

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **107002 A**

7(51) C 07 D 475/00

A 61 K 31/519

A 61 P 17/06



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107002  
(22) Заявено на 14.08.2002  
(24) Начало на действие  
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 0004128 (32) 23.02.2000 (33) GB

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 4 на 30.04.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №  
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):  
ASTRAZENECA AB  
SOEDERTAELJE (SE)

(72) Изобретател(и):  
Roger Bonnert  
Stewart Gardiner  
Fraser Hunt  
Iain Walters  
Leics (GB)

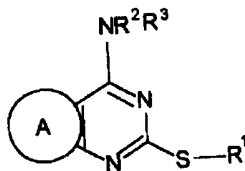
(74) Представител по индустриална  
собственост:  
Георги Цветанов Перев, 1124 София,  
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:  
PCT/SE01/00374, 20.02.2001

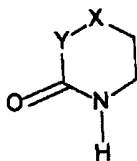
(87) № и дата на PCT публикация:  
WO01/62758, 30.08.2001

(54) ПТЕРИДИНОВИ СЪЕДИНЕНИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПСОРИАЗИС

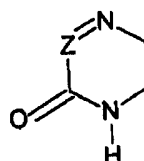
(57) Изобретението се отнася до птеридинови съединения с формула



в която А е група с формула



или



до методи и междинни съединения, използвани за получаването им, до фармацевтични състави, които ги съдържат, и до използването им в медицината.

22 претенции

**BG 107002 A**

## ПТЕРИДИНОВИ СЪЕДИНЕНИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПСОРИАЗИС

### ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася до някои хетероциклени съединения, методи и междинни съединения, използвани за тяхното получаване, до фармацевтични състави, които ги съдържат, и до използването им в терапията.

### ПРЕДСШЕСТВУВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Хемокините играят важна роля в имунните и възпалителните отговори при различни заболявания и разстройства, включително астма и алергични заболявания, така както и аутоимунни патологии, такива като ревматоиден артрит и атеросклероза. Тези малки секретирани молекули са развито суперсемејство от 8 – 14 kDa протеини, характеризиращи се със запазен цистеинов мотив. Понастоящем, суперсемејството на хемокините съдържа три групи, изявяващи характеристични структурни мотиви, фамилиите C-X-C, C-C и C-X<sub>3</sub>-C. Семејствата C-X-C и C-C имат подобна последователност, и се различават едни от други на базата на единично аминокиселинно

включване между NH-проксимална двойка цистеинови остатъци. Семейството C-X<sub>3</sub>-C се различава от другите две семейства въз основа на присъствието на тройно аминокиселинно включване между NH-проксимална двойка цистеинови остатъци.

Хемокините C-X-C включват няколко мощни хемоатрактанти и активатори на неутрофили, такива като интерлевкин-8 (IL-8) и неутрофил-активиращ пептид 2 (NAP-2).

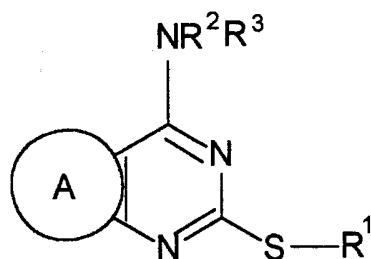
Хемокините C-C включват мощни хемоатрактанти на моноцити и лимфоцити, но не и неутрофили. Примерите включват човешки моноцитни хемотактични протеини 1-3 (MCP-1, MCP-2 и MCP-3), RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted) и еотаксин и протеините на възпалителния макрофаг 1 $\alpha$  и 1 $\beta$  (MIP-1 $\alpha$  и MIP-1 $\beta$ ).

Хемокинетът C-X-C (също така известен като фракталин) е хемоатрактант и активатор на микроглия в централната нервна система (CNS), така както в моноцити, Т клетки, NK клетки и мастни клетки.

Изследванията показват, че действията на хемокините се медиират чрез подсемейството на G протеин-свързани рецептори, измежду които са рецепторите, означени като CCR1, CCR2, CCR2B, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 и CCR11 (за C-C семейство); CXCR1, CXCR2, CXCR4, и CXCR5 (за C-X-R семейство) и CX<sub>3</sub>CR1 за C-X<sub>3</sub>-C семейство. Тези рецептори представляват добри мишени за развиване на лекарството, тъй като средствата, които модулират тези рецептори биха били полезни за лечението на разстройства и заболявания, такива като тези, посочени по-горе.

## ТЕХНИЧЕСКА СЪЩТОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

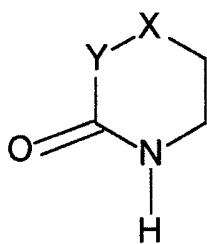
Настоящото изобретение предоставя съединения с формула (I) и техни фармацевтично приемливи соли, или солвати:



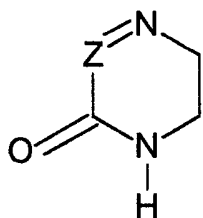
(I)

В КОЯТО:

A е група с формула (a), или (b):



(a)



(b)

$R^1$  представлява  $C_3-C_7$  карбоциклена,  $C_1-C_8$  алкилова,  $C_2-C_6$  алкенилова, или  $C_2-C_6$  алкинилова група, като последните

четири групи са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^8SO_2R^{10}$ , и арилова, или хетероарилова група, като и двете могат по избор да са заместени с един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, циано, нитро,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^8SO_2R^{10}$ ,  $C_1-C_8$  алкилова, или трифлуорметилова групи;

$R^2$  представлява  $C_3-C_7$  карбоциклена група,  $C_1-C_8$  алкилова,  $C_2-C_6$  алкенилова, или  $C_2-C_6$  алкинилова група, като последните четири групи са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ , или  $-NR^8SO_2R^9$ ;

$R^3$  представлява  $C_2-C_6$  алкилова, по избор заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ;

или

$R^2$  и  $R^3$  представляват 3-8 членен пръстен, по избор съдържащ един, или повече атоми, избрани от групата, състояща се от O, S,  $NR^8$ , и самите те по избор заместени с  $C_1-C_3$  алкил, халоген, или  $-OR^4$ ;

$R^4$  представлява водород,  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група, като и двете последни могат да са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенилна,  $-OR^{11}$  и  $-NR^{12}R^{13}$ ;

$R^5$  и  $R^6$  независимо представляват водороден атом, или  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група, като последните две могат

да са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{14}$  и  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $-CONR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}COR^{16}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}SO_2R^{16}$ ,

или

$R^5$  и  $R^6$  заедно с азотния атом, към който те са прикрепени, образуват 4- до 7- членна наситена хетероциклена пръстенова система, по избор съдържаща още хетероатоми, избрани от групата, състояща се от кислороден и азотен атом, която пръстенова система може по избор да е заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от фенил,  $-OR^{14}$ ,  $-COOR^{14}$ ,  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $-CONR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}COR^{16}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}SO_2R^{16}$ , или  $C_1-C_6$  алкилова, тя самата по избор заместена с един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми и групи  $-NR^{15}R^{16}$ , и  $-OR^{17}$ ;

$R^{10}$  представлява  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група, всяка една от които може по избор да е заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенилна,  $-OR^{14}$  и  $-NR^{15}R^{16}$ ;

X е O, S, или  $NR^8$ ;

Y е  $-CR^{18}R^{19}$ ;

Z е  $-CR^{20}$ , където  $R^{20}$  представлява  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група, всяка една от които може по избор да е заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{21}$  и  $-NR^{22}R^{23}$ , или ацилна група, избрана от групата, състояща се от  $-CO_2R^{21}$  и  $-CONR^{22}R^{23}$ ; и

Всяка една от  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{23}$ , независимо представлява  $C_1$ - $C_6$  алкилова, или фенилна група.

В контекста на настоящето изобретение, с изключение на случаите, когато се посочва друго, алкилова, или алкенилова група, или алкилова, или алкилов, или алкенилов остатък в заместена група, могат да са с линейна, или с разклонена верига.

Арилови групи включват фенил и нафтил. Хетероарил се определя като 5-, или 6-членен ароматен пръстен, по избор съдържащ един, или повече хетероатоми, избрани от групата, състояща се от N, S, O. Примерите включват пиридин, пиримидин, тиазол, пиразол, имидазол, фуран.

Някои съединения с формула (I) са способни да съществуват в стереоизомерни форми. Трябва да се разбере, че изобретението обхваща всички геометрични и оптични изомери на съединенията с формула (I) и техни смеси, включително рацемати. Тавтомери и техни смеси също така представляват аспект на настоящето изобретение.

Подходящо, групата  $R^1$  представлява  $C_3$ - $C_7$  карбоциклена група,  $C_1$ - $C_8$  алкилова,  $C_2$ - $C_6$  алкенилова, или  $C_2$ - $C_6$  алкинилова група, като последните четири групи могат по избор да са заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^8SO_2R^9$ , арилова, или хетероарилова група, като и двете могат по избор да са заместени с един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, циано, нитро,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^8SO_2R^{10}$ ,

$C_1$ - $C_6$  арилова, или трифлуорметилова групи. Заместителите могат да присъствуват в която и да е подходяща позиция на групите  $R^1$ , арилова, или хетероарилова групи, включително азотни атоми от хетероариловата група. Особено благоприятни съединения с формула (I) са тези, в които  $R^1$  представлява по избор заместена бензилова група. По-предпочитано,  $R^1$  представлява бензилова група, или бензилова група, заместена с една, или повече  $C_1$ - $C_6$  алкилова,  $C_1$ - $C_6$  алкокси група, или халогенни атоми, още по-предпочитано, бензилова група, заместена с два флуорни атома, и най-предпочитано, бензилова група, заместена с два флуорни атома, които са в орто и мета позиция спрямо бензил  $CH_2$  свързването.

Подходящо, групата  $R^2$  представлява водород, или  $C_3$ - $C_7$  карбоциклена група,  $C_1$ - $C_8$  алкилова,  $C_2$ - $C_6$  алкенилова, или  $C_2$ - $C_6$  алкинилова група, като последните четири групи могат по избор да са заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ , или  $-NR^8SO_2R^9$ , а  $R^3$  представлява водород, или  $C_2$ - $C_6$  алкилова група, по избор заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{10}$  и  $-NR^{11}R^{12}$ ; или

$R^2$  и  $R^3$  представляват 3-8 членен пръстен, по избор съдържащ един, или повече атоми, избрани от групата, състояща се от O, S,  $NR^8$ , и самите те по избор заместени с  $C_{1-3}$  алкил, халоген, или  $-OR^4$ ;

За предпочитане, единият от  $R^2$  и  $R^3$  е водород, а другият е  $C_3$ - $C_4$  алкилова група, заместена с една, или повече хидроксилни групи. По-предпочитано, единият от  $R^2$  и  $R^3$  е водород, а другият е  $CH(CH_3)CH_2OH$ ,  $CH(Et)CH_2OH$ ,  $C(CH_3)_2CH_2OH$ , или



$\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ . Когато единият от  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  е водород, а другият е  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ , или  $\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{OH}$ , получените съединения с формула (I) за предпочитане са под формата на (R) изомерите. Най-предпочитано, единият от  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  е водород, а другият е  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ .

Когато А е група с формула (a), Х представлява О, S,  $\text{NR}^8$ . Когато Х представлява  $\text{NR}^8$ , тогава  $\text{R}^8$  за предпочитане е водород, или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил. За предпочитане, Х е S. Подходящо, Y е  $\text{CR}^{18}\text{R}^{19}$ , за предпочитане, Y е  $\text{CH}_2$ .

За предпочитане, А е група с формула (b), а Z е  $\text{CR}^{20}$ , най-предпочитано, Z е CH.

Особено предпочитани съединения съгласно изобретението включват:

4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[(фенилетил)-тио]-6H-пиримидо[5,4-b][1,4]тиазин-7(8H)-он

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметилетил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидроксиетил]амино]-7(8H)-птеридинон

(2R)-2-[[2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7,8-дихидро-7-оксо-4-птеридинил]амино]-пропанамид

2-[[[(3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидроксиетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

1,1-диметиллов естер на [(2R)-2-[[[3-хлоро-2-флуорфенил)-метил]тио]-7(8H)-дихидро-7-оксо-4-птеридинил]амино]пропил]-карбаминова киселина,

4-[[[(1R)-2-амино-1-метилетил]амино]-2-[[[3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон, монохидрохлорид

2-[[[3-хлоро-4-метоксифенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

4-[(2-аминоетил)амино]-2-[[[3-хлоро-4-метоксифенил)-метил]тио]-7(8H)-птеридинон, монотрифлуороацетат

2-[[[2-флуоро-4-метоксифенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[2-флуоро-3-метилфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[3-флуоро-2-метоксифенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[4-(дифлуорметокси)фенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[[3-метилфенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон

2-[(1,3-бензодиоксол-4-илметил)тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[2,4-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[3-хлорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[(5-изоксазоллил-метил)тио]-7(8H)-птеридинон

4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)амино]-2-[[5-изоксазолилметил]тио]-7(8H)-птеридинон

4-[[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[5-метил-2-фуранил]тио]-7(8H)-птеридинон

2-[[2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

4-[[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[2-тиенил)-метилетил)тио]-7(8H)-птеридинон

2-[[2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)амино]-7(8H)-птеридинон

4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)етил]амино]-2-[[2-тиенил-метил)тио]-7(8H)-птеридинон

2-[[2-флуоро-5-метилфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил)метил]тио]-4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил)метил]тио]-4-[[2-гидроксиетил)амино]-7(8H)-птеридинон

4-[[2-аминоетил)амино]-2-[[2-флуоро-3-(трифлуорметил)-фенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон

2-[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-6-метил-7(8H)-птеридинон

Етилов естер на 2-[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7,8-дихидро-4-[[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-7-оксо-6-птеридинкарбоксилна киселина

2-[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-6-(трифлуорметил)-7(8H)-птеридинон

2-[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон натриева сол

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-(етиламино)-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-(изопропиламино)-7(8H)-птеридинон

(+/-)-4-(сек-бутиламино)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7(8H)-птеридинон

2-({2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-дихидро-4-птеридинил}амино)ацетамид

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидроксипропил)амино]-7(8H)-птеридинон

(S)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидрокси-1-метилетил)амино]-7(8H)-птеридинон

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидрокси-1-метилетил)амино]-7(8H)-птеридинон

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидроксипропил)амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(3-гидроксипропил)амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидроксиетил)(метил)амино]-7(8H)-птеридинон

3-{{2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-дихидро-4-птеридинил}(метил)амино)пропаннитрил

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-{{1-(гидроксиметил)пропил}амино}}-7(8H)-птеридинон

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-{{1-(гидроксиметил)пропил}амино}-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(4-гидроксибутил)амино]-  
7(8H)-птеридинон

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[1-(гидроксиметил)-  
пропил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидрокси-1,1-диметил-  
этил)амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[этил(2-гидроксиэтил)-  
амино]-7(8H)-птеридинон

(+/-)-4-[(3-амино-2-гидроксипропил)амино]-2-[(2,3-ди-  
флуорбензил)тио]-7(8H)-птеридинон

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(1,3-диметилбутил)-  
амино]-7(8H)-птеридинон

(1R,2R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидроксицикло-  
пентил)амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(5-гидроксипентил)амино]-  
7(8H)-птеридинон

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[1-(гидроксиметил)-  
бутил]амино]-7(8H)-птеридинон

(+/-)-метил 2-({2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-ди-  
гидро-4-птеридинил}амино)пропаноат

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(3-гидрокси-2,2-диметил-  
пропил)амино]-7(8H)-птеридинон(1R,2R)-2-[(2,3-дифлуор-  
бензил)тио]-4-[[2-(гидрокси-1-(гидроксиметил)пропил]амино]-  
7(8H)-птеридинон

4-[бис-(2-гидроксиэтил)амино]-2-[(2,3-дифлуорбензил)-  
тио]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[2-(2-гидроксиетокси)этил]-  
амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2,2-диметоксиэтил)амино]-  
7(8H)-птеридинон

4-{{2-(диетиламино)етил}амино}-2-[(2,3-дифлуорбензил)-  
тио]-7(8H)-птеридинон

(S)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-{{1-(хидроксиметил)-2,2-  
диметилпропил}амино}-7(8H)-птеридинон

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-{{1-(хидроксиметил)-3-  
метилбутил}амино}-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(6-хидроксихексил)-7(8H)-  
птеридинон

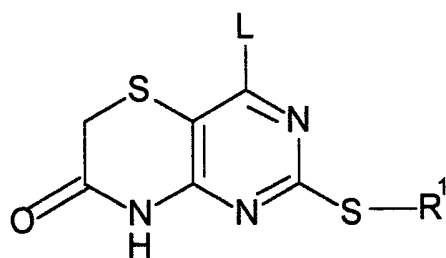
2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-{{3-(диметиламино)-2,2-ди-  
метилпропил}амино}-7(8H)-птеридинон

(S)-етил 2-{{2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-дихид-  
ро-4-птеридинил}амино)-3-хидроксипропаноат

и техни фармацевтично приемливи соли и солвати.

Съгласно изобретението, предоставя се също така метод  
за получаване на съединение с формула (I), който се състои в:

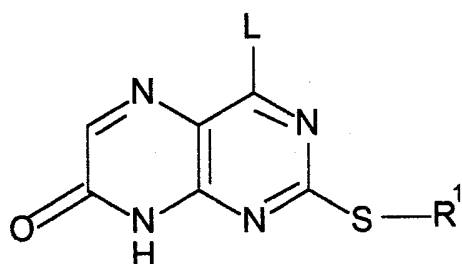
(а) взаимодействие на съединение с формула (IIA):



( IIA )

където  $R^1$  е както се определя във формула (I), или е  
негово защитено производно, и L е напускаща група, с амин  
 $HNR^2R^3$ , или

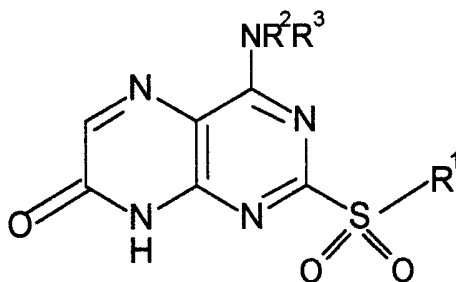
(b) взаимодействие на съединение с формула (IIB):



( IIB )

където  $R^1$  е както се определя във формула (I), или е негово защитено производно, и L е напускаща група, с амин  $HNR^2R^3$ , или

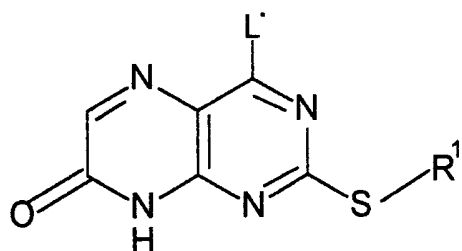
(c) взаимодействие на съединение с формула (IIC):



( IIC )

където  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  са както се определят във формула (I), или са техни защитени производни, с тиол  $R^1SH$ , или

(d) взаимодействие на съединение с формула (IID):



( IID )

където  $R^1$  е както се определя във формула (I), или е негово защитено производно, и  $L'$  е напускаща група, с амин  $HNR^2R^3$ , и по избор, след метод (a), (b), (c), или (d), и в какъвто и да е ред:

- отстраняване на всякакви защитни групи
- образуване на фармацевтично приемлива сол.

Взаимодействието на съединенията с формули (IIA) и (IIB) с амин  $HNR^2R^3$  може да протече в разтворител, такъв като N-метил-пиролидинон при температура между  $0^\circ\text{C}$  и  $150^\circ\text{C}$ . Подходящата напускаща група  $L$  включва халоген, по-специално хлоро, или бром.

Взаимодействието на съединенията с формули (IIC) с тиол  $R^1SH$  може да протече в разтворител, такъв като N-метил-пиролидинон, използвайки основа, такава като калиев трет-бутоксид при температура между  $0^\circ\text{C}$  и  $150^\circ\text{C}$ .

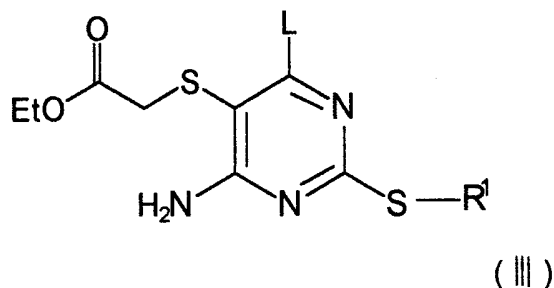
Взаимодействието на съединенията с формули (IID) с амин  $HNR^2R^3$  може да протече или като се използва чист амин  $HNR^2R^3$ , или в разтворител, такъв като 1-метилимидазол и при температура между  $50^\circ\text{C}$  и  $200^\circ\text{C}$ , със, или без наличието на микровълново лъчение.

Съединенията с формула (IIA), където  $R^1$  се дефинира както във формула (I), и  $L$  е напускаща група, такава като хлор, могат да се получат чрез взаимодействие на съединение с формула (IIA), където  $R^1$  се дефинира както по-горе, и  $L$  е хидроксилна група, с халогениращо средство, такава като фосфорен оксихлорид. Реакцията може да протече при нагряване в обратен хладник в присъствие на N,N-диметиланилин.

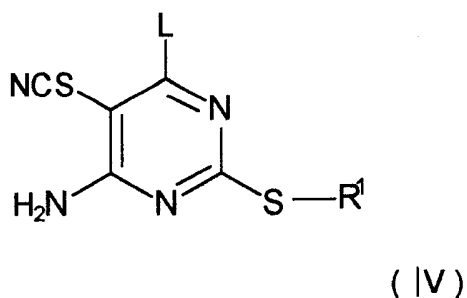
Съединенията с формула (IIA), където  $R^1$  се дефинира както във формула (I), и  $L$  е хидроксилна група, такава като хлор, могат да се получат, като се действа с киселина върху



съединение с формула (III), където  $R^1$  и L се дефинират както по-горе. Подходящите киселини включват р-толуенсулфонова киселина, и реакцията може да протече в разтворител, такъв като толуен, при нагряване при температура на кипене в обратен хладник.

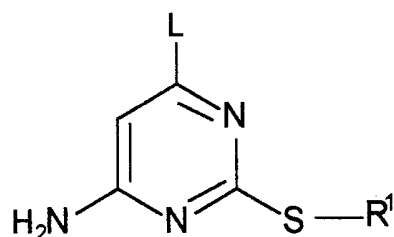


Съединенията с формула (III), където  $R^1$  се дефинира както във формула (I), и L е хидроксилна група, могат да се получат, чрез взаимодействие на съединение с формула (IV), където  $R^1$  и L се дефинират както по-горе, с редуциращо средство в присъствие на етил бромацетат. Реакцията може да протече в разтворител, такъв като етанол, при стайна температура, използвайки редуциращо средство, такова като натриев борохидрид.



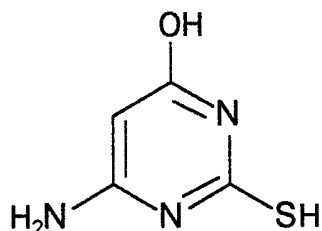
Съединенията с формула (IV), където  $R^1$  се дефинира както във формула (I), и L е хидроксилна група, могат да се получат, чрез взаимодействие на съединение с формула (V), където  $R^1$  и L се дефинират както по-горе, с метал тиоцианат, в

присъствие на бром. Реакцията може да протече в разтворител, такъв като N,N-диметилформаид, при температура между 0°C и 100°C, в присъствие на пиридин, използвайки калиев тиоцианат.



( V )

Съединенията с формула (V), където R<sup>1</sup> се дефинира както във формула (I), и L е хидроксилна група, могат да се получат, чрез взаимодействие на съединение с формула (VI):



( VI )

със съединение с формула R<sup>1</sup>X, където R<sup>1</sup> се дефинира както по-горе, а X е напускаща група, такава като бромид, в присъствие на основа, такава като натриева основа. Реакцията може да протече във воден NMP при стайна температура.

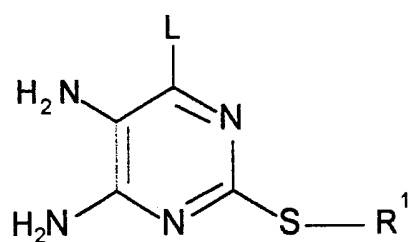
Съединенията с формула (VI) са достъпни чрез търговската мрежа.

Съединенията с формула (IIB), където R<sup>1</sup> се дефинира както във формула (I), и L е напускаща група, такава като бром, могат да се получат, чрез взаимодействие на съединение с формула (IIB), където R<sup>1</sup> е както се дефинира по-горе, а

L е  $\text{NH}_2$ , с диазотиращо средство, такова като изоамилов нитрит, в присъствие на халогениращо средство, такова като бромформ. Реакцията може да протече в разтворител, такъв като DMSO, при температура между  $0^\circ\text{C}$  и  $100^\circ\text{C}$ .

Съединенията с формула (IIB), където  $\text{R}^1$  се дефинира както във формула (I), и L е  $\text{NH}_2$ , могат да се получат или чрез:

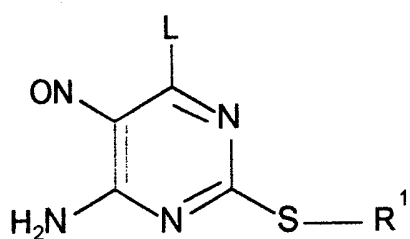
i) взаимодействие на съединение с формула (VII):



( VII )

където  $\text{R}^1$  и L се дефинират както по-горе, с етил гликоксилат, в присъствие на основа, такова като натриев метоксид, в разтворител, такъв като метанол, при стайна температура, или чрез

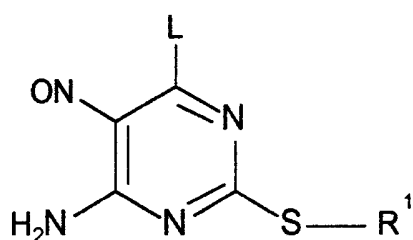
ii) взаимодействие на съединение с формула (VIII):



( VIII )

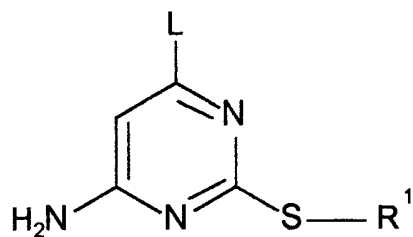
където  $\text{R}^1$  и L се дефинират както по-горе, с триетил фосфоноацетат, в присъствие на основа, такова като бутиллитий. Реакцията може да протече в разтворител, такъв като DMF, при температура между  $0^\circ\text{C}$  и  $100^\circ\text{C}$ .

Съединенията с формула (VII), където  $R^1$  се дефинира както във формула (I), и L е  $NH_2$  могат да се получат, чрез взаимодействие на съединение с формула (VIII), където  $R^1$  и L се дефинират както по-горе, с редуциращо средство, такова като натриев хидросулфит. Реакцията може да протече в разтворител, такъв като вода, при температура на кипене под обратен хладник.



( VIII )

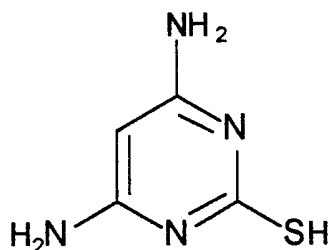
Съединенията с формула (VIII), където  $R^1$  се дефинира както във формула (I), и L е  $NH_2$  могат да се получат, чрез взаимодействие на съединение с формула (IX), където  $R^1$  и L се дефинират както по-горе, с нитрозиращо средство, такова като натриев нитрит. Реакцията може да протече в разтворител, такъв като оцетна киселина, при температура между  $0^\circ C$  и  $100^\circ C$ .



( IX )

Съединенията с формула (IX), където  $R^1$  се дефинира както във формула (I), и L е  $NH_2$  могат да се получат, чрез

взаимодействие на съединение с формула (X) със съединение с формула  $R^1X$ , където  $R^1$  е както е дефиниран по-горе, а X е напускаща група, такава като бромидна, в присъствие на основа, такава като калиев трет-бутоксид. Реакцията може да протече в разтворител, такъв като DMSO, при стайна температура.

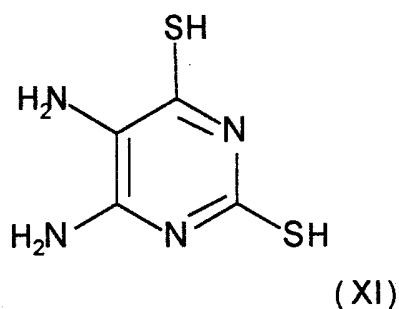


(X)

Съединенията с формула (IIC), където  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^3$  са както се дефинират както във формула (I), могат да се получат, от съединения с формула (I), чрез взаимодействие на съединение с формула (V), където  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^3$  са както се дефинират както във формула (I), чрез взаимодействие с перкиселина, такава като пероцетна киселина. Реакцията може да протече в разтворител, такъв като оцетна киселина, при температура между 0°C и 100°C.

Съединенията с формула (IID), където  $R^1$  се дефинира както във формула (I), и L е алкокси група, могат да се получат, от съединения с формула (IID), където  $R^1$  се дефинира както във формула (I), и L е тиалкоксилова група, чрез взаимодействие с подходящ алкохол, в присъствие на основа. Подходящите алкохоли включват изопропанол, а основата може да е натрий, и реакцията може да протече при температура между 0°C и 100°C.

Съединенията с формула (IID), където  $R^1$  се дефинира както във формула (I), и L е тиаалкилова група, могат да се получат от съединения с формула (XI), чрез последователно взаимодействие с алкил халогенид  $R^1X$ , след това с етил глиоксилат, в присъствие на основа. Реакцията може да протече в разтворител, такъв като метанол, при температура между  $0^\circ\text{C}$  и  $150^\circ\text{C}$ , използвайки натрий като основа.



Съединенията с формули (X) и (XI) са достъпни чрез търговската мрежа.

Специалистите в областта на техниката ще забележат, че съгласно метода на настоящето изобретение, някои функционални групи, такива като хидроксилна, или амино групи в изходните реактиви, или в междинните съединения, могат да имат нужда да бъдат защитени със защитни групи. Така, получаването на съединенията с формула (I) може да включва, на важен етап, отстраняването на една, или повече защитни групи. Защитата и отнемането на защитата на функционалните групи е описано подробно в "Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), и "Protective Groups in Organic Synthesis", 2<sup>nd</sup> edition, T. W. Green & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Нови междинни съединения представляват следващ аспект на изобретението. По-специално, съединения с формули (IIA) и (IIB) са нови, и представляват аспект на изобретението.

Съединенията с формула (I) по-горе могат да се конвертират в техни фармацевтично приемливи соли, или солвати, за предпочитане основна присъединителна сол, такава като натриева, калиева, калциева, алуминиева, литиева, магнезиева, цинкова, бензатинова, хлорпрокаинова, холинова, диетанол-аминова, етаноламинова, етилдиаминова, меглуминова, трометаминова, или прокаинова, или кисела присъединителна сол, такава като хидрохлоридна, хидробромидна, фосфатна, ацетатна, фумаратна, малеатна, тартаратна, цитратна, оксалатна, метансулфонатна, или p-толуенсулфонатна.

Съединенията с формула (I) имат активност като фармацевтици, по-специално като модулатори на рецептора на хемокин (по-специално CXCR2) активност, и могат да се използват при лечението (терапевтично, или профилактично) на състояния/заболявания при човек, и при животни, които са влошени, или се причиняват от свръхпродуциране, или нерегулирано продуциране на хемокини. Примерите за такива състояния/заболявания включват:

- (1) (дихателните пътища) обструктивни заболявания на дихателните пътища, включително хронично обструктивно пулмонарно заболяване (COPD); астма, такава като бронхиална, алергична, вътрешна, външна и астма от прах, по-специално хронична, или упорита астма (например, късна астма и свръхчувствителност на дихателните пътища); бронхит; остър, алергичен, атрофичен ринит и хроничен ринит, включително ринит

caseosa, хипертрофичен ринит, ринит purulenta, изсушаващ ринит и медикаментозен ринит; мембранен ринит, включващ крупозен, фибрилозен и псевдомембранен ринит и скрофулозен ринит; сезонен ринит, включващ нервозен ринит (сенна треска) и вазомоторен ринит; заркоидоза, пневмокониоза и свързани с това заболявания, влакнест език и идиопатична интерстициална пневмония;

- (2) (кости и стави) ревматоиден артрит, серонегативен спондилоартропатии (включително анкилозираща спондилоза, псориазичен артрит и заболяване на Reiter), заболяване на Бехтерев, синдром на Sjogren и системни склерози;
- (3) (кожа) псориазис, atopични дерматити, контактни дерматити и други екзематични дерматити, себореен дерматит, Лишееен planus, пемфигус, биволски пемфигус, биволска епидермолиза, уртикария, ангиодермит, васкулитиди, еритема, кожна еозинофилия, увеит, алоpecia на участъци и пролетен конюнктивит;
- (4) (гастроинтестинален тракт) заболявания на корема, проктит, еозинофилен гастро-ентерит, мастоцитоза, болестта на Крон, язвеноподобен колит, алепгии, свързани с храни, които имат ефекти далече от червата, например, мигрена, ринит и екзема;
- (5) (централна и периферна нервна система) Нервнодегенеративни заболявания и разстройства с деменция, например, болест на Алцхай-



мер, амиотрофична латерална склероза и други моторни нервни заболявания, болестта на Кройцфелд-Якобс и други прионовни заболявания, HIV енцефалопатия (СПИН комплекс на деменция), болест на Huntigton, фронтотемпорална деменция, Lewy body деменция и съдова деменция; полиневропатии, например, синдром на Guillain-Barré, хронични възпалителни демиелиниращи полирадикулоневропатии, мултифокална моторна невропатия, плексопатии; CNS демиелинизиране, например, множествена склероза, остър дисеминиран/хеморагичен енцефаломиелит, и субакутен склерозен паненцефалит; нервномускулни разстройства, например миастения гравис и синдром на Lambert-Eaton; усложнения на гръбнака, например, тропическа спастична парализация, и синдром на stiff-man; паранеопластични синдроми, например, церебрално дегенериране и енцефаломиелит; CNS травми; мигрена; и удар.

- (6) (заболявания на други тъкани и системи) атеросклероза, Синдром на придобита имунна недостатъчност (чСПИН), лупус еритематоза, системен лупус, еритематоза, тироидит на Хашимото, диабет от тип I, нефротичен синдром, еозинофилия фацитис, хипер IgE синдром, лепроматозна лепра, и идиопатична тромбоцитопения рупига; след-оперативна адхезия, и сепсис.
- (7) (allograft отхвърляне ) остро, или хронично, след, например, трансплантация на бъбрек, сърце, че-

- рен дроб, бял дроб, костен мозък, кожа и корнея;  
и хронично заболяване на graft versus на госто-  
приемника;
- (8) ракови заболявания, по-специално белодробен рак на не-малките клетки (NSCLC), злокачествена меланома, рак на простатата и люспеста саркома, и туморни метастази;
  - (9) Заболявания, при които ангиогенезиса е свързан с повишени нива на CXCR2 хемокини (например, NSCLC, диабетична ретинопатия).
  - (10) Фибрози на пикочния мехур, повтаряща се перфузионно разстройство на сърцето, мозъка, периферните крайници и други органи.
  - (11) Рани от изгаряния & хронични язви на кожата
  - (12) Заболявания свързани с репродуктивността (например, смущения в овулацията, менструацията и имплантацията, преждевременно раждане, ендометриози).

Така, настоящето изобретение предоставя съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, както са дефинирани тук по-горе, за използване в терапията.

За предпочитане, съединенията съгласно изобретението се използват за лечение на заболявания, при които рецептора на хемокин принадлежи към подсемейството на рецептора на хемокин CXС, по-предпочитано, мишената рецептор на хемокин е CXCR2 рецептор,

По-специални състояния, които могат да се лекуват със съединенията съгласно изобретението са псориазис, заболявания, при които ангиогенезиса е свързан с повишени нива на

CXCR2 хемокин, и COPD. За предпочитане, съединенията съгласно изобретението се използват за лечение на псориазис.

Като друг аспект на настоящето изобретение, някои съединения с формула (I) могат да се използват като антагонисти на CX3CR2 рецептора. За такива съединения се очаква да са особено полезни при лечението на разстройства в централната и периферната нервна система, и други състояния, характеризирани се с активиране на микроглия и/или инфилтриране на левкоцити (например, удар/исхемия и травми на главата).

Съгласно друг аспект, настоящето изобретение предоставя използването на съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, както е дефинирано тук по-горе, при получаването на лекарства за използване в терапията.

Съгласно още един друг аспект, настоящето изобретение предоставя използването на съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, както е дефинирано тук по-горе, при получаването на лекарства за лечението на заболявания, или състояния при човек, при които се повлиява благоприятно модулирането на активността на рецептора на хемокини.

В контекста на настоящето описание, терминът "терапия" също така включва "профилактика", с изключение на случаите, когато има специфични индикации за противното. Термините "терапевтик" и "терапевтично" се схващат по сподобен начин.

Изобретението също така предоставя метод за лечение на медирирани заболявания, където хемокините се присъединяват към хемокин (по-специално CXCR2) рецептор, който се състои в приложение върху пациент на терапевтично ефективно количество от съединения с формула (I), или негова фарма-

цветично приемлива сол, или солват, както се дефинира тук по-горе.

Изобретението също така предоставя метод за лечение на възпалително заболяване, по-специално псориазис, при пациент, страдащ от псориазис, или при риск от посоченото заболяване, който се състои в приложение върху пациента на терапевтично ефективно количество от съединения с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, както се дефинира тук по-горе.

За посочените по-горе терапевтични използвания, приложената доза, разбира се, варира в зависимост от използваното съединение, от начина на приложение, от желаното лечение, и от посоченото разстройство.

Съединенията с формула (I) и техни фармацевтично приемливи соли, или солвати могат да се използват самостоятелно, но обикновено се прилагат под формата на фармацевтични състави, в които съединението/солта/солвата с формула (I) (активна съставна част) е заедно с фармацевтично приемлива добавка, разредител, или носител. В зависимост от начина на приложение, фармацевтичният състав за предпочитане съдържа от 0,05 до 99 % тегловно (процента тегловно), по-предпочитано от 0,05 до 80 % тегловно още по-предпочитано от 0,10 до 70 % тегловно, и даже още по-предпочитано от 0,10 до 50 % тегловно от активната съставна част, като всички тегловни проценти са на базата на цялото тегло.

Настоящото изобретение също така предоставя фармацевтичен състав, съдържащ съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, както е дефинирано тук по-горе, заедно с фармацевтично приемлива добавка, разредител, или носител.

Изобретението също така предоставя метод за получаването на фармацевтичен състав съгласно изобретението, който се състои в смесване на съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, както е дефинирано тук по-горе, с фармацевтично приемлива добавка, разредител, или носител.

Фармацевтичните състави могат да се прилагат локално (например, в белия дроб и/или дихателните пътища, или върху кожата) под формата на разтвори, суспензии, хептафлуориалканови аерозоли и сухи прахообразни лекарствени форми; или системно, например, чрез орално приложение под формата на таблетки, капсули, сиропи, прахове, или гранули, или чрез парентерално приложение под формата на разтвори, или суспензии, или чрез подкожно приложение, или чрез ректално приложение под формата на супозитории, или трансдермално. За предпочитане съединенията съгласно изобретението се прилагат орално.

Изобретението сега се илюстрира също чрез отправка към следващите примери. В примерите спектрите на ядрено магнитния резонанс (NMR) се измерват със спектрометър Varian Inova 300, или 400 MHz, и спектрите на Мас спектрометрията (MS) се измерват със спектрометър Finningan Mat SSQ7000, или спектрометър Micromass Platform. Когато е необходимо, реакциите протичат в инертна атмосфера било от азот, било от аргон. Хроматографията обикновено се осъществява, използвайки Matrex Silica 60<sup>®</sup> (35 – 70 микрона), или Prolabo Silica gel 60<sup>®</sup> (35 – 70 микрона), подходящ за флаш хроматография със силика гел. Пречистване чрез течна хроматография с високо налягане се осъществява, използвайки Waters Micromass LCZ с Waters 600 pump controller, Waters 2487 детектор и Gilson

FC024 фракционен колектор, или Waters Delta Prep 4000. Съкращенията m. p. (т. т.) и DMSO, използвани в примерите за точка на топене и диметил сулфоксид, съответно.

## ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

### Пример 1

4-[[ $(1R)$ -2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[(фенилметил)тио]-6H-пиримидо[5,4-b][1,4]тиазин-7(8H)-он,

(a) пиримидинилов естер на 6-амино-1,4-дихидро-2-[(фенилметил)тио]-4-оксо-5-тиоцианова киселина

6-амино-2-[(фенилметил)тио]-4-(1H)-пиримидинон (10,5 g) [получаване съгласно описаното във WO 9635678] и калиев тиоцианат 25 g) в N,N-диметилформаид (200 ml) се нагриват заедно до 65°C. Прибавя се пиридин (6,3 ml) и разтвора се охлажда до 5°C. Прибавя се бавно бром (2,2 ml) и реакционната смес се разбърква в продължение на 2 часа при 5 - 10°C. Реакционната смес се излива във вода, разбърква се в продължение на 1 час и твърдата част се изолира чрез филтруване. След промиване с вода и етер, след титруване с горещ метанол, се получава чиста проба.

MS (APCI) 291 (M+H, 100 %).

(b) етилов естер на [[6-амино-1,4-дихидро-4-оксо-2-[(фенилметил)тио]-5-пиримидинил]тио]-оцетна киселина

Към суспензия на продукта от етап а) (1,5 g) в сух етанол (100 ml) се прибавя натриев борохидрид (0,570 g) и полученият разтвор се оставя при разбъркване в продължение на 15 минути. Към този разтвор се прибавя етил бромацетат (0,570 ml). Сместа се неутрализира с концентрирана солна киселина, след това се изпарява до сухо, и се пречиства (SiO<sub>2</sub>, етил ацетат:дихлорметан 1:1 като елуент), при което се получа-

ва съединението съгласно подзаглавието, под формата на безцветен твърд продукт (1,1 g).

MS (APCI) 352 (M+N, 100 %).

(c) 2-[(фенилметил)тио]-1H-пиримидо[5,4-b][1,4]тиазин-4,7(6H,8H)-дион,

Към разтвор на продукта от етап b) (0,30 g) в сух толуен (60 ml) се прибавя p-толуен сулфонова киселина (50 mg) и разтвора в продължение на 11 часа. Полученият разтвор се събира чрез филтруване, промива се с етер и се суши до сухо, при което се получава съединението съгласно подзаглавието, под формата на безцветен твърд продукт (0,290 g).

MS (APCI) 306 (M+N, 100 %).

(d) 4-хлоро-2-[(фенилметил)тио]-6H-пиримидо[5,4-b][1,4]-тиазин-7(8H)-он,

Суспензия на продукта от етап c) (1,5 g), фосфорен оксихлорид (10 ml) и N,N-диметил анилин (1 ml) се нагрива при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 2 часа. Сместа се оставя да се охлади до стайна температура и се излива внимателно в наситен разтвор на натриев бикарбонат, и се разбърква в продължение на 15 минути. Суровият продукт се екстрахира в етил ацетат и се пречиства (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан като елуент), при което се получава съединението съгласно подзаглавието (0,25 g).

MS (APCI) 324 (M+N, 100 %).

(e) 4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[(фенилметил)тио]-6H-пиримидо[5,4-b][1,4]тиазин-7(8H)-он,

На продукта от етап e) (0,250 g) в NMP (5 ml) се действа с ®-2-амино-1-пропанол (0,116 g) и реакционната смес се нагрива при 110°C в продължение на 2 часа. Сместа се изпарява до сухо, и остатъка се пречиства (BETX, Symmetry® C18 ко-

лона, 0,1 % воден амониев ацетат:ацетонитрил изократно елуиране 75:25), при което се получава съединението съгласно заглавието, (0,13 g).

MS (APCI) 363 (M+H).

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (DMSO) 10,84 (1H, s), 7,47 – 7,19 (5H, m), 6,26 (1H, d), 4,78 (1H, t), 4,36 – 4,19 (3H, m), 3,55 – 3,32 (4H, m), 1,12 (3H, d).

### Пример 2

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

a) 2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4,6-пиримидиндиамин

4,6-диамино-2-пиримидинтиол (7,3 g) се разтваря в DMSO (100 ml) при стайна температура в азотна атмосфера. Прибавя се бавно калиев трет-бутоксид (1M в THF, 48,3 ml), след това и 2,3-дифлуорбензил-бромид (10,0 g). Сместа се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура. След това реакционната смес се разделя между етил ацетат и амониев хлорид. Органичната фаза се промива с амониев хлорид (3 x) и солна луга, след това се суши над магнезиев сулфат, и се изпарява, при което се получава съединението съгласно подзаглавието, под формата на безцветен твърд продукт (12,2 g).

MS: APCI (+ve) 269 (M+H).

b) 2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-5-нитрозо-4,6-пиримидиндиамин

Продукта от етап (a) (2,5 g) се разтваря в оцетна киселина (150 ml) и разтвора се охлажда до 5°C. Прибавя се на капки разтвор на натриев нитрат (625 ml) във вода (50 ml), при което



се получава тъмно синьо оцветяване. Реакцията се разбърква при стайна температура в продължение на 30 минути, като през това време из разтвора се утаява розов твърд тродукт. Той се изолира чрез филтруване, и се промива с вода, след това се суши при 50°C, при което се получава съединението съгласно подзаглавието, под формата на син твърд продукт (4,14 g).

MS: ADCl (+ve) 298 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR: δ (DMSO) 4,44 (s, 2H), 7,13 – 7,54 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

c) 2-[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4,5,6- пиримидин-триамин

Към суспензия на продукта от етап (b) (2 g) в кипяща вода (40 ml) се прибавя на порции Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (5,4 g). Суспензията се оставя да се охлади, и след това се прибавя бавно 50 % сярна киселина, и след това сместа се охлажда до 0°C. Твърдия продукт се изолира чрез филтруване, и се промива със студена вода, след това се суши над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> при 50°C, при което се получава съединението съгласно подзаглавието, под формата на жълт твърд продукт.

MS: ADCl (+ve) 284 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR: δ (DMSO) 4,33 (s, 2H), 6,42 (brs, 3H), 7,10 – 7,48 (m, 3H).

d) 4-амино-2-[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон

Продукта от етап (c) (100 mg) се разтваря в разтвор на натрий (0,05 g) в метанол (5 ml). Оставя се при разбъркване в продължение на 15 минути при стайна температура, след това към сместа се прибавя етил глиоксалат (134 μl), и се оставя при разбъркване в продължение на 12 часа при стайна температура. Прибавя се вода (5 ml), след това бавно се прибавя концен-

трирана солна киселина, до подкисляване на разтвора до ~pH 5, след което твърдата утайка се изолира чрез филтруване, и се суши над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> при 50°C, при което се получава светло на жълт твърд продукт (44,5m g).

MS: APCI (+ve) 322 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR: δ (DMSO) 4,18 (s, 2H), 7,11 – 7,58 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 12,69 (bs, 1H).

е) 4-бромо-2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7(8H)-  
птеридион

Продукта от етап (d) (6,0 g) се суспендира в DMSO (90 ml) и се прибавя бромформ (60 ml), и сместа се нагрива до 100°C. Прибавя се изопентилнитрил (25 ml), и сместа се разбърква в продължение на 5 минути. Сместа бързо се охлажда в ледена баня, след това се изпарява, при което се получава масло. Това се повтаря три пъти. Прибавя се ацетонитрил (200 ml) и твърдият продукт, който се отделя, се отстранява чрез филтриране. Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография, елуира се с дихлорметан, и след това с 5 % етил ацетат в дихлорметан, при което се получава жълт твърд продукт, който се суспендира в етер, след това се събира. Твърдият продукт се промива с етер и се суши, при което се получава съединението съгласно подзаглавието, под формата на безцветен твърд продукт (8,74 g).

MS: APCI (-ve) 382/4 (M-H), 382 (100 %).

<sup>1</sup>H NMR: δ (DMSO) 4,47 (s, 2H), 7,13 – 7,55 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 13,33 (bs, 1H).

f) 2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридион

Продукта от етап (e) (8,7 g) се разтваря в N-метил-пиролидинон (40 ml) и се прибавя основа на Hunigs (7,9 ml), и

след това D-аланинол (2,7 ml). Сместа се разбърква при 100°C в продължение на 15 минути. Студеният разтвор се излива във вода, (1L), и се подкислява с разрежена солна киселина. Твърдият продукт, който се отделя се събира, промива се с вода и се суши на въздуха. След изкристилизиране из ацетонитрил се получава съединението съгласно заглавието, под формата на светло жълт твърд продукт (7,4 g).

T. т. 215 - 217°C

MS: APCI (+ve) 380 (M+H, 100 %).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  (DMSO) 1,14 (d, 3H), 3,48 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,45 (dd, 2H), 4,82 (t, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 12,70 (s, 1H).

Алтернативно, получаването по пример 2 може да протече при следната процедура:

g) 2,4-бис[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7(8H)-  
птеридинон

Натрий (3,96 g) се разтваря в метанол (150 ml), прибавя се 5,60 диавино-2,4-пиримидиндитиол (15 g), след това бавно се прибавя 2,3-дифлуорбензилбромид (30,9 g), и реакционната смес се разбърква при стайна температура в азотна атмосфера в продължение на 10 минути. Прибавя се етил глиоксалат (15 ml), след това още натрий (2,5 g), и реакцията се оставя в продължение на още 20 минути. След това реакцията се погасява с оцетна киселина (10 ml), и се излива във вода (600 ml), при разбъркване. Получената утайка се филтрува през целит и се промива с вода. Филтрат се отстранява, а твърдият продукт се промива върху целина, използвайки ацетон. След това разтвора се изпарява до сухо, и се пречиства чрез колонна хроматография със силика гел, използвайки 10% етил ацетат в DCM, при което се получава съединението съгласно

подзаглавието, под формата на кремоподобен твърд продукт (8 g).

MS: APCI (+ve) 465 (M+1).

h) 2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

Продукта от пример 2, етап (g) (2,3 g) и D-аланинол (5 g) се подлагат на действието на микровълни при 150°C в продължение на 5 минути. Полученият разтвор се разделя между етил ацетат и воден амониев хлорид, и органичния слой се промива с амониев хлорид (2 x 50 ml). Органичния слой се изпарява до сухо и се пречиства двукратно чрез хроматография със силика гел, използвайки отначало 20:1 DCM:метанол, и след това 1:1 DCM:етил ацетат, при което се получава съединението съгласно заглавието (220 mg).

MS: APCI (+ve) 380 (M+1).

### Пример 3

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

а) 4-амино-2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон

Към разтвор на триетил фосфоноацетат (15,0 g) в тетраhydroфуран (60 ml), охладен в ледена баня, се прибавя бутиллитий (2,5 M в хексан, 25,6 ml) с такава скорост, че вътрешната температура остава под 30°C. След това към тази смес се прибавя разтвор на продукта от пример 2 етап (b) (10,0 g) в N,N-диметилформаид (60 ml). Реакционната смес се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 1 час, след това се охлажда до стайна температура, и се погасява с оцетна киселина (6 ml). Твърдият продукт, утаен

по този начин, се изолира чрез филтруване, промива се с вода, етанол и диетилов етер, и се суши над  $P_2O_5$  при  $50^\circ C$ , при което се получава продукта съгласно под-заглавието, под формата на светло зелен твърд продукт (9,3 g).

MS: APCI (+ve) 322 (M+1).

$^1H$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 1,18 (s, 2H), 7,11 - 7,58 (m, 3H), 7,84 (bs, 1H).

b) 4-бромо-2-[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7(8H)-  
птеридион

Продукта от етап (a) (0,5 g) се суспендира в DMSO (10 ml) и се прибавя бромформ (10 ml), и сместа се нагрява до  $125^\circ C$ . Прибавя се изоамилнитрил (2 ml), и сместа се разбърква при  $125^\circ C$  в продължение на 5 минути, преди да се охлади в ледена баня. Разтворителят се отстранява чрез изпаряване във висок вакуум, и остатъка се суспендира в дихлорметан (100 ml). Тази суспензия се промива с наситен воден разтвор на амониев хлорид (50 ml), и след това се филтрува през набивка от целит. Филтратата се изпарява и се пречиства чрез колонна хроматография, елуира се с 10 % етил ацетат и дихлорметан, при което се получава съединението съгласно подзаглавието, под формата на бял твърд продукт (0,22 g).

MS: APCI (+ve) 386 (M+1)

$^1H$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 4,47 (s, 2H), 7,13 - 7,55 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 13,33 (bs, 1H).

c) 2-[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридион

Съединението съгласно заглавието (75 mg) се получава от продукта от етап (b) (80 mg) и 2-амино-1,3-пропандиол (29 mg), използвайки метода съгласно пример 2 етап (f).

MS: APCI (+ve) 396 (M+1)

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 12,73 (1H, br s), 7,85 (1H, s), 7,50 (2H, m), 7,33 (1H, m), 7,15 (1H, m), 4,80 (1H, t), 4,45 (1H, s), 4,23 (1H, m), 3,55 (4H, m).

#### Пример 4

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидроксиетил]-амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (52 mg) се получава от продукта от пример 3 етап (b) (150 mg) и етаноламин (35 ul), използвайки метода съгласно пример 2 етап (f).

MS: APCI (+ve) 366 (M+1)

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 12,71 (1H, br s), 8,09 (1H, br t), 7,84 (1H, s), 7,47 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,16 (1H, m), 4,78 (1H, t), 4,45 (2H, s), 3,53 (4H, m).

#### Пример 5

(2R)-2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7,8-дихидро-7-оксо-4-птеридинил]амино]-пропанамида

Съединението съгласно заглавието (160 mg) се получава от продукта от пример 3 етап (b) (500 mg) и D-аланин амид хидрохлорид (172 mg), използвайки метода съгласно пример 2 етап (f).

MS: APCI (+ve) 393 (M+1)

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 12,77 (1H, br s), 7,88 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,55 (1H, br s), 7,47 (1H, t), 7,36 (1H, m), 7,19 (1H, br s), 7,16 (1H, m), 4,60 (1H, q), 4,46 (2H, q), 1,40 (3H, d).

## Пример 6

2-[[[(3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

## а) 4-амино-2-[(фенилметил)тио]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно подзаглавието (16,5 g) се получава съгласно метода на пример 3 етап (а), използвайки 5-нитрозо-2-[(фенилметил)тио]-4,6-пиримидиндиамин (22,5 g)

MS: (ESI) 286 (M+H, 100 %).

## б) 4-амино-2-[(фенилметил)сулфонил]-7(8H)-птеридинон

Суспензия от продукта от пример 6, етап (а) (5,00 g) в оцетна киселина (500 ml) и пероцетна киселина (36 – 40 тегл. % разтвор в оцетна киселина, 50 mg) се разбърква при 50°C в продължение на 1 час. След погасяване с диметилсулфид (15 ml), разтвора се излива в лед-вода (5000 ml). Суспендирания твърд продукт се отстранява чрез филтриране и се суши във вакуум, при което се получава съединението съгласно подзаглавието, под формата на светло жълт прах (4,53 g).

MS: (ESI) 316 (M-H, 100 %).

## в) 3-хлоро-2-флуоро-бензенметантиол

3-хлоро-2-флуоробензил бромид (1,00 g) и тиоурея (0,35 g) се нагреват заедно при температура на кипене под обратен хладник в етанол (10 ml), в продължение на 1 час. Разтворителят се отстранява във вакуум, а остатъка се суспендира в 10 % воден разтвор на натриева основа (10 ml) и се нагрева при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 3 часа. След това разтвора се подкислява с концентрирана HCl, и се екстрахира с етер. След концентриране на органичната фаза във вакуум се получава съединението съгласно подзаглавието, под формата на светло жълто масло (0,71 g).

MS: (EI) 176/178 (M+), 143/145 (100 %).

d) 4-амино-2-[[[3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-7(8H)-  
птеридион

Продукта от пример 6, етап (c) (0,63 g) и 1M разтвор на t-бутоксид в THF (3,5 ml) се прибавят към суспензия на продукта от пример 6, етап (b) (1,11 g) в NMP (20 ml). Сместа се разбърква енергично в продължение на 1 час, излива се в 1M HCl (15 ml) и се разрежда с вода). Суспендирания твърд продукт се отстранява чрез филтриране и се суши във вакуум, при което се получава съединението съгласно подзаглавието, под формата на светло жълт прах (1,14 g).

MS: (ESI) 338 (M+N, 100 %).

e) 4-бромо-2-[[[3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-7(8H)-  
птеридион

Съединението съгласно подзаглавието (0,318 g) се получава съгласно метода на пример 3 етап (b), използвайки продукта от пример 6, етап (d) (1,10 g)

MS: (ESI) 399/401 (M-N, 100 %).

f) 2-[[[3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-  
хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридион

Съединението съгласно заглавието (0,318 g) се получава съгласно метода на пример 2 етап (f), използвайки продукта от пример 6, етап (e) (75 g). Реакционната смес се излива във вода и се подкислява с концентрирана HCl. Суспендирания твърд продукт се отстранява чрез филтруване, суши се на въздуха, и се прекристализира из ацетонитрил, при което се получава жълт твърд продукт (37 mg).

Т.т. 209 - 211°C

MS (APCI) 396 (M+N, 100 %).



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 12,71 (1H, br s), 7,83 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,64 (1H, t), 7,48 (1H, t), 7,17 (1H, t), 4,82 (1H, t), 4,39 – 4,48 (2H, m), 4,28 (1H, m), 3,40 – 3,52 (2H, m), 1,13 (3H, d).

#### Пример 7

2-[[[3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-етил)амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (51 mg) се получава съгласно метода на пример 6 етап (f), използвайки продукта от пример 6, етап (e) (75 g) и етаноламин (25  $\mu\text{l}$ ).

Т.т. 196 – 196,5°C

MS (APCI) 382 (M+H, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 12,71 (1H, br s), 8,08 (1H, br s), 7,84 (1H, s), 7,64 (1H, t), 7,49 (1H, t), 7,17 (1H, t), 4,79 (1H, br m), 4,44 (2H, s), 3,53 (4H, br m).

#### Пример 8

2-[[[3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил)амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (51 mg) се получава съгласно метода на пример 6 етап (f), използвайки продукта от пример 6, етап (e) (75 g) и 2-амино-1,3-пропандиол (37 mg).

Т.т. 218,5 – 220,5°C

MS (APCI) 412 (M+H, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 12,74 (1H, br s), 7,85 (1H, s), 7,67 (1H, t), 7,50 (2H, m), 7,16 (1H, t), 4,81 (2H, t), 4,44 (2H, s), 4,24 (1H, m), 3,51 – 3,62 (4H, m).

## Пример 9

1,1-диметилетиллов естер на [(2R)-2-[[2-[[3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-7,8-дихидро-7-оксо-4-птеридинил]-амино]пропил]-карбамова киселина

(a) 9H-флуорен-9-илметилов естер на [(1R)-2-амино-1-метил-2-оксоетил]карбамова киселина

На разтвор от D-аланинамид хидрохлорид (3 g) в 10 % разтвор на натриев карбонат (50 ml) и диоксан (50 ml) се действа с FMOС хлорид (6,24 g) в диоксан (40 ml) и се оставя при разбъркване в продължение на една нощ. Сместа се разрежда с вода (500 ml), и продукта се събира чрез филтруване, и се суши във вакуум, при което се получават 9 g от съединението съгласно подзаглавието.

MS (ESI) BP 311 (+H).

(b) 9H-флуорен-9-илметилов естер на [(1R)-2-амино-1-метилетил]карбамова киселина

Към разтвор на продукта от пример 9, етап (a) (6,9 g) в THF (100 ml) се прибавя боран-метилсулфиден комплекс (4,4 ml), и сместа се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 2 часа. Сместа внимателно се погасява като се прибавя метанол (100 ml), изпарява се до сухо, и остатъка се извлича с метанол (100 ml), и се подкислява до pH 1 – 2 с концентрирана солна киселина. Нагрява се при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 30 минути, след това се изпарява до сухо. Остатъка се разпрашава с етер, при което се получава твърд продукт, който се събира чрез филтруване, разтваря се във вода, и свободната основа се утаява, като се прибавя воден разтвор на натриев бикарбонат, при което се получава съединението съгласно подзаглавието (3,1 g). MS (ESI) BP 297 (+H).

(c) 1,1-диметилетиллов естер на (2R)-[2-(9H-флуорен-9-илметилоксикарбониламино)-пропил]карбамова киселина

Към разбъркван разтвор на продукта от пример 9, етап (b) (3,0 g) в THF (100 ml) се прибавя дитрет-бутилдикарбонат (2,2 g), и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 30 минути. Сместа се изпарява се до сухо, и суровият продукт се пречиства (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан като елуент), при което се получава съединението съгласно подзаглавието (3,8 g).

NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 7,76 (2H, m), 7,42 (2H, m), 7,39 - 26 (4H, s), 5,01 (1H, s), 4,85 (2H, s), 4,38 (2H, d), 4,19 (1H, t), 3,77 (1H, m), 3,18 (2H, m), 1,27 (9H, s),

(d) 1,1-диметилетиллов естер на [(2R)-[2-амино-пропил]карбамова киселина

Към разтвор на продукта от пример 9, етап (c) (3,8 g) в THF (100 ml) се прибавя пиперидин (5 ml), и сместа се оставя да стои в продължение на 1 час при стайна температура. Сместа се изпарява до сухо, и суровият продукт се пречиства (SiO<sub>2</sub>, 5 % метанол:дихлорметан като елуент), при което се получава съединението съгласно подзаглавието, под формата на безцветно масло (1,7 g).

NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4,95 (1H, s), 3,13 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,87 (1H, m), 1,38 (9H, s), 1,08 (3H, d).

(e) 1,1-диметилетиллов естер на [(2R)-2-[[2-[[[3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-7,8-дихидро-7-оксо-4-птеридинил]-амино]пропил]-карбамова киселина

Съединението съгласно заглавието (83 mg) се получава съгласно метода на пример 6 етап (f), използвайки продукта от пример 6, етап (e) (75 g) и продукта от пример 9, етап (d) (72 g)

MS (APCI) 495 (M+H, 100 %).

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (DMSO) 7,95 (1H, br d), 7,83 (1H, s), 7,62 (1H, t), 7,48 (1H, t), 7,17 (1H, t), 6,94 (1H, br t), 4,34 – 4,53 (3H, m), 3,04 – 3,17 (2H, m), 1,32 (9H, s), 1,11 (3H, d).

#### Пример 10

4-[[[(1R)-2-амино-1-метилетил]амино]-2-[[[3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон, монохидрохлорид

Дву-фазна смес на продукта от пример 9, (76 mg) в 1,4-диоксан (3 ml) и концентрирана HCl (0,3 ml) се разбъркват в продължение на 2 часа, след това се разреждат с вода (10 ml) и се лиофилизират. Остатъка се разтваря във вода (10 ml), промива се с етил ацетат (5 ml), и се лиофилизира, при което се получава съединението съгласно заглавието, под формата на светло жълт твърд продукт (58 mg).

MS (APCI) 395 (M+H родствен амин, 100 %).

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 7,86 (1H, s), 7,35 (1H, br t), 7,18 (1H, br t), 6,95 (1H, br t), 4,62 (1H, m), 4,20 – 4,41 (2H, m), 3,14 – 3,29 (2H, m), 1,33 (3H, br d).

#### Пример 11

2-[[[3-хлоро-4-метоксифенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

а) 4-амино-2-[[[3-хлоро-4-метоксифенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно подзаглавието (1,36 g) се получава съгласно метода на пример 6 етап (d), използвайки продукта от пример 6, етап (b) (1,21 g) и 30хлоро-4-метокси-бензен-метантиол (0,72 g)

MS (ESI) 350 (M+H, 100 %).

b) 4-бромо-2-[[[(3-хлоро-4-метоксифенил)метил]тио]-7(8Н)-  
птеридинон

Съединението съгласно подзаглавието (0,28 g) се получава съгласно метода на пример 3 етап (b), използвайки продукта от пример 11, етап (a) (1,25 g)

MS (ESI) 411 (M-H, 100 %).

c) 2-[[[(3-хлоро-4-метоксифенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил]амино]-7(8Н)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (89 mg) се получава съгласно метода на пример 8, използвайки продукта от пример 11, етап (b) (0,100 g).

Т.т. 209 – 211°C

MS (APCI) 424 (M+H, 100 %).

<sup>1</sup>H NMR: δ (DMSO) 12,73 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,54 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,06 (1H, d), 4,81 (2H, br), 4,33 (2H, s), 4,20 – 4,28 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,51 – 3,63 (4H, m).

Пример 12

4-[(2-аминоетил)амино]-2-[[[(3-хлоро-2-метоксифенил)метил]тио]-7(8Н)-птеридинон, монотрифлуорацетат

Съединението съгласно заглавието (15 mg) се получава съгласно метода на пример 2 етап (f), използвайки продукта от пример 11, етап (b) (50 g) и етилендиамин (24 μl). Реакционната смес се разрежда с вода (150 ml), лиофилизира се, при което се получава твърд продукт, и се пречиства (BETX, Symmetry® C8 колона, 0,1 % воден разтвор на трифлуороцетна киселина: ацетонитрил, изократно елуиране 75:25).

MS (APCI) 393 (M+H родствен амин, 100 %).

<sup>1</sup>H NMR: δ (D<sub>2</sub>O) 7,89 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,28 (1H, d), 6,92 (1H, d), 4,23 (2H, s), 3,84 (5H, m), 3,25 (2H, br t).

## Пример 13

2-[[[(2-хлоро-4-метоксифенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-  
 хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

а) 2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]сулфонил]-4-[[[(1R)-2-  
 хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-  
 метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон (0,38 g) се разбърква в  
 ацетонитрил (150 ml) и вода (150 ml) с оксон (3,79 g) в продъл-  
 жение на 18 часа. Ацетонитрила се отстранява във вакуум, при  
 което се получава водна суспензия. Твърдият продукт се съби-  
 ра и се суши във вакуум, при което се получава съединението  
 съгласно подзаглавието (0,30 g).

MS (APCI) 412 (M+H) (100 %).

б) 2-флуоро-4-метокси-бензенметантиол

Съединението съгласно подзаглавието (0,33 g) се получа-  
 ва съгласно метода на пример 6 етап (с), използвайки 1-(хлор-  
 метил)-2-флуоро-4-метокси-бензен (0,56 g).

MS (EC) 172 (M+), (100 %).

с) 2-[[[(2-флуоро-4-метоксифенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-  
 хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно  
 метода на пример 6 етап (d), използвайки продукта от пример  
 13, етап (а) (0,20 g), продукта от пример 13, етап (b) (0,10 g), и  
 DMSO (2 ml), вместо NMP като разтворител. Реакционната  
 смес се пречиства (BETX, Symmetry® C8 колона, 0,1 % воден  
 разтвор на амониев ацетат: ацетонитрил, градиентно елуиране  
 80:20 до 20:80), при което се получава бял твърд продукт  
 (63 mg).

MS (APCI) 392 (M+H, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 12,69 (1H, br s), 7,83 (1H, s), 7,75 (1H, br d), 7,53 (1H, t), 6,83 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,83 (1H, br t), 4,34 (3H, m), 3,75 (3H, s), 3,41 – 3,54 (2H, m), 1,16 (3H, d).

#### Пример 14

2-[[[(2-флуоро-3-метилфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-  
 хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

a) 2-флуоро-3-метил-бензенметантиол

Съединението съгласно подзаглавието (0,36 g) се получава съгласно метода на пример 6 етап (с), използвайки 2-флуоро-3-метил-бензил бромид (0,55 g).

MS (EC) 156 (M+), 123 (100 %).

b) 2-[[[(2-флуоро-3-метилфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-  
 хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (56 mg) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта от пример 13, етап (а) (0,20 g), и продукта от пример 14, етап (а) (94 mg).

MS (APCI) 376 (M+H, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 12,69 (1H, br s), 7,83 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,43 (1H, t), 7,18 (1H, t), 7,02 (1H, t), 4,83 (1H, t), 4,28 – 4,43 (3H, m), 3,41 – 3,54 (2H, m), 2,23 (3H, s), 1,15 (3H, d).

#### Пример 15

2-[[[(3-флуоро-4-метоксифенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-  
 хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

a) 1-(хлорметил)-3-флуоро-2-метокси-бензен

Разтвор на 3-флуоро-2-метокси-бензенметанол (WO 20000419) (0,50 g) и тионил хлорид (0,47 ml) в дихлорметан (30 ml) се разбърква в продължение на 2 часа, след това се

концентрира във вакуум, при което се получава съединението съгласно подзаглавието, което се използва директно в следващия етап.

b) 3-флуоро-2-метокси-бензенметантиол

Съединението съгласно подзаглавието (0,31 g) се получава съгласно метода на пример 6 етап (с), използвайки продукта от пример 15, етап (а).

MS (EI) 172 (M+), 139 (100 %).

с) 2-[[[3-флуоро-4-метоксифенил]метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (84 mg) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта от пример 13, етап (а) (0,20 g), и продукта от пример 15, етап (b) (0,10 g).

MS (APCI) 392 (M+H, 100 %).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  (DMSO) 12,69 (1H, br s), 7,83 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,18 (1H, m), 7,03 (1H, m), 4,83 (1H, br t), 4,31 – 4,42 (3H, m), 3,91 (3H, s), 3,42 – 3,53 (2H, m), 1,16 (3H, d).

Пример 16

2-[[[4-(дифлуорметокси)фенил]метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

а) 4-(дифлуорметокси)-бензенметантиол

Съединението съгласно подзаглавието (0,20 g) се получава съгласно метода на пример 6 етап (с), използвайки 4-(дифлуорметокси)-бензил бромид (0,53 g).

MS (EI) 190 (M+), 107 (100 %).



b) 2-[[[4-(дифлуорметокси)фенил]метил]тио]-4-[[[(1R)-2-  
хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (51 mg) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта от пример 13, етап (а) (0,20 g), и продукта от пример 16, етап (а) (0,17 g).

MS (APCI) 410 (M+H, 100 %).

<sup>1</sup>H NMR: δ (DMSO) 12,67 (1H, br s), 7,82 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,53 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,10 (2H, d), 4,82 (1H, t), 4,28 – 4,41 (3H, m), 3,39 – 3,52 (2H, m), 1,15 (3H, d).

Пример 17

4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[[4-хидрокси-  
фенил]метил]тио]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (8 mg) се получава като страничен продукт по време на получаването съгласно пример 16

MS (APCI) 360 (M+H, 100 %).

<sup>1</sup>H NMR: δ (DMSO) 12,60 (1H, br), 9,35 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,24 (2H, d), 6,68 (2H, d), 4,83 (1H, t), 4,23 – 4,36 (3H, m), 3,44 – 3,55 (2H, m), 1,17 (3H, d).

Пример 18

4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[[3-метил-  
фенил]метил]тио]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (75 mg) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта от пример 13, етап (а) (0,20 g), и 3-метил-бензенметантио (75 mg)

MS (APCI) 358 (M+H, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 12,66 (1H, br s), 7,82 (1H, s), 7,73 (1H, br d), 7,16 – 7,26 (3H, m), 7,05 (1H, br a), 4,82 (1H, br t), 4,34 (3H, m), 3,40 – 3,54 (2H, m), 2,28 (3H, s), 1,17 (3H, br d).

#### Пример 19

2-[(1,3-бензодиоксол-4-илметил)тио-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

а) 1,3-бензодиоксол-4-метантиол

Съединението съгласно подзаглавието (0,29 g) се получава съгласно метода на пример 6 етап (с), използвайки 4-(бромметил)-1,3-бензодиоксол (0,51 g)

MS (EI) 168 (M+), 135 (100 %).

б) 2-[(1,3-бензодиоксол-4-илметил)тио-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (57 mg) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта от пример 13, етап (а) (0,20 g), и продукта от пример 13, етап (а) (0,10 g)

MS (APCI) 388 (M+H, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 12,66 (1H, br s), 7,82 (1H, s), 7,75 (1H, br d), 6,99 (1H, d), 6,80 (2H, m), 6,04 (2H, s), 4,82 (1H, t), 4,33 (3H, m), 3,41 – 3,55 (2H, m), 1,16 (3H, d).

#### Пример 20

2-[[2,4-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

а) 2,4-дифлуоро-бензенметантиол

Съединението съгласно подзаглавието (0,35 g) се получава съгласно метода на пример 6 етап (с), използвайки 2,4-дифлуоро-бензил бромид (0,55 g)

MS (EI) 160 (M+), 127 (100 %).

b) 2-[[[2,4-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (77 mg) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта от пример 13, етап (а) (0,20 g), и продукта от пример 20, етап (а) (87 mg).

MS (APCI) 380 (M+H, 100 %).

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (DMSO) 12,70 (1H, br), 7,83(1H, s), 7,67 - 7,76 (2H, m), 7,24 (1H, br t), 7,03 (1H, br t), 4,82 (1H, br), (1H, t), 4,30 - 4,37 (3H, m), 3,43 - 3,49 (2H, m), 1,15 (3H, br d).

Пример 21

2-[[[3-хлорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (66 mg) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта от пример 13, етап (а) (0,20 g), и 3-хлоро-бензенметантиол (92 mg).

MS (APCI) 378 (M+H, 100 %).

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (DMSO) 12,70 (1H, br s), 7,82 (1H, s), 7,74 (1H, br d), 7,55 (1H, s), 7,45 (1H, br d), 7,34 (2H, m), 4,81 (1H, br t), 4,31 - 4,43 (3H, m), 3,43 - 3,50 (2H, m), 1,15 (3H, br d).

Пример 22

4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[(5-изоксазолилметил)тио]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (0,038 g) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта

от пример 13, етап (а) (0,10 g), и 5-изоксазолилметилмеркаптан (0,057 g)

Т. т. 191 - 194°C

MS (APCI) 335 (M+H, 100 %).

<sup>1</sup>H NMR: δ (DMSO) 12,71 (1H, br s), 8,47 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,80 (1H, d), 6,51 (1H, s), 4,81 (1H, t), 4,54 (2H, q), 4,26 (1H, m), 3,44 (2H, m), 1,13 (3H, d).

Пример 23

4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметилетил)амино]-2-[(5-изоксазолилметил)тио]-7(8H)-птеридинон

а) 2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]сулфонил]-4-[[2-хидрокси-1-хидроксиметилетил]амино]-7(8H)-птеридинон  
2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-хидроксиметилетил]амино]-7(8H)-птеридинон (2,25 g) се разбърква в ацетонитрил (750 ml) и вода (750 ml) с оксон (22,5 g) в продължение на 18 часа. Ацетонитрила се отстранява във вакуум, при което остава водна суспензия. Сместа се екстрахира с етил ацетат. Комбинираните екстракти се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, сушат се (MgSO<sub>4</sub>), и разтворителят се отстранява във вакуум, при което се получава съединението съгласно заглавието (1,92 g).

MS (APCI) 428 (M+H) (100 %).

б) 4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметилетил)амино]-2-[(5-изоксазолилметил)тио]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (0,03 g) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта от пример 23, етап (а) (0,20 g), и 5-изоксазолилметилмеркаптан (0,1 g)

Т. т. 199 - 203°C

MS (APCI) 351 (M+H, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 8,47 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,54 (1H, d), 6,55 (1H, s), 4,80 (2H, t), 4,56 (2H, s), 4,22 (1H, m), 3,55 (4H, m),

#### Пример 24

4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-[[[(5-метил-2-фуранил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (0,058 g) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта от пример 13, етап (а) (0,20 g), и 5-метил-2-фуранилметилмеркаптан (0,15 g от 80 % чистота)

Т. т. 197 - 199°C

MS (APCI) 348 (M+H, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 12,65 (1H, br s), 7,82 (1H, s), 7,74 (1H, d), 5,96 (1H, d), 4,83 (1H, t), 4,37 (2H, s), 4,32 (1H, m), 3,47 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,17 (3H, d).

#### Пример 25

2-[[-(2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (0,089 g) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта от пример 13, етап (а) (0,20 g), и 2-флуорбензилмеркаптан (0,083 g)

Т. т. 203 - 205°C

MS (APCI) 362 (M+H, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 12,69 (1H, br s), 7,83 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,64 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,14 (1H, m), 4,82 (1H, t), 4,41 (2H, q), 4,31 (1H, m), 3,47 (2H, m), 1,15 (3H, d).

## Пример 26

4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[2-тиенил)-метил)тио]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (0,076 g) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта от пример 13, етап (а) (0,20 g), и 2-тиенилметилмеркаптан (0,050 g)

Т. т. 209 - 212°C

MS (APCI) 350 (M+H, 100 %).

<sup>1</sup>H NMR: δ (DMSO) 12,66 (1H, br s), 7,83 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,12 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 4,82 (1H, t), 4,62 (2H, q), 4,36 (1H, m), 3,46 (2H, m), 1,17 (3H, d).

## Пример 27

2-[[2-флуорфенил)метил)тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметилетил)амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (0,088 g) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта от пример 23, етап (а) (0,20 g), и 2-флуорбензилмеркаптан (0,83 g)

Т. т. 206 - 208°C

MS (APCI) 378 (M+H, 100 %).

<sup>1</sup>H NMR: δ (DMSO) 12,67 (1H, br s), 7,84 (1H, s), 7,66 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,32 (1H, m), 7,16 (2H, m), 4,80 (2H, t), 4,41 (2H, s), 4,25 (1H, m), 3,57 (4H, m).

## Пример 28

4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил)амино]-2-[[2-тиенил)-метил)тио]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (0,075 g) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта

от пример 23, етап (а) (0,21 g), и 2-тиенилметилмеркаптан (0,05 g)

Т. т. 220 - 223°C

MS (APCI) 366 (M+H, 100 %).

<sup>1</sup>H NMR: δ (DMSO) 12,67 (1H, br s), 7,85 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,15 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 4,81 (2H, t), 4,64 (2H, s), 4,28 (1H, m), 3,59 (4H, m).

### Пример 29

2-[[[(2-флуоро-5-метилфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-  
хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

а) 2-флуоро-5-метил-бензенметантиол, ацетат

Диизопропилазодикарбоксилат (2,68 ml) се прибавя към разтвор на трифенилфосфин (3,57 g) в сух THF (30 ml) при 0°C. Сместа се разбърква в продължение на 1 час. Прибавя се на капки за 40 минути разтвор от 2-флуоро-5-метил-бензенметанол (0,96 ml) в сух THF (10 ml). Сместа се разбърква в продължение на 1 час, след това се нагрява до стайна температура, и се разбърква в продължение на още 3 часа. Разтворителят се изпарява и остатъка се разбърква с етер и се филтрува. Филтратата се изпарява и се пречиства чрез колонна хроматография, елуира се с 3 % етил ацетат в изохексан, при което се получава съединението съгласно подзаглавието, под формата на масло (1,23 g).

GC/MS 100 % (EI) 198 (M+), 123 (100 %)

б) 2-флуоро-5-метил-бензилметантиол

2-флуоро-5-метил-бензилметантиол ацетат (1,2 g) се разбърква в метанол, предварително наситен с амоняк (10 ml) при стайна температура в продължение на 30 минути. Разтворителят се изпарява и остатъка се разделя между етер и вода.

Слоеве се разделят и водата се екстрахира с етер. Комбинирания етер се промива с вода, суши се и се изпарява, при което се получава масло (0,9 g).

GC/MS 97 % (EI) 156 (M+), 123 (100 %)

(с) 2-[[2-флуоро-5-метилфенил)метил]тио]-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (0,093 g) се получава съгласно метода на пример 13 етап (с), използвайки продукта от пример 13, етап (а) (0,20 g), и продукта от пример 29, етап (b)

Т. т. 202 - 204°C

MS (APCI) 376 (M+H, 100 %).

<sup>1</sup>H NMR: δ (DMSO) 12,68 (1H, br s), 7,82 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,07 (2H, m), 4,83 (1H, t), 4,33 (3H, s), 3,49 (2H, m), 2,25 (3H, s), 1,17 (3H, d).

Пример 30

2-[[2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил)метил]тио]-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

а) 4-(1-метилетокси)-2-[[3-(трифлуорметил)фенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон

6-[[2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил)метил]тио]-2-[[3-(трифлуорметил)фенил)метил]тио]-4,5-пиримидиндиамин (7,12 g) се прибавя към разтвор на натриев метоксид, получен от натрий (0,62 g) и метанол (150 ml). Прибавя се етил глиоксилат (6,5 ml 50 % в толуен), и сместа се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 30 минути. Разтворителят се изпарява и остатък се разтваря отново в 2-пропанол. Прибавя се натрий (1,1 g) и сместа се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 30 минути. Разтворителят се изпарява и оста-



тъка се извлича с вода и се подкислява с разредена солна киселина. Сместа се екстрахира с дихлорметан и акстракта се промива с вода, след това се суши ( $MgSO_4$ ), и се изпарява. Пречиства се посредством флаш хроматография, елуира се с 10 % етил ацетат в дихлорметан, при което се получава съединението съгласно подзаглавието, под формата на твърд продукт (2,64 g).

Т. т. 205 - 206°C

MS (APCI) 415 (M+H, 100 %).

$^1H$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 13,03 (1H, s), 8,06 (1H, t), 7,97 (1H, s), 7,70 (1H, t), 7,38 (1H, t), 5,38 (1H, m), 4,53 (2H, s), 1,31 (6H, d).

b) 2-[[[2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

Продукта от пример 30, етап (a) (0,3 g) и D-аланин (0,6 ml) се подлагат на действието на ултразвук с N-метилимидазол (1 ml), при което се образува паста. Пастата се загрява с микровълни при 300 W при 160°C в продължение на 25 минути. Разтворителят се отстранява чрез мехурчета при мехурчесто дестилиране и остатъка се пречиства чрез BETX с обърната фаза, при което се получава съединението съгласно заглавието (0,52 g).

Т. т. 217 - 219°C

MS (APCI) 430 (M+H, 100 %).

$^1H$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 8,03 (1H, t), 7,83 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,68 (1H, t), 7,35 (1H, t), 4,82 (1H, t), 4,47 (2H, q), 4,26 (1H, m), 3,45 (2H, m), 1,12 (3H, d).

## Пример 31

2-[[2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил]метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (0,049 g) се получава съгласно метода на пример 30 етап (b), използвайки продукта от пример 30, етап (a) (0,30 g), и 2-аминопропан-1,3-диол (0,66 g)

Т. т. 244 - 245°C

MS (APCI) 446 (M+H, 100 %).

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (DMSO) 12,76 (1H, s), 8,06 (1H, t), 7,85 (1H, s), 7,68 (1H, t), 7,52 (1H, d), 7,35 (1H, t), 4,81 (2H, t), 4,47 (2H, s), 4,23 (1H, m), 3,55 (4H, m).

## Пример 32

2-[[2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил]метил]тио]-4-[[2-хидроксиетил]амино]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (0,072 g) се получава съгласно метода на пример 30 етап (b), използвайки продукта от пример 30, етап (a) (0,30 g), и етаноламин (0,5 g)

Т. т. 221 - 222°C

MS (APCI) 416 (M+H, 100 %).

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (DMSO) 12,73 (1H, s), 8,08 (1H, m), 7,03 (1H, t), 7,85 (1H, s), 7,68 (1H, t), 7,36 (1H, t), 4,78 (1H, t), 4,47 (2H, s), 3,52 (4H, m).

## Пример 33

4-[[2-аминоетил]амино]-2-[[2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил]метил]тио]-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието (0,054 g) се получава съгласно метода на пример 30 етап (b), използвайки продукта

от пример 30, етап (а) (0,30 g), и етилендиамин (0,5 g).  
Продукта се пречиства чрез изкристилизиране из метанол.

MS (APCI) 415 (M+H, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 8,01 (1H, t), 7,91 (1H, br s), 7,67 (1H, m), 7,58 (1H, br s), 7,52 (1H, bs), 7,35 (1H, t), 7,17 (1H, br s), 4,45 (2H, s), 3,42 (2H, t), 3,42 (2H, t), 3,15 (2H, bs), 2,75 (8H, m).

#### Пример 34

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

Продукта от пример 2, етап (е) (400 mg) се разтваря в N-метилпиролидинон (15 ml), и се прибавя основа на Hunigs (0,36 ml), след това и 2-амино-2-метил-1,3-пропандиол (0,273 g). Сместа се разбърква при 110°C в продължение на 17 часа. Получената смес се излива във вода, и се оставя да престои в продължение на една нощ, за да се даде възможност на твърдия продукт да се утаи. Този твърд продукт се събира чрез филтруване, след това се пречиства чрез препаративна ВЕТХ с обърната фаза с Symmetry C8<sup>®</sup>, използвайки 10 до 95 % ацетонитрил в 0,1 % воден разтвор на амониев ацетат: при 20 ml/min за 10 минути, при което се получава съединението съгласно заглавието, под формата на мръсно бели игли (0,113 g).

MS APCI (+ve) 410 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (DMSO) 1,30 (3H, s), 3,54 – 3,58 (2H, m), 3,63 – 3,67 (2H, m), 4,45 (2H, s), 4,98 – 5,01 (2H, t), 7,13 (1H, s), 7,15 – 7,19 (1H, m), 7,31 – 7,36 (1H, m), 7,45 – 7,49 (1H, t), 7,84 (1H, s), 12,74 (1H, bs).

## Пример 35

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-6-метил-7(8H)-птеридинон

а) 4-амино-2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-6-метил-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно подзаглавието се получава от продукта на пример 2 етап (b), (2 g) и триетилфосфонопропионат (3,2 g), използвайки метода на пример 3, етап (a).

MS (APCI) (+ve) 336 (M+1)

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (DMSO) 2,33 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,09 – 7,58 (m, 3H), 12,56 (bs, 1H).

б) 4-бромо-2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-6-метил-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно подзаглавието се получава от продукта на пример 35 етап (a), (1,5 g) и бромформ (30 ml), използвайки метода на пример 3, етап (b).

MS (APCI) (+ve) 400 (M+1)

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (DMSO) 2,39 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 7,11 – 7,55 (m, 3H), 13,21 (bs, 1H).

в) 2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-6-метил-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието се получава от продукта на пример 35 етап (b), (200 mg) и D-аланинол (120  $\mu\text{l}$ ), използвайки метода на пример 2, етап (f).

MS (APCI) (+ve) 394 (M+1)

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (DMSO) 1,12 (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 4,24 4,33 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,85 (bs, 1H), 7,10 – 7,49 (m, 3H), 12,58 (s, 1H).

## Пример 36

Етилов естер на 2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7,8-дихидро-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7-оксо-6-птеридинкарбоксилна киселина

а) етилов естер на 4-амино-2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7,8-дихидро-7-оксо-6-птеридинкарбоксилна киселина

Продукта от пример 2, етап (b) (5 g) се разтваря в диетилов малонат (100 ml) и се нагрява до 120 °C в продължение на 10 часа, като се разбърква. Реакционната смес се оставя да се охлади, и твърдият продукт, който се утаява, се филтрува, промива се с вода и се суши в сушилня при 50 °C, при което се получава продукта, под формата на светло жълт твърд продукт (3,2 g).

MS (APCI) (+ve) 394 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  (DMSO) 1,29 – 1,33 (t, 3H), 4,28 4,35 (q, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,11 – 7,59 (m, 3H), 7,88 (bs, 2H), 8,08 (bs, 2H), 13,05 (s, 1H).

б) етилов естер на 4-бромо-2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7,8-дихидро-7-оксо-6-птеридинкарбоксилна киселина

Съединението съгласно подзаглавието се получава от продукта на пример 36 етап (a), (2 g) и бромформ (40 ml) използвайки метода на пример 3, етап (b).

MS (APCI) (+ve) 458 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  (DMSO) 1,31 (t, 3H), 4,40 (q, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,13 – 7,55 (m, 3H), 13,05 (s, 1H).

с) етилов естер на 2-[[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7-окс-6-птеридин-карбоксилна киселина

Съединението съгласно заглавието се получава от продукта на пример 36 етап (b), (300 mg) и D-аланинол (180  $\mu$ l), използвайки метода на пример 2, етап (f).

MS (APCI) (+ve) 451 (M+1)

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (DMSO) 1,12 (d, 3H), 3,41 – 3,53 (m, 2H), 4,22 – 4,32 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 4,83 – 4,86 (t, 1H), 7,07 – 7,47 (m, 3H).

Пример 37

2-[[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-6-(трифлуорметил)-7(8H)-птеридинон

a) 4-амино-2-[[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-6-(трифлуорметил)-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно подзаглавието се получава от продукта на пример 2 етап (c), (5 g) и трифлуорпируват (10 ml), използвайки метода на пример 2, етап (d).

MS (APCI) (+ve) 390 (M+1)

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (DMSO) 4,32 (s, 2H), 7,10 – 7,70 (m, 3H), 7,91 – 8,23 (2bs, 2H), 13,23 (bs, 1H).

b) 4-бромо-2-[[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-6-(трифлуорметил)-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно подзаглавието се получава от продукта на пример 37 етап (a), (1,5 g) и бромформ (180 ml), използвайки метода на пример 3, етап (b).

MS (APCI) (+ve) 454 (M+1)

с) 2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-6-(трифлуорметил)-7(8H)-птеридинон

Съединението съгласно заглавието се получава от продукта на пример 37 етап (b), (150 mg) и D-аланинол (100  $\mu$ l), използвайки метода на пример 2, етап (f).

MS (APCI) (+ve) 448 (M+1)

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (DMSO) 1,15 (d, 3H), 3,50 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,89 (t, 1H), 7,12 – 7,49 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 13,25 (bs, 1H).

Пример 38

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-6-(трифлуорметил)-7(8H)-птеридинон  
натриева сол

Продукта от пример 2, етап (f) се суспендира във вода, съдържаща един еквивалент натриева основа, след което се прибавя малко аликвотна част от тетраhydroфуран и метанол, за да се подпомогне разтварянето. Полученият разтвор след това се лиофилизира, при което се получава съединението съгласно заглавието, под формата на безцветен твърд продукт.

Т. т. 255 - 260°C (разгр.)

MS APCI (+ve) 380 (M+1)

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (DMSO) 7,42 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,31 (1H, m), 7,13 (1H, m), 6,89 (1H, d), 4,79 (1H, t), 4,40 (2H, s), 4,15 (1H, m), 1,12 (3H, d).

Пример 39 – 72

Примерите от 39 до 72 се получават чрез нагряване на продукта от пример 2, етап (e)  $2,5 \times 10^{-6}$  moles) с подходящия амин (2 еквивалента) и N-етилдиизопропиламин (6 еквивален-

та) в N-метилпирролидинон (0,25 ml) в затворен съд при 100°C в продължение на 1 час.

Пример 39

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-(етиламино)-7(8H)-  
птеридинон

MS APCI (+ve) 350 (M+1)

Пример 40

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-(изопропиламино)-7(8H)-  
птеридинон

MS APCI (+ve) 364 (M+1)

Пример 41

(+/-)-4-(сек-бутиламино)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-  
7(8H)-птеридинон

MS APCI (+ve) 378 (M+1)

Пример 42

2-({2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-дихидро-4-  
птеридинил}амино)ацетамид

MS APCI (+ve) 379 (M+1)

Пример 43

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-хидроксипропил)-  
амино]-7(8H)-птеридинон

MS APCI (+ve) 380 (M+1)

Пример 44

(S)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-хидрокси-1-метил-  
етил)амино]-7(8H)-птеридинон

MS APCI (+ve) 380 (M+1)

Пример 45

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-хидрокси-1-метил-  
етил)амино]-7(8H)-птеридинон

MS APCI (+ve) 380 (M+1)



Пример 46

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидроксипропил)-амино]-7(8H)-птеридинон

MS APСI (+ve) 380 (M+1)

Пример 47

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(3-гидроксипропил)амино]-7(8H)-птеридинон

MS APСI (+ve) 380 (M+1)

Пример 48

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидроксиетил)(метил)-амино]-7(8H)-птеридинон

MS APСI (+ve) 380 (M+1)

Пример 49

2-[[2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-дигидро-4-птеридинил](метил)амино]пропаннитрил

MS APСI (+ve) 389 (M+1)

Пример 50

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[1-(гидроксиметил)-пропил]амино]-7(8H)-птеридинон

MS APСI (+ve) 394 (M+1)

Пример 51

(S)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[1-(гидроксиметил)-пропил]амино]-7(8H)-птеридинон

MS APСI (+ve) 394 (M+1)

Пример 52

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(4-гидроксибутил)-амино]-7(8H)-птеридинон

MS APСI (+ve) 394 (M+1)

## Пример 53

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[1-(гидроксиметил)-пропил]амино]-7(8H)-птеридинон

MS APСI (+ve) 394 (M+1)

## Пример 54

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидрокси-1,1-диметил)]-амино}-7(8H)-птеридинон

MS APСI (+ve) 394 (M+1)

## Пример 55

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[етил(2-гидроксиетил)-амино}-7(8H)-птеридинон

MS APСI (+ve) 394 (M+1)

## Пример 56

(+/-)-4-[(3-амино-2-гидроксипропил)амино]-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7(8H)-птеридинон

MS APСI (+ve) 395 (M+1)

## Пример 57

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(1,3-диметилбутил)]-амино}-7(8H)-птеридинон

MS APСI (+ve) 406 (M+1)

## Пример 58

(1R,2R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидроксициклопентил)амино}-7(8H)-птеридинон

MS APСI (+ve) 406 (M+1)

## Пример 59

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(5-гидроксипентил)амино}-7(8H)-птеридинон

MS APСI (+ve) 408 (M+1)

## Пример 60

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[1-(гидроксиметил)-  
бутил]амино]-7(8H)-птеридинон

MS APCI (+ve) 408 (M+1)

## Пример 61

(+/-)-метил 2-([2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-ди-  
гидро-4-птеридинил]амино)пропаноат

MS APCI (+ve) 408 (M+1)

## Пример 62

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(3-гидрокси-2,2-диметил-  
пропил)амино]-7(8H)-птеридинон

MS APCI (+ve) 408 (M+1)

## Пример 63

(1R,2R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[2-гидрокси-1-  
(гидроксиметил)пропил]амино]-7(8H)-птеридинон

MS APCI (+ve) 410 (M+1)

## Пример 64

4-[бис(2-гидроксиетил)амино]-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-  
7(8H)-птеридинон

MS APCI (+ve) 410 (M+1)

## Пример 65

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[2-(2-гидроксиетокси)-  
етил]амино]-7(8H)-птеридинон

MS APCI (+ve) 410 (M+1)

## Пример 66

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2,2-диметоксиетил)амино]-  
7(8H)-птеридинон

MS APCI (+ve) 410 (M+1)

## Пример 67

4-{{2-(диетиламино)етил}амино}-2-[(2,3-дифлуорбензил)-  
тио]-7(8H)-птеридинон

MS APCI (+ve) 421 (M+1)

## Пример 68

(S)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-{{1-(хидроксиметил)-2,2-  
диметилпропил}амино}-7(8H)-птеридинон

MS APCI (+ve) 422 (M+1)

## Пример 69

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-{{1-(хидроксиметил)-3-  
диметилбутил}амино}-7(8H)-птеридинон

MS APCI (+ve) 422 (M+1)

## Пример 70

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(6-хидроксихексил)-7(8H)-  
птеридинон

MS APCI (+ve) 422 (M+1)

## Пример 71

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-{{3-(диметиламино)-2,2-ди-  
метилпропил}амино}-7(8H)-птеридинон

MS APCI (+ve) 436 (M+1)

## Пример 72

(S)-етил 2-({2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-дихид-  
ро-4-птеридинил}амино)3-хидроксипропаноат

MS APCI (+ve) 438 (M+1)

## Фармакологични данни

## Изследване за свързваща лиганда

[<sup>125</sup>I]IL-8 (човешки, рекомбинантен) се доставя от  
Amersham, U. K. със специфична активност от 2,000Ci/mmol.  
Всички други химикали са със степен на чистота аналитично

чисти. Високи нива от hrCXCR2 се експресират в клетки HEK 293 (човешки ембрионални бъбречни клетки 293 ECACC№ 85120602) (Lee et al. (1992) J. Biol. Chem. 267 pp 16283-16291). HrCXCR2 cДНК се умножават и се клонират от човешка неутрофилна mРНК. ДНК се клонира в PCRScript (Stratagene) и клоните се идентифицират, използвайки ДНК. Кодиращата последователност е суб-клонирана в еукариотния експресиращ вектор RсCMV (Invitrogen). Плазмидна ДНК се получава, използвайки Quiagen Megаргер 2500 и се трансфектира в клетки HEK 293, използвайки реактив Lipofectamine (Gibco BRL). Клетки от най-високо експресирания клон се събират във фосфатно-буфериран физиологичен разтвор, съдържащ 0,2 % (тегло/обем) етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA) и се центрофугират (200 g, 5 минути). Клетъчните пелети се суспендират отново в изстуден в лед хомогенизиран буфер [10 mM HEPES (pH 7,4), 1 mM дитиотреитол, 1 mM EDTA и панел от протеазни инхибитори (1mM фенил метил сулфонил флуорид, 2 µg/ml соев трипсинов инхибитор, 3 mM бензамидин, 0,5 µg/ml леупептин и 100 µg/ml бацитрацин)] и клетките се оставят да се увеличат в продължение на 10 минути. Клетъчния препарат се разбива, използвайки хомогенизатор с ръчен стъклен хаван/PTFE пестик и клетъчните мембрани се събират чрез центрофугиране (45 минути, 100,000 g, 4°C). Препарата от мембрани се съхранява при -70°C в хомогенизиращ буфер, с добавка от разтвор на сол на Tyrode (137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,4 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), 0,1 % (тегло/обем) желатин и 10 % (обем/обем) глицерол.

Всички изследвания се осъществява в 96-ямкови MultiScreen 0, 45 µm филтрувални плочки (Millipore, U. K.) Всяко изследване съдържа ~ 50 pП [<sup>125</sup>I]IL-8 и мембрани (еквивалент-

ни на ~ 200,000 клетки) в буфер на изследването [разтвор от сол на Tyrode с добавка от 10 mM HEPES (pH 7,4), 1,8 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,125 mg/ml бацитрацин и 0,1 % (тегло/обем) желатин]. Освен това, съединение с формула (I) съгласно примерите се разтваря предварително в DMSO и се прибавя, до крайна концентрация от 1 % (обем/обем) DMSO. Изследването се инициира с прибавянето на мембрани и след 1,5 час при стайна температура мембраните се събират чрез филтруване, използвайки Millipore MultiScreen вакуум разпределителен колектор, и се промиват двукратно с буфера на изследването (без бацитрацин). Поддържащото блюдо се отстранява от комплекта MultiScreen, филтрите се сушат при стайна температура, изтласкват се навън, и след това се преброяват на Cobra  $\gamma$ -counter.

За съединенията с формула (I) съгласно примерите се установява, че имат стойности IC<sub>50</sub> по-малко от (<) 10  $\mu$ M.

Изследване за вътреклетъчно мобилизиране на калция

Човешки неутрофили се получават от третирана с EDTA периферна кръв, както е описано преди това (Baly et al. (1997) *Methodes in Enzymology* 287 pp 70 – 72), в буфер за съхранение [разтвор от сол на Tyrode (137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,4 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) с добавка от 5,7 mM глюкоза и 10 mM HEPES (pH 7,4)].

Хемокинът GRO $\alpha$  (човешки, рекомбинантен) се доставят от R&D Systems (Abingdon, U. K.). Всички други химикали са от степен на чистота аналитично чисти. Промени в свободния вътреклетъчен калций се измерва флуориметрично чрез оцветяване на неутрофили с чувствително на калций флуоресцентно багрило, флуо-3-, както се описва преди това (Merritt et al. (1990) *Biochem. J.* 269, pp 513 – 519). Клетките се зареждат в

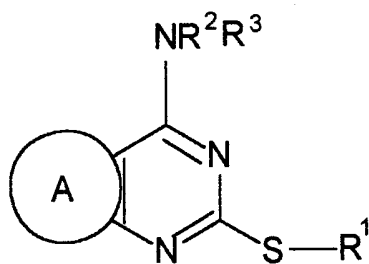
продължение на 1 час при 37°C в буфер за зареждане (буфер за съхраняване с 0,1 % (тегло/обем) желатин), съдържащ 5µM флуо-3 AM естер, промиват се с буфер за зареждане, и след това се суспендират отново в разтвор на сол на Tyrode с добавка от 5,7 mM глюкоза, 0,1 % (тегло/обем) говежди серумен албумин (BSA), 1,8 mM CaCl<sub>2</sub> и 1 mM MgCl<sub>2</sub>. Клетките се отпипетират в 96-ямкови микро блюда с черни стени (Cistar, Boston, U. S. A.) и се центрофугират (200 g, 5 минути, стайна температура).

Съединение с формула (I) съгласно примерите се разтваря предварително в DMSO и се прибавя до крайна концентрация 0,1 % (обем/обем) DMSO. Изследването се инициира, като се прибави A<sub>50</sub> концентрация на GROα, и краткотрайно повишаване на флуо-3 флуоресценцията ( $\lambda_{\text{Ex}} = 490\text{nm}$  и  $\lambda_{\text{Em}} = 520\text{nm}$ ) контролиран, използвайки FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, U. S. A.).

Съединение с формула (I) съгласно примерите се изследваха, и се установява, че са антагонисти на CXCR2 рецептор в човешки неутрофили.

## ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

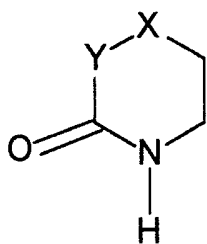
1. Съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват:



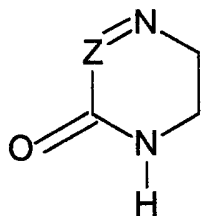
(I)

в което:

A е група с формула (a), или (b):



(a)



(b)

$R^1$  представлява  $C_3-C_7$  карбоциклена,  $C_1-C_8$  алкилова,  $C_2-C_6$  алкенилова, или  $C_2-C_6$  алкинилова група, като последните



четири групи са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^8SO_2R^{10}$ , и арилова, или хетероарилова група, като и двете могат по избор да са заместени с един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, циано, нитро,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^8SO_2R^{10}$ ,  $C_1-C_8$  алкилова, или трифлуорметилова групи;

$R^2$  представлява  $C_3-C_7$  карбоциклена група,  $C_1-C_8$  алкилова,  $C_2-C_6$  алкенилова, или  $C_2-C_6$  алкинилова група, като последните четири групи могат да са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ , или  $-NR^8SO_2R^9$ ;

$R^3$  представлява  $C_2-C_6$  алкилова, по избор заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{10}$ , и  $-NR^{11}R^{12}$ ;

или

$R^2$  и  $R^3$  представляват 3-8 членен пръстен, по избор съдържащ един, или повече атоми, избрани от групата, състояща се от O, S,  $NR^8$ , и самите те по избор заместени с  $C_1-C_3$  алкил, халоген, или  $-OR^4$ ;

$R^4$  представлява водород,  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група, като и двете последни могат да са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенилна,  $-OR^{11}$  и  $-NR^{12}R^{13}$ ;

$R^5$  и  $R^6$  независимо представляват водороден атом, или  $C_1$ - $C_6$  алкилова, или фенилна група, като последните две могат да са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенилна,  $-OR^{14}$  и  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $-CONR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}COR^{16}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}SO_2R^{16}$ ,

или

$R^5$  и  $R^6$  заедно с азотния атом, към който те са прикрепени, образуват 4- до 7- членна наситена хетероциклена пръстенова система, по избор съдържаща още хетероатоми, избрани от групата, състояща се от кислороден и азотен атом, която пръстенова система може по избор да е заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от фенилна,  $-OR^{14}$ ,  $-COOR^{14}$ ,  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $-CONR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}COR^{16}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}SO_2R^{16}$ , или  $C_1$ - $C_6$  алкилова, тя самата по избор заместена с един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми и групи  $-NR^{15}R^{16}$ , и  $-OR^{17}$ ;

$R^{10}$  представлява  $C_1$ - $C_6$  алкилова, или фенилна група, всяка една от които може по избор да е заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенилна,  $-OR^{14}$  и  $-NR^{15}R^{16}$ ;

$X$  е O, S, или  $NR^8$ ;

$Y$  е  $-CR^{18}R^{19}$ ;

$Z$  е  $-CR^{20}$ , където  $R^{20}$  представлява  $C_1$ - $C_6$  алкилова, или фенилна група, всяка една от които може по избор да е заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенилна,  $-OR^{21}$  и  $-NR^{22}R^{23}$ , или ацилна група, избрана от групата, състояща се от  $-CO_2R^{21}$  и  $-CONR^{22}R^{23}$ ; и

всяка една от  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{23}$ , независимо представлява  $C_1$ - $C_6$  алкилова, или фенилна група.

2. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че  $R^1$  представлява по избор заместена бензилова група.

3. Съединение съгласно претенция 1, или 2, характеризиращо се с това, че единият от  $R^2$  и  $R^3$  е водород, а другият е  $C_3$ - $C_4$  алкилова, заместена с една, или повече заместващи групи.

4. Съединение съгласно която и да е от претенции 1 до 3, характеризиращо се с това, че единият от  $R^2$  и  $R^3$  е водород, а другият е  $CH(CH_3)CH_2OH$ ,  $CH(Et)CH_2OH$ ,  $C(CH_3)_2CH_2OH$ , или  $CH(CH_2OH)_2$ .

5. Съединение съгласно която и да е от претенции 1 до 3, характеризиращо се с това, че единият от  $R^2$  и  $R^3$  е водород, а другият е  $CH(CH_3)CH_2OH$ .

6. Съединение съгласно която и да е от претенции 3 до 5, характеризиращо се с това, че е под формата на  $\textcircled{R}$  изомера.

7. Съединение съгласно която и да е от претенции 1 до 3, характеризиращо се с това, че  $A$  е група с формула (b), а  $Z = CR^{20}$ .

8. Съединение съгласно претенция 4, характеризиращо се с това, че  $R^{20}$  е водород.

9. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че се избира от групата, състояща се от :

4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[(фенилетил)-тио]-6H-пиримидо[5,4-b][1,4]тиазин-7(8H)-он

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[2-гидроксиетил]амино]-7(8H)-птеридинон

(2R)-2-[[2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7,8-дихидро-7-оксо-4-птеридинил]амино]-пропанамид

2-[[[(3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[2-гидрокси-етил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

1,1-диметиллов естер на [(2R)-2-[[[(3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-7(8H)-дихидро-7,8-дихидро-7-оксо-4-птеридинил]-амино]пропил]-карбаминова киселина,

4-[[[(1R)-2-амино-1-метилетил]амино]-2-[[[(3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон, монохидрохлорид

2-[[[(3-хлоро-4-метоксифенил)метил]тио]-4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

4-[[2-аминоетил]амино]-2-[[[(3-хлоро-4-метоксифенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон, монотрифлуороацетат

2-[[[(2-флуоро-4-метоксифенил)метил]тио]-4-[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2-флуоро-3-метилфенил)метил]тио]-4-[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(3-флуоро-2-метоксифенил)метил]тио]-4-[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

- 2-[[[4-(дифлуорметокси)фенил]метил]тио]-4-[[[(1R)-2-  
хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон
- 4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[[4-хидрокси-  
фенил]метил]тио]-7(8H)-птеридинон
- 4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[[3-метил-фе-  
нил]метил]тио]-7(8H)-птеридинон
- 2-[[[1,3-бензодиоксол-4-илметил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-  
метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон
- 2-[[[2,4-дифлуорфенил]метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-  
метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон
- 2-[[[3-хлорфенил]метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метил-  
етил]амино]-7(8H)-птеридинон
- 4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[[5-изоксазолил-  
метил]тио]-7(8H)-птеридинон
- 4-[[[2-хидрокси-1-(хидроксиметилетил]амино]-2-[[[5-изокс-  
азолилметил]тио]-7(8H)-птеридинон
- 4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[[5-метил-2-  
фуранил]тио]-7(8H)-птеридинон
- 2-[[[2-флуорфенил]метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-  
метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон
- 4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[[2-тиенил)-  
метилетил]тио]-7(8H)-птеридинон
- 2-[[[2-флуорфенил]метил]тио]-4-[[[2-хидрокси-1-(хидрокси-  
метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон
- 4-[[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил]амино]-2-[[[2-тиенил-  
метил]тио]-7(8H)-птеридинон
- 2-[[[2-флуоро-5-метилфенил]метил]тио]-4-[[[(1R)-2-  
хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон
- 2-[[[2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил]метил]тио]-4-  
[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил)метил]тио]-4-[[2-хидроксиетил)амино]-7(8H)-птеридинон

4-[(2-аминоетил)амино]-2-[[2-флуоро-3-(трифлуорметил)-фенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон

2-[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-6-метил-7(8H)-птеридинон

Етилов естер на 2-[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7,8-дихидро-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7-оксо-6-птеридинкарбоксилна киселина

2-[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-6-(трифлуорметил)-7(8H)-птеридинон

2-[[2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон натриева сол

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-(етиламино)-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-(изопропиламино)-7(8H)-птеридинон

(+/-)-4-(сек-бутиламино)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7(8H)-птеридинон

2-({2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-дихидро-4-птеридинил}амино)ацетамид

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-хидроксипропил)-амино]-7(8H)-птеридинон

(S)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-хидрокси-1-метилетил)амино]-7(8H)-птеридинон

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидрокси-1-метил-  
етил)амино]-7(8H)-птеридинон

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидроксипропил)-  
амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(3-гидроксипропил)амино]-  
7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидроксиетил)(метил)-  
амино]-7(8H)-птеридинон

3-[[2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-дигидро-4-  
птеридинил}(метил)амино]пропаннитрил

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[1-(гидроксиметил)-  
пропил]амино]-7(8H)-птеридинон

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[1-(гидроксиметил)-  
пропил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(4-гидроксибутил)амино]-  
7(8H)-птеридинон

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[1-(гидроксиметил)-  
пропил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидрокси-1,1-диметил-  
етил)амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[етил(2-гидроксиетил)-  
амино]-7(8H)-птеридинон

(+/-)-4-[(3-амино-2-гидроксипропил)амино]-2-[(2,3-ди-  
флуорбензил)тио]-7(8H)-птеридинон

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(1,3-диметилбутил)-  
амино]-7(8H)-птеридинон

(1R,2R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-гидроксицикло-  
пентил)амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(5-гидроксипентил)амино]-  
7(8H)-птеридинон

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[1-(гидроксиетил)-  
бутил]амино]-7(8H)-птеридинон

(+/-)-метил 2-({2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-ди-  
гидро-4-птеридинил}амино)пропаноат

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(3-гидрокси-2,2-диметил-  
пропил)амино]-7(8H)-птеридинон(1R,2R)-2-[(2,3-дифлуор-  
бензил)тио]-4-[[2-(гидрокси-1-(гидроксиетил)пропил]амино)-  
7(8H)-птеридинон

4-[бис-(2-гидроксиетил)амино]-2-[(2,3-дифлуорбензил)-  
тио]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[2-(2-гидроксиетокси)етил]-  
амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2,2-диметоксиетил)амино]-  
7(8H)-птеридинон

4-[[2-(диетиламино)етил]амино]-2-[(2,3-дифлуорбензил)-  
тио]-7(8H)-птеридинон

(S)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[1-(гидроксиетил)-2,2-  
диметилпропил]амино]-7(8H)-птеридинон

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[1-(гидроксиетил)-3-  
метилбутил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(6-гидроксигексил)-7(8H)-  
птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[3-(диметиламино)-2,2-ди-  
метилпропил]амино]-7(8H)-птеридинон

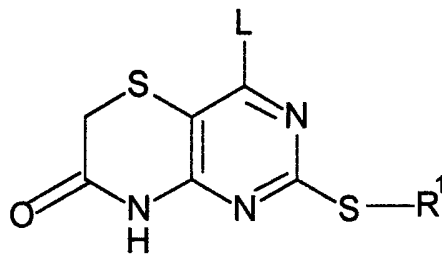
(S)-етил 2-({2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-дигид-  
ро-4-птеридинил}амино)-3-гидроксипропаноат

и техни фармацевтично приемливи соли и солвати.



10. Метод за получаването на съединение с формула (I), съгласно дефиницията в претенция 1, характеризиращ се с това, че се състои в:

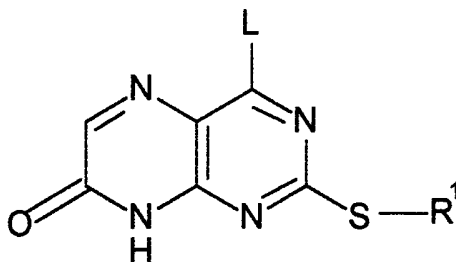
(a) взаимодействие на съединение с формула (IIA):



( IIA )

където  $R^1$  е както се определя във формула (I), или е негово защитено производно, и L е напускаща група, с амин  $HNR^2R^3$ , или

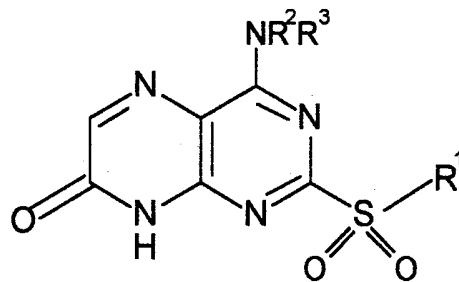
(b) взаимодействие на съединение с формула (IIB):



( IIB )

където  $R^1$  е както се определя във формула (I), или е негово защитено производно, и L е напускаща група, с амин  $HNR^2R^3$ , или

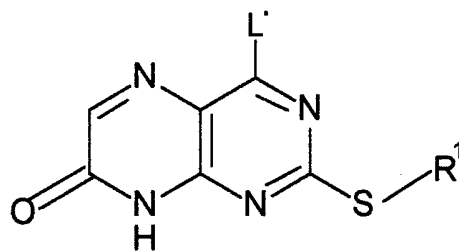
(c) взаимодействие на съединение с формула (IIc):



( IIc )

където  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  са както се определят във формула (I), или са техни защитени производни, с тиол  $R^1SH$ , или

(d) взаимодействие на съединение с формула (IIId):



( IIId )

където  $R^1$  е както се определя във формула (I), или е негово защитено производно, и  $L'$  е напускаща група, с амин  $HNR^2R^3$ , и по избор след метод (a), (b), (c), или (d), и в какъвто и да е ред:

- отстраняване на всякакви защитни групи
- образуване на фармацевтично приемлива сол.

11. Междинно съединение с формула (IIA), или (IIB), или (IIc), или (IIId), както е дефинирано в претенция 10.

12. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, съгласно която и да е от претенции

от 1 до 9, заедно с фармацевтично приемлива добавка, разредител, или носител.

13. Метод за получаването на фармацевтичен състав съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че се състои в смесване на съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, съгласно която и да е от претенции от 1 до 9, с фармацевтично приемлива добавка, разредител, или носител.

14. Съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, съгласно която и да е от претенции от 1 до 9, за използване в терапията.

15 Използуване на съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, съгласно която и да е от претенции от 1 до 9, за получаването на лекарство за използване в терапията.

16. Метод за лечение на заболяване, медирано от хемокини, при което хемокинът се присъединява към един, или повече рецептори на хемокини, характеризиращ се с това, че се състои в приложение върху пациент на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, съгласно която и да е от претенции от 1 до 9.

17. Метод съгласно претенция 16, характеризиращ се с това, че рецептора на хемокини принадлежи на подсемейството CXС на рецептори на хемокини.

18. Метод съгласно претенция 16, или 17, характеризиращ се с това, че рецептора на хемокини е рецептора CXCR2.

19. Метод за лечение на възпалителни заболявания при пациент, страдащ от посоченото заболяване, или рискуващ да се разболее от посоченото заболяване, характеризиращ се с

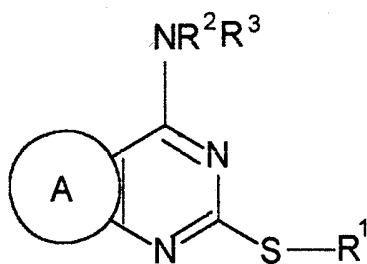
това, че се състои в приложение върху пациента на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, съгласно която и да е от претенции от 1 до 9.

20. Метод съгласно претенция 19, характеризиращ се с това, че заболяването е псориазис, заболяване при което ангиогенезиса се свързва с повишени нива на хемокина CXCR2, или COPD.

21. Метод съгласно претенция 19, характеризиращ се с това, че заболяването е псориазис.

## ПРОМЕНЕНИ ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

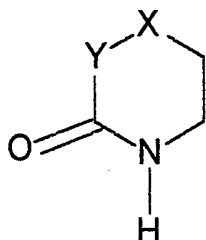
1. Съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват:



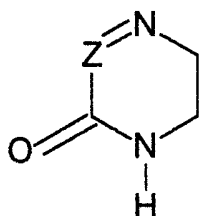
(I)

в което:

A е група с формула (a), или (b):



(a)



(b)

$R^1$  представлява  $C_3$ - $C_7$  карбоциклена,  $C_1$ - $C_8$  алкилова,  $C_2$ - $C_6$  алкенилова, или  $C_2$ - $C_6$  алкинилова група, като последните четири групи са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^8SO_2R^{10}$ , и арилова, или хетероарилова група, като и двете могат по избор да са заместени с един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, циано, нитро,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^8SO_2R^{10}$ ,  $C_1$ - $C_8$  алкилова, или трифлуорметилова групи;

един от  $R^2$  и  $R^3$  е водород, другият е  $C_3$ - $C_4$  алкил, заместен с една, или повече хидрокси групи;

$R^4$  представлява водород,  $C_1$ - $C_6$  алкилова, или фенилна група, като последните две могат да са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенилна,  $-OR^{11}$  и  $-NR^{12}R^{13}$ ;

$R^5$  и  $R^6$  независимо представляват водороден атом, или  $C_1$ - $C_6$  алкилова, или фенилна група, като последните две могат да са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенилна,  $-OR^{14}$  и  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $-CONR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}COR^{16}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}SO_2R^{16}$ ,

или

$R^5$  и  $R^6$  заедно с азотния атом, към който те са прикрепени, образуват 4- до 7- членна наситена хетероциклена пръстенова система, по избор съдържаща още хетероатоми, избрани от групата, състояща се от кислороден и азотен атом, която пръстенова система може по избор да е заместена с една, или

повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от фенилна,  $-OR^{14}$ ,  $-COOR^{14}$ ,  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $-CONR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}COR^{16}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}SO_2R^{16}$ , или  $C_1-C_6$  алкилова, тя самата по избор заместена с един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми и групи  $-NR^{15}R^{16}$ , и  $-OR^{17}$ ;

$R^{10}$  представлява  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група, всяка една от които може по избор да е заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенилна,  $-OR^{17}$  и  $-NR^{15}R^{16}$ ;

$X$  е O, S, или  $NR^8$ ;

$Y$  е  $-CR^{18}R^{19}$ ;

$Z$  е  $-CR^{20}$ , където  $R^{20}$  представлява  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група, всяка една от които може по избор да е заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенилна,  $-OR^{21}$  и  $-NR^{22}R^{23}$ , или ацилна група, избрана от групата, състояща се от  $-CO_2R^{21}$ , и  $-CONR^{22}R^{23}$ ; и

всяка една от  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{23}$ , независимо представлява  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група.

2. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че  $R^1$  представлява по избор заместена бензилова група.

3. Съединение съгласно претенция 1, или 2, характеризиращо се с това, че единият от  $R^2$  и  $R^3$  е водород, а другият е  $C_3-C_4$  алкилова, заместена с една, или повече хидрокси групи.

4. Съединение съгласно която и да е от претенции 1 до 3, характеризиращо се с това, че единият от  $R^2$  и  $R^3$  е водород, а

другият е  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ , или  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ .

5. Съединение съгласно която и да е от претенции 1 до 3, характеризиращо се с това, че единият от  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  е водород, а другият е  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ .

6. Съединение съгласно която и да е от претенции 3 до 5, характеризиращо се с това, че е под формата на (R) изомера.

7. Съединение съгласно която и да е от претенции 1 до 6, характеризиращо се с това, че A е група с формула (b), а  $\text{Z} = \text{CR}^{20}$ .

8. Съединение съгласно претенция 7, характеризиращо се с това, че  $\text{R}^{20}$  е водород.

9. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че се избира от групата, състояща се от :

4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[(фенилетил)-тио]-6H-пиримидо[5,4-b][1,4]тиазин-7(8H)-он

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидроксиетил]амино]-7(8H)-птеридинон

(2R)-2-[[2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7,8-дихидро-7-оксо-4-птеридинил]амино]-пропанаמיד

2-[[[(3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидроксиетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон



1,1-диметиллов естер на [(2R)-2-[[3-хлоро-2-флуорфенил)-метил]тио]-7,8-дихидро-7-оксо-4-птеридинил]амино]пропил]-карбаминова киселина,

4-[[[(1R)-2-амино-1-метилетил]амино]-2-[[3-хлоро-2-флуорфенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон, монохидрохлорид

2-[[3-хлоро-4-метоксифенил)метил]тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

4-[(2-аминоетил)амино]-2-[[3-хлоро-4-метоксифенил)-метил]тио]-7(8H)-птеридинон, монотрифлуороацетат

2-[[2-флуоро-4-метоксифенил)метил]тио]-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[2-флуоро-3-метилфенил)метил]тио]-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[3-флуоро-2-метоксифенил)метил]тио]-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[4-(дифлуорметокси)фенил]метил]тио]-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[4-хидрокси-фенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон

4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[3-метилфенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон

2-[(1,3-бензодиоксол-4-илметил)тио]-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[2,4-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[3-хлорфенил)метил]тио]-4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

4-[[1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-2-[(5-изоксазолил-метил)тио]-7(8H)-птеридинон

4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметилетил)амино]-2-[(5-изоксазолилметил)тио]-7(8H)-птеридинон

4-[[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[[(5-метил-2-фуранил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

4-[[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-2-[[[(2-тиенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2-флуорфенил)метил]тио]-4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметилетил)амино]-7(8H)-птеридинон

4-[[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)етил]амино]-2-[[[(2-тиенилметил)тио]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2-флуоро-5-метилфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил)метил]тио]-4-[[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)етил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил)метил]тио]-4-[[[2-гидроксиетил]амино]-7(8H)-птеридинон

4-[[[2-аминоетил]амино]-2-[[[(2-флуоро-3-(трифлуорметил)фенил)метил]тио]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-6-метил-7(8H)-птеридинон

Етилов естер на 2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-7,8-дихидро-4-[[[(1R)-2-гидрокси-1-метилетил]амино]-7-оксо-6-птеридинкарбоксилна киселина

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-6-(трифлуорметил)-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2,3-дифлуорфенил)метил]тио]-4-[[[(1R)-2-хидрокси-1-метилетил]амино]-7(8H)-птеридинон натриева сол

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-(етиламино)-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-(изопропиламино)-7(8H)-птеридинон

(+/-)-4-(сек-бутиламино)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7(8H)-птеридинон

2-({2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-дихидро-4-птеридинил}амино)ацетамид

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-хидроксипропил)амино]-7(8H)-птеридинон

(S)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-хидрокси-1-метилетил)амино]-7(8H)-птеридинон

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-хидрокси-1-метилетил)амино]-7(8H)-птеридинон

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-хидроксипропил)амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(3-хидроксипропил)амино]-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-хидроксиетил)(метил)амино]-7(8H)-птеридинон

3-{{2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-дихидро-4-птеридинил}(метил)амино]пропаннитрил

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-{{1-(хидроксиметил)пропил}амино}-7(8H)-птеридинон

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-{{1-(хидроксиметил)пропил}амино}-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(4-хидроксибутил)амино]-7(8Н)-птеридинон

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[1-(хидроксиметил)пропил]амино]-7(8Н)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-хидрокси-1,1-диметил-этил)амино]-7(8Н)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[этил(2-хидроксиэтил)амино]-7(8Н)-птеридинон

(+/-)-4-[(3-амино-2-хидроксипропил)амино]-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7(8Н)-птеридинон

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(1,3-диметилбутил)амино]-7(8Н)-птеридинон

(1R,2R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2-хидроксициклопентил)амино]-7(8Н)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(5-хидроксипентил)амино]-7(8Н)-птеридинон

(+/-)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[1-(хидроксиметил)бутил]амино]-7(8Н)-птеридинон

(+/-)-метил 2-({2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-дихидро-4-птеридинил}амино)пропаноат

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(3-хидрокси-2,2-диметилпропил)амино]-7(8Н)-птеридинон(1R,2R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)пропил]амино]-7(8Н)-птеридинон

4-[бис-(2-хидроксиэтил)амино]-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7(8Н)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[2-(2-хидроксиетокси)этил]амино]-7(8Н)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(2,2-диметоксиэтил)амино]-7(8Н)-птеридинон

4-{[2-(диетиламино)етил]амино}-2-[(2,3-дифлуорбензил)-  
тио]-7(8H)-птеридинон

(S)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-{[1-(хидроксиметил)-2,2-  
диметилпропил]амино}-7(8H)-птеридинон

(R)-2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-{[1-(хидроксиметил)-3-  
метилбутил]амино}-7(8H)-птеридинон

2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[(6-хидроксихексил)амино]-  
7(8H)-птеридинон

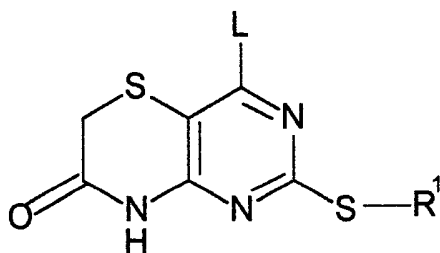
2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-4-[[3-(диметиламино)-2,2-ди-  
метилпропил]амино]-7(8H)-птеридинон

(S)-етил 2-({2-[(2,3-дифлуорбензил)тио]-7-оксо-7,8-дихид-  
ро-4-птеридинил}амино)-3-хидроксипропаноат

и техни фармацевтично приемливи соли и солвати.

10. Метод за получаването на съединение с формула (I),  
съгласно дефиницията в претенция 1, характеризиращ се с  
това, че се състои в:

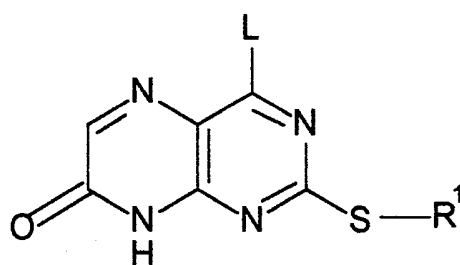
(а) взаимодействие на съединение с формула (IIA):



( IIA )

където  $R^1$  е както се определя във формула (I), или е  
негово защитено производно, и L е напускаща група, с амин  
 $HNR^2R^3$ , или

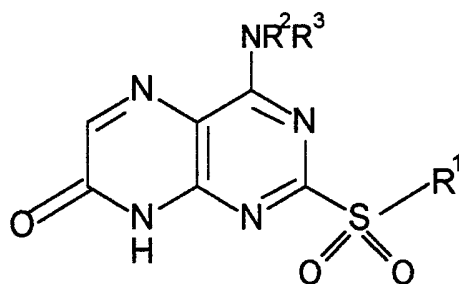
(b) взаимодействие на съединение с формула (IIB):



( II B )

където  $R^1$  е както се определя във формула (I), или е негово защитено производно, и L е напускаща група, с амин  $HNR^2R^3$ , или

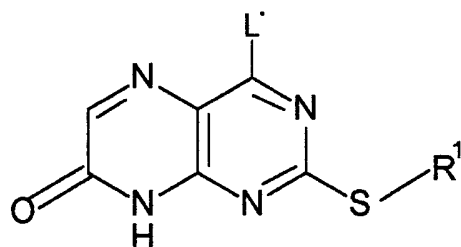
(с) взаимодействие на съединение с формула (II C):



( II C )

където  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  са както се определят във формула (I), или са техни защитени производни, с тиол  $R^1SH$ , или

(d) взаимодействие на съединение с формула (II D):



( II D )

където  $R^1$  е както се определя във формула (I), или е негово защитено производно, и L' е напускаща група, с амин

$\text{HNR}^2\text{R}^3$ , и по избор след метод (a), (b), (c), или (d), и в какъвто и да е ред:

- отстраняване на всякакви защитни групи
- образуване на фармацевтично приемлива сол.

11. Междинно съединение с формула (IIA), или (IIB), или (IIC), или (IID), както е дефинирано в претенция 10.

12. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, съгласно която и да е от претенции от 1 до 9, заедно с фармацевтично приемлива добавка, разредител, или носител.

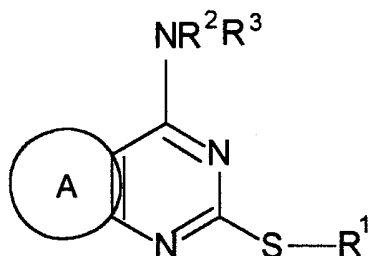
13. Метод за получаването на фармацевтичен състав съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че се състои в смесване на съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, съгласно която и да е от претенции от 1 до 9, с фармацевтично приемлива добавка, разредител, или носител.

14. Съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, съгласно която и да е от претенции от 1 до 9, за използване в терапията.

15. Използуване на съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, съгласно която и да е от претенции от 1 до 9, за получаването на лекарство за използване в терапията.

16. Метод за лечение на заболяване, медирано от хемокини, при което хемокинът се присъединява към един, или повече рецептори на хемокини, характеризиращ се с това, че се състои в приложение върху пациент на терапевтично ефек-

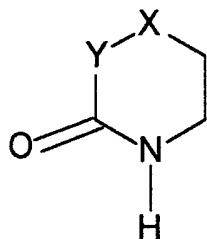
тивно количество от съединение с формула (IA), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват.:



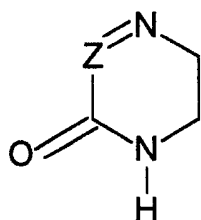
(IA)

в което:

A е група с формула (a), или (b):



(a)



(b)

$R^1$  представлява  $C_3-C_7$  карбоциклена,  $C_1-C_8$  алкилова,  $C_2-C_6$  алкенилова, или  $C_2-C_6$  алкинилова група, като последните четири групи са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от



халогенни атоми,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^8SO_2R^{10}$ , и арилова, или хетероарилова група, като и двете могат по избор да са заместени с един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, циано, нитро,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^8SO_2R^{10}$ ,  $C_1-C_8$  алкилова, или трифлуорметилова групи;

$R^2$  представлява  $C_3-C_7$  карбоциклена група,  $C_1-C_8$  алкилова,  $C_2-C_6$  алкенилова, или  $C_2-C_6$  алкинилова група, като последните четири групи са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ , или  $-NR^8SO_2R^9$ ;

$R^3$  представлява  $C_2-C_6$  алкилова, по избор заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ;

или

$R^2$  и  $R^3$  представляват 3-8 членен пръстен, по избор съдържащ един, или повече атоми, избрани от групата, състояща се от O, S,  $NR^8$ , и самите те по избор заместени с  $C_1-C_3$  алкил, халоген, или  $-OR^4$ ;

$R^4$  представлява водород,  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група, като двете последни могат да са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенилна,  $-OR^{11}$  и  $-NR^{12}R^{13}$ ;

$R^5$  и  $R^6$  независимо представляват водороден атом, или  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група, като последните две могат да са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни ато-

ми, фенил,  $-OR^{14}$  и  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $-CONR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}COR^{16}$ ,  
 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}SO_2R^{16}$ ,

или

$R^5$  и  $R^6$  заедно с азотния атом, към който те са прикрепени, образуват 4- до 7- членна наситена хетероциклена пръстенова система, по избор съдържаща още хетероатоми, избрани от групата, състояща се от кислороден и азотен атом, която пръстенова система може по избор да е заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от фенил,  $-OR^{14}$ ,  $-COOR^{14}$ ,  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $-CONR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}COR^{16}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}SO_2R^{16}$ , или  $C_1-C_6$  алкилова, тя самата по избор заместена с един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми и групи  $-NR^{15}R^{16}$ , и  $-OR^{17}$ ;

$R^{10}$  представлява  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група, всяка една от които може по избор да е заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенилна,  $-OR^{17}$  и  $-NR^{15}R^{16}$ ;

$X$  е O, S, или  $NR^8$ ;

$Y$  е  $-CR^{18}R^{19}$ ;

$Z$  е  $-CR^{20}$ , където  $R^{20}$  представлява  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група, всяка една от които може по избор да е заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{21}$  и  $-NR^{22}R^{23}$ , или ацилна група, избрана от групата, състояща се от  $-CO_2R^{21}$ , или  $-CONR^{22}R^{23}$ ; и

Всяка една от  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{23}$ , независимо представлява водороден атом,  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група.

17. Метод съгласно претенция 16, характеризиращ се с това, че рецептора на хемокини принадлежи на подсемейството CXС на рецептори на хемокини.

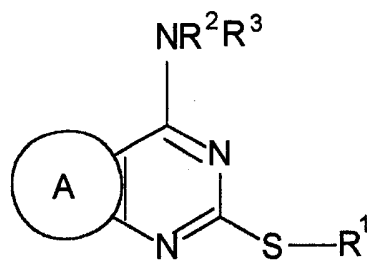
18. Метод съгласно претенция 16, или 17, характеризиращ се с това, че рецептора на хемокини е рецептора CXCR2.

19. Метод за лечение на възпалителни заболявания при пациент, страдащ от посоченото заболяване, или рискуващ да се разболее от посоченото заболяване, характеризиращ се с това, че се състои в приложение върху пациента на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват, съгласно която и да е от претенции от 1 до 9.

20. Метод съгласно претенция 19, характеризиращ се с това, че заболяването е псориазис, заболяване при което ангиогенезиса се свързва с повишени нива на хемокина CXCR2, или COPD.

21. Метод съгласно претенция 19, характеризиращ се с това, че заболяването е псориазис.

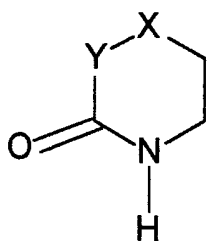
22. Използуване на съединение с формула (IA):



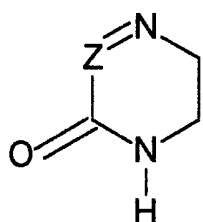
(I)

в което:

A е група с формула (a), или (b):



(a)



(b)

$R^1$  представлява бензил, по избор заместен с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, циано, нитро,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^8SO_2R^{10}$ ,  $C_{1-6}$  алкил, или трифлуорметилова групи;

$R^2$  представлява водород, или  $C_3-C_7$  карбоциклена група,  $C_1-C_8$  алкилова,  $C_2-C_6$  алкенилова, или  $C_2-C_6$  алкинилова група, като последните четири групи могат по избор да са заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ , или  $-NR^8SO_2R^9$ ;

$R^3$  представлява водород, или  $C_2-C_6$  алкилова, по избор заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ .

или

$R^2$  и  $R^3$  представляват 3 - 8 членен пръстен, по избор съдържащ един, или повече атоми, избрани от групата, състояща се от O, S,  $NR^8$ , и самите те по избор заместени с  $C_1$ - $C_3$  алкил, халоген, или  $-OR^4$ ;

$R^4$  представлява водород,  $C_1$ - $C_6$  алкилова, или фенилна група, като двете последни могат да са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенилна,  $-OR^{11}$  и  $-NR^{12}R^{13}$ ;

$R^5$  и  $R^6$  независимо представляват водороден атом, или  $C_1$ - $C_6$  алкилова, или фенилна група, като последните две могат да са по избор заместени с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{14}$  и  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $-CONR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}COR^{16}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}SO_2R^{16}$ ,

или

$R^5$  и  $R^6$  заедно с азотния атом, към който те са прикрепени, образуват 4- до 7- членна наситена хетероциклена пръстенова система, по избор съдържаща още хетероатоми, избрани от групата, състояща се от кислороден и азотен атом, която пръстенова система може по избор да е заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от фенил,  $-OR^{14}$ ,  $-COOR^{14}$ ,  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $-CONR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}COR^{16}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}SO_2R^{16}$ , или  $C_1$ - $C_6$  алкилова, тя самата по избор заместена с един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми и групи  $-NR^{15}R^{16}$ , и  $-OR^{17}$ ;

$R^{10}$  представлява  $C_1$ - $C_6$  алкилова, или фенилна група, всяка една от които може по избор да е заместена с една, или

повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенилна,  $-OR^{17}$  и  $-NR^{15}R^{16}$ ;

$X$  е O, S, или  $NR^8$ ;

$Y$  е  $-CR^{18}R^{19}$ ;

$Z$  е  $-CR^{20}$ , където  $R^{20}$  представлява  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група, всяка една от които може по избор да е заместена с една, или повече заместващи групи, независимо избрани от групата, състояща се от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{21}$  и  $-NR^{22}R^{23}$ , или ацилна група, избрана от групата, състояща се от  $-CO_2R^{21}$ , или  $-CONR^{22}R^{23}$ ; и

Всяка една от  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{23}$ , независимо представлява водороден атом,  $C_1-C_6$  алкилова, или фенилна група.

$\text{HNR}^2\text{R}^3$  и по избор след метод (a), (b), (c) или (d), и в какъвто и да е ред:

- отстраняване на всякакви защитни групи
- образуване на фармацевтично приемлива сол.

11. Междинно съединение с формула (IIA), или (IIB), или (IIC), или (IID), както е дефинирано в претенция 10.

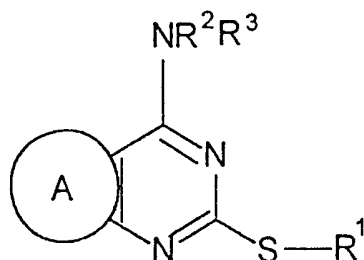
12. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или негов солват, съгласно която и да е от претенции от 1 до 9, заедно с фармацевтично приемлива добавка, разредител или носител.

13. Метод за получаване на фармацевтичен състав съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че се състои в смесване на съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или негов солват, съгласно която и да е от претенции от 1 до 9, заедно с фармацевтично приемлива добавка, разредител или носител.

14. Съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или негов солват, съгласно която и да е от претенции от 1 до 9, за използване в терапия.

15. Използване на съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или негов солват, съгласно която и да е от претенции от 1 до 9, за получаване на лекарство за използване в терапия.

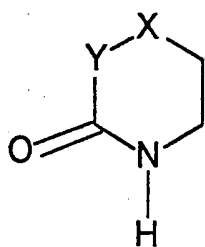
16. Използване на съединение с формула (IA):



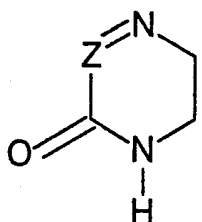
(I)

В КОЯТО:

А е група с формула (a) или (b);



(a)



(b)

$R^1$  е бензил, по избор заместен с една или повече заместващи групи, всяка независимо една от друга избрана от групата, състояща се от халогенни атоми, циано, нитро  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^8SO_2R^{10}$ ,  $C_{1-6}$  алкил или трифлуорометилова групи;

$R^2$  е водород или  $C_3-C_7$  карбоциклена група,  $C_1-C_8$  алкилова,  $C_2-C_6$  алкенилова или  $C_2-C_6$  алкинилова група, като последните четири групи може по избор да са заместени с една или повече заместващи групи, всяка независимо една от друга избрана от групата, състояща се от халогенни атоми,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-COOR^7$ ,  $-NR^8COR^9$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ , или  $-NR^8SO_2R^9$ ;

$R^3$  е водород или  $C_2-C_6$  алкилова група, по избор заместена с една или повече заместващи групи, като всяка независимо



една от друга избрана от групата, състояща се от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ;

или

$R^2$  и  $R^3$  са 3 - 8 членен пръстен, по избор съдържащ един или повече атоми, избрани от групата, състояща се от O, S,  $NR^8$ , и самите те по избор заместени с  $C_1$ - $C_3$  алкил, халоген или  $-OR^4$ ,

$R^4$  е водород,  $C_1$ - $C_6$  алкилова група или фенилна група, като двете последни може по избор да са заместени с една или повече заместващи групи, всяка независимо една от друга избрана от групата, състояща се от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{11}$  и  $-NR^{12}R^{13}$ ;

$R^5$  и  $R^6$  всеки независимо един от друг са водороден атом или  $C_1$ - $C_6$  алкилова група или фенилна група, като последните две може по избор да са заместени с една или повече заместващи групи, всяка независимо една от друга избрана от групата, състояща се от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{14}$  и  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $CONR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}COR^{16}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}SO_2R^{16}$ ;

или

$R^5$  и  $R^6$  заедно с азотния атом, към който те са прикрепени, образуват 4- до 7- членна наситена хетероциклена пръстенна система, по избор съдържаща още хетероатоми, избрани от групата, състояща се от кислороден и азотен атом, която пръстенна система може по избор да е заместена с една или повече заместващи групи, всяка независимо една от друга избрана от групата, състояща се от фенил,  $-OR^{14}$ ,  $-COOR^{14}$ ,  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $-CONR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}COR^{16}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{15}SO_2R^{16}$  или  $C_1$ - $C_6$  алкилова група, тя самата по избор заместена с един или повече заместители, всеки независимо един от друг избран от групата, състояща се от халогенни атоми и групи  $-NR^{15}R^{16}$  и  $-OR^{17}$ ;

$R^{10}$  е  $C_1$ - $C_6$  алкилова група или фенилна група, всяка от които може по избор да е заместена с една или повече заместващи групи, всяка независимо една от друга избрана от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{17}$  и  $-NR^{15}R^{16}$ ;

X е O, S или  $NR^8$ ;

Y е  $-CR^{18}R^{19}$ ;

Z е  $-CR^{20}$ , където  $R^{20}$  е  $C_1$ - $C_6$  алкилова група или фенилна група, като всяка една може по избор да е заместена с една или повече заместващи групи, всяка независимо една от друга избрана от халогенни атоми, фенил,  $-OR^{21}$  и  $-NR^{22}R^{23}$ ; или ацилна група, избрана от  $-CO_2R^{21}$  или  $-CONR^{22}R^{23}$ ; и

всеки  $R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{21}, R^{22}$  и  $R^{23}$  независимо един от друг е водороден атом,  $C_1$ - $C_6$  алкилова или фенилна група,

в приготвяне на лекарство за лечение на болест опосредствено от хемокин.