a ethyl-acetát (20 ml) byl použit k extrakci produktu. Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační odparce, čímž bylo získáno 5,2 g (S)-3-(4-{2-amino-6-[(S)-1-(4-brom-fenyl)-2,2,2-trifluor-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}fenyl)-2-terc-butoxykarbonylamino-propionové kyseliny (výtěžek: 82 %).

[0230] Mikrovlnná vialka (2 ml) byla naplněna (S)-3-(4-{2-amino-6-[(S)-1-(4-bromfenyl)-2,2,2-trifluor-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-2-terc-butoxykarbonylamino-propionovou kyselinou (139 mg, 0,23 mmol), 2-fluorpyridin-4-boronovou kyselinou (40 mg, 0,27 mmol), 1 ml acetonitrilu a 0,7 mililitrů vody. K této směsi bylo přidáno 0,4 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M) a následně 14 mg (5% mol) dichlor-bis(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut s ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha a zbytek byl rozpuštěn v 2,5 ml methanolu. Produkt byl čištěn pomocí preparativní HPLC, čímž bylo získáno 70 mg (S)-3-[4-(2-amino-6-[(S)-2,2,2-trifluor-1-[4-(2-fluor-pyridin-4-yl)-fenyl]-ethoxy]-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-2-terc-butoxykarbonylamino-propionové kyseliny.

[0231] Výše uvedený produkt (70 mg) byl rozpuštěn v 5 ml 30% TFA v DCM. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Odstraněním rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 52 mg (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[(S)-2,2,2-trifluor-1-[4-(2-fluor-pyridin-4-yl)-fenyl]-ethoxy]-

pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,17 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,53 (m, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30 (s, 1 H), 6,76 (m, 2H), 4,21 (t, 1 H), 3,2 (m, 2 H).

6.31. Syntéza (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluor-1-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-fenyl]-ethoxy)-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny [0232]

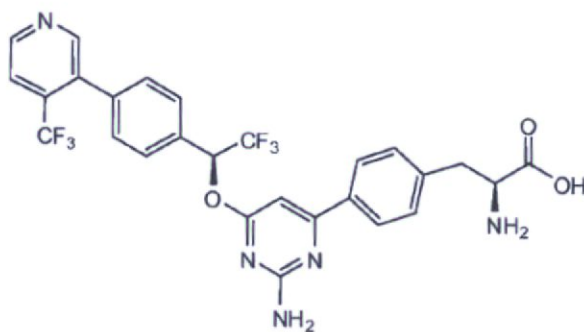


[0233] Mikrovlnná vialka (2 ml) byla naplněna (S)-3-(4-{2-amino-6-[(S)-1-(4-bromfenyl)-2,2,2-trifluor-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-2-terc-butoxykarbonylamino-propionovou kyselinou (139 mg, 0,23 mmol), 3-methoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)pyridinem (69 mg, 0,27 mmol), 1 ml acetonitrilu a 0,7 mililitrů vody. K této směsi bylo přidáno 0,4 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M), následovalo 14 mg dichlorbis-(trifenylofosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut s ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha, zbytek byl rozpuštěn ve 2,5 ml metanolu a čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 60 mg (S)-3-[4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluor-1-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-fenyl]-ethoxy)-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-2-terc-butoxykarbonylamino-propionové kyseliny.

[0234] Výše uvedený produkt (60 mg) byl rozpuštěn v 5 ml 30% TFA v DCM. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po odstranění rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 48 mg (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluor-1-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-fenyl]-ethoxy)-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,54 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,37 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 8,03 (dd, $J = 2,7$ Hz, 1,5 Hz, ^1H), 7,84 (d, $J =$

8,2 Hz, 2 H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (s, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 4,22 (t, 1 H), 3,95 (t, 3 H), 3,25 (m, 2 H).

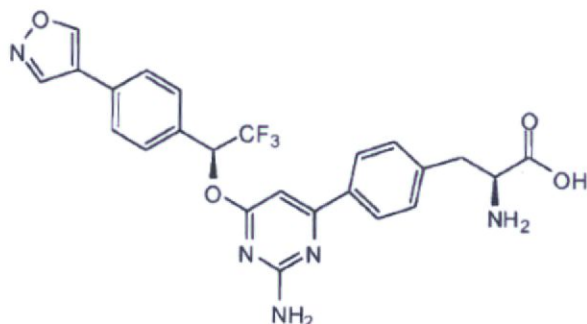
6.32. Syntéza (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluor-1-[4-(4-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-fenyl]-ethoxy)-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny
[0235]



[0236] Mikrovlnná vialka (2 ml) byla naplněna (S)-3-(4-{2-amino-6-[(S)-1-(4-bromfenyl)-2,2,2-trifluor-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-2-terc-butoxykarbonylaminopropionovou kyselinou (139 mg, 0,23 mmol), 4-trifluormethylpyridin-3-boronovou kyselinou (61 mg, 0,3 mmol), 1 ml acetonitrilu a 0,7 ml vody. K této směsi bylo přidáno 0,4 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M), poté 14 mg dichlorbis(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha, zbytek byl rozpuštěn ve 2,5 ml methanolu a čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 20 mg (S)-3-[4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluor-1-[4-(4-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-fenyl]-ethoxy)-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-2-terc-butoxykarbonylamino-propionové kyseliny.

[0237] Výše uvedený produkt (20 mg) byl rozpuštěn v 5 ml 30% TFA v DCM. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Odstraněním rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 10 mg (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluor-1-[4-(4-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-fenyl]-ethoxy)-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 8,2, 2 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 (m, 4H), 6,81 (m, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 4,20 (t, 1 H), 3,22 (m, 2 H).

6.33. Syntéza (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[(S)-2,2,2-trifluor-1-(4-isoxazol-4-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny
[0238]

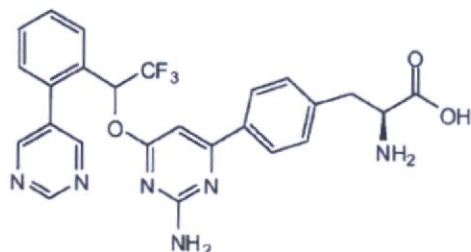


[0239] Mikrovlnná vialka (2 ml) byla naplněna (S)-3-(4-{2-amino-6-[(S)-1-(4-bromfenyl)-2,2,2-trifluor-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-2-terc-butoxykarbonylamino-propionovou kyselinou (139 mg, 0,23 mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2] dioxaborolan-2-yl)isoxazolem (57,5 mg, 0,3 mmol), 1 ml acetonitrilu a 0,7 ml vody. K této směsi bylo přidáno 0,4 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1M) a následně 14 mg dichlorbis-(trifenyfosfín)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha, zbytek byl rozpuštěn ve 2,5 ml methanolu a čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 20 mg (S)-3-(4-{2-amino-6-[(S)-2,2,2-trifluor-1-(4-isoxazol-4-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-2-terc-butoxykarbonylamino-propionové kyseliny.

[0240] Výše uvedený produkt (20 mg) byl rozpuštěn v 5 ml 30% TFA v DCM. Směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po odstranění rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 10 mg (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[(S)-2,2,2-trifluor-1-(4-isoxazol-4-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9,03 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 7,84 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 8,2$, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,37 (m, 3H), 6,70 (m, 2H), 4,20 (t, 1 H), 3,22 (m, 2 H).

6.34. Syntéza (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-pyrimidin-5-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny

[0241]



[0242] Mikrovlnná vialka (20 ml) byla naplněna 2-formylfenyloboronovou kyselinou (290 mg, 2,0 mmol), 5-brom-pyrimidinem (316 mg, 2,0 mmol) a 8 ml acetonitrilu. K této směsi bylo přidáno 4 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M) a poté 100 mg dichlorbis-(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla odpařena k získání surového produktu, který byl čištěn na ISCO, čímž bylo získáno 220 mg 2-pyrimidin-5-yl-benzaldehydu.

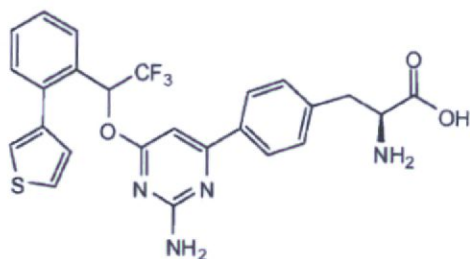
[0243] Tetrabutylamonium-fluorid (TBAF, 0,1 ml 1M v THF) byl přidán k roztoku 2-pyrimidin-5-yl-benzaldehydu (184 mg, 1 mmol) a trifluormethyltrimethylsilanu (TMSCF₃, 0,2 ml, 1,2 mmol) v 10 ml THF při teplotě 0 °C. Směs byla zahřívána na teplotu místnosti a míchána po dobu 4 hodin. Směs pak byla zpracována 3 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a míchána přes noc. Produkt byl extrahován ethylacetátem (3 x 20ml). Organická vrstva byla oddělena a sušena nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 0,21 g 2,2,2-trifluor-1-(2-pyrimidin-5-yl-fenyl)ethanolu (výťažek: 84%), který byl přímo použit v dalším kroku bez čištění.

[0244] Cs₂CO₃ (325 mg, 1,0 mmol) byl přidán k roztoku 2,2,2-trifluor-1-(2-pyrimidin-5-yl-fenyl)ethanolu (72 mg, 0,28 mmol) v 10 ml bezvodého THF. Směs byla míchána po dobu 20 minut, byl přidán 2-amino-4,6-dichlor-pyrimidin (36,7 mg, 0,22 mmol) a reakční směs byla zahřívána při teplotě 110 °C, dokud reakce neskončila. Po ochlazení na teplotu místnosti bylo přidáno 5 ml vody a ethyl-acetát (20 ml) byl použit k extrakci produktu. Organická vrstva byla sušena nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační odparce, čímž bylo získáno 76 mg surového 4-chlor-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-pyrimidin-5-yl-fenyl)ethoxy]-pyrimidin-2-ylaminu (Výtěžek: 92 %).

[0245] Mikrovlnná vialka (2 ml) byla naplněna shora uvedeným surovým meziproductem (38 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenylalaninem (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml acetonitrilu a 0,7 ml vody. K této směsi bylo přidáno 0,3 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M) a následně 4 mg, 5 mol% dichlorbis(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha, zbytek byl rozpuštěn ve 2,5 ml methanolu a poté čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 10 mg (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-pyrimidin-5-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 9,21 (s, 1 H), 8,87 (s, 2 H), 7,86 (d, J = 8,4, 2 H), 7,75 (m, 1 H), 7,53 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,2, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,58 (m, 1 H), 4,20 (t, 1 H), 3,22 (m, 2 H).

6.35. Syntéza (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-thiofen-3-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny

[0246]



[0247] Mikrovlnná vialka (20 ml) byla naplněna 2-formylfenylboronovou kyselinou (290 mg, 2,0 mmol), 3-brom-thiofenem (326 mg, 2,0 mmol) a 8 ml acetonitrilu. K této směsi bylo přidáno 4 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M) a poté 50 mg dichlorbis(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla odpařena k získání surového produktu, který byl čištěn na ISCO, čímž bylo získáno 211 mg 2-thiofen-3-yl-benzaldehydu.

[0248] Tetrabutylamonium-fluorid (TBAF, 0,1 ml 1M v THF) byl přidán k roztoku 2-thiofen-3-yl-benzaldehydu (100 mg, 0,53 mmol) a trifluormethyltrimethylsilanu (0,1 ml, 0,64 mmol) v 10 ml THF se při teplotě 0 °C. Směs byla zahřívána na teplotu místnosti a míchána po dobu 4 hodin. Směs pak byla zpracována s 3 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a míchána přes noc. Produkt byl extrahován ethylacetátem (3 x 20 ml). Organická vrstva

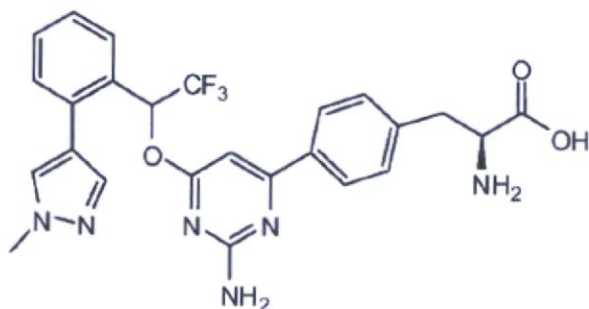
byla oddělena a sušena nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 0,12 g 2,2,2-trifluor-1-(2-pyrimidin-5-yl-fenyl)ethanolu, který byl přímo použit v dalším kroku bez dalšího čištění (výtěžek: 89%).

[0249] Cs_2CO_3 (325 mg, 1,0 mmol) bylo přidáno k roztoku 2,2,2-trifluor-1-(2-thiofen-3-yl-fenyl)ethanolu (72 mg, 0,28 mmol) v 10 ml bezvodého THF a směs byla míchána po dobu 20 minut. 2-Amino-4,6-dichlor-pyrimidin (36,7 mg, 0,22 mmol) pak byl přidán a směs byla zahřívána na teplotu 110 °C, dokud reakce neskončila. Po ochlazení bylo přidáno 5 ml vody a ethyl-acetát (20 ml) byl použit k extrakci produktu. Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační odparce, čímž bylo získáno 67 mg 4-chlor-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-pyrimidin-5-yl-fenyl)ethoxy]-pyrimidin-2-ylaminu (výtěžek : 78 %).

[0250] Mikrovlnná vialka (2 ml) byla naplněna shora uvedeným surovým materiálem (40 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenylalaninem (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml acetonitrilu a 0,7 ml vody. K této směsi bylo přidáno 0,3 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M) a potom 5% mol dichlorbis(trifenylfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut mikrovlnným zářením. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha. Zbytek byl rozpuštěn v 2,5 ml methanolu a poté čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 11,8 mg (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-thiofen-3-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,40 (m, 5H), 7,30 (m, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 4,23 (t, 1 H), 3,25 (m, 2 H).

6.36. Syntéza (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny

[0251]



[0252] Mikrovlnná vialka (20 ml) byla naplněna 2-brom-benzaldehydem (208 mg, 1,0 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2] dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolem (222 mg, 1,2 mmol) a 8 ml acetonitrilu. K této směsi bylo přidáno 2,4 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M), poté 50 mg dichlorbis(trifenylfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut s ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla odpařena, čímž byl získán surový materiál, který byl čištěn na ISCO, čímž bylo získáno 181 mg 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)benzaldehydu (96% výtěžek).

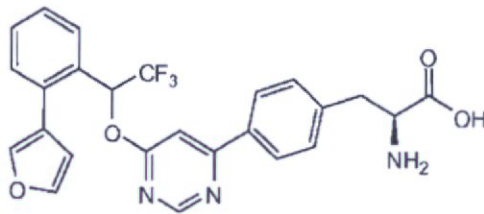
[0253] Tetrabutylamonium-fluorid (0,1 ml 1M v THF) byl přidán k roztoku 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)benzaldehydu (100 mg, 0,53 mmol) a trifluormethyltrimethylsilan (0,12 ml, 0,6 mmol) v 10 ml THF při 0 °C. Směs byla zahřívána na teplotu místnosti a míchána po dobu 4 hodin. Směs pak byla zpracována s 3 ml 1M kyseliny chlorovodíkové a míchána přes noc. Produkt byl extrahován ethylacetátem (3 x 20 ml). Organická vrstva byla oddělena a sušena nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 0,12 g 2,2,2-trifluor-1-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)fenyl]ethanolu, který byl přímo použit v dalším kroku bez čištění (Výtěžek: 89 %).

[0254] Cs₂CO₃ (325 mg, 1,0 mmol) byl přidán k roztoku 2,2,2-trifluor-1-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)fenyl]ethanolu (60 mg, 0,2 mmol) v 10 ml bezvodého THF a směs byla míchána po dobu 20 minut. 2-Amino-4,6-dichlor-pyrimidin (32 mg, 0,2 mmol) byl přidán a potom byla reakční směs zahřívána při teplotě 110 °C, dokud nebyla reakce skončena. Po ochlazení bylo přidáno 5 ml vody a ethyl-acetát (20 ml) byl použit k extrakci produktu. Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační odparce, čímž bylo získáno 70 mg 4-chlor-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)fenyl]ethoxy}pyrimidin-2-ylaminu (výtěžek: 92 %).

[0255] Mikrovlnná vialka (2 ml) byla naplněna shora uvedeným surovým materiálem (38 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenylalaninem (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml acetonitrilu a 0,7 ml vody. K této směsi bylo přidáno 0,3 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M) a potom 5% mol dichlorbis(trifenylfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla směs odpařena do sucha, zbytek byl rozpuštěn v 2,5 ml methanolu a poté čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 5,6 mg (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluor-1-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-fenyl]-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny.

6.37. Syntéza (S)-2-amino-3-(4-{6-[2,2,2-trifluor-1-(2-furan-3-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny

[0256]



[0257] Mikrovlnná vialka (20 ml) byla naplněna 2-formylfenylboronovou kyselinou (298 mg, 2,0 mmol), 3-brom-furanem (350 mg, 2,4 mmol) a 8 ml acetonitrilu. K této směsi bylo přidáno 4 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M) a poté 100 mg dichlorbis(trifenylfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs extrahována ethyl-acetátem. Organická vrstva byla odpařena, čímž byl získán surový materiál, který byl čištěn na ISCO, čímž bylo získáno 110 mg 2-furan-3-yl-benzaldehydu (30% výtěžek).

[0258] Tetrabutylamonium-fluorid (0,1 ml 1M v THF) byl přidán k roztoku 2-furan-3-yl-benzaldehydu (110 mg, 0,64 mmol) a trifluormethyltrimethylsilanu (109 mg, 0,78 mmol) v 10 ml THF při 0 °C. Směs byla zahřívána na teplotu místnosti a míchána po dobu 4 hodin. Směs pak byla zpracována s 3 ml 1M kyseliny chlorovodíkové a míchána přes noc. Produkt byl extrahován ethylacetátem (3 x 20ml). Organická vrstva byla oddělena a sušena nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 0,130 g

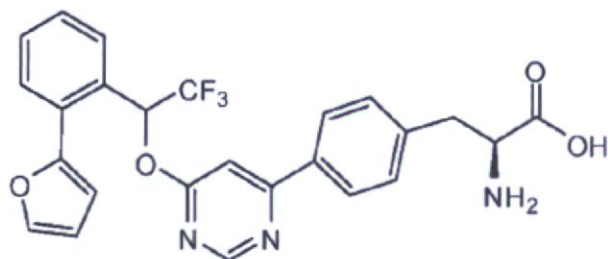
2,2,2-trifluor-1-(2-furan-3-yl-fenyl)ethanolu, který byl přímo použit v dalším kroku bez dalšího čištění (výtěžek: 90 %).

[0259] Bylo přidáno 60% NaH (12 mg, 0,3 mmol) k roztoku 2,2,2-trifluor-1-(2-furan-3-yl-fenyl)ethanolu (54 mg, 0,2 mmol) v 10 ml bezvodého THF. Směs byla míchána po dobu 20 minut a potom byl přidán 4,6-dichlor-pyrimidin (30 mg, 0,2 mmol). Směs potom byla zahřívána na teplotu 70 °C, dokud nebyla reakce skončena. Po ochlazení bylo přidáno 5 ml vody k ukončení reakce a ethyl-acetát (20 ml) byl použit k extrakci produktu. Organická vrstva byla sušena nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační odparce, čímž bylo získáno 67 mg 4-chlor-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-furan-3-yl-fenyl)ethoxy]pyrimidinu (výtěžek: 94 %).

[0260] Mikrovlnná vialka (2 ml) byla naplněna shora uvedeným surovým materiálem (38 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenylalaninem (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml acetonitrilem a 0,7 ml vody. K této směsi bylo přidáno 0,3 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M) a potom 5% mol dichlorbis(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha, zbytek byl rozpuštěn v 2,5 ml methanolu a poté čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 6 mg (S)-2-amino-3-(4-{6-[2,2,2-trifluor-1-(2-furan-3-yl-fenyl)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,82 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,46 (m, 6H), 6,82 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 4,20 (t, 1 H), 3,22 (m, 2 H).

6.38. Syntéza (S)-2-amino-3-(4-{6-{2,2,2-trifluor-1-(2-furan-2-yl-fenyl)-ethoxyl-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny

[0261]



[0262] Mikrovlnná vialka (20 ml) byla naplněna 2-formylfenylboronovou kyselinou (298 mg, 2,0 mmol), 2-brom-furanem (350 mg, 2,4 mmol) a 8 ml acetonitrilu. K této směsi bylo přidáno 4 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M) a poté 100 mg dichlorbis-(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla odpařena k získání surového produktu, který byl čištěn na ISCO, čímž bylo získáno 123 mg 2-furan-2-yl-benzaldehydu (34% výtěžek).

[0263] Tetrabutylamonium-fluorid (0,1 ml 1M v THF) byl přidán k roztoku 2-furan-2-yl-benzaldehydu (123 mg, 0,71 mmol) a trifluormethyltrimethylsilanu (120 mg, 0,86 mmol) v 10 ml THF při 0 °C. Směs byla zahřívána na teplotu místnosti a míchána po dobu 4 hodin. Reakční směs byla poté smíchána s 3 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a míchána přes noc. Produkt byl extrahován ethylacetátem (3 x 20 ml). Organická vrstva byla oddělena a sušena nad síranem sodným. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 0,150 g 2,2,2-trifluor-1-(2-furan-3-yl-fenyl)ethanolu, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění (výtěžek: 90 %).

[0264] Byl přidán 60% NaH (12 mg, 0,3 mmol) k roztoku 2,2,2-trifluor-1-(2-furan-2-yl-fenyl)ethanolu (55 mg, 0,2 mmol) v 10 ml bezvodého THF. Směs byla míchána po dobu 20 minut a potom byl přidán 4,6-dichlor-pyrimidin (29 mg, 0,2 mmol). Směs potom byla zahřívána na teplotu 110 °C, dokud nebyla reakce skončena. Po ochlazení bylo přidáno 5 ml vody a ethyl-acetát (20 ml) byl použit k extrakci produktu. Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační odparce, čímž bylo získáno 60 mg 4-chlor-6-[2,2,2-trifluor-1-(2-furan-2-yl-fenyl)ethoxy]pyrimidinu, (výtěžek 80 %).

[0265] Mikrovlnná vialka (2 ml) byla naplněna výše uvedeným surovým materiálem (60 mg, 0,2 mmol), 4-borono-L-fenylalaninem (62 mg, 0,3 mmol), 1 ml acetonitrilu a 0,6 ml vody. K této směsi bylo přidáno 0,4 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (1 M) a potom 5% mol dichlorbis(trifenyfosfin)palladnatého komplexu. Reakční baňka byla uzavřena a zahřívána na 150 °C po dobu 5 minut ozařováním mikrovlnami. Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha, zbytek byl rozpuštěn v 2,5 ml methanolu a čištěn preparativní HPLC, čímž bylo získáno 6 mg (S)-2-amino-3-(4-{6-[2,2,2-trifluor-1-(2-furan-2-yl-fenyl)-

ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-fenyl)-propionové kyseliny. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,66 (s, 1 H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,77 (m, 2 H), 7,54 (m, 6H), 6,86 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,66 (m, 1 H), 4,20 (t, 1 H), 3,22 (m, 2 H).

6.39. Další sloučeniny

[0266] Další sloučeniny připravené s použitím způsobů známých z dosavadní techniky a/nebo podle popisu v tomto textu, jsou uvedeny níže:

Sloučenina	LCMS (M+1)	Metoda HPLC (Čas (min))
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluor-1-(4-(pyridin-3-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	510	A --
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluor-1-(2-(2-methylpyridin-4-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	524	A --
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluor-1-(2-(4-methylthiofen-3-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	529	A --
(2S)-3-(4-(6-(1-(2-(1H-pyrazol-1-yl)fenyl)-2,2,2-trifluorethoxy)-2-aminopyrimidin-4-yl)fenyl)-2-aminopropionová kyselina	499	A (2,86)
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluor-1-(4-(furan-2-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	499	A --
(2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluor-1-(2-(pyridin-3-yloxy)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	512	A (1,36)
(2S)-3-(4-(6-(1-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenyl)-2,2,2-trifluorethoxy)-2-aminopyrimidin-4-yl)fenyl)-2-aminopropionová kyselina	500	A (2,17)
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluor-1-(2-(furan-3-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	499	A --
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluor-1-(4-(furan-2-yl)-3-methoxyfenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	529	A (3,32)
(2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluor-1-(2-(furan-2-yl)fenyl)etho-	484	E --

Sloučenina	LCMS (M+1)	Metoda HPLC (Čas (min))
xy)pyrazin-2-yl)fenyl)propionová kyselina		
(2S)-3-(4-(5-(1-(2-(1H-pyrazol-1-yl)fenyl)-2,2,2-trifluorethoxy)-pyrazin-2-yl)fenyl)-2-aminopropionová kyselina	484	E --
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4,5-dimethoxy-2-(1H-pyrazol-1-yl)fenyl)-2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	559	A (2,86)
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluor-1-(2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	513	A (2,30)
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluor-1-(2-(5-methylthiofen-2-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	529	A --
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(5-(dimethylkarbamoyl)furan-2-yl)fenyl)-2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	570	A --
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluor-1-(4-fluor-2-(thiofen-2-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	533	A (1,61)
(2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluor-1-(4-fluor-2-(thiofen-2-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	518	A (1,65)
(2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluor-1-(4-fluor-2-(thiofen-3-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	518	A (3,76)
(2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluor-1-(4-fluor-2-(4-methylthiofen-2-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	532	A (3,88)
(S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluor-1-(4-(6-fluorpyridin-3-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	528	A (2,96)
(2S)-3-(4-(6-(1-(4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl)-2,2,2-trifluorethoxy)-	499	A (2,07)

Sloučenina	LCMS (M+1)	Metoda HPLC (Čas (min))
2-aminopyrimidin-4-yl)fenyl)-2-aminopropionová kyselina		
(2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluor-1-(4-(thiofen-2-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	500	A (3,74)
(S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluor-1-(4-(pyrimidin-5-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	511	A (2,67)
(2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-fluorfenyl)-2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	531	A (1,55)
(S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluor-1-(4-(2-methylpyridin-4-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	524	A (2,28)
(2S)-3-(4-(6-(1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenyl)-2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)-2-aminopropionová kyselina	485	A (1,24)
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluor-1-(4-(piperidin-1-ylmethyl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	530	B (3,00)
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluor-1-(2-fluor-4-(2-methylpyridin-4-yl)fenyl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	542	A (2,42)
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-(6-chlorpyridazin-3-yl)fenyl)-2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	545	A (3,33)
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-(4-terc-butylthiazol-2-yl)fenyl)-2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	572	A (1,82)
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluor-1-(3'-methoxy-3-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)bifenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	619	A (3,54)

Sloučenina	LCMS (M+1)	Metoda HPLC (Čas (min))
(2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(5-chlor-2-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)fenyl)-2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina	547	A (3,20)

6.40. Inhibiční testy *in vitro*

[0267] Lidský TPH1, TPH2, tyrosinhydroxyláza (TH) a fenylalaninhydroxyláza (PH) byly všechny získány pomocí genů, které mají následující přístupová čísla: X52836, AY098914, X05290, a U49897.

[0268] Plné délky kódující sekvence lidského TPH1 byly klonovány do bakteriálního expresního vektoru pET24 (Novagen, Madison, WI, USA). Jedna kolonie BL21 (DE3) buněk nesoucích expresní vektor byla očkována do 50 ml L kultivačního (LB)-kanamycin média a nechala se růst až při 37 °C přes noc s třepáním. Polovina kultury (25 ml) pak byla přenesena do 3 litrového média, které obsahovalo 1,5% kvasničný extrakt, 2% Baceto pepton, 0,1 mM tryptofan, 0,1 mM síran železnato-amonný a 50 mM fosfátového pufru (pH 7,0), a kultivováno do OD₆₀₀ = 6 při 37 °C s kyslíkem, doplněném na 40%, pH bylo udržováno na 7,0 a byla přidána glukóza. Exprese TPH1 byla indukována s 15% D-laktózou po dobu 10 hodin při 25 °C. Buňky byly odstředěny a jednou promývány fyziologickým roztokem pufrovaným fosfáty (PBS).

[0269] TPH1 byla purifikována afinitní chromatografií díky své vazbě na pterin. Buněčná peleta byla resuspendována v lyzačním pufru (100 ml/20 g), obsahujícím 50 mM Tris-Cl, pH 7,6, 0,5 M NaCl, 0,1% Tween-20, 2 mM EDTA, 5 mM DTT, směs inhibitoru proteázy (Roche Applied Science, Indianapolis, IN, USA) a 1 mM fenylmethansulfonylfluorid (PMSF), a buňky byly lyzovány mikrofluidizérem. Lyzát byl odstředěn a supernatant byl nanesen na sefárovou 4B kolonu spřaženou s pterinem, která byla ekvilibrována v pufru obsahujícím 50 mM Tris, pH 8,0, 2 M NaCl, 0,1% Tween-20, 0,5 mM EDTA a 2 mM DTT. Kolona byla promývána 50 ml tohoto pufru a TPH1 byl eluován puftrem obsahujícím

30 mM NaHCO₃, pH 10,5, 0,5 M NaCl, 0,1% Tween-20, 0,5 mM EDTA, 2 mM DTT a 10% glycerolu. Eluovaný enzym byl ihned neutralizován 200 mM KH₂PO₄, pH 7,0, 0,5 M NaCl, 20 mM DTT, 0,5 mM EDTA a 10% glycerolu a skladován při -80 °C.

[0270] Lidská tryptofanhydroxyláza typu II (TPH2), tyrosinhydroxyláza (TH) a fenylalaninhydroxyláza (PAH) byly exprimovány a čištěny v podstatě stejným způsobem, až na to, že buňky byly doplněny tyrosinem pro TH a fenylalaninem pro PAH během růstu.

[0271] Aktivity TPH1 a TPH2 byly měřeny v reakční směsi obsahující 50 mM 4-morfolinpropansulfonové kyseliny (MOPS), pH 7,0, 60 μM tryptofanu, 100 μM síranu amonného, 0,5 mM tris(2-karboxyethyl)fosfin (TCEP), 0,3 mM 6-methyltetrahydropterinu, 0,05 mg/ml katalázy a 0,9 mM DTT. Reakce byla zahájena přidáním TPH1 na finální koncentraci 7,5 nM. Počáteční rychlost reakcí byla stanovena po změně fluorescence při 360 nm (vlnová délka excitace = 300 nm). TPH1 a TPH2 inhibice byla stanovena měřením jejich aktivity při různých koncentracích sloučeniny a účinnost dané sloučeniny byla vypočtena za použití rovnice:

$$v = b + \frac{v_0 - b}{1 + \left(\frac{[C]}{[I_{c50}]} \right)^D}$$

kde v je počáteční rychlost při dané koncentraci sloučeniny C , v_0 je v , kdy $C = 0$, b je signál pozadí, D je sklon podle Hilla, který je přibližně roven 1, a IC_{50} je koncentrace sloučeniny, která inhibuje polovinu maximální aktivity enzymu.

[0272] Lidské TH a PAH aktivity je možno stanovit měřením množství ³H₂O generovaného pomocí L-[3,4-³H]-tyrosinu a L-[4-³H]-fenylalaninu. Enzym (100 nM) byl nejprve inkubován s jeho substrátem při 0,1 mM po dobu asi 10 minut a poté byl přidán k reakční směsi obsahující 50 mM MOPS, pH 7,2, 100 mM síranu amonného, 0,05% Tween-20, 1,5 mM TCEP, 100 μM síranu železnato-amonného, 0,1 mM tyrosinu nebo fenylalaninu, 0,2 mM 6-methyltetrahydropterinu, 0,05 mg/ml katalázy a 2 mM DTT. Reakce se nechaly probíhat po dobu 10-15 minut a byly zastaveny přidáním 2 M kyseliny chlorovodíkové. Směsi potom byly filtrovány přes aktivní uhlí a radioaktivita ve filtrátu byla stanovena scintilačním čítačem. Aktivity sloučenin na TH a PAH byly stanoveny za použití tohoto testu a vypočítávány stejným způsobem jako na TPH1 a TPH2.

6.41. Inhibiční test na buněčné bázi (CBA)

[0273] Dva typy buněčných linií byly použity pro screening: RBL2H3 je buněčná linie z mastocytomu potkanů, která obsahuje TPH1 a produkuje 5-hydroxytryptamin (5HT) samovolně; BON je lidská buněčná linie karcinoidu, která obsahuje TPH1 a produkuje 5-hydroxytryptofan (5HTP). CBA byly prováděny ve formátu 96-jamkové destičky. Použitá mobilní fáze v HPLC obsahovala 97% 100 mM octanu sodného, pH 3,5 a 3% acetonitrilu. Byla použita kolona WatersC18 (4,6 x 50 mm) na Waters HPLC (model 2795). Více kanálový fluorimetr (model 2475) byl použit pro monitorování průtoku a nastaven byl na 280 nm jako excitační vlnové délku a 360 nm jako emisní vlnovou délku.

[0274] RBL CBA: Buňky byly kultivovány v kompletním médiu (obsahujícím 5% hovězí sérum) po dobu 3-4 hodin, aby došlo k navázání buněk na jamky destičky (7K buněk/jamku). Potom byly do každé jamky přidány sloučeniny v koncentračním rozmezí od 0,016 μM do 11,36 μM . Kontroly byly buňky v kompletním médiu bez sloučeniny. Buňky byly odebrány po 3 dnech inkubace při 37 °C. Buňky bez přítomné sloučeniny měly > 95% konfluenci. Médium bylo odstraněno z desky a buňky byly lyzovány stejným objemem 0,1 N roztoku hydroxidu sodného. Velká část buněčného lyzátu byla zpracována smísením se stejným objemem 1M TCA a poté byla filtrována přes skleněné vlákno. Filtráty byly nanášeny na HPLC s reverzní fází pro analýzu koncentrací 5HT. Malá část buněčného lyzátu byla rovněž použita k měření koncentrace proteinu buněk, což odráží cytotoxicitu sloučenin v použité koncentraci. Koncentrace proteinu byla měřena pomocí metody BCA.

[0275] Průměrné hladiny 5HT v buňkách bez sloučeniny byly použity jako maximální hodnota v IC_{50} odvozená podle výše uvedené rovnice. Minimální hodnota 5HT byla buď nastaven na 0 nebo z buněk, které byly ošetřeny nejvyšší koncentrací sloučeniny v případě, že sloučenina nebyla cytotoxická při této koncentraci.

[0276] BON CBA: Buňky byly kultivovány ve stejném objemu DMEM a F12K s 5% hovězím sérem po dobu 3-4 hodin (20K buněk/jamku) a sloučenina byla přidána v koncentraci pohybující se v rozmezí 0,07 μM do 50 μM . Buňky byly inkubovány při teplotě 37 °C přes noc. Padesát μM kultury supernatantu pak bylo odebráno pro 5HTP

měření. Supernatant byl smíchán s ekvivalentním objemem 1M TCA a pak filtrován přes skleněné vlákno. Filtrát byl nanesen na HPLC s reverzní fází pro měření koncentrace 5HTP. Životaschopnost buněk byla měřena zbývajících buněk na Promega CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay. Účinnost sloučeniny pak byla vypočtena stejným způsobem jako v RBL CBA.

6.42. Účinky *in vivo*

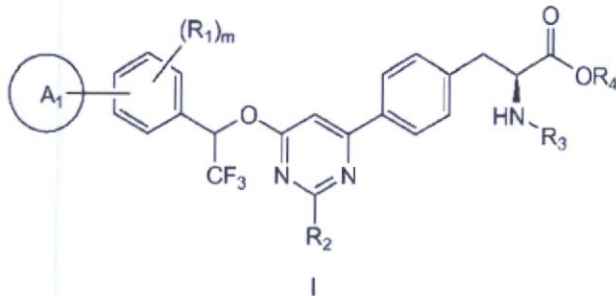
[0277] *In vivo* účinky sloučeniny byly stanoveny připravením roztoků, které pak byly dávkovány perorálně. Obecně, 14 týdnů starým samcům C57 albino myši byla podávána sloučenina jednou denně, perorální sondou v množství 5-10 ml/kg po dobu čtyř po sobě následujících dnů. Pět hodin po poslední dávce byla zvířata rychle usmrcena. Každé zvíře bylo anestetizováno pomocí isofluranu. Krev byla odebrána metodou kardiální tuby s použitím 1 ml stříkačky a jehly 25 5/8, 250 μ l krve bylo umístěno do capitect vialek obsahujících EDTA, které byly drženy za mírné rotace. Zvíře pak bylo dekapitováno, celý mozek byl odebrán a zmrazen, jejunum, ileum a tračník byly vyčištěny od tuku a obsahu lumen, pak zmrazeny. 5-HT bylo extrahováno z krve nebo tkání a měřeno pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC), která byla vybavena in-line fluorescenčním detektorem. Vzorky krve byly odebírány pro analýzu expozice. Všechny studie na zvířatech byly provedeny s protokoly schválenými institucí The Institutional Animal Care and Use Committee.

[0278] Obrázek 1 ukazuje účinek sloučeniny podle vynálezu závislý na dávce na hladiny 5-HT u myši.

[0279] Všechny publikace (např. patenty a patentové přihlášky) uvedené výše v tomto textu jsou zahrnuty formou odkazu v celém svém rozsahu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce I:



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát, kde:

A_1 je případně substituovaný heterocykl;

každý R_1 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl;

R_2 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl;

R_3 je atom vodíku, $C(O)R_A$, $C(O)OR_A$ nebo C_{1-4} -alkyl;

R_4 je atom vodíku nebo C_{1-4} -alkyl;

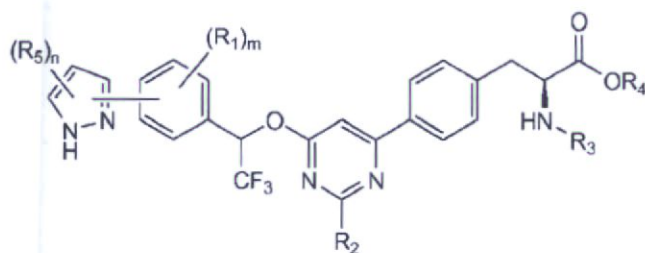
každý R_A je nezávisle atom vodíku nebo C_{1-4} -alkyl;

každý R_B je nezávisle atom vodíku nebo C_{1-4} -alkyl;

každý R_C je nezávisle atom vodíku nebo C_{1-4} -alkyl; a

m je 1-4.

2. Sloučenina podle nároku 1, která má vzorec:

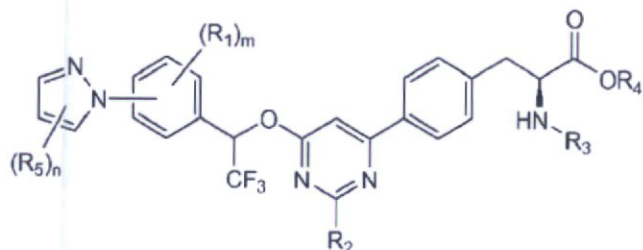


kde:

každý R_5 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; a

n je 1-3.

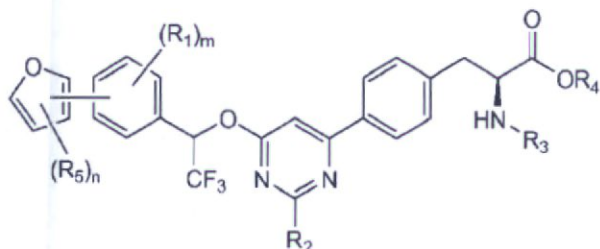
3. Sloučenina podle nároku 1, která má vzorec:



kde:

každý R_5 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; a
 n je 1-3.

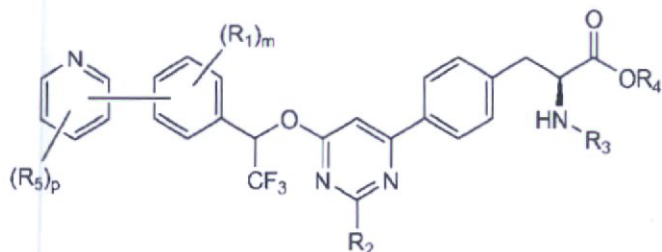
4. Sloučenina podle nároku 1, která má vzorec:



kde:

každý R_5 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; a
 n je 1-3.

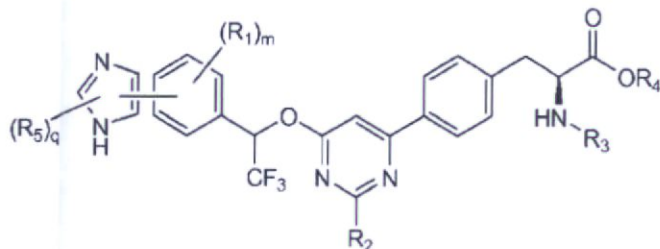
5. Sloučenina podle nároku 1, která má vzorec:



kde:

každý R_5 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; a
 p je 1-4.

6. Sloučenina podle nároku 1, která má vzorec:



kde:

každý R_5 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; a
 q je 1-2.

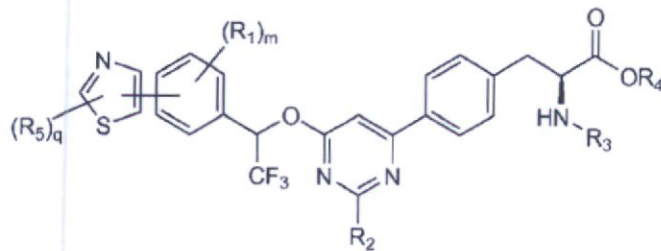
7. Sloučenina podle nároku 1, která má vzorec:



kde:

každý R_5 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; a
 q je 1-2.

8. Sloučenina podle nároku 1, která má vzorec:



kde:

každý R_5 je nezávisle halogen, atom vodíku, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ nebo C_{1-4} -alkyl; a

q je 1-2.

9. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1-8, kde R_1 je atom vodíku nebo halogen.

10. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1-8, kde R_2 je atom vodíku nebo amino.

11. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1-8, kde R_3 je atom vodíku nebo C_{1-4} -alkyl.

12. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1-8, kde R_4 je atom vodíku nebo C_{1-4} -alkyl.

13. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 2-8, kde R_5 je atom vodíku nebo C_{1-4} -alkyl.

14. Sloučenina podle nároku 1, která je (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-chlor-2-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)fenyl)-2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl)fenyl)propionová kyselina

15. Sloučenina podle nároku 1, která je ethylester (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-chlor-2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluor-ethoxy}-pyrimidin-4-yl)-fenyl]-propionové kyseliny.

16. Kompozice obsahující sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15 a farmaceuticky přijatelný excipient nebo ředící roztok.

17. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 15, nebo kompozice podle nároku 16, pro použití jako léčiva při léčení, prevenci nebo zvládnání onemocnění nebo poruchy vybrané ze skupiny, sestávající z karcinoidních krizí, karcinoidního syndromu, Crohnovy choroby, kardiovaskulární nebo plicníh onemocnění nebo poruch, syndromu dráždivého střeva, sklerodermie, serotoninového syndromu a ulcerózní kolitidy.

Obrázek

ÚČINEK SLOUČENINY NA 5-HT JEJUNU MYŠÍ

