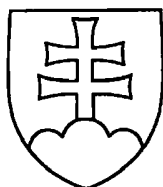


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 23. 11. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 09/198 718
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 24. 11. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 5. 2. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 2/2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/US99/27825
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO00/31051

(11), (21) Číslo dokumentu:

906-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C07D241/44,
A61K 31/50,
C07D215/20,
C07D215/38,
C07D405/12,
C07D241/42,
C07D453/06

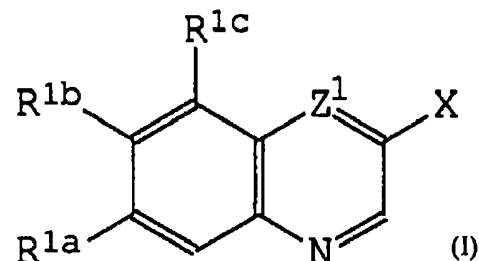
(71) Prihlasovateľ: AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC., Bridgewater, NJ, US;

(72) Pôvodca: Myers Michael R., St. Nom La Breteche, FR;
He Wei, Collegeville, PA, US;
Spada Alfred P., Lansdale, PA, US;
Maguire Martin P., Cambridge, MA, US;

(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov Chinolínové a chinoxalínové zlúčeniny ako PDGF-R a/alebo Lck tyrozínkinázové inhibítory

(57) Anotácia:
Chinolínové a chinoxalínové deriváty všeobecného vzorca (I), ktoré inhibujú pôsobenie doštičkového rastového faktora alebo p56^{lck} tyrozínkinázovú aktivitu a sú užitočné pri príprave farmaceutických prostriedkov vhodných na liečenie pacientov trpiacich poruchami alebo chorobami zahŕňajúcimi bunkovú diferenciáciu, proliferáciu, produkciu extracelulárnej matrice alebo uvoľňovanie mediátora, prípadne aktiváciu a proliferáciu T-buniek.



Chinolínové a chinoxalínové zlúčeniny ako PDGF-R-a/alebo Lck tyrozínkinázové inhibítory

Oblasť techniky

Vynález sa týka inhibície bunkovej proliferácie a/alebo produkcie bunkovej matrice a/alebo bunkového pohybu (chemotaxia) a/alebo aktivácie a proliferácie T-buniek využitím chinolínových/chinoxalínových zlúčenín, ktoré sú užitočné ako proteín tyrozínkinázové inhibítory (TKI).

Doterajší stav techniky

Odkazy na príbuzné patentové prihlášky

Táto prihláška je pokračovaním U. S. patentovej prihlášky č. 09/198 718 podanej 24. novembra 1998, ktorá je naopak pokračovaním medzinárodnej patentovej prihlášky PCT/US98/11036 podanej 28. mája 1998, ktorá je pokračovaním U. S. patentovej prihlášky č. 08/972 614 podanej 18. novembra 1997, ktorá je naopak pokračovaním U. S. patentovej prihlášky 08/864 455 podanej 18. mája 1997, teraz opustenej.

Bunková signalizácia sa prenáša prostredníctvom systému interakcií zahŕňajúcich medzibunkové kontakty alebo kontakty bunka - matrice alebo kontakty extracelulárny receptor - substrát. Extracelulárny signál sa často posiela do iných častí bunky prostredníctvom fosforylačného deja sprostredkovaného tyrozínkinázou, ktorý ovplyvňuje pohyb substrátových proteínov v bunkovej membráne viazaného signálneho komplexu. Špecifická skupina receptorových enzýmov, ako sú inzulínový receptor, receptor epidermálneho rastového faktora (EGF-R) alebo receptor doštičkového rastového faktora (PDGF-R), sú príkladmi tyrozínkinázových enzýmov, ktoré sú zahrnuté v bunkovom signalizačnom systéme. Na účinnú, enzýmami vyvolanú fosforyláciu substrátových proteínov obsahujúcich tyrozínové zvyšky, sa vyžaduje autofosforylácia enzýmu. Tieto substráty sú známe tým, že sú zodpovedné za mnohé

bunkové deje, vrátane bunkovej proliferácie, produkcie bunkovej matrice, bunkového pohybu a apoptózy (aby sme uviedli aspoň niektoré z nich).

Je známe, že veľké množstvo ochorení je spôsobené buď nekontrolovanou bunkovou reprodukciou alebo nadprodukciou matrice alebo slabo regulovanou programovou bunkovou smrťou (apoptóza). Tieto stavy ochorení zahŕňajú veľa bunkových typov a zahŕňajú poruchy, ako je leukémia, rakovina, glioblastóm, psoriáza, zápalové ochorenia, ochorenia kostí, fibrotické ochorenia, aterosklerózu a restenózu, vyskytujúce sa následne po angioplastike koronárnych, femorálnych alebo obličkových artérií, alebo fibroproliferatívne choroby, ako je artritída, fibróza pľúc, obličiek a pečene. Okrem toho deregulované podmienky bunkovej proliferácie vyplývajú z chirurgického zavedenia koronárneho bypassu. Predpokladá sa, že inhibícia tyrozínkinázovej aktivity je užitočná pri riadení nekontrolovanej reprodukcie buniek alebo pri riadení nadprodukcie bunkovej matrice alebo slabo regulovanej programovej bunkovej smrti (apoptóza).

Je známe aj to, že určité tyrozínkinázové inhibítory môžu interagovať s viac než jedným typom tyrozínkinázového enzýmu. Niekoľko tyrozínkinázových enzýmov je kritických pre normálnu funkciu tela. Napríklad vo väčšine normálnych okolností by bolo nežiaduce inhibovať pôsobenie inzulínu. Zlúčeniny inhibujúce aktivitu PDGF-R tyrozínkinázy pri koncentráciách nižších, než je koncentrácia účinná na inhibíciu kinázy inzulínového receptora, by teda predstavovali cenné činidlá na selektívne liečenie chorôb charakterizovaných bunkovou proliferáciou a/alebo produkciou bunkovej matrice a/alebo bunkovými pohybmi (chemotaxia), ako sú napríklad restenózy.

Tento vynález sa vzťahuje na moduláciu a/alebo inhibíciu bunkovej signalizácie, bunkovej proliferácie, produkcie extracelulárnej matrice, chemotaxie, kontroly abnormálneho bunkového rastu a bunkovej zápalovej odpovedi. Konkrétnejšie sa tento vynález vzťahuje na použitie substituovaných chinoxalínových zlúčenín vyznačujúcich sa selektívnou inhibíciou diferenciácie,

proliferácie alebo uvoľňovania mediátora tým, že inhibujú tyrozínkinázovú aktivitu receptora doštičkového rastového faktora (PDGF-R) a/alebo Lck tyrozínkinázovú aktivitu.

Množstvo literárnych odkazov opisuje inhibítory tyrozínkinázy, ktoré sú selektívne pre tyrozínkinázové receptorové enzýmy, ako sú EGF-R alebo PDGF-R, alebo pre nereceptorové cytosolické tyrozínkinázové enzýmy, ako je v-abl, p56^{lck} alebo c-src. Nedávne prehľadné referáty Spada a Myers (Exp. Opin. Ther. Patents 5(8), 805 (1995)) a Bridges (Exp. Opin. Ther. Patents 5(12), 1245 (1995)) sumarizujú literatúru o tyrozínkinázových inhibítoroch a EGF-R selektívnych inhibítoroch. Okrem toho Law a Lydon zhrnuli protirakovinový potenciál inhibítorov tyrozínkinázy (Emerging Drugs: The Prospect for Improved Medicines 1996, 241-260).

Známe inhibítory PDGF-R tyrozínkinázovej aktivity zahŕňajú inhibítory na báze chinolínu, opísané v Maguire et al. (J. Med. Chem. 37, 2129 (1994)) a v Dolle et al. (J. Med. Chem. 37, 2627 (1994)). Trieda inhibítorov založených na fenylaminopyrimidínoch sa nedávno opísala v Traxler et al., EP 564 409 a v Zimmerman, J., Traxler, P. (Bioorg. & Med. Chem. Lett. 6(11), 1221-1226 (1996)) a v Buchdunger, E. et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. 92, 2558 (1995)). Bez ohľadu na pokrok v danej oblasti neexistuje v týchto triedach zlúčenín žiadne činidlo, ktoré by bolo schválené na použitie u ľudí pri liečení proliferatívnych chorôb.

Korelácia medzi multifaktoriálnou chorobou restenózou s PDGF a PDGF-R je vo vedeckej literatúre dobre doložená. Súčasný rozvoj v chápaní fibrotickej choroby pľúc (Antoniades, H. N. et al., J. Clin. Invest. 86, 1055 (1990)), obličiek a pečene (Petersen, T. C., Hepatology 17, 486 (1993)) však predpokladá, že úlohu zohrávajú aj PDGF a PDGF-R. Napríklad glomerulonefritída je hlavnou príčinou obličkového zlyhania a PDGF sa identifikoval ako potenciálny mitogén mesangiálnych buniek *in vitro*, ako sa demonštrovalo v Shultz et al. (Am. J. Physiol. 255, F674 (1998)) a v Floege et al. (Clin. Exp. Immun. 86, 334 (1991)). Thornt, S. C. et al. (Clin. Exp. Immun. 86, 79 (1991)) opísal, že TNF- α a

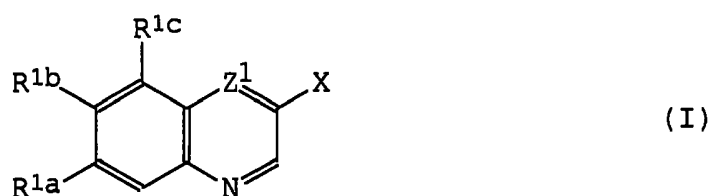
PDGF (získaný z pacientov s reumatickou artritídou) sú hlavnými cytokínmi zahrnutými v proliferácii synoviálnych buniek. Okrem toho sa identifikovali špecifické typy nádorových buniek (pozri Silver, B. J., BioFactors 3, 217 (1992)), ako sú glioblastóm a Kaposiho sarkóm, ktoré zvýšene exprimujú buď proteín alebo receptor PDGF, čo vedie k nekontrolovanému rastu rakovinových buniek prostredníctvom autokrinného alebo parakrinného mechanizmu. Predpokladá sa teda, že inhibítor PDGF tyrozínkinázy by bol užitočný pri liečení mnohých zdanlivo nesúvisiacich humánnych ochorení, ktoré sú charakterizované zapojením PDGF a/alebo PDGF-R v ich etiológii.

Úloha rôznych nereceptorových tyrozínových kináz, ako je napr. p56^{lck} (ďalej označované ako "Lck") v zápalových podmienkach zahŕňajúcich aktiváciu a proliferáciu T-buniek, bola predmetom prehľadného referátu Hanke et al. (Inflamm. Res. 44, 357 (1995)) a Bolen a Brugge (Ann. Rev. Immunol. 15, 371 (1997)). Tieto zápalové podmienky zahŕňajú alergiu, autoimunitné ochorenia, reumatickú artritídu a odmietnutie pri transplantáciách. Ďalší súčasný prehľadný referát zhŕňa rôzne triedy inhibítorov tyrozínkináz zahŕňajúce zlúčeniny, ktoré majú Lck inhibičnú aktivitu (Groundwater et al., Progress in Medicinal Chemistry 33, 233 (1996)). Inhibitory Lck tyrozínkinázovej aktivity zahŕňajú niekoľko prírodných produktov, ktoré sú vo všeobecnosti neselektívnymi tyrozínkinázovými inhibítormi, ako sú staurosporín, genisteín, niektoré flavóny a erbistatín. Nedávno sa opísalo, že damnacanthol je nízko nanomolárny inhibítor Lck (Faltynek et al., Biochemistry 34, 12404 (1995)). Príklady syntetických Lck inhibítorov zahŕňajú sériu dihydroxyizochinolínových inhibítorov, ktoré majú nízkomikromolárnu až submikromolárnu aktivitu (Burke et al., J. Med. Chem. 36, 425 (1993)) a chinolínové deriváty, kde sa zistilo, že sú oveľa menej aktívne a majú hodnotu Lck IC₅₀ 610 µM. Opísala sa aj séria 4-substituovaných chinazolínov inhibujúcich Lck v nízkomikromolárnom až submikromolárnom rozsahu (Myers et al., WO 95/15758 a Myers et al., Bioorg. Med. Lett. 7, 417 (1997)). Výskumníci firmy Pfizer (Hanke et al., J. Biol. Chem. 271, 695 (1996)) opísali dva špecifické pyrazolopy-

rimidínové inhibítory známe ako PP1 a PP2, ktoré majú nízko nanomolárnu účinnosť proti Lck a Fyn (ďalšia Srč trieda kináz). Pokiaľ ide o chinolínové a chinoxalínové zlúčeniny, doteraz sa neopísali žiadne Lck inhibítory. Dá sa teda predpokladať, že chinolínové a chinoxalínové inhibítory Lck tyrozínkinázovej aktivity by boli užitočné pri liečení mnohých zdanlivo nesúvisiacich ochorení, ktoré sa môžu charakterizovať zapojením Lck tyrozínkinázovej signalizácie v ich etiológii.

Podstata vynálezu

Tento vynález sa týka zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde

X je L^1H alebo L^2Z^2 ;

L^1 je $(CR^{3a}R^{3b})_r$ alebo $(CR^{3a}R^{3b})_m - Z^3 - (CR^{3'a}R^{3'b})_n$;

L^2 je $(CR^{3a}R^{3b})_p - Z^4 - (CR^{3'a}R^{3'b})_q$ alebo etenyl;

Z^1 je CH alebo N;

Z^2 je prípadne substituovaný cykloalkyl, prípadne substituovaný cykloalkenyl, prípadne substituovaný heterocyklyl alebo prípadne substituovaný heterocyklenyl;

Z^3 je O, NR^4 , S, SO alebo SO_2 ;

Z^4 je O, NR^4 , S, SO, SO_2 alebo väzba;

m je 0 alebo 1;

n je 2 alebo 3 a $n + m = 2$ alebo 3;

p a q sú nezávisle 0, 1, 2, 3 alebo 4 a $p + q = 0, 1, 2, 3$ alebo 4, keď Z^4 je väzba, a $p + q = 0, 1, 2$ alebo 3, keď Z^4 je iné než

väzba;

r je 2, 3 alebo 4;

R^{1a} a R^{1b} sú nezávisle prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný aryl, prípadne substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy, prípadne substituovaný heterocyklyloxy, prípadne substituovaný heterocyklylkarbonyloxy, prípadne substituovaný aryloxy, prípadne substituovaný heteroaryloxy, kyano, R^5R^6N- alebo $acylR^5N-$, alebo jeden z R^{1a} a R^{1b} je vodík alebo halogén a druhý je prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný aryl, prípadne substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy, prípadne substituovaný heterocyklyloxy, prípadne substituovaný heterocyklylkarbonyloxy, prípadne substituovaný aryloxy, prípadne substituovaný heteroaryloxy, kyano, R^5R^6N- alebo $acylR^5N-$;

R^{1c} je vodík, prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný aryl, prípadne substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy, prípadne substituovaný heterocyklyloxy, prípadne substituovaný aryloxy, prípadne substituovaný heteroaryloxy, halogén, kyano, R^5R^6N- alebo $acylR^5N-$;

R^{3a} , R^{3b} , $R^{3'a}$ a $R^{3'b}$ sú nezávisle vodík alebo alkyl;

R^4 je vodík, alkyl alebo acyl; a

R^5 a R^6 sú nezávisle vodík alebo alkyl, alebo R^5 a R^6 tvoria spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú R^5 a R^6 pripojené, azaheterocyklyl, alebo

jej N-oxidu, hydrátu, solvátu, proliečiva alebo farmaceuticky prijateľnej soli.

V ďalšom aspekte je vynález zameraný na farmaceutické prípravky obsahujúce farmaceuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli a

farmaceuticky prijateľný nosič. Vynález sa zaoberá aj intermediátmi užitočnými pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca I, spôsobmi prípravy intermediátov a zlúčenín všeobecného vzorca I a použitím zlúčenín všeobecného vzorca I na liečenie pacientov trpiacich poruchami/chorobami zahŕňajúcimi bunkovú diferenciáciu, proliferáciu, produkciu extracelulárnej matrice alebo uvoľňovanie mediátora.

V tomto vynáleze sú použité nasledovné termíny s nasledovným významom:

Definícia pojmov

„Pacient“ zahŕňa tak človeka ako aj ostatných cicavcov.

„Účinné množstvo“ označuje množstvo zlúčeniny podľa tohto vynálezu, ktoré je účinné pri inhibícii PDGF-R tyrozínkinázovej aktivity a/alebo Lck tyrozínkinázovej aktivity, čím naplňa očakávaný terapeutický efekt.

„Alkyl“ označuje alifatickú uhľovodíkovú skupinu, ktorá môže byť rozvetvená alebo s rovným reťazcom a ktorá má od 1 do 10 atómov uhlíka. Preferovaný alkyl je „nižší alkyl“, ktorý má od 1 do asi 6 atómov uhlíka, viac preferovaný je alkyl, ktorý má od 1 do 4 atómov uhlíka. Rozvetvenie znamená, že jedna alebo viacero nižších alkylových skupín, ako je metyl, etyl alebo propyl, sú pripojené k lineárnemu alkylovému reťazcu. Alkylová skupina je tiež prípadne substituovaná alkoxy, halogén, karboxy, hydroxy alebo R^5R^6N -. Príklady alkylu zahŕňajú metyl, fluórmetyl, difluórmetyl, trifluórmetyl, etyl, *n*-propyl, izopropyl, butyl, sek-butyl, terc-butyl, amyl a hexyl.

„Alkenyl“ označuje alifatickú uhľovodíkovú skupinu obsahujúcu dvojitú väzbu uhlík - uhlík, pričom môže byť rovná alebo rozvetvená a má 2 až asi 10 atómov uhlíka. Preferované alkenylové skupiny majú 2 až asi 6 atómov uhlíka v reťazci, a výhodnejšie od 2 do 4 atómov uhlíka v reťazci. Rozvetvenie znamená, že jedna alebo viacero nižších alkylových skupín, ako je metyl, etyl alebo propyl, sú pripojené k lineárnemu alkenylovému reťaz-

cu. „Nižší alkenyl“ označuje asi 2 až 4 atómy uhlíka v reťazci, ktorý môže byť rovný alebo rozvetvený. Alkenylová skupina môže byť substituovaná karbalkoxyskupinou. Príklady alkenylových skupín zahŕňajú etenyl, propenyl, *n*-butenyl, izobutenyl, 3-metylbut-2-enyl, *n*-pentenyl, heptenyl, oktenyl, cyklohexylbutenyl a decenyl.

„Etylenyl“ označuje skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$.

„Cykloalkyl“ označuje nearomatický monocyklický alebo multicyklický kruhový systém, ktorý má 3 až 10 atómov uhlíka. Cykloalkylová skupina, ako časť premenných R^{1a} , R^{1b} alebo R^{1c} , je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými, výhodne jedným až tromi, ešte výhodnejšie jedným až dvoma, z nasledovných „cykloalkylových substituentov“: alkyl, hydroxy, acyloxy, alkoxy, halogén, $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-$, acyl $\text{R}^5\text{N}-$, karboxy alebo $\text{R}^5\text{R}^6\text{NCO}-$, alebo divalentným kyslíkom ($-\text{O}-$) na dvoch spojených atómoch uhlíka za vzniku epoxidu, výhodnejšie sú substituentami alkyl, hydroxy, acyloxy, alkoxy, divalentný kyslík a $\text{R}^5\text{R}^6\text{NCO}-$. Cykloalkylová skupina, ako súčasť premennej Z^2 , je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými, výhodne jedným až tromi, ešte výhodnejšie jedným až dvoma, nasledovnými „cykloalkylovými substituentami“: alkyl, alkoxy, halogén, $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-$, acyl $\text{R}^5\text{N}-$, karboxy alebo $\text{R}^5\text{R}^6\text{NCO}-$, alebo divalentným kyslíkom ($-\text{O}-$) na dvoch spojených atómoch uhlíka za vzniku epoxidu, preferovanejšími substituentami sú alkyl, hydroxy, acyloxy, alkoxy, divalentný kyslík a $\text{R}^5\text{R}^6\text{NCO}-$. Okrem toho, ak je cykloalkylová skupina substituovaná aspoň dvoma hydroxyskupinami, potom aspoň dve z hydroxyskupín môžu byť acetalizované alebo ketalizované s aldehydom alebo ketónom s 1 až 6 atómami uhlíka za vzniku zodpovedajúceho acetálu alebo ketálu. Ketalizácia gem-diolu vedie k vzniku spirocyklického systému. Preferovaný spirocykloalkylový kruh je 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl. Preferované nesubstituované alebo substituované monocyklické cykloalkylové kruhy zahŕňajú cyklopentyl, fluórcyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl, preferovanejšie sú cyklopentyl a cyklohexyl. Príklady multicyklických cykloalkylových kruhov zahŕňajú 1-dekalín, adamant-(1- alebo 2-)yl, [2.2.1]bicykloheptyl (norbornyl) a

[2.2.2]bicyklooktyl, preferovanejšie sú [2.2.1]bicykloheptyl a [2.2.2]bicyklooktyl.

„Cykloalkenyl“ označuje nearomatický monocyklický alebo multicyklický] kruhový systém obsahujúci dvojitzú väzbu uhlík - uhlík a ktorý má od 3 do 10 atómov uhlíka. Cykloalkenylová skupina, ako súčasť R^{1a} , R^{1b} alebo R^{1c} , je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými, výhodne jedným až tromi, ešte výhodnejšie jedným až dvoma, už opísanými cykloalkylovými substituentami. Cykloalkenylová skupina, ako súčasť premennej Z_2 , je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými, výhodne jedným až tromi, ešte výhodnejšie jedným až dvoma, už opísanými cykloalkylovými substituentami. Preferované nesubstituované alebo substituované monocyklické cykloalkenylové kruhy zahŕňajú cyklopentenyl, cyklohexenyl a cykloheptenyl. Preferované multicyklické cykloalkenylové kruhy zahŕňajú [2.2.1]bicykloheptenyl (norbornenyl) a [2.2.2]-bicyklooktenyl.

„Aryl“ označuje aromatický karbocyklický radikál obsahujúci 6 až 10 atómov uhlíka. Príklady arylov zahŕňajú fenyl alebo naftyl, alebo fenyl alebo naftyl substituované jedným alebo viacerými substituentami arylových skupín, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, kde „substituent arylovej skupiny“ zahŕňa vodík, hydroxy, halogén, alkyl, alkoxy, karboxy, alkoxykarbonyl alebo Y^1Y^2NCO- , kde Y^1 a Y^2 sú nezávisle vodík alebo alkyl. Preferované substituenty arylovej skupiny zahŕňajú vodík, halogén a alkoxy.

„Heteroaryl“ označuje 5- až asi 10-členný aromatický monocyklický alebo multicyklický uhlíkovodíkový kruhový systém, v ktorom je jeden alebo viacero atómov uhlíka v kruhovom systéme nahradených iným prvkom než je uhlík, napr. dusíkom, kyslíkom alebo sírou. Označenie aza, oxa alebo tia ako predpona pred názvom heterocyklu definuje, že aspoň atóm dusíka, kyslíka alebo síry je prítomný ako súčasť kruhu. „Heteroaryl“ môže byť tiež substituovaný jedným alebo viacerými už uvedenými „substituentami arylovej skupiny“. Príklady heteroarylových skupín zahŕňajú substituovaný pyrazinyl, furyl, tienyl, pyridyl, pyrimidinyl, izoxazolyl, izotiazolyl, oxazolyl, tiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, py-

rolyl, imidazo[2,1-*b*]tiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzotienyl, chinolyl, imidazolyl a izochinolyl.

„Heterocyklyl“ označuje 4- až asi 10-členný monocyklický alebo multicyklický kruhový systém, kde jeden alebo viacero atómov kruhového systému je nahradených iným prvkom než je uhlík, vybraným zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík alebo síru. Heterocyklylová skupina, ako súčasť premenných R^{1a} , R^{1b} alebo R^{1c} , je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými, výhodne jedným až troma, ešte výhodnejšie jedným až dvoma, už opísanými cykloalkylovými substituentami. Heterocyklylová skupina, ako súčasť premennej Z^2 , je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými, výhodne jedným až tromi, ešte výhodnejšie jedným až dvoma, už uvedenými cykloalkylovými substituentami. Označenie aza, oxa alebo tia ako predpona pred názvom heterocyklu definuje, že aspoň atóm dusíka, kyslíka alebo síry je prítomný ako súčasť kruhu. Príklady monocyklických heterocyklylových skupín zahŕňajú piperidyl, pyrrolidiny, piperaziny, morfoliny, tiomorfoliny, tiazolidiny, 1,3-dioxolany, 1,4-dioxany, tetrahydrofury, tetrahydrotieny, tetrahydrotiopyrany a pod. Príklady heterocyklických skupín zahŕňajú chinuklidyl, pentametylénsulfid, tetrahydropyrany, tetrahydrotieny, pyrrolidiny, tetrahydrofury alebo 7-oxabicyclo-[2.2.1]heptyl alebo 4-piperidinopiperidín.

„Heterocyklylkarbonyloxy“ označuje skupinu heterocyklyl-C(O)O-, kde heterocyklylová skupina sa už definovala. Príkladom heterocyklylkarbonyloxyskupiny je [1,4']bipiperidin-1'-ylkarbonyloxyskupina (4-piperidinopiperid-1-ylkarbonyloxyskupina).

„Heterocyklenyl“ označuje monocyklický alebo multicyklický kruhový systém, ktorý má 4 až asi 10 atómov uhlíka, ktorý je čiastočne nenasýtený a kde jeden alebo viacero atómov kruhového systému je iným prvkom než uhlík, vybraným zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík alebo síru. Heterocyklenylová skupina, ako súčasť premenných R^{1a} , R^{1b} alebo R^{1c} , je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými, výhodne jedným až troma, ešte výhodnejšie jedným až dvoma, už definovanými cykloalkylovými substituentami.

Heterocyklenylová skupina, ako súčasť premennej Z^2 , je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými, výhodne jedným až tromi, ešte výhodnejšie jedným až dvoma, už definovanými cykloalkylovými substituentami. Označenie aza, oxa alebo tia, ako predpona pred názvom heterocyklu definuje, že aspoň atóm dusíka, kyslíka alebo síry je prítomný ako súčasť kruhu. Príklady monocyklických heterocyklenylových skupín zahŕňajú 1,2,3,4-tetrahydropyridyl, 1,2-dihydropyridyl, 1,4-dihydropyridyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, 2-imidazoliny, 2-pyrazoliny a pod. Príklady oxaheterocyklenylových skupín zahŕňajú 3,4-dihydro-2H-pyrán, dihydrofuryl a fluórdihydrofuryl. Príklady multicyklických oxaheterocyklenylových skupín zahŕňajú 7-oxabicyklo[2.2.1]heptenyl. Príklady monocyklických tiaheterocyklenylových skupín zahŕňajú dihydrotienyl a dihydrotiopyranyl.

„Acyl“ označuje H-CO- alebo alkyl-CO skupinu, kde alkylová skupina sa už opísala. Preferované acyly obsahujú nižší alkyl. Príklady acylových skupín zahŕňajú formyl, acetyl, propanoyl, 2-metylpropanoyl, butanoyl a kaproyl.

„Aroyl“ označuje skupinu aryl-CO-, kde arylová skupina sa už opísala. Príklady skupín zahŕňajú benzoyl a 1- a 2-naftoyl.

„Alkoxy“ označuje skupinu alkyl-O-, kde alkylová skupina sa už definovala. Preferované alkoxy sú „nižšie alkoxy“, ktoré majú od 1 do 6 atómov uhlíka. Alkoxy môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými amino, alkoxy, karboxy, alkoxykarbonyl, karboxyaryl, karbamoyl alebo heterocyklylovou skupinou. Príklady alkoxyskupín zahŕňajú metoxy, etoxy, *n*-propoxy, izopropoxy, *n*-butoxy, heptoxy, 2-(morfolin-4-yl)etoxi, 2-(etoxi)etoxi, 2-(4-metylpiperazin-4-yl)etoxi, karbamoyl, *N*-metylkarbamoyl, *N,N*-dimetylkarbamoyl, karboxymetoxi a metoxykarbonylmetoxi.

„Cykloalkyloxy“ označuje skupinu cykloalkyl-O-, v ktorej je už definovaná cykloalkylová skupina. Príklady cykloalkyloxyskupín zahŕňajú cyklopentyloxy a cyklohexyloxy.

„Heterocyklyloxy“ označuje skupinu heterocyklyl-O-, v kto-

rej je už definovaná heterocyklylová skupina. Príklady heterocyklyloxyskupín zahŕňajú chinuklidyloxy, pentametylénsulfidoxy, tetrahydropyranyloxy, tetrahydrotienyloxy, pyrolidinyloxy, tetrahydrofuryloxy a 7-oxabicyklo[2.2.1]heptyloxy.

„Aryloxy“ označuje skupinu aryl-O-, kde arylová skupina sa už opísala.

„Heteroaryloxy“ označuje skupinu heteroaryl-O-, kde heteroaryl sa už opísal.

„Acyloxy“ označuje skupinu acyl-O-, kde acylová skupina sa už opísala.

„Karboxy“ označuje skupinu HO(O)C- (karboxylovú skupinu).

„R⁵R⁶N-“ označuje substituovanú alebo nesubstituovanú aminoskupinu, kde R⁵ a R⁶ sa už opísali. Príklady zahŕňajú amino (NH₂-), metylamino, etylmethylamino, dimethylamino a dietylamino.

„R⁵R⁶NCO-“ označuje substituovanú alebo nesubstituovanú karbamoylovú skupinu, kde R⁵ a R⁶ sa už opísali. Príkladmi skupín sú karbamoyl (H₂NCO-), N-metylkarbamoyl (MeNHCO-) a N,N-dimetylkarbamoyl (Me₂NCO-).

„AcylR⁵N-“ označuje acylaminoskupinu, kde R⁵ a acyl sa už definovali.

„Halogén“ označuje fluór, chlór, bróm alebo jód. Preferuje sa fluór, chlór alebo bróm, ešte výhodnejšie fluór a chlór.

„Proliečivo“ označuje formu zlúčeniny všeobecného vzorca I vhodnú na podávanie pacientom bez zbytočnej toxicity, podráždenia, alergickej odozvy a pod., ktorá je účinná pri zamýšľanom použití, a to vrátane ketálu, esteru a vrátane zwitteriónových foriem. Prolieky sa transformujú *in vivo* na materské zlúčeniny všeobecného vzorca I, napríklad hydrolýzou v krvi. Široká diskusia sa dá nájsť napr. v Higuchi, T. a Stella, V., Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, A. C. S. Symposium Series, a v Edward B. Roche Ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, Ame-

rican Pharmaceutical Association, Pergamon Press 1987, ktoré sú tu obe zahrnuté ako odkazy.

„Solvát“ označuje fyzikálnu asociáciu zlúčeniny podľa tohto vynálezu s jednou alebo viacerými molekulami rozpúšťadla. Táto fyzikálna asociácia sa líši stupňom iónovej a kovalentnej väzby, vrátane vodíkovej väzby. V určitých prípadoch sú solváty schopné izolácie, napr. keď jedna alebo viacero molekúl rozpúšťadla sú zabudované do kryštálovej mriežky v kryštalickom stave. „Solvát“ označuje tak situáciu v roztoku, ako aj izolovateľné solváty. Príklady solvátov zahŕňajú etanoláty, metanoláty a pod. „Hydrát“ je solvát, kde je molekulami rozpúšťadla voda.

Preferované uskutočnenia vynálezu

Preferovanou zlúčeninou podľa jedného aspektu tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde

L^1 je $(CR^{3a}R^{3b})_m-Z^3-(CR^{3'a}R^{3'b})_n$;

L^2 je $(CR^{3a}R^{3b})_p-Z^4-(CR^{3'a}R^{3'b})_q$;

Z^2 je prípadne substituovaný cykloalkyl alebo prípadne substituovaný heterocyklyl;

Z^4 je O a NR^4 ;

m je 0;

n je 2 alebo 3;

p + q = 0 alebo 1;

R^{1a} a R^{1b} sú nezávisle prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy, prípadne substituovaný heterocyklyloxy alebo R^5R^6N- , alebo jeden z R^{1a} a R^{1b} je vodík alebo halogén a druhý je prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy, prípadne substituovaný heterocyklyloxy alebo R^5R^6N- ;

R^{1c} je vodík, prípadne substituovaný alkyl alebo prípadne substi-

tuovaný alkoxy;

R^{3a} , R^{3b} , $R^{3'a}$ a $R^{3'b}$ sú nezávisle vodík alebo nižší alkyl;

R^4 je vodík; a

R^5 a R^6 tvoria spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú R^5 a R^6 pripojené, azaheterocyklyl, alebo

jej N-oxid, hydrát, solvát, proliek alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde

X je L^2Z^2 ;

L^2 je $(CR^{3a}R^{3b})_p-Z^4-(CR^{3'a}R^{3'b})_q$;

Z^2 je prípadne substituovaný cykloalkyl alebo prípadne substituovaný cykloalkenyl;

Z^3 je O a NR^4 ;

p je 0;

q je 0 alebo 1;

R^{1a} a R^{1b} sú nezávisle prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy alebo prípadne substituovaný heterocyklyloxy, alebo jeden z R^{1a} a R^{1b} je vodík alebo halogén;

R^{1c} je vodík;

$R^{3'a}$ a $R^{3'b}$ sú nezávisle vodík; a

R^4 je vodík; alebo

jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlú-

čenina všeobecného vzorca I, kde L^1H je nižší alkyl.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^1 je CH.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^1 je N.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^2 je prípadne substituovaný cykloalkyl.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^2 je alkylom substituovaný monocyklický cykloalkyl, výhodnejšie metylcyklopentyl alebo metylcyklohexyl.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^2 je multicyklický cykloalkyl, výhodnejšie [2.2.1]bicykloheptyl (norbornyl) a [2.2.2]bicyklooktyl.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^2 je prípadne substituovaný cykloalkenyl, výhodnejšie cyklopentenyl a cyklohexenyl. Preferované multicyklické cykloalkenylové kruhy zahŕňajú [2.2.1]bicykloheptenyl (norbornenyl) a [2.2.2]bicyklooktenyl.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^2 je cyklopentenyl alebo cyklohexenyl.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^2 je multicyklický cykloalkyl, výhodnejšie [2.2.1]bicykloheptenyl (norbornenyl) a [2.2.2]bicyklooktenyl.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde p a q sú 0.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlú-

čenina všeobecného vzorca I, kde $p + q = 1$.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^4 je O.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^4 je O a p a q sú 0.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^4 je O a $p + q = 1$.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^4 je NR^4 .

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^4 je NR^4 a p a q sú 0.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^4 je NR^4 a $m + n = 1$.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^4 je S.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^4 je S a p a q sú 0.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^4 je S a $p + q = 1$.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^{1a} a R^{1b} sú nezávisle prípadne hydroxysubstituovaný nižší alkyl, hydroxy, nižší alkoxy, cykloalkyloxy, heterocyklyloxy alebo jeden z R^{1a} a R^{1b} je vodík alebo halogén.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^{1a} a R^{1b} sú nezávisle heterocyklylkarbonyloxy alebo prípadne substituovaný nižší alkoxy; výhodnejšie nižší alkoxy je metoxy alebo etoxy.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlú-

čenina všeobecného vzorca I, kde R^{1a} a R^{1b} sú nižší alkyl; výhodnejšie je nižší alkyl metyl alebo etyl.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde jeden z R^{1a} a R^{1b} je nižší alkoxy a druhý z R^{1a} a R^{1b} je halogén; výhodnejšie je nižší alkoxy metoxy alebo etoxy a halogén je chlór alebo bróm.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde jeden z R^{1a} a R^{1b} je nižší alkoxy a druhý z R^{1a} a R^{1b} je nižší alkoxy; výhodnejšie je nižší alkoxy metoxy alebo etoxy a nižší alkyl je metyl alebo etyl.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde jeden z R^{1a} a R^{1b} je nižší alkoxy a druhý z R^{1a} a R^{1b} je cykloalkyloxy; výhodnejšie je nižší alkoxy metoxy alebo etoxy a cykloalkyloxy je cyklopentyloxy a cyklohexyloxy.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde jeden z R^{1a} a R^{1b} je vodík a druhý z R^{1a} a R^{1b} je nižší alkoxy, cykloalkyloxy alebo heterocyklyloxy; výhodnejšie je nižší alkoxy metoxy alebo etoxy, cykloalkyloxy je cyklopentyloxy alebo cyklohexyloxy a heterocyklyloxy je furyloxy.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^{1c} je vodík, nižší alkyl alebo nižší alkoxy; výhodnejšie je nižší alkoxy metoxy alebo etoxy.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde Z^2 je (hydroxy alebo alkyl)-substituovaný hydroxycykloalkyl; výhodnejšie je (nižší alkyl)-hydroxycykloalkyl.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^{1a} a R^{1b} sú nižší alkoxy, kde nižší alkoxy je prípadne substituovaný alkoxy, heterocyklyl, karboxy, alkoxykarbonyl alebo karbamoylovou skupinou.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde jeden R^{1a} a R^{1b} je nesubstituovaný nižší alkoxy a druhý z R^{1a} a R^{1b} je nižší alkoxy substituovaný alkoxy, heterocyklyl, karboxy, alkoxykarbonyl alebo karbamoylovou skupinou.

Ďalšou preferovanou zlúčeninou podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I, kde jeden R^{1a} a R^{1b} je metoxy a druhý z R^{1a} a R^{1b} je [1,4']-bipiperid-1'-ylkarbonyloxy, 2-(etoxy)etoxy, 2-(morfolin-4-yl)etoxy, 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy, karboxymetoxi, metoxykarbonylmetoxy, aminokarbonylmetoxy, N-metylamínokarbonylmetoxy alebo N,N-dimetylamínokarbonylmetoxy.

Preferované zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú vybrané z nasledovných zlúčenín:

3-cyklohexyloxy-6,7-dimetoxychinolín;

2-cyklohexylamino-6,7-dimetoxychinoxalín;

exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-chlór-7-metoxychinoxalín-2-yl)-amín;

exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(7-chlór-6-metoxychinoxalín-2-yl)-amín;

bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalín-2-yl)amín;

2-cykloheptylamino-6,7-dimetoxychinoxalín;

2-cyklopentylamino-6,7-dimetoxychinoxalín;

2-cyklohexylamino-6-metoxychinoxalín;

3-aminocyklohexyl-6,7-dimetoxychinolín;

(6,7-dimetoxychinol-3-yl)-cis-(3-(R)-metylcyklohexyl)amín;

2-cyklohexylamino-6-metoxy-7-brómchinoxalín hydrochlorid;

(6,7-dimetoxychinol-3-yl)-cis/trans-(3-(R)-metylcyklohexyl)amín;

(6,7-dimetoxychinol-3-yl)-*trans*-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)amín;
 (6,7-dimetoxychinol-3-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)amín;
 (6,7-dimetoxychinol-3-yl)-(3-metylcyklopentyl)amín;
 cyklohex-3-enyl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)amín;
 2,7-bis(cyklohexyloxy)-6-metoxychinoxalín;
 cyklohexyl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylmetyl)amín;
 (6,7-dimetoxychinoxalin-3-yl)izobutylamín;
 cyklohexyl-(6-metoxy-7-morfolin-4-ylchinoxalin-2-yl)amín;
 (+)-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)amín;
exo-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-
 -amín;
 cyklohexyl-(6,8-dimetylchinoxalin-2-yl)amín;
endo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)amín;
 (6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-(4-metoxycyklohexyl)amín;
exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-metoxychinoxalin-2-yl)amín;
exo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;
 2-(bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;
endo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;
exo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;
 2-(bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;
 2-cyklohexyloxy-6,7-dimetoxychinoxalín;
 2-cyklopentyltio-6,7-dimetoxychinoxalín;
 6,7-dimetoxy-2-cyklopentyloxychinoxalín;

2-cyklopentylmetyloxy-6,7-dimetoxychinoxalín;

6,7-dimetoxy-2-tetrahydropyran-4-yloxychinoxalín;

exo,exo-6,7-dimetoxy-2-(5,6-epoxybicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-
-chinoxalín;

kyselina *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yloxy)cyklohexán-
karboxylová

6,7-dimetoxy-2-(4-metoxycyklohexyloxy)chinoxalín;

3-cyklohexyloxy-6,7-dimetoxychinoxalín 1-oxid;

(1*R*,2*R*,4*S*)-(+) -bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxy-
chinoxalin-2-yl)amín;

(1*S*,2*S*,4*R*)-(-) -bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxy-
chinoxalin-2-yl)amín;

2-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-2-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ón;

metylester kyseliny *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl-
amino)cyklohexánkarboxylovej;

kyselina *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklo-
hexánkarboxylová;

metylester kyseliny *cis*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)
cyklohexánkarboxylovej;

metylester kyseliny *trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)
cyklohexánkarboxylovej;

(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-*cis/trans*-(3-(*R*)-methylcyklohexyl)-
-amín;

(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-*trans*-(3-(*R*)-methylcyklohexyl)amín;

(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-*cis*-(3-(*R*)-methylcyklohexyl)amín;

metyl *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yloxy)cyklohexán
karboxylát; alebo

jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

Preferovanejšie sú nasledovné zlúčeniny:

2-cyklohexylamino-6,7-dimetoxychinoxalín;

exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-chlór-7-metoxychinoxalín-2-yl)-
-amín;

exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(7-chlór-6-metoxychinoxalín-2-yl)-
-amín;

bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalín-2-yl)amín;

2-cykloheptylamino-6,7-dimetoxychinoxalín;

2-cyklopentylamino-6,7-dimetoxychinoxalín;

3-aminocyklohexyl-6,7-dimetoxychinolín;

(6,7-dimetoxychinol-3-yl)-cis-(3-(R)-metylcyklohexyl)amín;

(6,7-dimetoxychinol-3-yl)-cis/trans-(3-(R)-metylcyklohexyl)amín;

(6,7-dimetoxychinol-3-yl)-trans-(3-(R)-metylcyklohexyl)amín;

(6,7-dimetoxychinol-3-yl)-cis-(3-(R)-metylcyklohexyl)amín;

cyklohex-3-enyl-(6,7-dimetoxychinoxalín-2-yl)amín;

2,7-bis(cyklohexyloxy)-6-metoxychinoxalín;

(6,7-dimetoxychinoxalín-3-yl)izobutylamín;

(+)-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalín-2-yl)amín;

exo-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalín-2-yl)-
-amín;

endo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalín-2-yl)amín;

exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-metoxychinoxalín-2-yl)amín;

exo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;

2-(bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;

endo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;

exo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;

2-(bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;

2-cyklohexyloxy-6,7-dimetoxychinoxalín;

2-cyklopentyltio-6,7-dimetoxychinoxalín;

6,7-dimetoxy-2-cyklopentylloxychinoxalín;

2-cyklopentylmetyloxy-6,7-dimetoxychinoxalín;

6,7-dimetoxy-2-tetrahydropyran-4-yloxychinoxalín;

3-cyklohexyloxy-6,7-dimetoxychinoxalín 1-oxid;

(1*R*,2*R*,4*S*)-(+) -bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxy-chinoxalín-2-yl)amín;

(1*S*,2*S*,4*R*)-(-) -bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxy-chinoxalín-2-yl)amín;

metylester kyseliny *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalín-2-yl-amino)cyklohexánkarboxylovej;

metylester kyseliny *cis*-4-(6,7-dimetoxychinoxalín-2-ylamino)cyklohexánkarboxylovej;

metylester kyseliny *trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalín-2-ylamino)cyklohexánkarboxylovej;

(6,7-dimetoxychinoxalín-2-yl)-*cis/trans*-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)-amín;

(6,7-dimetoxychinoxalín-2-yl)-*trans*-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)amín;

(6,7-dimetoxychinoxalín-2-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)amín;

metyl *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl oxy)cyklohexán
karboxylát; alebo

jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky
prijateľná soľ.

Je potrebné uviesť, že vynález pokrýva všetky zodpovedajúce
kombinácie tu uvedených konkrétnych a preferovaných zlúčenín.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu pripraviť použitím
postupov, ktoré sú v literatúre známe, pričom sa vychádza zo
známych alebo ľahko pripraviteľných intermediátov.

Okrem toho sa zlúčeniny všeobecného vzorca I pripravujú
podľa nasledovných schém I až VIII, kde všetky premenné sa
už opísali, s výnimkou tých premenných, u ktorých by odborník v
odbore poznal, že sú v nesúlade s použitou metódou.

Schéma I

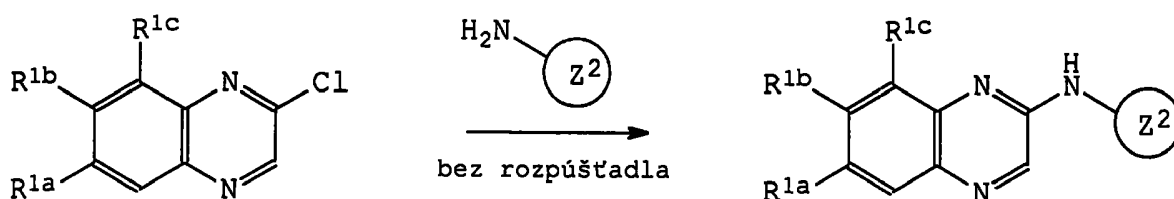


Schéma II

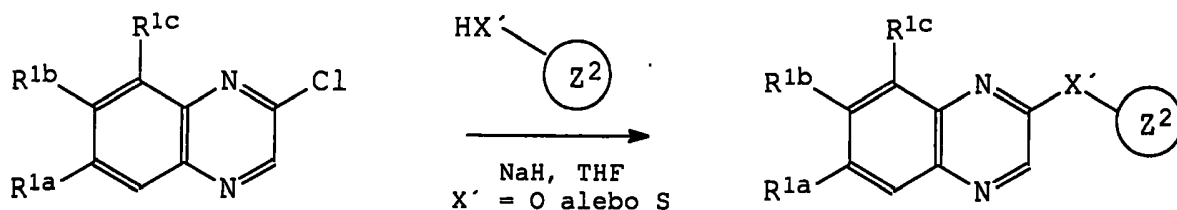


Schéma III

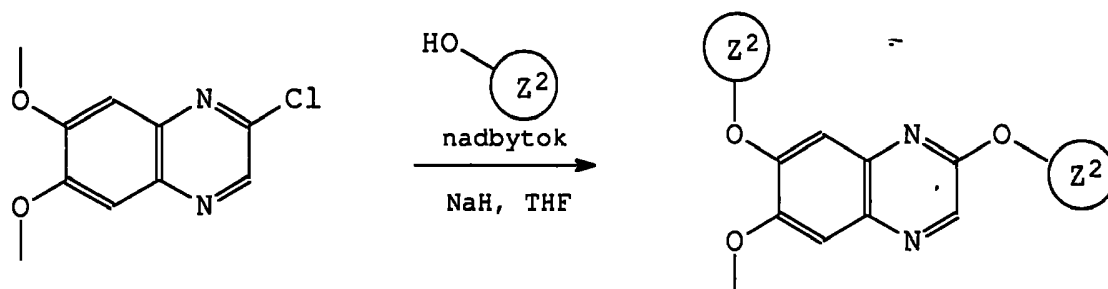


Schéma IV

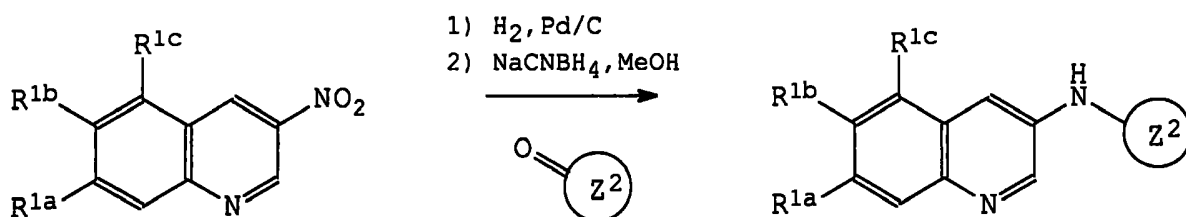


Schéma V

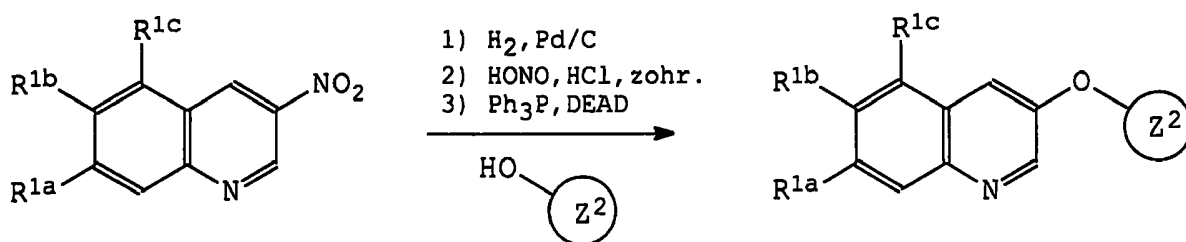
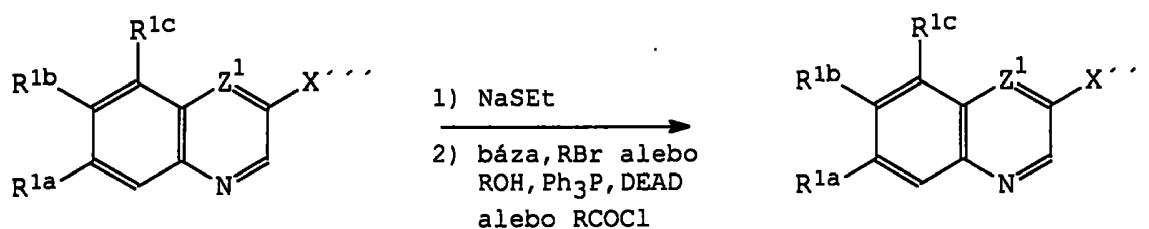


Schéma VI



kde aspoň jeden z R^{1a} , R^{1b} a R^{1c} je nižší alkoxy a X''' je L^1OP' alebo L^2Z^2 , kde P' je ochranná skupina vhodná na chránenie hydroxylovej skupiny v prítomnosti bázy a alkylačného činidla

kde aspoň jeden z R^{1a} , R^{1b} a R^{1c} sa už definoval a kde X''' je L^1OP' , ochranná skupina P' sa potom odstráni za vzniku zodpovedajúcej OH skupiny

V schémach VI, VII a VIII R reprezentuje prekurzorovú skupinu k R^{1a} , R^{1b} a R^{1c} , ktoré sa už definovali, a to takú, aby reakcia RBr, ROH alebo $RCOCl$ s aromatickou hydroxyskupinou použitím podmienok opísaných v schémach VI, VII a VIII viedla k vzniku R^{1a} , R^{1b} a R^{1c} .

Príklady RBr zahŕňajú kyselinu brómoctovú a metyl alebo etyl brómoacetát.

Príklady ROH zahŕňajú 2-etoxyetanol, 2-(morfolin-4-yl)etanol a 3-(4-metylpiperazin-1-yl)propanol.

Príkladom $RCOCl$ je [1,4']bipiperid-1'-ylkarbonylchlorid.

Schéma VII

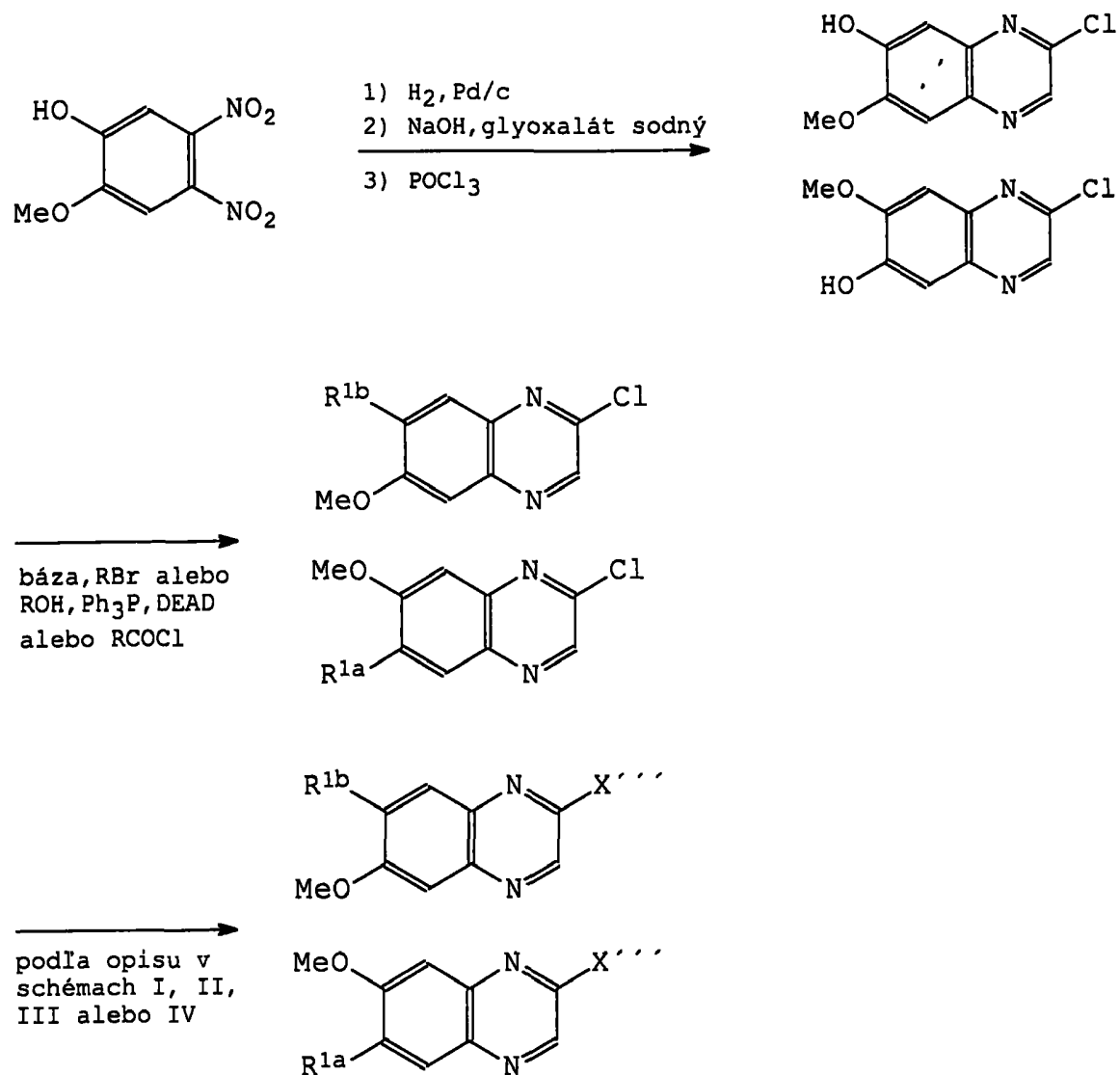
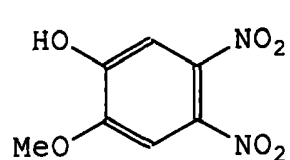
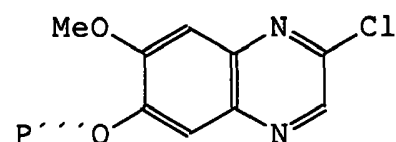
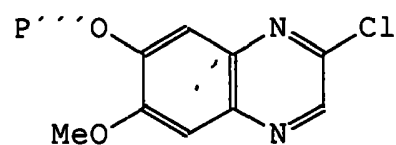


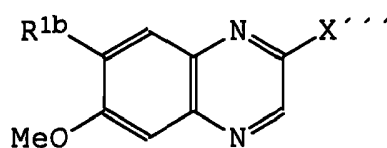
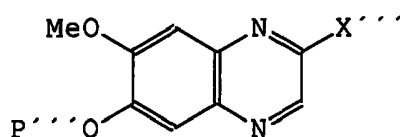
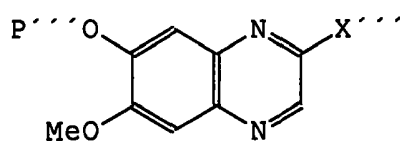
Schéma VIII



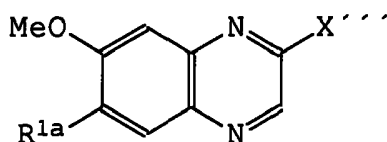
- 1) $\text{H}_2, \text{Pd/C}$
- 2) $\text{NaOH, glyoxalát sodný}$
- 3) POCl_3
- 4) chránenie



podľa opisu v
schémach I, II,
III a IX

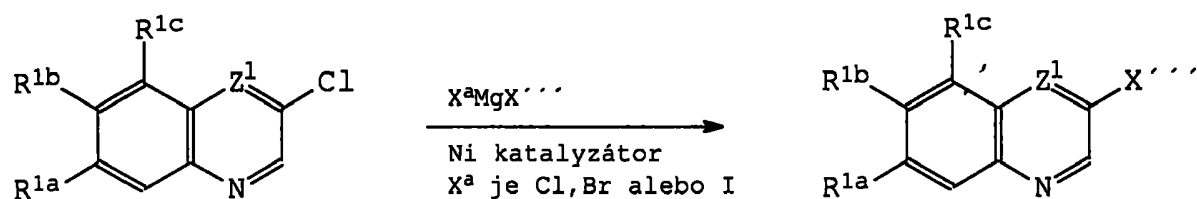


báza, RBr alebo
 $\text{ROH, Ph}_3\text{P, DEAD}$
alebo RCOCl



kde X'''' je $\text{L}^1\text{OP}''$ alebo
 L^2Z^2 , kde P'' a P'''' sú
skupiny vhodná na
chránenie hydroxylovej
skupiny použitím reakčných
podmienok opísaných v
schémach I, II, III a IX

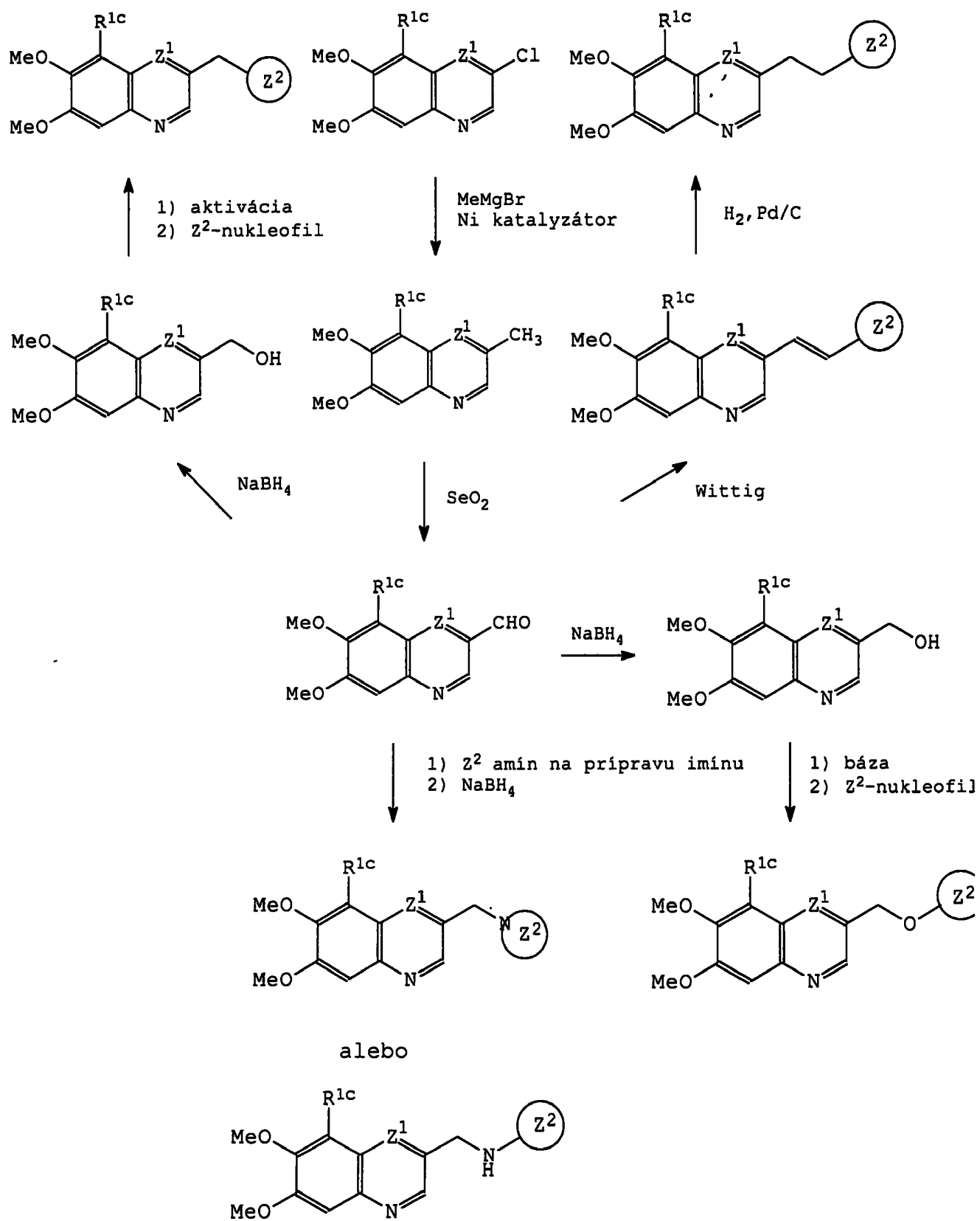
Schéma IX



X''' je L¹OP' alebo L²Z², kde P' je skupina vhodná na chránenie hydroxylovej skupiny v prítomnosti Grignardovho činidla

X''' je L¹OP', potom sa skupina OP' môže previesť na zodpovedajúcu OH skupinu využitím vhodných deprotekčných činidiel

Schéma X



Všeobecné postupy

1. Reakcia 2-chlórs substituovaných chinoxalínov s amínmi alebo anilínmi

Zmes 2-chlór-6,7-dimetoxychinoxalínu (1 ekv.) a amínu (asi 1 až 5 ekv.) sa zohrieva na teplotu 160 °C až 180 °C počas 3 hodín až cez noc. Tmavohnedý zvyšok sa rozpustí v zmesi metanol/dichlórmetán (0 % až 10 %) a podrobí sa chromatografii na stĺpci silikagélu, pričom sa ako eluent použije zmes hexán/etylacetát alebo metanol/dichlórmetán (0 % až 100 %) za vzniku požadovaného produktu. Produkt sa môže ďalej čistiť prostredníctvom rekryštalizácie z metanolu, dichlórmetánu alebo zmesi metanol/voda.

2. Reakcia 2-chlórs substituovaných chinoxalínov s alkoholmi alebo fenolmi

Suspenzia alkoholu alebo merkaptanu (1 ekv.) a hydridu sodného (asi 1 až 3 ekv.) v zmesi bezvodého DMF/THF (0 % až 50 %) sa zohrieva na teplotu varu počas 1 hodiny pred pridaním 2-chlór-6,7-dimetoxychinoxalínu (1 ekv.). Vzniknutá zmes sa zohrieva na teplotu varu počas 1 až 5 hodín. Suspenzia sa potom zneutralizuje na pH 5-8 a rozdelí sa medzi dichlórmetán a soľanku. Zvyšok po skoncentrovaní dichlórmetánu sa chromatografuje na silikagéli, pričom sa ako eluent použije zmes hexán/etylacetát alebo metanol/dichlórmetán (0 % až 100 %) za vzniku požadovaného produktu.

3. Reduktívna aminačná reakcia aminochinolínov s aldehydmi a ketónmi

Príslušne substituovaný 3-aminochinolín (1 ekv.) sa mieša s 1 ekv. vhodného aldehydu alebo ketónu v metanole (alebo inej vhodnej zmesi rozpúšťadiel) až do kompletného vzniku imínu (sledované pomocou TLC). Potom sa pridá nadbytok NaCNBH_4 alebo NaBH_4 alebo iného vhodného redukčného činidla a zmes sa mieša až do spotrebovania všetkého imínu (sledované pomocou TLC). Zmes sa

potom skoncentruje a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli, pričom sa ako eluent použije zmes hexán/etylacetát (0 % až 100 %) alebo chloroform/metanol (0 % až 20 %) za vzniku požadovaného produktu.

4. Reakcia 3-aminosubstituovaných chinolínov a brómfenylových zlúčenín

Vhodne substituovaný 3-aminochinolín (1 ekv.) sa mieša s 1,4 ekv. silnej bázy, ako je terc-butoxid sodný, 1 ekv. príslušnej brómfenylovej zlúčeniny a katalytickým množstvom 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu (S-BINAP) a bis(dibenzylidénacetón)-paládia ($\text{Pd}(\text{dba})_2$) v inertnom organickom rozpúšťadle, ako je toluén, v inertnej atmosfére, ako je argón, a zohrieva sa na teplotu 80 °C cez noc. Zmes sa potom ochladí, zriedi sa rozpúšťadlom, ako je napr. éter, prefiltruje sa, skoncentruje sa a chromatografuje sa zmesou etylacetát/hexán (50 %) za vzniku požadovaného produktu.

5. Vznik éterov z 3-hydroxysubstituovaných chinolínov Mitsunobuho reakciou

Roztok vhodne substituovaného hydroxychinoxalínu v THF sa pri teplote 0 °C až 25 °C nechá reagovať s 1 ekv. vhodného alkoholu, trifenylfosfínu a napokon dietylazodikarboxylátu (DEAD) alebo jeho vhodným ekvivalentom. Priebeh reakcie sa monitoruje pomocou TLC a po ukončení reakcie (asi 1 hodina až 24 hodín) sa reakčná zmes skoncentruje a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli za vzniku požadovaného produktu.

6. Dealkylácia chinolínov alebo chinoxalínov substituovaných nižšími alkoxyskupinami a následná alkylácia

Príslušný chinolín alebo chinoxalín substituovaný nižšou alkoxyskupinou (1 ekv.) v DMF sa nechá reagovať s nadbytkom e-tántiolátu sodného (zvyčajne 2 alebo viac ekv.) a reakčná zmes sa mieša za zohrievania počas 1 hodiny až 24 hodín. Zmes sa rozdelí medzi vodu a etylacetát. Extrakčné spracovanie a následná chromatografia poskytuje zodpovedajúci hydroxysubstituovaný chi-

nolín alebo chinoxalín.

Hydroxysubstituovaný chinolín alebo chinoxalín sa môže alkylovať využitím už opísaných podmienok Mitsunobuho reakcie. Alternatívne sa môžu využiť jednoduché alkylačné metódy známe v odbore, pričom sa použijú reaktívne alkyl- alebo benzylhalidy a NaH alebo iná vhodná báza vo vhodnom rozpúšťadle, za vzniku zodpovedajúceho alkylačného produktu.

7. Oxidácia dusíka v chinolíne alebo chinoxalíne na zodpovedajúci N-oxid

Imínová skupina ($=N-$) v chinolíne alebo chinoxalíne všeobecného vzorca I sa môže previesť na príslušnú zlúčeninu, kde je imínová jednotka oxidovaná na N-oxid, výhodne reakciou s perokyselinou, napr. s kyselinou peroxyoctovou v kyseline octovej alebo kyselinou *m*-chlórperoxybenzoovou v inertnom rozpúšťadle, ako je dichlórmetán, pri teplotách od laboratórnej teploty až k teplote varu, výhodne pri zvýšenej teplote.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú užitočné vo forme voľnej bázy alebo kyseliny alebo vo forme svojich farmaceuticky prijateľných solí. Všetky formy spadajú do rámca tohto vynálezu.

Kde je zlúčenina podľa tohto vynálezu substituovaná bázičnou skupinou, vznikajú adičné soli kyselín, ktoré sú jednoduché a vhodnejšie na použitie, a v praxi je použitie soľnej formy rovnako významné ako použitie voľnej bázy. Kyseliny, ktoré sa môžu použiť na prípravu adičných solí kyselín, zahŕňajú výhodne také kyseliny, ktoré po kombinácii s voľnou bázou tvoria farmaceuticky prijateľné soli, t. j. soli, ktorých anióny nie sú toxické u pacientov v prípade farmaceutických dávok solí, takže žiaduci inhibičný účinok PDGF, ktorý je u uvedených bázičných zlúčenín, nie je negatívne ovplyvnený vedľajšími efektmi aniónu. Hoci farmaceuticky akceptovateľné soli uvedených bázičných zlúčenín sa preferujú, všetky kyslé adičné soli sú užitočné ako zdroj voľnej bázy dokonca aj vtedy, keď konkrétna soľ sa zamýšľa iba ako intermediát, napr. keď soľ vzniká iba na potreby čistenia a identifikácie alebo keď sa používa ako intermediát pri

príprave farmaceuticky prijateľnej soli pomocou iónovo-výmennej procedúry. Farmaceuticky prijateľné soli v rámci tohto vynálezu sú také, ktoré sú odvodené od nasledovných kyselín: minerálne kyseliny ako napr. kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina sulfámová, a organické kyseliny, ako napr. kyselina octová, kyselina citrónová, kyselina mliečna, kyselina vínna, kyselina malónová, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina benzénsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina cyklohexylsulfámová, kyselina chinová a pod. Zodpovedajúce kyslé adičné soli zahŕňajú nasledovné: hydrohalidy, ako napr. hydrochlorid a hydrobromid, sulfát, fosfát, nitrát, sulfamát, acetát, citrát, laktát, tartarát, malonát, oxalát, salicylát, propionát, sukcinát, fumarát, maleát, metylénbis- β -hydroxynaftoát, gentisát, mezlát, izetionát, di-p-toluyltartarátmetánsulfonát, etánsulfonát, benzénsulfonát, p-toluénsulfonát, cyklohexylsulfamát a chinát.

Podľa ďalšieho aspektu tohto vynálezu sa kyslé adičné soli zlúčenín podľa tohto vynálezu pripravujú reakciou voľnej bázy s vhodnou kyselinou použitím alebo adaptáciou známych metód. Napr. kyslé adičné soli zlúčenín podľa tohto vynálezu sa pripravujú buď rozpúšťaním voľnej bázy vo vodnom alebo vodno-alkoholickom alebo inom vhodnom rozpúšťadle obsahujúcom príslušnú kyselinu a izoláciou vzniknutej soli odparením roztoku, alebo reakciou voľnej bázy a kyseliny v organickom rozpúšťadle, pričom v tomto prípade sa soľ vylučuje priamo alebo sa môže získavať skoncentrovaním roztoku.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu regenerovať z kyslých adičných solí použitím známych alebo adaptovaných metód. Napr. materské zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu regenerovať z kyslých adičných solí pomocou reakcie s alkáliami, napr. vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného alebo vodným roztokom amoniaku.

Kde sú zlúčeniny podľa tohto vynálezu substituované kyslou skupinou, môžu sa pripraviť bázičné adičné soli, ktoré sú na použitie jednoduché a vhodné, a v praxi sa neoddeliteľne používajú

rovnako ako voľné kyselinové formy. Bázy použiteľné na prípravu bázičných adičných solí zahŕňajú výhodne také, ktoré po kombinácii s voľnou kyslou formou poskytujú farmaceuticky prijateľné soli, t. j. soli, ktorých katióny sú netoxické k živočíšnym organizmom vo farmaceutických dávkach solí, takže požadovaný inhibičný efekt na PDGF, ktorý je u voľných kyslých foriem, nie je negatívne ovplyvnený vedľajším pôsobením katiónu. Farmaceuticky prijateľné soli v rámci tohto vynálezu zahŕňajú napr. soli alkalických kovov a kovov alkalických zemín a sú to také, ktoré sú odvodené od nasledovných báz: hydrid sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid hlinitý, hydroxid lítny, hydroxid horečnatý, hydroxid zinočnatý, amoniak, trimetylamin, trietylamin, etyléndiamín, N-metylglukamín, lyzín, arginín, ornitín, cholín, N,N'-dibenzyletyléndiamín, chlórprokaín, dietanolamin, prokaín, N-benzylfenyletylamin, dietylamin, piperazín, tris(hydroxymetyl)aminometán, tetrametylamónium hydroxid a pod.

Kovové soli zlúčenín podľa tohto vynálezu sa môžu získať reakciou hydridu, hydroxidu, uhličitánu alebo podobnej reaktívnej zlúčeniny vybraného kovu s voľnou kyslou formou zlúčeniny vo vodnom alebo organickom rozpúšťadle. Použitý vodný roztok môže byť voda alebo to môže byť zmes vody s organickým rozpúšťadlom, výhodne s alkoholom, ako napr. metanol alebo etanol, ketónom, ako napr. acetón, alifatickým éterom, ako je tetrahydrofurán, alebo esterom, ako je etylacetát. Tieto reakcie sa normálne uskutočňujú pri laboratórnej teplote, ak je to však potrebné, môžu sa uskutočniť za zohrievania.

Aminové soli zlúčenín podľa tohto vynálezu sa môžu získavať reakciou amínu vo vodnom alebo organickom rozpúšťadle s voľnou kyslou formou zlúčeniny. Vhodné vodné rozpúšťadlá zahŕňajú vodu a zmesi vody s alkoholmi, ako je metanol alebo etanol, étermi, ako napr. tetrahydrofurán, nitrilmi, ako je acetonitril, alebo ketónmi, ako napr. acetón. Aminokyselinové soli sa môžu pripraviť podobne.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu z bázičných adičných

solí regenerovať použitím známych alebo adaptovaných postupov. Napr. materské zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu regenerovať z ich bázičných adičných solí reakciou s kyselinou, napr. kyselinou chlorovodíkovou.

Rovnako ako sú užitočné samotné ako aktívne látky, soli zlúčenín podľa tohto vynálezu sú užitočné pri ich použití na čistenie zlúčenín, napr. využitím rozdielov v rozpustnosti medzi soľou a materskou zlúčeninou, čistenie vedľajších produktov a/alebo východiskových látok technikami známymi odborníkom v odbore.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu obsahovať asymetrické centrá. Tieto asymetrické centrá môžu mať nezávisle buď *R* alebo *S* konfiguráciu. Odborníkovi v odbore bude zrejmé aj to, že niektoré zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu vyznačovať geometrickou izomériou. Geometrické izoméry zahŕňajú *cis* a *trans* formy zlúčenín podľa tohto vynálezu, t. j. zlúčeniny, ktoré majú alkenylové skupiny alebo substituenty na kruhovom systéme. Okrem toho bicyklosystémy zahŕňajú *endo* a *exo* izoméry. Tento vynález zahŕňa individuálne geometrické izoméry, stereoizoméry, enantioméry a ich zmesi.

Takéto izoméry sa môžu separovať z ich zmesí pomocou známych alebo adaptovaných metód, napr. pomocou chromatografických a rekryštalizačných techník, alebo sa pripravujú oddelene z vhodných izomérov alebo intermediátov, napr. použitím alebo adaptáciou známych, tu opísaných metód.

Východiskové materiály a intermediáty sa pripravujú použitím alebo adaptáciou známych metód, napr. metód opísaných v referenčných príkladoch, alebo ich zjavných chemických ekvivalentov alebo metódami opísanými podľa tohto vynálezu.

Tento vynález sa ďalej opisuje pomocou príkladov prípravy zlúčenín podľa tohto vynálezu, ktoré sa však zamýšľajú ako ilustratívne a nie obmedzujúce príklady.

Ďalej sa uvádzajú nasledovné príklady spôsobov použitia a

spôsobov prípravy zlúčenín podľa tohto vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

3-Cyklohexyloxy-6,7-dimetoxychinolín

K THF roztoku (30 ml) pri teplote 0 °C sa pridal 3-hydroxy-6,7-dimetoxychinolín (0,237 g, 1,15 mmol), cyklohexanol (0,347 g, 3,46 mmol) a Ph_3P (0,908 g, 3,46 mmol). Potom sa po častiach pridal dietylazodikarboxylát (0,663 g, 3,81 mmol) až dovtedy, kým si roztok udržal tmavočervenú farbu. Po 4 hodinách sa roztok skoncentroval a zvyšok sa chromatografoval (50 % EtOAc/hexán). Produkt sa rekryštalizoval zo zmesi izopropanol/hexán ako HCl soľ vo forme bielej tuhej látky (t. t. 229-232 °C, rozklad).

Príklad 2

2-Anilino-6-izopropoxychinoxalín hydrochlorid

K NaH (0,033 g, 0,84 mmol) sa v argónovej atmosfére pridal 1 ml DMF. Potom sa po častiach pridal 2-anilino-6-chinoxalínol (0,1 g, 0,42 mmol) v 1,5 ml DMF. Po 30 minútach sa prikvapkal 2-brómpropán a roztok sa zohrieval na teplotu 50 °C počas 1,5 hodiny. Ochladená reakčná zmes sa rozložila vodou a rozdelila sa medzi vodu a EtOAc, premyla sa vodou (3 x), soľankou, vysušila sa nad MgSO_4 a skoncentrovala sa. Zvyšok sa chromatografoval (30 % EtOAc/hexán) za vzniku 0,05 g dialkylovaného produktu a 0,1 g zlúčeniny uvedenej v názve. Analytická vzorka HCl soli sa získala pridaním IPA (izopropanol)/HCl k Et_2O /IPA roztoku voľnej bázy za vzniku HCl soli (t. t. 205-210 °C). Anal. Vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$: C, 64,65; H, 5,74; N, 13,31; Nájdene: C, 64,51; H, 5,90; N, 13,09.

Príklad 3

2-Cyklohexylamino-6,7-dimetoxychinoxalín

K roztoku 0,3 g (1,34 mmol) 2-chlór-6,7-dimetoxychinoxalínu sa pridal približne 1 ml cyklohexylamínu. Zmes sa zohrievala cez noc na teplotu 105 °C a potom počas ďalších 10 hodín na teplotu 135 °C. Zmes sa rozdelila medzi dichlórmetán a nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného, organická vrstva sa vysušila a skoncentrovala. Vzniknutý sirup sa podrobil chromatografii (1 : 1 EtOAc/CH₂Cl₂) za vzniku 0,265 g produktu vo forme hnedej tuhej látky vo výťažku 69 % (teplota topenia: 188-189,5 °C). Anal. Vypočítané pre C₁₆H₂₁N₃O₂: C, 66,88; H, 7,37; N, 14,62; Nájdené: C, 66,82; H, 7,28; N, 14,45.

Použitím uvedeného všeobecného postupu, pričom sa využili zodpovedajúce východiskové látky, sa pripravili nasledovné zlúčeniny:

exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-chlór-7-metoxychinoxalin-2-yl)-amín

(teplota topenia: 171-173 °C). Anal. Vypočítané pre C₁₆H₁₈N₃OCl: C, 63,26; H, 5,97; N, 13,83; Nájdené: C, 63,37; H, 5,91; N, 13,83.

exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(7-chlór-6-metoxychinoxalin-2-yl)-amín

(teplota topenia: 146-147,5 °C). Anal. Vypočítané pre C₁₆H₁₈N₃OCl: C, 63,26; H, 5,97; N, 13,83; Nájdené: C, 63,34; H, 5,93; N, 13,77.

bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetylchinoxalin-2-yl)amín

(teplota topenia: 155-157 °C). Anal. Vypočítané pre C₁₇H₂₁N₃: C, 76,37; H, 7,92; N, 15,72; Nájdené: C, 75,58; H, 7,55; N, 15,38.

Cykloheptylamino-6,7-dimetoxychinoxalín

(teplota topenia: 134-136 °C). Anal. Vypočítané pre C₁₇H₂₃N₃O₂: C, 67,75; H, 7,69; N, 13,94; Nájdené: C, 67,80; H, 7,61; N, 13,77.

Cyklopentylamino-6,7-dimetoxychinoxalín

(teplota topenia: 149-151 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{15}H_{19}N_3O_2$: C, 65,91; H, 7,01; N, 15,37; Nájdené: C, 66,04; H, 6,96; N, 15,47.

Cyklohexylamino-6-metoxychinoxalín

(teplota topenia: 242-248 °C).

Príklad 4

3-Aminocyklohexyl-6-metoxychinolín

K MeOH roztoku (3 ml) 4l práškových molekulových sít (0,11 g) sa v argónovej atmosfére pridal 3-amino-6,7-dimetoxychinolín hydrochlorid (0,17 g, 0,68 mmol) a metoxid sodný (0,039 g, 0,71 mmol). Reakcia sa miešala pri laboratórnej teplote počas 30 minút, potom sa pridal cyklohexanón (0,074 ml, 0,71 mmol) a potom po častiach pyridín.borán (0,072 ml, 0,071 mmol). Zmes sa miešala počas 4,5 hodiny a potom sa po častiach pridala 5 N kyselina chlorovodíková (1,4 ml, 6,8 mmol). Reakčná zmes sa miešala počas 45 minút a potom sa zalkalizovala pomocou 5 N hydroxidu sodného. Zmes sa rozdelila medzi EtOAc a vodu a vodná vrstva sa dvakrát premyla EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyli soľankou, vysušili sa nad $MgSO_4$ a chromatografovali sa (50 % EtOAc/hexán) za vzniku 0,112 g svetlo žltej tuhej látky vo výťažku 57 % (t. t. 164-165 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{17}H_{22}N_2O_2$: C, 71,30; H, 7,74; N, 9,78; Nájdené: C, 71,45; H, 7,49; N, 9,80.

Príklad 5

2-Cyklohexylamino-6-metoxy-7-brómchinoxalín hydrochlorid

K 0,75 g (2,7 mmol) zmesi 7 : 1 7-bróm-6-metoxychinoxalín-2-olu a 6-bróm-7-metoxychinoxalín-2-olu v zatavenej ampule sa pridalo 5 ml cyklohexylamínu. Reakčná zmes sa zohrievala na teplote 120 °C počas 2 hodín. Cyklohexylamín sa odstránil pri znížení tlaku a zvyšok sa rozdelil medzi etylacetát a vodu. Orga-

nická vrstva sa premyla vodou (2 x), solankou (1 x) a vysušila sa nad MgSO_4 . Vzniknutý materiál sa chromatografoval (20 % a potom 30 % zmes EtOAc /hexán) za vzniku 0,81 g hlavného produktu vo výťažku 88 %. Analytická vzorka sa získala prevedením približne 0,13 g voľnej bázy na jej hydrochlorid (teplota topenia 280°C , rozklad). Anal. Vypočítané pre $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OBr}\cdot\text{HCl}$: C, 48,34; H, 5,14; N, 11,27; Nájsené: C, 48,51; H, 4,98; N, 11,09.

Príklad 6

(6,7-Dimetoxychinol-3-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)amín dihydrochlorid a (6,7-dimetoxychinol-3-yl)-*trans*-(3(*R*)-metylcyklohexyl)amín dihydrochlorid

Cis/trans zmes (6,7-dimetoxychinol-3-yl)-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)amínu získaná reduktívnou amináciou 3-amino-6,7-dimetoxychinolínu a 3-(*R*)-metylcyklohexanónu sa separovala pomocou RP-HPLC. Obe vzorky sa ešte raz chromatografovali (70 % EtOAc /hexán) za vzniku čistých vzoriek báz. Analytické vzorky oboch izomérov sa získali oddeleným prevedením voľných báz na amorfné a trochu hygroskopické dihydrochloridové soli. 500 MHz ^1H -NMR je konzistentné pre produkt a LC/MS a FAB potvrdil $\text{M}+\text{H} = 301$ pre každý izomér.

Príklad 7

Cyklohexen-3-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)amín

K roztoku *trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexanolu (303 mg, 1 mmol) v THF (10 ml) sa pri teplote -78°C pridal trifenylfosfín (524 mg, 2 mmol) a dietylazodikarboxylát (1 ml). Zmes sa miešala počas 1 hodiny pri teplote -78°C a pridala sa kyselina 4-nitrobenzoová (46,4 mg, 0,38 mmol). Zmes sa miešala pri teplote -78°C počas 1 hodiny, potom sa miešala počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote a skoncentrovala sa. Zvyšok sa separoval na silikagéli (éter) za vzniku 250 mg (87,7 %) cyklohex-3-enyl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)amínu.

Príklad 8

2-Anilino-6-chinoxalinol

Metódou podľa Feutrill, G. I., Mirrington, R. N., Tetrahedron Lett. 1970, 1327, sa arylmetyléter previedol na derivát fenolu. K 2-anilino-6-metoxychinoxalínu (0,27 g, 1,07 mmol) sa v argónovej atmosfére pridala sodná soľ etántiolu (0,19 g, 2 mmol). Reakčná zmes sa cez noc zohrievala na teplotu 110 °C. Zmes sa skoncentrovala a rozdelila medzi EtOAc a H₂O/5 % kyselina vínna tak, že pH vodnej vrstvy bolo približne 4. Organická vrstva sa premyla vodou (4 x), potom 2,5 % NaOH (4 x). Bázické vrstvy sa spojili, premyli sa EtOAc (2 x), znovu sa okyslili 5 % kyselinou vínnoú a premyli sa niekoľkými podielmi EtOAc. Organické vrstvy sa spojili, premyli sa soľankou, vysušili sa (Na₂SO₄) a skoncentrovali sa. Vzniknutý zvyšok sa chromatografoval 50 % EtOAc/hexán). Analytická vzorka sa získala tritúráciou produktu Et₂O za vzniku žltého prášku (t. t. 211-213 °C). Anal. Vypočítané pre C₁₄H₁₁N₃O: C, 70,88; H, 4,67; N, 17,71; Nájdené: C, 70,64; H, 4,85; N, 17,58.

Príklad 9

Fenyl-[6-(tetrahydrofur-3-(R)-yloxy)chinoxalin-2-yl]amín

K THF roztoku pri teplote 0 °C sa v argónovej atmosfére pridával 2-anilino-4-chinoxalinol (0,23 g, 0,97 mmol), (S)-(+)-3-hydroxytetrahydrofurán (0,086 ml, 1,3 mmol) a trifenyľfosfín (0,31 g, 1,2 mmol). Potom sa po častiach pridával DEAD (0,18 ml, 1,2 mmol). Reakčná zmes sa nechala zohriať na laboratórnu teplotu počas 1,5 hodiny. Zmes sa skoncentrovala a rozdelila sa medzi EtOAc a H₂O. Organická vrstva sa premyla vodou, soľankou, vysušila sa nad MgSO₄ a skoncentrovala sa. Vzniknutý olej sa chromatografoval (50 % EtOAc/hexán) a extrahoval sa do Et₂O/IPA. Po častiach sa pridával HCl/Et₂O roztok a vzniknutý oranžovočervený prášok sa vysušil vo vákuu. Prášok sa zbavil bázy miešaním v MeOH premytú (3 x H₂O, 5 x MeOH) iónovo výmennou živicom. Zmes sa miešala počas 30 minút, prefiltrovala sa, skoncentrovala sa a

rekryštalizovala sa zo zmesi EtOAc/hexán za vzniku dvoch podielov produktu (t. t. 173-175 °C). Anal. -Vypočítané pre $C_{18}H_{17}N_3O_2$: C, 70,35; H, 5,57; N, 13,67; Nájdené: C, 70,19; H, 5,60; N, 13,66.

Príklad 10

2,7-Bis(cyklohexyloxy)-6-metoxychinoxalín

K DMF roztoku (5 ml) NaH (0,32 g, 8 mmol) sa prikvapkal v argónovej atmosfére cyklohexanol (0,7 ml, 6,7 mmol). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 25 minút a potom sa po častiach pridal 2-chlór-6,7-dimetoxychinoxalín. Reakcia sa miešala počas 15 minút pri laboratórnej teplote, potom počas 2 hodín pri teplote 90 °C a potom počas 1 hodiny pri teplote 110 °C. Zmes sa ochladila, rozložila sa vodou a rozdelila sa medzi vodu a etylacetát. Organická vrstva sa premyla vodou a soľankou, vysušila sa ($MgSO_4$) a chromatografovala sa (10 % EtOAc/hexán) za vzniku voskovitého bieleho produktu (t. t. 75-78 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{21}H_{28}N_2O_3$: C, 70,76; H, 7,92; N, 7,86; Nájdené: C, 70,81; H, 7,79; N, 7,70.

Príklad 11

Cyklohexyl-(6,7-dimetoxychinoxalín-2-ylmetyl)amín

K 0,067 M roztoku 6,7-dimetoxychinoxalín-2-karboxaldehydu v 2 : 1 MeOH/1,2-dichlóretán (7,5 ml, 0,5 mmol) sa pridal cyklohexylamín (0,11 ml, 0,9 mmol). Reakčná zmes sa nechala miešať pri laboratórnej teplote cez noc, potom sa pridal $NaBH_4$ (0,038 g, 1 mmol) a reakčná zmes sa miešala cez noc. Zmes sa potom skoncentrovala a chromatografovala sa (50 % EtOAc/hexán - približne 5 % MeOH v 50 % EtOAc/hexán). Olej sa rozpustil v zmesi EtOAc/hexán a nechal sa reagovať s HCl v EtOH. Vzniknutý roztok sa skoncentroval a tuhá látka sa triturovala izopropanolom za vzniku bielej tuhej látky, ktorá sa vysušila pri teplote 60 °C vo vákuu (t. t. 185-190 °C, rozklad). Anal. Vypočítané pre $C_{17}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl$: C, 60,44; H, 7,16; N, 12,44; Nájdené: C, 60,48; H,

6,88; N, 12,07.

Príklad 12

(6,7-Dimetoxychinol-3-yl)-trans-(3(R)-metylcyklohexyl)amín a
(6,7-dimetoxychinoxal-3-yl)-cis-(3(R)-metylcyklohexyl)amín

Reakcia sa uskutočnila podobne ako v už uvedenej príprave, pričom sa využila voľná báza 3-amino-6,7-dimetoxychinolínu (0,32 g, 1,6 mmol) a (R)-(+)-3-metylcyklohexanón (0,23 ml, 1,9 mmol). Získaná zmes produktov sa chromatografovala (70 % EtOAc/hexán) a rekryštalizovala sa zo zmesi EtOAc/hexán za vzniku bielej tuhej látky (1 : 1 zmes cis a trans izomérov) (t. t. 153-160 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{18}H_{24}N_2O_2$: C, 71,91; H, 8,05; N, 9,33; Nájdene: C, 72,12; H, 7,85; N, 9,29.

Použitím uvedeného všeobecného postupu, pričom sa využili príslušné východiskové látky, sa pripravila nasledovná zlúčenina:

(6,7-Dimetoxychinolin-3-yl)-(3-metylcyklopentyl)amín

(t. t. 106-109 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{17}H_{22}N_2O_2$: C, 71,30; H, 7,74; N, 9,78; Nájdene: C, 71,24; H, 7,56; N, 9,61.

Príklad 13

3-(6,7-Dimetoxychinol-3-ylamino)-2,2-dimetylpropan-1-ol

Reakcia sa uskutočnila podobne ako sa opísalo v príklade 11. K MeOH roztoku 4l práškových molekulových síť (0,35 g) sa v argónovej atmosfére pridal 3-amino-6,7-dimetoxychinolín (0,32 g, 1,6 mmol) a 2,2-dimetyl-3-hydroxypropiónaldehyd (0,19 g, 1,9 mmol). Zmes produktov sa chromatografovala (3 % MeOH/ CH_2Cl_2) za vzniku 0,10 g materiálu, ktorý sa rozdelil medzi CH_2Cl_2 a 10 % NaOH. Organická vrstva sa premyla 10 % NaOH, vodou a soľankou, vysušila sa ($MgSO_4$) a rekryštalizovala sa zo zmesi EtOAc/hexán za vzniku svetlo oranžovej tuhej látky (t. t. 170-173,5 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{16}H_{22}N_2O_3$: C, 66,18; H, 7,64; N, 9,65; Nájdene: C,

66,11; H, 7,49; N, 9,33.

Použitím uvedeného všeobecného postupu, pričom sa využili príslušné východiskové látky, sa pripravila nasledovná zlúčenina:

(6,7-Dimetoxychinolin-3-yl)izobutylamín

(t. t. 158-162 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{15}H_{20}N_2O_2$: C, 69,20; H, 7,74; N, 10,76; Nájdene: C, 69,06; H, 7,82; N, 11,01.

Príklad 14

Cyklohexyl-(6-metoxy-7-morfolin-4-ylchinoxalin-2-yl)amín

Táto príprava bola založená na adaptácii už opísanej metódy Buchwald et al., J. Am. Chem. Soc., 118, 7215 (1996). K toluénovému roztoku 2-cyklohexylamino-6-metoxy-7-brómchinoxalínu (0,1 g, 0,3 mmol) sa v argónovej atmosfére pridal morfolín (0,1 g, 0,3 mmol), terc-butoxid sodný (0,04 g, 0,42 mmol), S-(-)-BINAP (katal., 0,001 g) a bis(dibenzylidénacetón)paládium (katal., 0,001 g). Reakčná zmes sa zohrievala cez noc na teplotu 80 °C. Zmes sa potom ochladila, zriedila sa Et_2O , prefiltrovala sa, skoncentrovala a chromatografovala sa (50 % EtOAc/hexán). Produkt sa rekryštalizoval zo zmesi EtOAc/hexán za vzniku dvoch podielov žltej tuhej látky (t. t. 194-196 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{19}H_{26}N_4O_2$: C, 66,64; H, 7,65; N, 16,36; Nájdene: C, 66,60; H, 7,60; N, 16,51.

Príklad 15

trans-4-(7-Chlór-6-metoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexanol a
trans-4-(6-chlór-7-metoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexanol

Do reakčnej banky opatrenej Dean-Starkovým nástavcom a chladičom sa v atmosfére argónu pridala 6 : 1 zmes 2,7-dichlór-6-metoxychinoxalínu a 2,6-dichlór-7-metoxychinoxalínu (0,30 g, 1,3 mmol) a *trans*-4-aminocyklohexanol (0,35 g, 3 mmol). Reakčná zmes sa zohrievala počas 10 hodín na teplotu 170 °C, po-

tom sa skoncentrovala a dvakrát sa chromatografovala (7 % MeOH/CHCl₃; potom 5 % MeOH/CHCl₃). Produkt sa rekryštalizoval zo zmesi EtOAc/hexán za vzniku svetlo žltej tuhej látky (t. t. 144-147 °C). Anal. Vypočítané pre C₁₉H₂₆N₄O₂·0,4 H₂O: C, 57,20; H, 6,02; N, 13,34; Nájdene: C, 57,21; H, 5,97; N, 13,08. ¹H-NMR analýza odhalila, že produkt je 2 : 1 zmesou *trans*-4-(7-chlór-6-metoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexanolu a *trans*-4-(6-chlór-7-metoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexanolu.

Príklad 16

trans-4-(6,7-Dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexanol

trans-4-Aminocyklohexanol (0,11 g, 2 ekv.) a 2-chlór-6,7-dimetoxychinoxalín (0,1 g, 1 ekv.) sa spojili a zohrievali sa na teplotu 160-180 °C počas 4 až 8 hodín. Tmavohnedá suspenzia sa prefiltrovala a skoncentrovala. Zvyšok sa prečistil pomocou flash stĺpcovej chromatografie, pričom sa použil 3 % metanol/dichlórmetán, za vzniku produktu vo forme žltého prášku (t. t. 119-123 °C). Anal. Vypočítané pre C₁₆H₂₁N₃O₃: C, 62,33; H, 7,05; N, 13,63; Nájdene: C, 62,35; H, 7,09; N, 13,18.

Zlúčenina sa môže rekryštalizovať nasledovným spôsobom. Vychádzajúc z 0,2 g žltého prášku sa po zohrievaní na teplotu varu v zmesi 2,5 ml vody a 1,25 ml metanolu získal číry oranžovo sfarbený roztok. Horúci roztok sa nechal stáť a postupne sa ochladil. Oranžové ihličkovité kryštály sa odfiltrovali a vysušili vo vysokom vákuu za vzniku žltej tuhej látky (t. t. 119-120 °C).

Alternatívne sa HCl soľ zlúčeniny uvedenej v názve pripravuje nasledovne: K roztoku *trans*-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexanolu v izopropanole sa pridal HCl pri teplote 0 °C a zmes sa miešala počas 15 minút. Tuhá látka sa odfiltrovala a vysušila sa vo vysokom vákuu za vzniku *trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexanol hydrochloridu. Anal. Vypočítané pre C₁₆H₂₂ClN₃O₃·1,2 H₂O: C, 53,19; H, 6,80; N, 11,63; Cl, 9,81; Nájdene: C, 53,14; H, 6,85; N, 11,24;

C1, 10,28.

Alternatívne sa sulfátová soľ zlúčeniny uvedenej v názve pripravuje nasledovne: V typickej procedúre sa *trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexanol rozpustil v acetóne alebo v inom vhodnom organickom rozpúšťadle a zohrial sa, ak je to nevyhnutné, až na teplotu 45 °C. K vzniknutému roztoku sa opatrne pridal vodný roztok H₂SO₄ (1 ekv., 1 M roztok) za rýchleho miešania. Takto vzniknutá soľ sa odfiltrovala a vysušila sa za vzniku sulfátu vo výťažku vyššom než 80 %.

Príklad 17

(±)-Bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)amín

Postup A

Zmes 2-chlór-6,7-dimetoxychinoxalínu (5 g, 22,3 mmol) a (±)-*exo*-norbornyl-2-amínu (10 g, 90 mmol) sa zohrievala cez noc na teplotu 160 až 180 °C. Tmavo hnedý zvyšok sa rozpustil v 200 ml dichlórmetánu a premyl sa 1 N NaOH (50 ml). Organická vrstva sa vysušila nad síranom horečnatým a potom sa prefiltrovala. Zvyšok po skoncentrovaní sa chromatografoval na silikagéli a eluoval sa zmesou hexán/etylacetát (80 %) za vzniku požadovaného produktu vo forme žltej tuhej látky, ktorá sa môže rekryštalizovať z metanolu.

Postup B

Zmes 2-chlór-6,7-dimetoxychinoxalínu (9 g, 40,1 mmol) a (±)-*exo*-norbornyl-2-amínu (5,77 g, 52 mmol), *terc*-butoxidu sodného (4,22 g, 44 mmol), 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu (BINAP, 120 mg) a bis(dibenzylidénacetón)paládia (Pd(dba)₂, 40 mg) v 80 ml toluénu sa zohrievala počas 8 hodín na teplotu 80 °C. Potom sa pridala ďalšia porcia BINAP (60 mg) a Pd(dba)₂ (20 mg) a zmes sa zohrievala cez noc na teplotu 100 °C. Po zriedení pomocou 200 ml dichlórmetánu sa reakčná zmes premyla 1 N NaOH (100 ml). Organická vrstva sa vysušila nad síranom horečnatým a prefiltrovala sa. Zvyšok po skoncentrovaní sa chroma-

tografoval na silikagéli, pričom sa eluoval zmesou hexán/etylacetát (80 %), za vzniku požadovaného produktu vo forme svetlo žltej tuhej látky (t. t. 188-189 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{17}H_{21}N_3O_3$: C, 68,20; H, 7,07; N, 14,04; Nájdené: C, 68,18; H, 7,03; N, 14,03.

Nasledovné zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom, pričom sa vychádzalo z príslušných východiskových materiálov (Postup A):

exo-Bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-amín

(t. t. 175-177 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{17}H_{19}N_3O_2 \cdot 0,4H_2O$: C, 60,94; H, 6,56; N, 13,78; Nájdené: C, 66,98; H, 6,62; N, 12,73.

Cyklohexyl-(6,8-dimetylchinoxalin-2-yl)amín

[MS m/z: 255 (M^+)]. Anal. Vypočítané pre $C_{16}H_{21}N_3$: C, 75,26; H, 8,29; N, 16,46; Nájdené: C, 75,08; H, 8,28; N, 15,86.

endo-Bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)amín

(t. t. 79-82 °C).

(6,7-Dimetoxychinoxalin-2-yl)-(4-metoxycyklohexyl)amín

(t. t. 58-68 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{17}H_{23}N_3O_3 \cdot 0,5H_2O$: C, 62,56; H, 7,41; N, 12,87; Nájdené: C, 62,53; H, 7,22; N, 12,22.

exo-Bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-metoxychinoxalin-2-yl)amín

(t. t. 98-100 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{16}H_{19}N_3O$: C, 71,35; H, 7,11; N, 15,60; Nájdené: C, 70,38; H, 7,03; N, 15,05.

Príklad 18

exo-2-(Bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín

Zmes exo-2-norborneolu (223 mg, 2 mmol) a NaH (60 %, 100 mg, 2,5 mmol) v 10 ml bezvodého THF sa zohrievala na teplotu

varu počas 0,5 hodiny a potom sa pridal 2-chlór-6,7-dimetoxy-chinoxalín (336 mg, 1,5 mmol). Vzniknutá zmes sa zohrievala na teplotu varu počas ďalších 2 hodín. Zvyšok po filtrácii a skoncentrovaní sa chromatografoval na silikagéli (50 %, éter/hexán) za vzniku požadovaného produktu vo forme bielej tuhej látky (t. t. 135–137 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{17}H_{20}N_2O_3$: C, 67,98; H, 6,71; N, 9,33; Nájdene: 67,96; H, 6,762; N, 9,19.

Nasledovné zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom, pričom sa využili vhodné východiskové materiály:

2-(Bicyklo[2.2.1]okt-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín

(t. t. 147–148 °C).

endo-2-(Bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín

(t. t. 110–111 °C).

exo-2-(Bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín

(t. t. 108–110 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{17}H_{18}N_2O_3$: C, 68,44; H, 6,08; N, 9,39; Nájdene: C, 68,54; H, 6,23; N, 9,27.

2-(Bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín

(t. t. 93–95 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{17}H_{18}N_2O_3$: C, 68,44; H, 6,08; N, 9,39; Nájdene: C, 68,32; H, 5,98; N, 9,25.

2-Cyklohexyloxy-6,7-dimetoxychinoxalín

(t. t. 104–106 °C).

2-Cyklopentyltio-6,7-dimetoxychinoxalín

(t. t. 123–124 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{15}H_{18}N_2O_2S$: C, 62,04; H, 6,25; N, 9,65; Nájdene: C, 61,90; H, 6,02; N, 9,48.

2-Cyklopentyloxy-6,7-dimetoxychinoxalín

(t. t. 87–89 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{15}H_{18}N_2O_3$: C, 65,68; H, 6,61; N, 10,21; Nájdene: C, 65,63; H, 6,52; N, 10,13.

2-Cyklopentylmetyloxy-6,7-dimetoxychinoxalín

(t. t. 99–102 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{16}H_{20}N_2O_3$: C, 66,65; H, 6,99; N, 9,72; Nájdene: C, 66,66; H, 7,03; N, 9,70.

6,7-Dimetoxy-2-tetrahydropyran-4-yloxychinoxalín

(t. t. 155–158 °C). Anal. Vypočítané pre $C_{15}H_{18}N_2O_4$: C, 62,06; H, 6,25; N, 9,65; Nájdene: C, 62,26; H, 6,27; N, 9,67.

exo,exo-6,7-dimetoxy-2-(5,6-epoxybicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-chinoxalín

(t. t. 173–175 °C).

Príklad 19

Kyselina *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yloxy)cyklohexánkarboxylová

Zmes kyseliny *cis/trans*-4-hydroxycyklohexánkarboxylovej (144 mg, 1 mmol) a NaH (60 %, 160 mg, 4 mmol) v bezvodej zmesi THF/DMF (10 ml/2 ml) sa zohrievala počas 1 hodiny a potom sa pridal 2-chlór-6,7-dimetoxychinoxalín (225 mg, 1 mmol). Vzniknutá zmes sa ďalej zohrievala na teplotu varu počas 4 hodín. Reakčná zmes sa neutralizovala na pH 5 a extrahovala sa etylacetátom (2 x 50 ml). Spojené organické extrakty sa vysušili nad síranom horečnatým a prefiltrovali sa. Zvyšok po skoncentrovaní sa podrobil chromatografii na silikagéli (etylacetát, potom metanol) za vzniku požadovaného produktu vo forme bielej tuhej látky (t. t. 90–93 °C). Anal. vypočítané pre $C_{17}H_{20}N_2O_3 \cdot 0,5H_2O$: C, 59,89; H, 6,19; N, 8,22; Nájdene: C, 59,91; H, 6,62; N, 7,90.

Príklad 20

6,7-Dimetoxy-2-(4-metoxycyklohexyloxy)chinoxalín

Zmes *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yloxy)cyklohexanolu (170 mg, 0,56 mmol) a NaH (60 %, 22,4 mg, 0,56 mmol) v bezvodom THF/DMF (10 ml/2 ml) sa miešala počas 10 minút pri te-

plote 0 °C a potom sa pridal metyljodid (50 µl, 0,56 mmol). Zmes sa miešala počas 4 hodín pri laboratórnej teplote, reakcia sa zastavila pomocou vody (0,5 ml) a skoncentrovala sa. Vodná vrstva sa extrahovala dichlórmétánom (2 x 20 ml) a spojené organické roztoky sa premyli soľankou (5 ml). Zvyšok sa po skoncentrovaní chromatografoval na silikagéli (30 % etylacetát/hexán) za vzniku 80 mg (45 %) požadovaného produktu.

Príklad 21

3-Cyklohexyloxy-6,7-dimetoxychinoxalín 1-oxid

Zmes 2-cyklohexyloxy-6,7-dimetoxychinoxalínu (110 mg, 0,38 mmol) a kyseliny *m*-chlórperbenzoovej (70 %, 113 mg, 0,46 mmol) v 10 ml dichlórmétanu sa miešala počas 1 dňa pri laboratórnej teplote. Roztok sa po filtrácii skoncentroval a potom sa chromatografoval na silikagéli (20 % etylacetát/hexán) za vzniku požadovaného produktu (t. t. 167-169 °C).

trans-4-(6,7-Dimetoxy-4-oxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexanol (t. t. 220-222 °C) sa pripravil podobne. Anal. Vypočítané pre C₁₆H₂₁N₂O₄·0,2H₂O: C, 59,42; H, 6,69; N, 12,99; Nájdene: C, 59,43; H, 6,64; N, 12,95.

Príklad 22

[1*R*,2*R*,4*S*]-(+)-Bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)amín

(±)-Bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-amín z príkladu 17 sa rozdelil na chirálnej HPLC kolóne (Chiralpac AD, 25 x 2 cm, 60 % heptán/40 % etanol s 10 mM kyselinou (1*S*)-(+)-gáforsulfónovou, 12 ml/min) a zlúčenina uvedená v názve sa získala ako prvý eluent. Odoberaté frakcie sa spojili a premyli sa 50 ml 1 N NaOH a potom sa vysušili (MgSO₄). Roztok sa po filtrácii skoncentroval na rotačnej vákuovej odparke a vysušil sa vo vysokom vákuu. Získala sa žltá tuhá látka. $[\alpha]_D^{20} + 19,5^\circ$ (c = 0,20, CH₂Cl₂), t. t. 184-186 °C. Anal. Vypočítané pre

$C_{17}H_{21}N_3O_2 \cdot 0,3H_2O$: C, 66,90; H, 7,15; N, 13,77; Nájdené: C, 66,86; H, 7,01; N, 13,86.

Príklad 23

(1*S*,2*S*,4*R*)-(-)-Bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)amín

(i) (±)-Bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-amín z príkladu 17 sa rozdelil na chirálnej HPLC kolóne (Chiralpac AD, 25 x 2 cm, 60 % heptán/40 % etanol s 10 mM kyselinou (1*S*)-(+)-gáforsulfónovou, 12 ml/min) a zlúčenina uvedená v názve sa získala ako druhý eluent. Odobraté frakcie sa spojili a premyli sa 50 ml 1 N NaOH a potom sa vysušili ($MgSO_4$). Roztok sa po filtrácii skoncentroval na rotačnej vákuovej odparke a vysušil sa vo vysokom vákuu. Získala sa žltá tuhá látka. $[\alpha]_D^{20}$ - 19,5° ($c = 0,22$, CH_2Cl_2), t. t. 185-187 °C.

(ii) Zmes 2-chlór-6,7-dimetoxychinoxalínu (462 mg, 2,06 mmol), (1*S*,2*S*,4*R*)-norbornyl-2-amínu (300 mg, 2,7 mmol), *tert*-butoxidu sodného (220 mg, 2,3 mmol), BINAP (9 mg) a $Pd(dba)_2$ (3 mg) v 10 ml toluénu sa zohrievala na teplotu 80 až 100 °C cez noc. Suspenzia sa chromatografovala na silikagéli, pričom sa použila zmes hexán/etylacetát (60 %), za vzniku 370 mg (60 %) požadovaného produktu vo forme žltej tuhej látky, ktorá má rovnaký retenčný čas ako prvý eluát na uvedenej chirálnej HPLC kolóne. $[\alpha]_D^{20}$ - 19° ($c = 0,19$, CH_2Cl_2).

Príklad 24

2-(6,7-Dimetoxychinoxalin-2-yl)-2-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ón

2-Azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ón (228 mg, 2,3 mmol) sa rozpustil v zmesi THF/DMF (5 ml/3 ml) a nechal sa reagovať s NaH (60 %, 184 mg, 4,6 mmol). Vzniknutá zmes sa zohrievala na teplotu 60 °C počas 0,5 hodiny a potom sa pridal 2-chlór-6,7-dimetoxychinoxalín (344 mg, 1,5 mmol). Zmes sa miešala pri teplote 80 °C cez noc a reakcia sa skoncentrovala. Zvy-

šok sa chromatografoval na silikagéli (50 % etylacetát/hexán) za vzniku 164 mg (23 %) produktu vo forme žltej tuhej látky (teplota topenia 158-159 °C).

Príklad 25

Metylester kyseliny *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl-amino)cyklohexánkarboxylovej

K roztoku 2-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-2-azabicyklo-[2.2.2]oktan-3-ónu (100 mg, 0,32 mmol) v 10 ml metanolu sa pridal čerstvo pripravený roztok metoxidu sodného v metanole (54 mg, 1 mmol), zmes sa miešala počas 0,5 hodiny pri laboratórnej teplote a potom sa skoncentrovala. Zmes sa potom extrahovala dichlórmetánom a organická vrstva sa vysušila nad síranom horečnatým. Zvyšok po filtrácii a skoncentrovaní sa chromatografoval na silikagéli (40 % etylacetát) za vzniku 85 mg (77 %) metylesteru kyseliny *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexánkarboxylovej vo forme svetlo žltej tuhej látky (teplota topenia 68-80 °C).

Príklad 26

Kyselina *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexánkarboxylová

Keď sa v uvedenom postupe metoxid sodný nahradil hydroxidom sodným, 2-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-2-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ón sa previedol na kyselinu *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexánkarboxylovú.

Príklad 27

Metylester kyseliny *cis*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)-cyklohexánkarboxylovej a metylester kyseliny *trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexánkarboxylovej

Metylester kyseliny *cis*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexánkarboxylovej [MS m/z: 345 (M⁺)] a metylester kyseliny *trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexánkarboxylovej [MS m/z: 345 (M⁺)] sa separovali na preparatívnej TLC zo zmesi esteru kyseliny *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)-cyklohexánkarboxylovej, pričom sa použila zmes 65 % etylacetát/hexán, ako prvá a druhá frakcia.

Príklad 28

trans-4-{7-Metoxý-6-[2-(morfolín-4-yl)etoxy]chinoxalin-2-ylamino}cyklohexanol a *trans*-4-{6-metoxý-7-[2-(morfolín-4-yl)-etoxy]chinoxalin-2-ylamino}cyklohexanol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravili Mitsunobuho reakciou 6-hydroxy-7-metoxý-2-chlórchinoxalínu : 7-[2-(morfolín-4-yl)etoxy]-6-metoxý-2-chlórchinoxalín a 2-(morfolín-4-yl)etanolu, pričom sa použil postup z príkladu 1, a reakciou vzniknutého 6-[2-(morfolín-4-yl)etoxy]-7-metoxý-2-chlórchinoxalínu : 7-[2-(morfolín-4-yl)etoxy]-6-metoxý-2-chlórchinoxalín a *trans*-4-aminocyklohexanolu, pričom sa použil postup z príkladu 11.

Príklad 29

Kyselina 2-[2-(*trans*-4-hydroxycyklohexylamino)-7-metoxychinoxalin-6-yloxy]octová a kyselina 2-[2-(*trans*-4-hydroxycyklohexylamino)-6-metoxychinoxalin-7-yloxy]-1-octová

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila dealkyláciou 4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexanolu v DMF, pričom sa použila sodná soľ etántiolu v DMF podľa postupu z príkladu 8, a následnou alkyláciou kyselinou brómoctovou v prítomnosti bázy podľa všeobecného postupu z príkladu 6.

Príklad 30

2-[2-(*trans*-4-Hydroxycyklohexylamino)-7-metoxychinoxalin-6-yloxy]-N,N-dimetylacetamid a 2-[2-(*trans*-4-hydroxycyklohexyl-

amino)-6-metoxychinoxalin-7-yloxy]-N,N-dimetylacetamid

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila aminolýzou zlúčeniny z príkladu 28, pričom sa použil dimetylamin.

Príklad 31

(6,7-Dimetoxychinoxalin-2-yl)-(3-(R)-metylcyklohexyl)amín a jeho *cis* a *trans* izoméry

Zlúčeniny sa najskôr pripravili ako zmes *cis* a *trans* izomérov. Pripravili sa z cyklohexylamínu odvodeného od redukcie oxímu 3-(R)-metylcyklohexanónu a následnej reakcie amínu s 2-chlór-6,7-dimetoxychinoxalínom, pričom sa použili štandardné podmienky. Analytická vzorka každého izoméru sa získala preparatívnou RP-HPLC. 300 MHz ¹H-NMR a MS sú konzistentné s oboma štruktúrami, hoci relatívna stereochemia cyklohexylového uhlíka nesúceho dusík sa nemohla definitívne priradiť.

Príklad 32

Metyl *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yloxy)cyklohexánkarboxylát

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila esterifikáciou produktu z príkladu 19, pričom sa použili štandardné podmienky. Teplota topenia 130-132 °C. Anal. Vypočítané pre C₁₈H₂₂N₂O₅: C, 62,42; H, 6,40; N, 8,09; Nájdene: C, 62,60; H, 6,55; N, 7,89.

Príklad intermediátu 1

4-Bróm-5-metoxybenzén-1,2-diamín dihydrochlorid

K roztoku 5-bróm-4-metoxy-2-nitrofenylamínu (2,5 g, 10 mmol) v EtOAc (50 ml) sa v argónovej atmosfére pridalo 5 % Pd/C (0,5 g). Reakčná zmes sa hydrogenovala pri tlaku 50 psi počas 1 hodiny. Zmes sa prefiltrovala cez Celit do roztoku HCl/IPA/EtOAc a filtračný koláč sa premyl dodatočným množstvom EtOAc. Vzniknutá zrazenina sa odfiltrovala za vzniku bielej tu-

hej látky.

Príklad intermediátu 2

7-Bróm-6-metoxychinoxalín-2-ol a 6-bróm-7-metoxychinoxalín-2-ol

K metanolu (15 ml) sa v argónovej atmosfére pridali pelety NaOH (0,86 g, 21 mmol) a 4-bróm-5-metoxybenzén-1,2-diamín dihydrochlorid (2,7 g, 9,3 mmol). Zmes sa miešala počas 10 minút, potom sa pridal 45 % roztok etylglyoxylátu v toluéne (2,7 g, 12 mmol) v piatich porciách. Reakčná zmes sa zohrievala na teplotu varu počas 1 hodiny a potom sa ochladila. Pridala sa voda a suspenzia sa prefiltrovala. Vzniknutá tuhá látka sa postupne premyla vodou, MeOH, IPA a Et₂O za vzniku žltého prášku.

Príklad intermediátu 3

7-Bróm-2-chlór-6-metoxychinoxalín

a

6-bróm-2-chlór-7-metoxychinoxalín

K zmesi 7-bróm-6-metoxychinoxalín-2-olu a 6-bróm-7-metoxychinoxalín-2-olu (1 g, 3,9 mmol) sa pridal POCl₃ (5 ml). Reakčná zmes sa zohrievala na teplotu varu počas 1 hodiny, naliala sa do ľadovej vody, prefiltrovala sa a premyla sa vodou za vzniku svetlo sivej tuhej látky. Pomer 7-bróm-2-chlór-6-metoxychinoxalínu a 6-bróm-2-chlór-7-metoxychinoxalínu bol približne 7 : 1 (určené pomocou ¹H-NMR).

Príklad intermediátu 4

5-Chlór-4-metoxy-2-nitroanilín

K roztoku N-(5-chlór-4-metoxy-2-nitrofenyl)acetamidu (2 g, 8,2 mmol) v 5 N HCl (20 ml) sa pridal 1,4-dioxán (10 ml) a zmes sa miešala pri teplote 60 °C počas 1,5 hodiny. Reakčná zmes sa skoncentrovala a rozdelila sa medzi EtOAc/2 N NaOH. Vodná vrstva sa premyla EtOAc (3 x), soľankou, vysušila sa (MgSO₄), adsorbovala sa na silikagél a chromatografovala sa (70 % EtOAc/hexán) za

vzniku oranžového prášku.

Príklad intermediátu 5

4-Chlór-5-metoxybenzén-1,2-diamín dihydrochlorid

K roztoku 5-chlór-4-metoxy-2-nitrofenylamínu (1,6 g, 7,9 mmol) v etylacetáte (25 ml) sa v argónovej atmosfére pridalo 5 % Pd/C (0,5 g). Reakčná zmes sa hydrogenovala pri tlaku 50 psi počas 1 hodiny. Zmes sa prefiltrovala v dusíkovej atmosfére cez Celit do roztoku 1 N HCl/Et₂O v EtOAc a filtračný koláč sa premyl ďalším EtOAc. Vzniknutá zrazenina sa odfiltrovala a získala sa biela tuhá látka.

Príklad intermediátu 6

7-Chlór-6-metoxychinoxalín-2-ol

a

6-chlór-7-metoxychinoxalín-2-ol

K roztoku 4-chlór-5-metoxybenzén-1,2-diamín dihydrochloridu (1,8 g, 7,2 mmol) v EtOH (15 ml) sa pri teplote 0 °C v argónovej atmosfére pridal (2,5 ml, 18 mmol). Zmes sa miešala počas 20 minút a potom sa po častiach pridal 45 % roztok etylglyoxylátu v toluéne (2,1 g, 9,3 mmol). Reakčná zmes sa zahriala na laboratórnu teplotu, zahrievala sa na teplotu varu počas 1,5 hodiny a potom sa ochladila. Pridala sa voda a vzniknutá suspenzia sa prefiltrovala a postupne sa premyla vodou, IPA a Et₂O za vzniku svetlo žltého prášku. Produkt sa pred ďalším použitím niekoľkokrát azeotropicky destiloval s toluénom a vysušil sa vo vákuu.

Príklad intermediátu 7

2,7-Dichlór-6-metoxychinoxalín a 2,6-dichlór-7-metoxychinoxalín

K zmesi 7-chlór-6-metoxychinoxalín-2-olu a 6-chlór-7-metoxychinoxalín-2-olu (1 g, 4,7 mmol) pod CaCl₂ uzáverom sa pridal POCl₃ (5 ml). Reakčná zmes sa potom zahrievala na teplotu varu

počas 30 minút, naliala sa do studeného nasýteného roztoku NaHCO_3 , prefiltrovala sa a potom sa premyla vodou za vzniku tuhej látky. Pomer 2,7-dichlór-6-metoxychinoxalínu a 2,6-dichlór-7-metoxychinoxalínu bol približne 6 : 1 (určené pomocou $^1\text{H-NMR}$).

Príklad intermediátu 8

(1S,2S,4R)-Norbornyl-2-amín

(3a) K roztoku R-(+)-endo-norborneolu (2,24 g, 20 mmol) v 20 ml THF sa pri teplote -78°C pridal trifenyľfosfín (6,55 g, 25 mmol), ftalimid (3,68 g, 25 mmol) a dietylazodikarboxylát (4,4 ml, 28 mmol). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote cez noc a potom sa skoncentrovala. Zvyšok sa chromatografoval na silikagéli (20 % etylacetát/hexán) za vzniku 4,6 g (95 %) (1S,2S,4R)-2-bicyklo[2.2.1]hept-2-ylizoindol-1,3-diónu.

(3b) Zmes (1S,2S,4R)-2-bicyklo[2.2.1]hept-2-ylizoindol-1,3-diónu (1,2 g, 5 mmol) a monohydrátu hydrazínu (300 mg, 6 mmol) v 10 ml metanolu sa zohrievala na teplotu varu počas 4 hodín a potom sa zmes skoncentrovala dosucha. Na extrakciu tuhej látky sa použil dichlórmetán (2 x 100 ml) a tuhá látka sa odstránila filtráciou. Odparenie dichlórmetánového roztoku poskytlo 300 mg (54 %) (1S,2S,4R)-norbornyl-2-amínu.

Príklad intermediátu 9

exo-Bicyklo[2.2.1]hept-5-én-2-amín

exo-Bicyklo[2.2.1]hept-5-én-2-amín sa pripravil podobným spôsobom ako sa opisuje v príklade intermediátu 12, a to z východiskového 5-norbornen-2-olu cez užitočný intermediát exo-2-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-ylizoindol-1,3-dión.

Príklad intermediátu 10

2-Metyl-6,7-dimetoxychinoxalín

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila adaptáciou publikovanej metódy Tamao et al., Tetrahedron 38, 3347-3354 (1982). K THF sa v argónovej atmosfére pridal 2-chlór-6,7-dimetoxychinoxalín (5 g, 26 mmol) a $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ (0,14 g, 0,26 mmol). Reakčná zmes sa ochladila na teplotu 0 °C a po častiach sa pridal 3 M roztok MeMgBr v Et_2O (13 ml, 39 mmol). Reakčná zmes sa potom nechala zohriať na laboratórnu teplotu, miešala sa počas 1 hodiny a potom sa zohrievala na teplotu varu počas 1,5 hodiny. Zmes sa potom ochladila, rozložila sa pomocou 10 % HCl , miešala sa počas 10 minút a potom sa zalkalizovala pomocou 5 % NaOH . Do reakcie sa pridali CH_2Cl_2 a voda a reakčná zmes sa miešala cez noc. Potom sa pridalo ďalšie množstvo CH_2Cl_2 a vody a NaCl a zmes sa prefiltrovala. Vzniknutý roztok sa nalial do oddeľovacieho lievika a vodné vrstvy sa premyli CH_2Cl_2 (3 x). Organické vrstvy sa spojili, premyli sa soľankou, vysušili sa (MgSO_4), skoncentrovali sa na silikagéli a chromatografovali sa (50-80 % EtOAc /hexán) za vzniku oranžovej tuhej látky (49 % výťažok).

Príklad intermediátu 11

6,7-Dimetoxychinoxalín-2-karboxaldehyd

Do reakčnej banky sa v argónovej atmosfére pridal 1,4-dioxán (20 ml), 2-metyl-6,7-dimetoxychinoxalín (1,09 g, 5,3 mmol) a SeO_2 (1,8 g, 16 mmol). Zmes sa zohrievala na teplotu 100 °C počas 2 hodín a 45 minút, ochladila sa a prefiltrovala sa cez Celit. Filtračný koláč sa premyl ďalším množstvom EtOAc a CH_2Cl_2 . Vzniknutý roztok sa skoncentroval, zvyšok sa rozpustil v zmesi $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, naniesol sa na silikagélovú kolónu a chromatografoval sa (30 $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) za vzniku takmer bielej tuhej látky (73 % výťažok).

Príklad intermediátu 12

(2exo,5exo)-5-Aminobicyklo[2.2.1]heptán-2-acetát

exo-5-Acetobicyklo[2.2.1]heptan-2-ón a exo-6-acetobicyklo-[2.2.1]heptan-2-ón sa získali z bicyklo[2.2.1]hepta-2,5-diénu

podľa známeho postupu R. Gagnon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1995, 1505, pričom sa využili malé modifikácie.

K roztoku *exo*-5-acetoxybicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu (350 mg, 2,08 mmol) v 10 ml THF sa pri laboratórnej teplote pridal 1 M roztok borán/THF (1,2 ml, 1,2 mmol). Zmes sa miešala počas 0,5 hodiny a rozložila sa pri teplote 0 °C pomocou metanolu (3 ml) a 1 N HCl (1,5 ml). Na extrakciu sa použil etylacetát (3 x 30 ml) a extrakt sa vysušil nad síranom horečnatým. Zvyšok po filtrácii sa skoncentroval a chromatografoval sa na silikagéli za vzniku (*2endo,5exo*)-5-acetoxybicyklo[2.2.1]heptan-2-olu.

K roztoku (*2endo,5exo*)-5-acetoxybicyklo[2.2.1]heptan-2-olu (350 mg, 2,06 mmol) v THF (10 ml) sa pri teplote 0 °C pridal ftalimid (454 mg, 3,09 mmol), trifenyľfosfín (810 mg, 3,09 mmol) a dietylazodikarboxylát (0,49 ml, 3,09 mmol). Reakčná zmes sa nechala miešať cez noc a potom sa skoncentrovala na rotačnej vákuovej odparke. Zvyšok sa prečistil stĺpcovou chromatografiou (20 % etylacetát/hexán) za vzniku požadovaného produktu vo forme žltej tuhej látky.

Zmes tuhej látky pripravenej v predošlom odseku (300 mg, 1 mmol) a hydrazínu (0,126 ml, 2,2 mmol) v 5 ml metanolu sa zahrievala na teplotu varu počas 6 hodín. Po odstránení metanolu sa na extrakciu použil dichlórmetán (3 x 30 ml). Skoncentrovanie roztoku poskytlo (*2exo,5exo*)-5-aminobicyklo[2.2.1]heptán-2-acetát (127 mg, 75 %), ktorý sa použil na následnú kondenzačnú reakciu bez ďalšieho čistenia.

Podobne sa zo zodpovedajúcich východiskových látok pripravili (*2endo,5exo*)-5-aminobicyklo[2.2.1]heptán-2-acetát, (*2endo,6exo*)-6-aminobicyklo[2.2.1]heptán-2-acetát a (*2exo,6exo*)-6-aminobicyklo[2.2.1]heptán-2-acetát.

Príklad intermediátu 13

2-Metoxy-4,5-diaminofenol dihydrochlorid

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila hydrogenáciou

2-metoxy-4,5-dinitrofenolu podľa známeho postupu Ehrlich et al., J. Org. Chem. 12, 522 (1947).

Príklad intermediátu 14

7-Hydroxy-6-metoxychinoxalin-2-ol a 6-hydroxy-7-metoxychinoxalin-2-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila zo 4-metoxy-5-hydroxybenzén-1,2-diamín dihydrochloridu reakciou s NaOH a etylglyoxylátom, pričom sa použil postup z príkladu intermediátu 2.

Príklad intermediátu 15

7-Hydroxy-6-metoxy-2-chlórchinoxalín a 6-hydroxy-7-metoxy-2-chlórchinoxalín

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila zo 7-hydroxy-6-metoxychinoxalin-2-olu a 6-hydroxy-7-metoxychinoxalin-2-olu reakciou s POCl₃ podľa postupu z príkladu intermediátu 3.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa tohto vynálezu inhibujú proliferáciu buniek a/alebo produkciu bunkovej matrice a/alebo bunkové pohyby (chemotaxia) prostredníctvom inhibície PDGF-R tyrozínkinázovej aktivity. Množstvo chorôb je spôsobených buď nekontrolovateľnou reprodukciou buniek alebo príliš vysokou produkciou matrice alebo slabo regulovanou programovou bunkovou smrťou (apoptóza). Tieto stavy zahŕňajú množstvo bunkových typov a zahŕňajú poruchy ako sú leukémia, rakovina, glioblastóm, psoriáza, zápalové ochorenia, choroby kostí, fibrotické ochorenia, ateroskleróza vyskytujúca sa po angioplastike koronárnych, femorálnych alebo obličkových tepien, alebo fibroproliferatívne ochorenia, ako je artritída, fibróza pľúc, obličiek alebo pečene. Konkrétne sa opísalo, že PDGF a PDGF-R sú zapojené do určitých typov rakoviny a nádorov, ako sú rakovina mozgu, rakovina vaječníkov, rakovina hrubého čreva, rakovina prostaty, rakovina pľúc, Kaposiho sarkóm a malígný melanóm. Okrem toho deregulované bun-

kové proliferatívne podmienky nastávajú po chirurgickom koronárnom bypasse. Predpokladá sa, že inhibícia tyrozínkinázovej aktivity má použitie pri kontrole nekontrolovateľnej reprodukcie buniek alebo pri nadprodukcii matrice alebo pri slabou regulovanej programovej smrti buniek (apoptóza).

Vynález sa vzťahuje na moduláciu a/alebo inhibíciu bunkovej signalizácie, bunkovej proliferácie a/alebo produkcie bunkovej matrice a/alebo bunkových pohybov (chemotaxia), kontrole abnormálneho bunkového rastu a bunkovej zápalovej odpovede. Konkrétne sa vynález vzťahuje na použitie substituovaných chinolínových a chinoxalínových zlúčenín, ktoré inhibujú selektívnu inhibíciu diferenciácie, proliferácie, produkcie matrice, chemotaxie alebo uvoľňovania mediátora tým, že účinne inhibujú tyrozínkinázovú aktivitu receptora doštičkového rastového faktora (PDGF-R).

Iniciácia autofosforylácie, t. j. fosforylácie samotného receptora rastového faktora, a iniciácia fosforylácie hostiteľa intracelulárnych substrátov, sú niektoré z biochemických dejov, ktoré sú zapojené do bunkovej signalizácie, bunkovej proliferácie, produkcie matrice, chemotaxie a uvoľňovania mediátora.

Účinnou inhibíciou Lck tyrozínkinázovej aktivity sú zlúčeniny podľa tohto vynálezu užitočné aj pri liečení rezistencie pri transplantáciách a autoimunitných ochoreniach, ako je reumatická artritída, skleróza multiplex a systémový lupus erythematosus, pri odmietnutí transplantátov, pri odmietnutí štepov, pri hyperproliferatívnych poruchách, ako sú tumory a psoriáza, a pri chorobách, pri ktorých bunky dostávajú prozápalové signály, ako sú astma, zápalové ochorenie čriev a pankreatitída. Pri liečení rezistencie pri transplantáciách sa môžu zlúčeniny podľa tohto vynálezu použiť buď profylakticky alebo ako odozva na nepriaznivé reakcie ľudského subjektu na transplantovaný orgán alebo tkanivo. Keď sa použijú profylakticky, podávajú sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu pacientom alebo transplantovaným orgánom alebo tkanivám pred transplantáciou. Profylaktické liečenie môže zahŕňať podávanie liečiva po transplantácii, avšak pred spozorovaním akýchkoľvek signálov odmietnutia transplantátu. Ak sa podávajú

ako odozva na negatívnu odpoveď po transplantácii, zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa podávajú priamo pacientom s cieľom liečiť rezistenciu k transplantácii potom, ako došlo k manifestácii nežiaducich prejavov.

Podľa ďalšieho aspektu tohto vynálezu sa zaistuje metóda inhibície PDGF tyrozínkinázovej aktivity vyznačujúca sa tým, že sa zlúčenina podľa nároku 1 tohto vynálezu kontaktuje s prípravkom obsahujúcim PDGF tyrozínkinázu.

Podľa ďalšieho aspektu tohto vynálezu sa zaistuje metóda inhibície Lck tyrozínkinázovej aktivity zahŕňajúca kontaktovanie zlúčeniny podľa nároku 1 tohto vynálezu s prípravkom obsahujúcim Lck tyrozínkinázu.

Podľa ďalšieho aspektu tento vynález zaistuje spôsob liečenia pacientov trpiacich podmienkami, ktoré sa môžu zlepšiť alebo ktorým sa dá predísť podávaním inhibítorov PDGF-R tyrozínkinázovej aktivity a/alebo Lck tyrozínkinázovej aktivity, napr. už uvedených podmienok, pri ktorom sa pacientom podáva účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo prípravkov obsahujúcich zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

Zmienky o liečení by sa mali chápať tak, že zahŕňajú profylaktickú terapiu rovnako ako liečenie rozvinutých podmienok.

Tento vynález vo svojom rámci zahŕňa aj farmaceutické prípravky obsahujúce farmaceuticky prijateľné množstvo aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I v spojení s farmaceuticky akceptovateľným nosičom, napr. adjuvans, riedidlo, poťahovacia látka a vehikulum.

V praxi sa môžu zlúčeniny alebo prípravky podľa tohto vynálezu podávať v mnohých rôznych vhodných formách, napr. inhalačne, miestne, parenterálne, rektálne alebo orálne, prednostne orálne. Konkrétnejšie spôsoby podávania zahŕňajú intravenózne, intramuskulárne, subkutánne, intraokulárne, intrasynoviálne, črevné, peritoneálne, transepitelové podanie vrátane, transder-

málneho, oftalmického, sublinguálneho, bukálného, dermálneho, okulárneho podania, podania nosnou inhaláciou, insufláciou a aerosólom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť prítomné vo formách dovoľujúcich podávanie najvhodnejšími cestami a vynález sa vzťahuje aj na farmaceutické prípravky obsahujúce aspoň jednu zlúčeninu podľa tohto vynálezu, ktoré sú vhodné ako liečivo pre pacientov. Tieto prípravky sa môžu pripraviť podľa zvyčajných metód, pričom sa využije jeden alebo viacero farmaceuticky akceptovateľných adjuvans alebo excipientov. Adjuvans zahŕňajú okrem iného riedidlá, sterilné vodné médiá a rôzne netoxické organické rozpúšťadlá. Prípravky môžu byť prezentované vo forme tabliet, piluliek, granúl, práškov, vodných roztokov alebo suspenzií, injekovateľných roztokov, elixírov alebo sirupov, a môžu obsahovať jedno alebo viacero činidiel vybraných zo skupiny obsahujúcej sladidlá, ako je sacharóza, laktóza, fruktóza, sacharín alebo Nutrasweet®, chuťové prísady, ako je pepermintový olej, gaulteriová silica alebo cherry alebo citrusové prísady, farbiace činidlá alebo stabilizátory, ako je metyl- alebo propylparabén, s cieľom získať farmaceuticky akceptovateľné preparáty.

Výber vehikula a obsah aktívnej zlúčeniny sa vo všeobecnosti určujú podľa rozpustnosti a chemických vlastností produktu, konkrétneho spôsobu podávania a podľa ustanovení používaných vo farmaceutickej praxi. Napr. excipienty, ako je laktóza, citrát sodný, uhličitan vápenatý, fosfát divápenatý, a dezintegračné činidlá, ako sú škrob, kyseliny algínové, a niektoré komplexy silikagélu kombinované s lubrikantmi, ako je stearát horečnatý, laurylsulfát sodný a mastenec, sa môžu použiť na prípravu tabliet, pastiliek, piluliek, kapslí a pod. Pri príprave kapslí je výhodné použitie laktózy a kvapalných nosičov, ako sú vysoko molekulové polyetylén glykoly. Rôzne ďalšie materiály môžu byť prítomné ako povlaky alebo kvôli iným modifikáciám fyzikálnej formy dávkovej jednotky. Napr. tablety, pilulky alebo kapsule môžu byť potiahnuté šelakom, cukrom alebo oboma činidlami. Ak sa použijú vodné suspenzie, môžu obsahovať emulgačné činidlá alebo činidlá, ktoré uľahčujú suspendovanie. Môžu sa použiť riedidlá, ako je

sacharóza, etanol, polyoly, ako sú polyetylénglykol, propylénglykol a glycerol, a chloroform alebo ich zmesi. Okrem toho sa môžu aktívne zlúčeniny zabudovať do prípravkov alebo formulácií s postupným uvoľňovaním.

Pri orálnom podávaní sa môže aktívna zlúčenina podávať napr. s inertným riedidlom alebo s jedlým nosičom, alebo sa môže uzavrieť v tuhej alebo mäkkej želatínovej kapsli alebo sa môže stlačiť do tabliet alebo sa môže zabudovať priamo do jedla diéty alebo sa môže zabudovať s excipientom a použiť vo forme jedlých tabliet, bukálnych tabliet, pastiliek, kapslí, elixírov, suspenzií, sirupov, oplátok a pod.

Na parenterálne podávanie sa používajú emulzie, suspenzie alebo roztoky zlúčenín podľa tohto vynálezu v rastlinných olejoch, napr. sezamovom oleji, podzemnicovom oleji, olivovom oleji, alebo vo vodno-organických roztokoch, ako je voda a propylénglykol, injikovateľné organické estery, ako je etyloléat, rovnako ako sterilné vodné roztoky farmaceuticky prijateľných solí. Injikovateľné formy musia byť dostatočne fluidné, aby sa mohli ľahko dávkovať ihlou, a príslušná fluidita sa môže udržiavať napr. použitím poťahových zlúčenín, ako je lecitín, udržiavaním požadovanej veľkosti častíc v prípade disperzie, a použitím surfaktantov. Predĺžená absorpcia injikovateľných prípravkov sa môže vyriešiť použitím činidiel oddalujúcich absorpciu, napr. monostearát hlinitý a želatína. Roztoky solí produktov podľa tohto vynálezu sú obzvlášť účinné pri podávaní intramuskulárnou alebo subkutánnou injekciou. Roztoky aktívnej zlúčeniny ako voľnej bázy alebo farmakologicky akceptovateľnej soli sa môžu pripraviť vo vode vhodne zmiešanej so surfaktantom, ako je hydroxypropylcelulóza. Disperzia sa môže pripraviť aj v glycerole, kvapalných polyetylénglykoloch a ich zmesiach a v olejoch. Aj vodné roztoky obsahujúce roztoky solí v čistej destilovanej vode sa môžu použiť intravenózne s tou výhradou, že sa ich pH vhodne upraví, že sa príslušne pufrujú a urobia sa izotonickými s dostatočným množstvom glukózy alebo chloridu sodného a že sa sterilizujú zahriatím, ožiarením, mikrofiltráciou a/alebo rôznymi antibakteriálnymi a antifugálnymi činidlami, napr. parabény,

chlórbutanol, fenol, kyselina sorbová, timerosal a pod.

Sterilné injikovateľné roztoky sa pripravujú zavádzaním aktívnej zlúčeniny v požadovanom množstve do príslušného rozpúšťadla podľa potreby spoločne s ďalšími už uvedenými ingredienciami, a potom sa filtrujú a sterilizujú. Vo všeobecnosti sa disperzie pripravujú zavedením rôznych sterilizovaných aktívnych zložiek do sterilného vehikula obsahujúceho základné disperzné médium a ďalšie požadované už uvedené ingrediencie. V prípade sterilných práškov na prípravu sterilných injikovateľných roztokov preferovanými spôsobmi prípravy sú vákuové sušenie a lyofilizačné techniky, ktoré poskytujú prášok aktívnej zložky a ďalšie požadované ingrediencie z vopred pripraveného sterilného a prefiltrovaného roztoku.

Na miestne podávanie sa môžu použiť gély (na báze vody alebo alkoholu), krémy alebo masti obsahujúce zlúčeniny podľa vynálezu. Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu zabudovať do gélu alebo matrice na aplikáciu ako náplasť, ktorá by dovoľovala kontrolované uvoľňovanie zlúčeniny cez transdermálnu bariéru.

Na podávanie inhaláciou sa môžu zlúčeniny podľa tohto vynálezu rozpustiť alebo suspendovať vo vhodnom nosiči na použitie v rozprašovačoch alebo aerosólových suspenziách alebo roztokoch alebo sa môžu absorbovať alebo adsorbovať na vhodný tuhý nosič na použitie v suchých práškových inhalátoroch.

Tuhé prípravky na rektálne podávanie zahŕňajú čapíky formulované podľa známych metód a obsahujúce aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I.

Prípravky podľa tohto vynálezu sa môžu formulovať spôsobom, ktorý zabraňuje rýchlemu odstráneniu z vaskulárnej (arteriálnej alebo žilovej) steny konvekciou a/alebo difúziou, čím zvyšuje časovú odolnosť vírusových častíc na mieste zamýšľaného účinku. Periadventický depot obsahujúci zlúčeninu podľa tohto vynálezu sa môže použiť na postupné uvoľňovanie. Jedným takýmto užitočným depotom na podávanie zlúčeniny podľa tohto vynálezu môže byť kopolymérna matrica, ako je etylénvinylacetát alebo polyvinylalko-

holový gél obalený vrstvou Silastic®. Alternatívne sa môžu zlúčeniny podľa tohto vynálezu podávať miestne zo silikónového polyméru implantovaného do vonkajšej vrstvy cievnej steny.

Alternatívny prístup k minimalizácii vymývania zlúčeniny podľa tohto vynálezu v priebehu perkutánneho, transvaskulárneho podania zahŕňa použitie nedifúzných mikročastíc uvoľňujúcich liečivo. Mikročastice môžu obsahovať množstvo syntetických polymérov, ako sú napr. polylaktid alebo prírodné substancie, vrátane proteínov alebo polysacharidov. Takéto mikročastice dovoľujú strategickú manipuláciu premenných, vrátane celkovej dávky liečiva a kinetiky jeho uvoľňovania. Mikročastice sa môžu injikovať účinne do arteriálnej alebo žilovej steny prostredníctvom porézneho balónikového katétra alebo balónikového stenta, a zadržiavajú sa vo vaskulárnej stene a periadventickom tkanive najmenej počas dvoch týždňov. Formulácie a metodológie na miestne, intravaskulárne miestne špecifické podávanie terapeutického činidla sa diskutujú v Reissen et al. (J. Am. Coll. Cardiol. 23, 1234-1244 (1994)), ktorého celý obsah sa tu zahŕňa ako odkaz.

Prípravok podľa tohto vynálezu môže obsahovať aj hydrogél, ktorý sa pripravuje z ľubovoľného biokompatibilného alebo netoxického (homo alebo hetero)polyméru, ako sú hydrofilné polyméry kyseliny polyakrylovej, ktoré fungujú ako huba absorbujúca liečivo. Takéto polyméry sa opisujú napr. v prihláške WO 93/08845, ktorej obsah je tu zahrnutý ako odkaz. Niektoré z nich, ako napr. polyméry získavané z etylénu a/alebo propylénoxidu, sú komerčne dostupné.

Pri použití zlúčenín podľa tohto vynálezu na liečenie patológií spojených s hyperproliferatívnymi poruchami sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu podávať rôznymi spôsobmi. Na liečenie restenózy sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu podávajú priamo do stien krvných ciest prostredníctvom angioplastického balónika potiahnutého hydrofilným filmom (napr. hydrogélom), ktorý je nasýtený zlúčeninou, alebo prostredníctvom katétra obsahujúceho infúznu komôrku pre zlúčeninu, ktorá sa tak môže aplikovať presným spôsobom na miesto určenia a dovoľuje zlúčenine uvoľňovať sa lokál-

ne a účinne na mieste liečených buniek. Táto metóda podávania umožňuje výhodne rýchly kontakt s liečenými bunkami.

Spôsob liečenia podľa tohto vynálezu výhodne zahŕňa uvedenie zlúčeniny podľa tohto vynálezu na liečené miesto. Napr. hydrogél obsahujúci prípravok sa môže zaviesť priamo na povrch liečeného tkaniva, napr. v priebehu chirurgického zákroku. Výhodne sa hydrogél zavádza na požadované intravaskulárne miesto pomocou katétra, ako napr. balónikového katétra, a dodáva sa k vaskulárnej stene výhodne v priebehu angioplastiky. V obzvlášť výhodnom uskutočnení sa nasýtený hydrogél zavádza na liečené miesto pomocou balónikového katétra. Balónik môže byť v priebehu zavádzania na cieľové miesto sprevádzaný ochranným povlakom s cieľom minimalizovať vymývanie liečiva po zavedení katétra do krvného riečiska.

Ďalšie uskutočnenie tohto vynálezu zaistuje podávanie zlúčeniny podľa tohto vynálezu pomocou perfúzneho balónika. Perfúzne balóniky, ktoré umožňujú udržiavať krvný tok, a tak predchádzať riziku ischémie myokardu po nafúknutí balónika, umožňujú aj to, aby sa zlúčenina dodávala lokálne za normálneho tlaku v priebehu relatívne dlhého času (dlhšie než 20 minút), čo môže byť nevyhnutné na optimálne pôsobenie. Alternatívne sa môžu použiť balónikové katétre s kanálikom („channeled balloon angioplasty catheter“, Mansfield Medical, Boston Scientific Corp., Wattertown, MA). Tie sa skladajú z konvenčného balónika pokrytého vrstvou 24 perforovaných kanálikov, ktoré sú perfundované cez nezávislý lumen pomocou dodatočného infúzneho otvoru. Rôzne druhy balónikových katétrov, ako je dvojitý balónik, pórovitý balónik, balónik s mikropórmami, balónik s kanálíkmi, balónikový stent a hydrogélový katéter, ktoré sú všetky použiteľné pri praktickom uskutočňovaní tohto vynálezu, sa opisujú v Reissen et al. (1994), ktorého obsah sa tu zahŕňa ako odkaz.

Použitie perfúzneho balónika je obzvlášť výhodné, pretože nielen že sa dá udržať balónik nafúknutý v priebehu dlhšieho času, čo podporuje kĺzanie, ale zároveň aj vďaka jeho miestnej špecifickosti.

Ďalší aspekt tohto vynálezu sa vzťahuje k farmaceutickým prípravkom obsahujúcim zlúčeninu podľa tohto vynálezu a poloxamér, ako napr. Poloxamer® 407, ktorý je netoxickým, biokompatibilným polyolom, ktorý je komerčne dostupný od firmy BASF, Parsippany, NJ.

Poloxamér impregnovaný so zlúčeninou podľa tohto vynálezu sa môže zaviesť priamo na povrch liečeného tkaniva, napr. v priebehu chirurgického zákroku. Poloxamér sa vyznačuje v podstate rovnakými výhodami ako hydrogél, pričom má nižšiu viskozitu.

Použitie balónikového katétra s kanálikmi s poloxamérom impregnovaným so zlúčeninou podľa tohto vynálezu je obzvlášť výhodné. V tomto prípade je výhodné, že sa dá udržať balónik nafúknutý v priebehu dlhšieho času, čo podporuje kĺzanie, a zároveň aj vďaka jeho miestnej špecifickosti.

Percentuálne zastúpenie aktívnej zložky v prípravku podľa tohto vynálezu sa môže líšiť, pričom je nevyhnutné, aby proporcie boli také, aby sa dali získať vhodné dávky. Je zrejmé, že niekoľko dávkových foriem sa môže podávať súčasne. Použitá dávka sa môže určiť lekárom alebo kvalifikovaným lekárskeym profesionálom a závisí od zamýšľaného terapeutického efektu, spôsobu podávania a dĺžky liečenia a od kondície pacienta. U dospelých sa dávky vo všeobecnosti pohybujú od asi 0,001 do asi 50, výhodne od 0,001 do asi 5 mg/kg telesnej hmotnosti za deň inhalácie, od 0,01 do asi 100, výhodne od 0,1 do asi 70, výhodnejšie od 0,5 do asi 10 mg/kg telesnej hmotnosti za deň pri orálnom podávaní a od asi 0,001 do 10, výhodne od 0,01 do 10 mg/kg telesnej hmotnosti za deň pri intravenóznom podávaní. V každom konkrétnom príklade sa dávky určujú podľa faktorov význačných pre liečeného pacienta, ako je vek, hmotnosť, všeobecný zdravotný stav a ďalšie charakteristiky, ktoré môžu ovplyvniť účinnosť zlúčeniny podľa tohto vynálezu.

Zlúčeniny/prípravky podľa tohto vynálezu sa môžu podávať tak často, ako je to potrebné, s cieľom získať požadovaný terapeutický efekt. Niektorí pacienti môžu mať rýchlu odozvu na malé

alebo veľké dávky a môže sa u nich podávať oveľa menšia dávka. U ďalších pacientov sa môže ukázať nevyhnutné dlhodobé liečenie pri 1 až 4 dávkach denne v súlade s fyziologickými požiadavkami každého konkrétného pacienta. Vo všeobecnosti sa môže aktívny produkt podávať orálne 1 až 4 krát denne. Samozrejme u iných pacientov môže byť nevyhnutné nepredpisovať viac než dve dávky denne.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu formulovať aj na použitie v spojení s ďalšími terapeutickými činidlami alebo v spojení s aplikáciou terapeutických techník používaných za podmienok, ktoré sa môžu zlepšiť prostredníctvom použitia zlúčenín všeobecného vzorca I, ako sú napríklad nasledovné:

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu použiť pri liečení restenózy po angioplastike, pričom sa využijú nástroje, ako napr. balónik, odchlopenie alebo laserové techniky. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu použiť pri liečení restenózy nasledujúcej po umiestnení stenu do vaskulatúry, a to buď 1) pri primárnom liečení vaskulárnej blokácie, alebo 2) v prípadoch, kedy angioplastika využitím ľubovoľných nástrojov zlyhala pri otvorení artérie. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu použiť buď orálne, parenterálnym podávaním alebo sa môžu zlúčeniny aplikovať miestne pomocou špecifických nástrojov alebo pomocou zodpovedajúceho potahu na stente.

Podľa jedného z aspektov tohto vynálezu sa môže potiahnutie stenta získať použitím polymérneho materiálu, v ktorom je zabudovaná zlúčenina podľa tohto vynálezu, a to aspoň na jednej strane nástroja.

Polymérne materiály vhodné na zabudovanie zlúčeniny podľa tohto vynálezu zahŕňajú polyméry, ktoré majú relatívne vysoké výrobné teploty, ako sú polyakrylolaktón, poly(etylén-kovinylacetát) alebo polyvinylacetát alebo silikónový kaučuk a polyméry, ktoré majú podobnú relatívne nízku výrobnú teplotu. Ďalšie vhodné polyméry zahŕňajú nedegradovateľné polyméry schopné niesť a distribuovať terapeutické látky, ako sú latex, uretány, poly-

siloxány, styren-etylén/butylén-styren blokové kopolyméry (SEBS) a biodegradovateľné, bioabsorbovateľné polyméry schopné niesť a distribuovať terapeutické látky, ako je kyselina poly-DL-mliečna (DL-PLA) a kyselina poly-L-mliečna (L-PLA), polyortoestery, polyiminokarbonáty, alifatické polykarbonáty a polyfosfazény.

Do polyméru nesúceho liečivo sa môže zabudovať aj porozigén, a to pridaním porozigénu do polyméru spoločne s terapeutickou látkou za vzniku poréznej polymérnej membrány nesúcej terapeutickú látku. „Porozigén“ označuje ľubovoľnú entitu, ako sú mikrogranule chloridu sodného, laktózy alebo natrium heparínu, ktoré sa budú rozpúšťať alebo inak degradovať po ponorení do kvapaliny za vzniku poréznej siete v polymérnom materiáli. Póry vzniknuté po týchto porozigénoch majú typicky veľkosť až 10 μm . Póry vzniknuté pôsobením porozigénov, ako sú napr. polyetylén-glykol (PEG), polyetylénoxid/polypropylénoxid (PEO/PPO) kopolyméry, môžu byť aj menšie než 1 μm , hoci ďalšie podobné materiály tvoriace fázovú separáciu u polymérnej matrice nesúcej liečivo s kontinuálnym uvoľňovaním, a ktoré sa môžu neskôr z polyméru vy-lúhovať telovými tekutinami, môžu byť vhodné aj na prípravu pórov menších než 1 μm . Polymérny materiál sa môže aplikovať na stent, pričom terapeutická látka a porozigén sa udržiavajú v tomto polymérnom materiáli, a porozigén je rozpustený alebo degradovaný telovými tekutinami, ak sa stent umiestni do krvného riečiska, alebo alternatívne, porozigén sa môže rozpustiť alebo odstrániť z polymérneho materiálu za vzniku pórov v polymérnom materiáli pred tým, než sa stent kombinovaný s polymérnym materiálom umiestni do krvného riečiska.

Podľa potreby sa môže cez polymér nesúci terapeutickú látku aplikovať membrána riadiaca rýchlosť uvoľňovania tejto látky. membrána riadiaca rýchlosť uvoľňovania sa môže pridať pomocou potiahnutia roztokom alebo lamináciou. Membrána kontrolujúca rýchlosť uvoľňovania aplikovaná cez polymérny materiál sa môže utvoriť tak, aby sa zachovala jednotná distribúcia porozigénu vo vnútri membrány, a porozigén vo vnútri membrány riadiacej rýchlosť uvoľňovania sa môže rozpustiť za vzniku pórov v tejto mem-

bráne s veľkosťou napr. typicky väčšou než 10 μm alebo menšou než 1 μm , hoci póry môžu byť aj menšie než 1 μm . Porozigén v membráne riadiacej rýchlosti uvoľňovania môže byť napr. chlorid sodný, laktóza, natrium heparín, polyetylén glykol, polyetylén oxid/polypropylén oxid kopolymér a ich zmesi.

V ďalšom aspekte sa môže poťah na stente vytvoriť tak, že sa aspoň na jednu stranu nástroja aplikuje zlúčenina podľa tohto vynálezu za vzniku bioaktívnej vrstvy a potom sa cez túto vrstvu použije jeden alebo viacero potahov polymérneho porézneho materiálu tak, že porézny polymérny materiál má zodpovedajúcu hrúbku, aby sa zaistila kontrolovaná rýchlosť uvoľňovania látky.

Porézny polymérny materiál sa môže skladať z polyamidu, parylénu alebo derivátu parylénu aplikovaných pomocou bezkatalyzátorového usadzovania pár. „Parylén“ označuje polymér založený na *p*-xyléne a vyrobený polymerizáciou v plynnej fáze podľa U. S. Patent 5,824,049, zahrnutom tu ako odkaz.

Alternatívne sa porézny materiál aplikuje pomocou plazmového usadzovania. Príklady polymérov vhodných na plazmové usadzovanie zahŕňajú poly(etylén oxid), poly(etylén glykol), poly(propylén oxid) a polyméry metánu, kremíku, tetrafluóretylén tetraethylidisiloxánu a pod.

Ďalšie vhodné polyméry zahŕňajú polyméry odvodené od fotopolymerizovateľných monomérov, ako sú napr. kvapalné monoméry, ktoré majú výhodne dve zosieťovateľné C=C (uhlík - uhlík) dvojité väzby a ktoré nie sú plynými, adične polymerizovateľnými etylénickými nenasýtenými zlúčeninami, ktoré majú teplotu varu vyššiu než 100 °C pri atmosférickom tlaku a molekulovú hmotnosť od 100 do 1500, ktoré ľahko vytvárajú vysoko molekulové adičné polyméry. Výhodne je monomérom adičný fotopolymerizovateľný polyetylénický nenasýtený ester kyseliny akrylovej alebo metakrylovej obsahujúci dve alebo viacero akrylátových alebo metakrylátových skupín v molekule alebo ich zmesi. Príkladmi takýchto multifunkčných akrylátov sú etylénglykoldiakrylát, etylénglykoldimetakrylát, trimetylpropántriakrylát, trimetylpropántrimetakrylát,

pentaerytritoltetraakrylát alebo pentaerytritoltetrametakrylát, 1,6-hexándioldimetakrylát a dietylénglykoldimetakrylát.

V určitých špeciálnych prípadoch sú užitočné aj monoakryláty, ako sú *n*-butylakrylát, *n*-butylmetakrylát, 2-etylhexylakrylát, laurylakrylát a 2-hydroxypropylakrylát. Vhodné sú aj malé množstvá amidov (meta)krylových kyselín, ako je *N*-metylolmeta-krylamidbutyléter, *N*-vinylové zlúčeniny, ako napr. *N*-vinylpyrolidón, vinylestery alifatických monokarboxylových kyselín, ako napr. vinyloleát, vinylétery diolov, ako je butándiol-1,4-divinyléter a alyléter a alylester. Zahŕňajú aj ďalšie monoméry, ako sú reakčné produkty di- alebo polyepoxidov, ako sú butándiol-1,4-diglykoléter alebo bisfenol A diglycidyléter s kyselinou metakrylovou. Charakteristiky fotopolymerizovateľných kvapalných disperzných médií sa môžu modifikovať na konkrétne účely vhodným výberom monomérov alebo ich zmesí.

Ďalšie užitočné polymérne systémy zahŕňajú polymér, ktorý je biokompatibilný a minimalizuje podráždenie žilovej steny implantovaným stentom. Polymér môže byť buď biostabilný alebo bioabsorbovateľný v závislosti od požadovanej rýchlosti uvoľňovania alebo od požadovaného stupňa stability polyméru. Bioabsorbovateľné polyméry, ktoré sa dajú použiť, zahŕňajú kyselinu poly-(*L*-mliečnu), polykaprolaktón, poly(laktid-koglykolid), poly(hydroxybutyrát), poly(hydroxybutyrát-kovalerát), polydioxanón, polyortoester, polyanhydrid, kyselinu poly(glykolovú), kyselinu poly(*D,L*-mliečnu), kyselinu poly(glykolovú-kotrimetylén karbonát), polyfosfoester, polyfosfoester uretán, poly(aminokyseliny), kyanoakryláty, poly(trimetylén karbonát), poly(iminokarbonát), kopoly(éter-estery) (napr. PEO/PLA), polyalkylén oxaláty, polyfosfazény a biomolekuly, ako je fibrín, fibrinogén, celulóza, škrob, kolagén a kyselina hyalurónová. Môžu sa použiť aj biostabilné polyméry s relatívne nízkou chronickou tkanivovou odozvou, ako sú polyuretány, silikóny a polyestery, ako aj ďalšie polyméry, ak sa môžu rozpustiť a vulkanizovať alebo polymerizovať na stente, ako sú polyolefíny, polyizobutylén a etylén- α -olefinové kopolyméry, akrylové polyméry a kopolyméry, vi-

nylhalidové polyméry a kopolyméry, ako napr. polyvinylchlorid, polyvinylétery, ako napr. polyvinylmetyléter, polyvinylidénhalidy, ako sú polyvinilydénfluorid a polyvinylidénchlorid, polyakrylonitril, polyvinylketóny, polyvinylaromáty, ako napr. polystyrén, polyvinylestery, ako napr. polyvinylacetát, kopolyméry vinylmonomérov navzájom alebo s olefínmi, ako sú etylén-metilmetakrylátové kopolyméry, akrylonitril-styrénové kopolyméry, ABS-živice a etylén-vinylacetátové kopolyméry, polyamidy, ako napr. Nylon 66 a polykaprolaktám, alkylreíny, polykarbonáty, polyoxymetylény, polyimidy, polyétery, epoxyreíny, polyuretány, rayon, rayon-triacetát, celulóza, acetát celulózy, butyrát celulózy, acetátbutyrát celulózy, celofán, nitrát celulózy, propionát celulózy, celulózové étery a karboxymetylcelulóza.

Okrem plazmového usadzovania a usadzovania plynnej fázy sa môžu na poťahovanie povrchu stentu použiť aj ďalšie techniky. Napr. sa môže na stent aplikovať roztok polyméru, ktorý sa nechá odpariť, čím vznikne na povrchu stentu vrstvička polyméru a terapeutickú látku. Typicky sa roztok aplikuje na stent sprejovaním alebo sa stent ponorí do roztoku.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu použiť na liečenie restenózy v kombinácii s antikoagulantmi, protidoštičkovými činidlami, antitrombotickými alebo profibrinolytickými činidlami. Často sa pacientom súbežne podávajú pred, v priebehu alebo po intervenčnej procedúre s činidlami týchto tried, a to buď s cieľom bezpečne uskutočniť intervenčnú procedúru alebo kvôli zabráneniu negatívneho vplyvu vzniku trombov. Niektoré príklady triedy zlúčenín, známych ako antikoagulanty, protidoštičkové činidlá, antitrombotické alebo profibrinolytické činidlá, zahŕňajú ľubovoľné prípravky heparínu, nízko molekulové heparíny, pentasacharidy, antagonisty receptora fibrinogénu, inhibítory trombínu, inhibítory faktora Xa alebo inhibítory faktora VIIa.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu použiť v kombinácii s ľubovoľnými antihypertenzívnymi činidlami alebo regulačnými činidlami cholesterolu alebo lipidov pri liečení restenózy alebo aterosklerózy súbežne s liečením vysokého krvného tlaku ale-

bo aterosklerózy. Niektoré príklady činidiel užitočných pri liečení vysokého krvného tlaku zahŕňajú zlúčeniny nasledovných tried: β -blokátory, ACE-inhibítory, antagonisty vápnikových kanálikov a α -receptorové antagonisty. Niektoré príklady činidiel užitočných pri liečení zvýšeného obsahu cholesterolu alebo pri nevyrovnaných koncentráciách lipidov zahŕňajú zlúčeniny známe ako inhibítory HMGCoA reduktáz, zlúčeniny triedy fibrátov.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu použiť pri liečení rôznych foriem rakoviny, a to buď samotné alebo v kombinácii so zlúčeninami užitočnými pri liečbe rakoviny.

Je zrejmé, že tento vynález zahŕňa kombináciu zlúčenín podľa tohto vynálezu s jednou alebo viacerými už uvedenými triedami terapeutických zlúčenín.

Zlúčeniny v rámci tohto vynálezu sa vyznačujú značnými farmakologickými aktivitami podľa testov opísaných v literatúre, pričom výsledky týchto testov korelujú s farmakologickými aktivitami u ľudí a ďalších cicavcov. Nasledovné *in vivo* a *in vitro* testy sú typické na charakterizáciu zlúčenín podľa tohto vynálezu.

Príprava farmaceutických prípravkov a farmakologické testy

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa vyznačujú značnou aktivitou ako inhibítory proteíntyrozínkináz a vyznačujú sa terapeutickou účinnosťou ako bunkové antiproliferatívne činidlá na liečenie niektorých podmienok zahŕňajúcich psoriázu, aterosklerózu a restenózu. Zlúčeniny v rámci tohto vynálezu sa vyznačujú moduláciou a/alebo inhibíciou bunkovej signalizácie a/alebo bunkovej proliferácie a/alebo produkcie matrice a/alebo chemotaxie a/alebo bunkovej zápalovej odozvy a môžu sa použiť pri prevencii alebo oddialení výskytu takýchto podmienok alebo na liečenie týchto podmienok.

Na určenie účinnosti zlúčenín podľa tohto vynálezu sa používajú nasledovné farmakologické testy, ktoré sa v odbore prijí-

majú a vie sa o nich, že korelujú s farmakologickou aktivitou u cicavcov. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa podrobili týmto testom a predpokladáme, že získané výsledky korelujú s užitočnou aktivitou mediátorov bunkovej diferenciácie. Veríme, že výsledky týchto testov zaistujú odborníkovi v odbore farmakologickej a medicínálnej chémie dostatočné informácie na určenie parametrov na používanie študovaných zlúčenín v jednej alebo viacerých tu opísaných terapiách.

1. PDGF-R tyrozínkinázové autofosforylačné ELISA stanovenie

Stanovenie sa uskutočňuje podľa opisu v Dolle et al., J. Med. Chem. 37, 2627 (1994), ktorý je tu zahrnutý ako odkaz, s touto výnimkou, že sa využili bunkové lyzáty odvodené od ľudských buniek hladkého svalstva aorty (HAMSC) podľa nasledovného opisu.

2. Všeobecný postup mitogenetického stanovenia

a) Bunková kultúra

Bunky hladkého svalstva ľudskej aorty (pasáž 4-9) sa umiestnili do 96 jamkovej titračnej dosky na podporné rastové médium pri hustote 6000 buniek/jamku a nechali sa rásť počas 2 až 3 dní.

Pri 85 % konfluencii sa rast zastavil pomocou média bez séra (SFM).

b) Mitogenetické stanovenie

Po 24 hodinovom odňatí séra sa médium odstránilo a nahradilo sa testovanou zlúčeninou/vehikulom v SFM (200 μ l/jamku). Zlúčeniny sa solubilizovali v bunkovej kultúre DMSO pri koncentrácii 10 mM a ďalšie riedenie sa uskutočnilo v SFM.

Po 30 minútovej preinkubácii so zlúčeninou sa bunky stimulujú PDGF pri koncentrácii 10 ng/ml. Stanovenie sa uskutoční dvojnásobne so stimulovanými i nestimulovanými jamkami pri každej koncentrácii zlúčeniny.

Po 4 hodinách sa pridalo 1 μCi ^3H -tymidínu na jamku.

Kultúry sa ukončia 24 hodín po prídavku rastového faktora. Bunky sa vyberú trypsínom a zoberú sa na filtračnú podložku využitím automatického bunkového zberača (Wallac MachII96). Filtračná podložka sa vyhodnotila v scintilačnom počítači (Wallac Betaplate) kvôli určeniu DNA so zavedenou značkou.

3. Stanovenie chemotaxie

Bunky hladkého svalstva ľudskej aorty (HASMC) v raných štádiách sa získali z ATCC. Bunky sa pestovali v médiu Clonetics SmGM SingleQuots a použili sa bunky v štádiách 4 až 10. Pri 80 % konfluencii sa do média pridala fluorescenčná značka Calcein AM (5 mM, Molecular Probe) a bunky sa inkubovali počas 30 minút. Po premytí solankou pufrovanou HEPES sa bunky vybrali trypsínom a neutralizovali sa pufrom MCDB 131 (Gibco) s 0,1 % BSA, 10 mM glutamínom a 10 % sérom teľacieho embrya. Po centrifugácii sa bunky ešte raz premyli a znovu sa suspendovali v rovnakom pufri bez séra teľacieho embrya pri koncentrácii 30000 buniek/50 ml. Bunky sa inkubovali pri rôznych koncentráciách zlúčeniny všeobecného vzorca I (finálna DMSO koncentrácia 1 %) počas 30 minút pri teplote 37 °C. Na štúdium chemotaxie sa použili 96 jamkové modifikované Boydenove cely (Neuroprobe, Inc.) a polykarbonátová membrána s 8 μm veľkosťou pórov (Poretics, CA). Membrána je potiahnutá kolagénom (Sigma C3657, 0,1 mg/ml). PDGF- $\beta\beta$ (3 ng/ml) v pufri bez alebo so zlúčeninou všeobecného vzorca I sa umiestnili do spodnej cely. Bunky (30000) s inhibítorom a bez neho sa umiestnili do vrchnej cely. Bunky sa inkubovali počas 4 hodín. Filtračná membrána sa odstránila a bunky z hornej strany membrány sa odstránili. Po sušení sa určila fluorescencia membrány využitím Cytofluor II (Millipore) pri excitačnej/emisnej vlnovej dĺžke 485/530 nm. V každom experimente sa získala priemerná bunková migrácia zo šiestich opakovaných meraní. Percentá inhibície sa získali z kontrolných DMSO hodnôt. Z piatich bodov koncentračne závislej inhibície sa vypočítala hodnota IC_{50} . Výsledky sú prezentované ako stred $\pm$ SEM z piatich takýchto experimentov.

4. Čistenie EFG-receptora

Čistenie EFG-receptora je založené na procedúre Yarden a Schessinger. Bunky A431 sa pestovali v 80 cm³ fľašiach až do konfluencie (2×10^7 buniek na fľašu). Bunky sa premyli dvakrát PBS a zobrali sa pomocou PBS obsahujúceho 11,0 mmol EDTA (1 hodina pri teplote 37 °C) a centrifugovali sa pri 600 g počas 10 minút. Bunky sa solubilizovali pri koncentrácii 2×10^7 buniek/ml solubilizačného pufra (50 mmol HEPES pufra, pH 7,6, 1 % Triton X-100, 150 mM NaCl, 5 mM EGTA, 1 mM PMSF, 50 mg/ml aprotinínu, 25 mM benzamidínu, 5 mg/ml leupeptika a 10 mg/ml inhibítora sójového trypsínu) po 20 minútach pri teplote 4 °C. Po centrifugácii pri 100 000 g počas 30 minút sa kvapalina naniesla na WGA-agarózovú kolónu (100 ml náplňovej živice na 2×10^7 buniek) a trepala sa počas 2 hodín pri teplote 4 °C. Neabsorbovaný materiál sa odstránil a živica sa dvakrát premyla HTN pufrom (50 mM HEPES, pH 7,6, 0,1 % Triton X-100, 150 mM NaCl), dvakrát HTN pufrom obsahujúcim 1 M NaCl a dvakrát HTNG pufrom (50 mM HEPES, pH 7,6, 0,1 % Triton X-100, 150 mM NaCl a 10 % glycerín). EGF-receptor sa eluoval dávkovo HTNG pufrom obsahujúcim 0,5 M N-acetyl-D-glukóзамínu (200 ml na 2×10^7 buniek). Eluovaný materiál sa pred použitím skladoval v alikvotných podieloch s TMTNG pufrom (50 mM Tris-Mes pufor, pH 7,6, Triton X-100, 150 mM NaCl, 10 % glycerín).

5. Inhibícia EGF-R autofosforylácie

Bunky A431 sa pestovali do konfluencie v tkanivových kultivačných miskách pokrytých ľudským fibronektínom. Po dvojnásobnom premytí ľadovým PBS sa bunky lýzovali prídavkom (500 ml na misku) lýzového pufra (50 mM HEPES, pH 7,5, 150 mM NaCl, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 10 % glycerín, 1 % Triton X-100, 1 mM PMSF, 1 mg/ml aprotinínu, 1 mg/ml leupeptínu) a inkubovali sa počas 5 minút pri teplote 4 °C. Po EGF stimulácii (500 mg/ml, 10 minút pri teplote 37 °C) sa uskutočnila imunoprecipitácia pomocou anti-EGF-R (Ab 108) a autofosforylačná reakcia (50 ml alikvóty, 2 mCi [³²P]-ATP) vzorky sa uskutočnila v prítomnosti 2 alebo 10 mM zlúčeniny podľa tohto vynálezu počas 2 minút pri teplote

4 °C. Reakcia sa zastavila prídavkom elektroforézneho pufru. Po SDA-PAGE analýze (7,5 % els) nasledovala autorádiografia a reakcia sa kvantifikovala skenovaním X-ray filmu pomocou denzitometra.

Bunková kultúra

Bunky označované ako HER 14 a K721A sa pripravili transfekciou buniek NIH3T3 (klon 2.2) (od C. Fryling, NCI, NIH) bez endogénnych EGF-receptorov, s cDNA konštruktmi divého typu EGF-receptora alebo mutantom EGF-receptora bez tyrozínkinázovej aktivity (kde Lys 721 v ATP väzbovom mieste sa nahradil Ala zvyškom). Všetky bunky sa pestovali v DMEM s 10 % teľacím sérom (Hyclone, Logan, UT).

6. Selektivita verzus PKA a PKC

Selektivita verzus PKA a PKC sa určovala využitím komerčných súprav:

a) Pierceova súprava na kolorimetrické PKA stanovenie, Spinzy-me Format

Stručný protokol:

PKA enzým (hovädzie srdce) 1U/skúmavku

Kemptide peptid (farebne značený) substrát

45 min @ 30 °C

Absorbancia pri 570 nm

b) Pierceova súprava na kolorimetrické PKC stanovenie, Spinzy-me Format

Stručný protokol:

PKC enzým (potkaní mozog) 0,025U/skúmavku

Neurogranin peptid (farebne značený) substrát

30 minút @ 30 °C

Absorbancia pri 570 nm

7. Meranie inhibície p56^{lck} tyrozínkinázovej aktivity

Inhibícia p56lck tyrozínkinázovej aktivity sa uskutočňuje podľa postupu opísaného v U. S. Patent 5,714,493, ktorý je tu zahrnutý ako odkaz.

Alternatívne sa inhibícia tyrozínkinázovej aktivity meria podľa nasledovnej metódy. Substrát (substrát obsahujúci tyrozín, Biot-(β -Ala)₃-Lys-Val-Glu-Lys-Ile-Gly-Glu-Gly-Thr-Tyr-Glu-Val-Val-Tyr-Lys-NH₂ rozpoznávaný p56^{lck}, 1 μ M) sa najskôr fosforyluje v prítomnosti alebo v neprítomnosti testovanej zlúčeniny s danou koncentráciou a daným množstvom enzýmu (enzým sa pripravuje pomocou exprese p56^{lck} génu v kvasinkovom konštrukte) vyčistenom z klonovaných kvasiniek (čistenie enzýmu sa uskutočňuje podľa klasickej metódy) v prítomnosti ATP (10 μ M), MgCl₂ (2,5 mM), MnCl₂ (2,5 mM), NaCl (25 mM), DTT (0,4 mM) v 50 mM HEPES pri pH 7,5 počas 10 minút pri laboratórnej teplote. Celkový reakčný objem je 50 μ l a reakcia sa uskutočňuje na čiernej 96 jamkovej fluorescenčnej titračnej doske. Reakcia sa zakončí prídavkom 150 μ l pufru (10 mM HEPES, pH 7,5, 400 mM KF, 133 mM EDTA, 1 g/l BSA) obsahujúceho vybranú antityrozínovú protilátku značenú kryptátom európie (PY20-K) pri koncentrácii 0,8 μ g/ml a straptavidín značený allofycokyanínom (XL665) s koncentráciou 4 μ g/ml. Značenie straptavidínu a antityrozínovej protilátky sa uskutočnilo firmou Cis-Bio International (Francúzsko). Zmes sa vyhodnotila využitím Packard Discovery počítača, ktorý je schopný merať časovo rozlíšené homogénne fluorescenčné prenosy (excitácia pri 337 nm, záznam pri 620 nm a 665 nm). Pomer signálov pri 665 nm a 620 nm je meradlom koncentrácie fosforylovaného tyrozínu. Porovnávacie meranie (nulová koncentrácia) sa získalo náhradou enzýmu pufrom. Typický signál je rozdielom medzi pomerom získaným bez inhibítora a pomerom porovnávacej vzorky a udáva sa v percentách. IC₅₀ sa vypočíta pri 10 koncentráciách inhibítora v dvojacom meraní pomocou softvéru Xlfit. Referenčnou zlúčeninou je staurosporín (Sigma) vyznačujúci sa IC₅₀ s hodnotou 30 $\pm$ 6 nM (N = 20).

8. *In vitro* meranie inhibície tumoru

Inhibícia rastu tumoru *in vitro* pomocou zlúčenín podľa toh-

to vynálezu sa určuje nasledovne:

Bunková línia C6 potkanieho gliómu (dodaná ATCC) sa pestovala ako monovrstvy v živnom médiu (Dubelcco's Modified Eagle Medium) obsahujúcom 2 mM *L*-glutamínu, 200 U/ml penicilínu, 200 µg/ml streptomycínu s dodaným 10 % (v/v) teplom aktivovaným telacím sérom. Bunky v exponenciálnej fáze rastu sa trypsinizovali, premyli sa PBS a zriedili sa na výslednú koncentráciu 6500 buniek/ml v kompletnom médiu. K bunkovej suspenzii (2,5 ml) sa pridala testovaná zlúčenina alebo kontrolné rozpúšťadlo v objeme 50 µl 2,4 % Noble Difco agaru udržiavanom pri teplote 45 °C a všetko sa zmiešalo. Zmes sa ihneď naliala na Petriho misky a ponechala sa počas 5 minút pri teplote 4 °C. Množstvo bunkových klonov (> 60 buniek) sa meralo po 12 dennej inkubácii pri teplote 37 °C v atmosfére 5 % CO₂. Výsledky sa vyjadrili ako percentá inhibície klonogenicity vo vzťahu ku kontrolnej vzorke. IC₅₀ sa určili graficky zo semilogaritmického vyjadrenia závislosti strednej nameranej hodnoty pre každú koncentráciu testovanej látky.

9. *In vivo* meranie inhibície rastu tumoru

Meranie inhibície rastu tumoru *in vivo* zlúčeninami podľa tohto vynálezu sa uskutočnilo využitím podkožného xenograftového modelu podľa U. S. Patent 5,700,823 a 5,760,066, kde sa myšiam implantujú C6 glyómové bunky a rast tumoru sa meria pomocou od-pichovátk.

Výsledky získané uvedenou metódou ukazujú, že zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa vyznačujú užitočnými vlastnosťami inhibítorov PDGF receptorového proteínu tyrozínkinázy alebo vlastnosťami inhibítora p56^{lck} tyrozínkinázy, a majú teda terapeutický význam. Výsledky uvedených farmakologických testov sa môžu použiť na určenie dávok a spôsobov podávania pri konkrétne zamýšľanej terapii.

Tento vynález môže zahŕňať ďalšie konkrétne formy bez toho, aby sme sa vzdialili od jeho zmyslu alebo od jeho základných at-

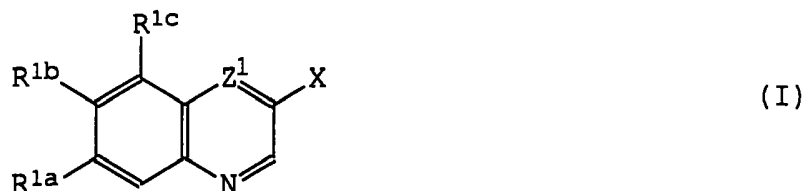
ribútov.

"

,

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



kde

X je L^1H alebo L^2Z^2 ;

L^1 je $(CR^{3a}R^{3b})_r$ alebo $(CR^{3a}R^{3b})_m-Z^3-(CR^{3'a}R^{3'b})_n$;

L^2 je $(CR^{3a}R^{3b})_p-Z^4-(CR^{3'a}R^{3'b})_q$ alebo etenyl;

Z^1 je CH alebo N;

Z^2 je prípadne substituovaný cyklohexyl alebo prípadne substituovaný norbornyl;

Z^3 je O, NR^4 , S, SO alebo SO_2 ;

Z^4 je O, NR^4 , S, SO, SO_2 alebo väzba;

m je 0 alebo 1;

n je 2 alebo 3 a $n + m = 2$ alebo 3;

p a q sú nezávisle 0, 1, 2, 3 alebo 4 a $p + q = 0, 1, 2, 3$ alebo 4, keď Z^4 je väzba, a $p + q = 0, 1, 2$ alebo 3, keď Z^4 je iné než väzba;

r je 2, 3 alebo 4;

R^{1a} a R^{1b} sú nezávisle prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný aryl, prípadne substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy, prípadne substituovaný heterocyklyloxy, prí-

padne substituovaný heterocyklylkarbonyloxy, prípadne substituovaný aryloxy, prípadne substituovaný heteroaryloxy, kyano, R^5R^6N - alebo acyl R^5N -, alebo jeden z R^{1a} a R^{1b} je vodík alebo halogén a druhý je prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný aryl, prípadne substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy, prípadne substituovaný heterocyklyloxy, prípadne substituovaný heterocyklylkarbonyloxy, prípadne substituovaný aryloxy, prípadne substituovaný heteroaryloxy, kyano, R^5R^6N - alebo acyl R^5N -;

R^{1c} je vodík, prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný aryl, prípadne substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy, prípadne substituovaný heterocyklyloxy, prípadne substituovaný aryloxy, prípadne substituovaný heteroaryloxy, halogén, kyano, R^5R^6N - alebo acyl R^5N -;

R^{3a} , R^{3b} , $R^{3'a}$ a $R^{3'b}$ sú nezávisle vodík alebo alkyl;

R^4 je vodík, alkyl alebo acyl; a

R^5 a R^6 sú nezávisle vodík alebo alkyl, alebo R^5 a R^6 tvoria spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú R^5 a R^6 pripojené, azaheterocyklyl; alebo

jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo farmaceuticky prijateľná soľ.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde

L^1 je $(CR^{3a}R^{3b})_m-Z^3-(CR^{3'a}R^{3'b})_n$;

L^2 je $(CR^{3a}R^{3b})_p-Z^4-(CR^{3'a}R^{3'b})_q$;

Z^4 je O a NR^4 ;

m je 0;

n je 2 alebo 3;

$p + q = 0$ alebo 1 ;

R^{1a} a R^{1b} sú nezávisle prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy, prípadne substituovaný heterocyklyloxy alebo R^5R^6N- , alebo jeden z R^{1a} a R^{1b} je vodík alebo halogén a druhý z R^{1a} a R^{1b} je prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy, prípadne substituovaný heterocyklyloxy alebo R^5R^6N- ;

R^{1c} je vodík, prípadne substituovaný alkyl alebo prípadne substituovaný alkoxy;

R^{3a} , R^{3b} , $R^{3'a}$ a $R^{3'b}$ sú nezávisle vodík alebo nižší alkyl;

R^4 je vodík; a

R^5 a R^6 tvoria spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú R^5 a R^6 pripojené, azaheterocyklyl; alebo

jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, kde

X je L^2Z^2 ;

L^2 je $(CR^{3a}R^{3b})_p-Z^4-(CR^{3'a}R^{3'b})_q$;

Z^3 je O a NR^4 ;

p je 0 ;

q je 0 alebo 1 ;

R^{1a} a R^{1b} sú nezávisle prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy alebo prípadne substituovaný heterocyklyloxy, alebo jeden z R^{1a} a R^{1b} je vodík alebo halogén;

R^{1c} je vodík;

$R^{3'a}$ a $R^{3'b}$ sú nezávisle vodík; a

R^4 je vodík; alebo

jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

4. Zlúčenina podľa nároku 1, kde L^1H je nižší alkyl.
5. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Z^1 je CH.
6. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Z^1 je N.
7. Zlúčenina podľa nároku 1, kde p a q sú 0.
8. Zlúčenina podľa nároku 1, kde $p + q = 1$
9. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Z^4 je O.
10. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Z^4 je O a p a q sú 0.
11. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Z^4 je O a $p + q = 1$.
12. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Z^4 je NR^4 .
13. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Z^4 je NR^4 a p a q sú 0.
14. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Z^4 je NR^4 a $m + n = 1$.
15. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Z^4 je S.
16. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Z^4 je S a p a q sú 0.
17. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Z^4 je S a $p + q = 1$.

18. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^{1a} a R^{1b} sú nezávisle prípadne hydroxysubstituovaný nižší alkyl, hydroxy, nižší alkoxy, cykloalkyloxy, heterocyklyloxy alebo jeden z R^{1a} a R^{1b} je vodík alebo halogén.

19. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^{1a} a R^{1b} sú nezávisle heterocyklylkarbonyloxy alebo prípadne substituovaný nižší alkoxy.

20. Zlúčenina podľa nároku 1, kde nižší alkoxy je metoxy alebo etoxy.

21. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^{1a} a R^{1b} sú nižší alkyl.

22. Zlúčenina podľa nároku 1, kde nižší alkyl je metyl alebo etyl.

23. Zlúčenina podľa nároku 1, kde jeden z R^{1a} a R^{1b} je nižší alkoxy a druhý z R^{1a} a R^{1b} je halogén.

24. Zlúčenina podľa nároku 1, kde nižší alkoxy je metoxy alebo etoxy a halogén je chlór alebo bróm.

25. Zlúčenina podľa nároku 1, kde jeden z R^{1a} a R^{1b} je nižší alkyl a druhý z R^{1a} a R^{1b} je nižší alkoxy.

26. Zlúčenina podľa nároku 1, kde nižší alkoxy je metoxy alebo etoxy a nižší alkyl je metyl alebo etyl.

27. Zlúčenina podľa nároku 1, kde jeden z R^{1a} a R^{1b} je nižší alkoxy a druhý z R^{1a} a R^{1b} je cykloalkyloxy.

28. Zlúčenina podľa nároku 1, kde nižší alkoxy je metoxy alebo etoxy a cykloalkyloxy je cyklopentyloxy alebo cyklohexyloxy.

- [illegible]

2-cyklohexylamino-6,7-dimetoxychinoxalín;

exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-chlór-7-metoxychinoxalin-2-yl)-
-amín;

exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(7-chlór-6-metoxychinoxalin-2-yl)-
-amín;

bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl) amín;

2-cyklohexylamino-6-metoxychinoxalín;

3-aminocyklohexyl-6,7-dimetoxychinolín;

(6,7-dimetoxychinol-3-yl)-cis-(3-(R)-metylcyklohexyl) amín;

2-cyklohexylamino-6-metoxy-7-brómchinoxalín hydrochlorid;

(6,7-dimetoxychinol-3-yl)-cis/trans-(3-(R)-metylcyklohexyl) amín;

(6,7-dimetoxychinol-3-yl)-trans-(3-(R)-metylcyklohexyl) amín;

(6,7-dimetoxychinol-3-yl)-cis-(3-(R)-metylcyklohexyl) amín;

(6,7-dimetoxychinol-3-yl)-(3-metylcyklopentyl) amín;

cyklohexyl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylmetyl) amín;

cyklohexyl-(6-metoxy-7-morfolin-4-ylchinoxalin-2-yl) amín;

2,7-bis(cyklohexyloxy)-6-metoxychinoxalín;

(±)-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl) amín;

exo-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-
-amín;

endo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl) amín;

(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-(4-metoxycyklohexyl) amín;

exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-metoxychinoxalin-2-yl) amín;

exo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;

(bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;

endo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;

exo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;

(bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín;

2-cyklohexyloxy-6,7-dimetoxychinoxalín;

exo,exo-6,7-dimetoxy-2-(5,6-epoxybicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-chinoxalín;

kyselina *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yloxy)cyklohexánkarboxylová

6,7-dimetoxy-2-(4-metoxycyklohexyloxy)chinoxalín;

(1*R*,2*R*,4*S*)-(+) -bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)amín;

(1*S*,2*S*,4*R*)-(−) -bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)amín;

(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-2-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ón;

metylester kyseliny *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl-amino)cyklohexánkarboxylovej;

kyselina *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexánkarboxylová;

metylester kyseliny *cis*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)-cyklohexánkarboxylovej;

metylester kyseliny *trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)-cyklohexánkarboxylovej;

(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-*cis/trans*-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)-amín;

(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-*trans*-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)amín;

(6,7-dimetoxychinoxalín-2-yl)-cis-(3-(R)-metylcyklohexyl)amín;

metyl cis/trans-4-(6,7-dimetoxychinoxalín-2-yloxy)cyklohexánkarboxylát; alebo

jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

39. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je 2-cyklohexylamino-6,7-dimetoxychinoxalín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

40. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je exo-bicyklo[2.2.1]-hept-2-yl-(6-chlór-7-metoxychinoxalín-2-yl)amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

41. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je exo-bicyklo[2.2.1]-hept-2-yl-(7-chlór-6-metoxychinoxalín-2-yl)amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

42. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je bicyklo[2.2.1]-hept-2-yl-(6,7-dimetylchinoxalín-2-yl)amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

43. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je 3-aminocyklohexyl-6,7-dimetoxychinolín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

44. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je (6,7-dimetoxychinol-3-yl)-cis-(3-(R)-metylcyklohexyl)amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

45. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je (6,7-dimetoxychinol-

-3-yl)-*cis/trans*-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

46. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je (6,7-dimetoxychinol-3-yl)-*trans*-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

47. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je (6,7-dimetoxychinol-3-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

48. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je ($\pm$)-bicyklo[2.2.1]-hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

49. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je *exo*-bicyklo[2.2.1]-hept-5-en-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

50. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je *endo*-bicyklo[2.2.1]-hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

51. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je *exo*-bicyklo[2.2.1]-hept-2-yl-(6-metoxychinoxalin-2-yl)amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

52. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je *exo*-2-(bicyklo[2.2.1]-hept-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

53. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je 2-(bicyklo[2.2.2]-okt-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.
54. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je endo-2-(bicyklo[2.2.1]-hept-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.
55. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je exo-2-(bicyklo[2.2.1]-hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.
56. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je 2-(bicyklo[2.2.1]-hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimetoxychinoxalín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.
57. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je 2-cyklohexyloxy-6,7-dimetoxychinoxalín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.
58. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je exo,exo-6,7-dimetoxy-2-(5,6-epoxybicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-chinoxalín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.
59. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je 6,7-dimetoxy-2-(4-metoxycyklohexyloxy)chinoxalín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.
60. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je (1R,2R,4S)-(+)-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalín-2-yl)amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

61. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je (1*S*,2*S*,4*R*)-(-)-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)ámín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

62. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je metylester kyseliny *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexánkarboxylovej, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

63. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je metylester kyseliny *cis*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexánkarboxylovej, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

64. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je metylester kyseliny *trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexánkarboxylovej alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

65. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je (6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-*cis/trans*-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)-amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

66. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je (6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-*trans*-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

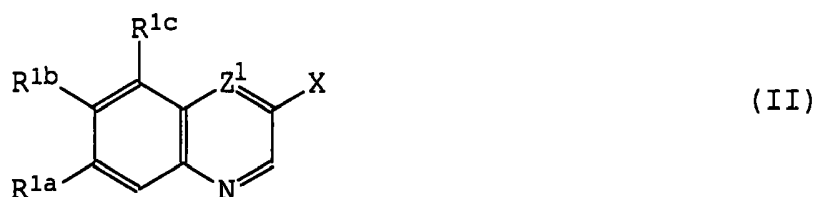
67. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je (6,7-dimetoxychinoxalin-2-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylcyklohexyl)amín, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

68. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je metyl *cis/trans*-4-(6,7-dimetoxychinoxalin-2-yloxy)cyklohexánkarbonylát, alebo jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

69. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ a farmaceuticky prijateľný nosič.

70. Spôsob inhibície PDGF tyrozínkinázovej aktivity, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina podľa nároku 1 nechá kontaktovať s kompozíciou obsahujúcou PDGF tyrozínkinázu.

71. Spôsob inhibície Lck tyrozínkinázovej aktivity, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca II



kde

X je L^1H alebo L^2Z^2 ;

L^1 je $(CR^{3a}R^{3b})_r$ alebo $(CR^{3a}R^{3b})_m-Z^3-(CR^{3'a}R^{3'b})_n$;

L^2 je $(CR^{3a}R^{3b})_p-Z^4-(CR^{3'a}R^{3'b})_q$ alebo etenyl;

Z^1 je CH alebo N;

Z^2 je prípadne substituovaný cykloalkyl, prípadne substituovaný cykloalkenyl, prípadne substituovaný heterocyklyl alebo prípadne substituovaný heterocyklenyl;

Z^3 je O, NR^4 , S, SO alebo SO_2 ;

Z^4 je O, NR^4 , S, SO, SO_2 alebo väzba;

m je 0 alebo 1;

n je 2 alebo 3 a $n + m = 2$ alebo 3;

p a q sú nezávisle 0, 1, 2, 3 alebo 4 a $p + q = 0, 1, 2, 3$ alebo 4, keď Z^4 je väzba, a $p + q = 0, 1, 2$ alebo 3, keď Z^4 je iné než väzba;

r je 2, 3 alebo 4;

R^{1a} a R^{1b} sú nezávisle prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný aryl, prípadne substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy, prípadne substituovaný heterocyklyloxy, prípadne substituovaný heterocyklylkarbonyloxy, prípadne substituovaný aryloxy, prípadne substituovaný heteroaryloxy, kyano, R^5R^6N- alebo acyl R^5N- , alebo jeden z R^{1a} a R^{1b} je vodík alebo halogén a druhý je prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný aryl, prípadne substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy, prípadne substituovaný heterocyklyloxy, prípadne substituovaný heterocyklylkarbonyloxy, prípadne substituovaný aryloxy, prípadne substituovaný heteroaryloxy, kyano, R^5R^6N- alebo acyl R^5N- ;

R^{1c} je vodík, prípadne substituovaný alkyl, prípadne substituovaný aryl, prípadne substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, prípadne substituovaný alkoxy, prípadne substituovaný cykloalkyloxy, prípadne substituovaný heterocyklyloxy, prípadne substituovaný aryloxy, prípadne substituovaný heteroaryloxy, halo, kyano, R^5R^6N- alebo acyl R^5N- ;

R^{3a} , R^{3b} , $R^{3'a}$ a $R^{3'b}$ sú nezávisle vodík alebo alkyl;

R^4 je vodík, alkyl alebo acyl; a

R^5 a R^6 sú nezávisle vodík alebo alkyl, alebo R^5 a R^6 tvoria spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú R^5 a R^6 pripojené, azaheterocyklyl; alebo

jej N-oxid, hydrát, solvát, proliečivo alebo farmaceuticky prijateľná soľ,

nechá kontaktovať s kompozíciou obsahujúcou Lck tyrozínkinázu.

72. Spôsob inhibície bunkovej proliferácie, diferenciácie alebo uvoľňovania mediátora u pacientov trpiacich poruchami uvedenej proliferácie, diferenciácie alebo uvoľňovania mediátora, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pacientom podáva farmaceuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

73. Spôsob liečenia patologickej zmeny spojennej s hyperproliferatívnou poruchou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pacientom, ktorí takúto liečbu potrebujú, sa podáva farmaceuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

74. Spôsob liečenia podľa nároku 73, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že uvedenou patologickou zmenou je restenóza.

75. Spôsob liečenia restenózy, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pacientom, ktorí túto liečbu potrebujú, na určené miesto podáva farmaceuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

76. Spôsob liečenia podľa nároku 73, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že uvedená hyperproliferatívna porucha je na mieste mechanického poranenia arteriálnej steny vzniknutého liečením aterosklerotickej lézie angioplastikou.

77. Spôsob liečenia podľa nároku 75, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina podľa nároku 1 podáva pomocou angioplastického balónika s hydrofilným filmom nasýteným zlúčeninou podľa nároku 1.

78. Spôsob liečenia podľa nároku 75, v y z n a č u j ú c i

s a t ý m, že sa zlúčenina podľa nároku 1 podáva pomocou katétra obsahujúceho infúznú komôrku obsahujúcu roztok zlúčeniny podľa nároku 1.

79. Spôsob liečenia podľa nároku 75, v y z n á č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina podľa nároku 1 podáva pomocou poťahu na stente, pričom tento poťah obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1.

80. Spôsob liečenia podľa nároku 73, v y z n á č u j ú c i s a t ý m, že patologická zmena spojená s hyperproliferatívnou poruchou je rakovina, ktorá sa dá liečiť pomocou inhibície PDGF tyrozínkinázy.

81. Spôsob liečenia podľa nároku 80, v y z n á č u j ú c i s a t ý m, že rakovinou je rakovina mozgu, rakovina vaječníka, rakovina hrubého čreva, rakovina prostaty, rakovina pľúc, Kaposiho sarkóm alebo malígný melanóm.

82. Spôsob liečenia zápalu u pacientov trpiacich takouto poruchou, v y z n á č u j ú c i s a t ý m, že sa uvedeným pacientom podáva účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.