

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (22) Přihlášeno: **21.06.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.06.2001 28.06.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0115393 2001/301678**
(33) Země priority: **GB US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 3/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/GB2002/002835**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/000695**

(21) Číslo dokumentu:

2003-3443

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C07D 487/04

A61K 31/505

A61P 29/00

W(C07D 487/04, C07D 239:00)

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., Bridgewater,
NJ, US

(72) Původce:

Cox Paul Joseph, West Malling, GB
Majid Tahir Nadeem, West Malling, GB
Amendola Shelley, West Malling, GB
Deprets Stephanie Daniele, West Maling, GB
Edlin Chris, West Malling, GB
Pedgrift Brian Leslie, West Malling, GB
Halley Frank, West Malling, GB
Edwards Michael, West Malling, GB
Baudoin Bernard, West Malling, GB
McLay Iain McFarlane, West Malling, GB
Aldous David John, West Malling, GB

(74) Zástupce:

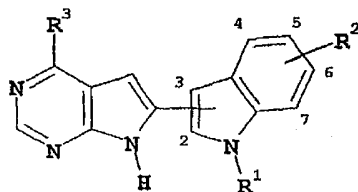
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové pyrrolopyrimidiny jako inhibitory
proteinové kinázy a jejich použití jako léčiv**

(57) Anotace:

Popisují se sloučeniny vzorce I nebo N-oxidy, proléčiva,
kyselé bioisostéry, farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty
těchto sloučenin nebo N-oxidy, proléčiva nebo kyselé
bioisostéry těchto solí nebo solvátů, kompozice obsahující tyto
sloučeniny.



(I)

CZ 2003 - 3443 A3

Nové pyrrolopyrimidiny jako inhibitory proteinové kinázy a jejich použití jako léčiv

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká substituovaných pyrrolopyrimidinů, způsobu jejich přípravy, farmaceutických kompozic obsahujících tyto sloučeniny a jejich farmaceutického použití při léčení onemocnění, která lze ovlivnit inhibicí proteinové kinázy.

Dosavadní stav techniky

Proteinové kinázy se účastní signalizační dráhy, která kontroluje aktivaci, růst a diferenciaci buněk v reakci na extracelulární mediátory a na změny v životním prostředí. Obecně tyto kinázy spadají do několika skupin: kinázy, které přednostně fosforylují serinové a/nebo threoninové zbytky a kinázy, které přednostně fosforylují tyrosinové zbytky [S.K. Hanks a T. Hunter, FASEB. J., 1995, 9, strany 576-596]. Serin/threoninové kinázy zahrnují například izoformy proteinové kinázy C [A. C. Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, strany 28495-28498] a skupinu cyklin-dependentních kináz (kináz závislých na cyklinu), jako je například cdc2 [J. Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, strany 195-197]. Tyrosinové kinázy zahrnují membránou procházející (membránové) receptory růstových faktorů, jako je například receptor epidermálního růstového faktoru [S. Iwashita a M. Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, strany 123-132] a cytosolové nerekceptorové kinázy (nemají funkci receptoru), jako jsou například p56tck, p59fyn, ZAP-70 a csk kinázy [C. Chan a kol., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, strany 555-592].

Nepřiměřeně vysoká aktivita proteinových kináz se podílí na mnohých chorobách, které jsou důsledkem abnormální buněčné funkce. Ta může nastat buď přímo nebo nepřímo, například

selháním řádných kontrolních mechanismů kinázy, souvisejících například s mutací, nadměrnou expresí nebo nepatřičnou aktivací enzymu nebo nadměrnou nebo nedostatečnou produkcí cytokinů nebo růstových faktorů také se účastnících transdukce signálů v protisměru nebo po směru od kinázy. Ve všech těchto příkladech lze očekávat, že selektivní inhibice účinku kinázy by mohla mít prospěšný účinek.

Syk je cytoplazmatická proteintyrosinkináza o velikosti 72 kDa, která je exprimována v celé řadě hemopoetických buněk a je esenciálním prvkem v několika (signálních) kaskádách, které spojují antigenní receptory s buněčnými reakcemi. Syk tedy má rozhodující úlohu v signalizaci vysokoafinitního IgE receptoru, FcεR1, v žírných buňkách a v signalizaci antigenního receptoru u T a B lymfocytů. Dráhy signální transdukce přítomné v žírných buňkách, T a B lymfocytech, mají společné rysy. Vazebná doména receptoru pro ligand postrádá vlastní (vnitřní) tyrosinkinázovou aktivitu. Nicméně, interagují s transdukujícími podjednotkami, které obsahují tyrosinové aktivační motivy založené na imunoreceptoru („immunoreceptor tyrosine based activation motifs “ - ITAM) [M. Reth, Nature, 1989, 338, strany 383--384]. Tyto motivy jsou přítomné v obou β a γ podjednotkách FcεR1, v ξ-podjednotce receptoru T lymfocytů (TCR) a v IgG α a IgG β podjednotkách receptoru B lymfocytů (BCR). [N.S. Van Oers a A. Weiss, Seminars in Immunology, 1995, 7, strany 227-236]. Při vazbě antigenu a multimerizaci jsou ITAM zbytky fosforylovány proteintyrosinkinázami rodiny Src. Syk patří k unikátní třídě tyrosinkináz, které mají dvě tandemové domény se Src homologií 2 (SH2) a C koncovou katalytickou doménou. Tyto SH2 domény se váží s vysokou afinitou k ITAM a tato SH2-zprostředkovaná asociace Syk s aktivovaným receptorem stimuluje Syk kinázovou aktivitu a

lokalizuje Syk k plazmatické membráně.

U Syk deficitních myši je inhibována degranulace žírných buněk, což svědčí o tom, že je to důležitý cíl pro vývoj činidel stabilizujících žírné buňky [P. S. Costello, *Oncogene*, 1996, 13, strany 2595-2605]. Podobné studie demonstrovaly rozhodující úlohu Syk v signalizaci BCR a TCR. [A. M. Cheng, *Nature*, 1995, 378, strany 303-306, 1995, a D.H. Chu a kol., *Immunological Reviews*, 1998, 165, strany 167-180]. Zdá se, že Syk je také zapojena do přežívání eosinofilů v reakci na IL-5 a GM-CSF [S. Yousefi a kol., *J. Exp. Med.*, 1996, 183, strany 1407-1414]. Navzdory klíčové úloze Syk v signalizaci žírných buněk, BCR a T lymfocytů, je málo známo o mechanismu, kterým Syk přenáší signál po směru signální dráhy („downstream“) na efektory. Bylo prokázáno, že dva adaptérové proteiny, BLNK (linker protein B lymfocytů, SLP-65) a SLP-76 jsou substráty Syk v B lymfocytech a žírných buňkách, v daném pořadí, a předpokládá se, že propojují Syk po směru signální dráhy s efektory [M. Ishiai a kol., *Immunity*, 1999, 10, strany 117-125 a L. R. Hendricks-Taylor a kol., *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, strany 1363-1367]. Kromě toho se zdá, že Syk má důležitou úlohu v signalizační dráze CD40, která má důležitou úlohu v proliferaci B lymfocytů [M. Faris a kol., *J. Exp. Med.*, 1994, 179, strany 1923-1931].

Syk je dále zapojena do aktivace krevních destiček stimulovaných prostřednictvím nízkoafinitního IgG receptoru (Fc gamma-RIIA) nebo stimulovaných kolagenem [F. Yanaga a kol., *Biochem. J.*, 1995, 311, (Pt. 2) strany 471-478].

Fokální adhezivní kináza (FAK) je nerekceptorová tyrosinkináza zapojená do integrinem zprostředkovaných drah signální transdukce. FAK se vyskytuje společně s integriny v místech fokálního kontaktu a bylo ukázáno, že FAK aktivace a fosforylace

tyrosinu v mnoha typech buněk je závislá na vazbě integrinů k jejich extracelulárním ligandům. Výsledky z několika studií podporují hypotézu, že by inhibitory FAK mohly být použitelné v léčbě karcinomů. Například FAK-deficitní buňky špatně migrují v reakci na chemotaktické signály a nadměrná exprese C-koncové domény FAK blokuje šíření buněk, a také chemotaktickou migraci (Sieg a kol., J. Cell Science, 1999, 112, 2677-2691, Richardson A. A Parsons T., Cell, 1997, 97, 221-231), kromě toho, nádorové buňky ošetřené s FAK antisense oligonukleotidy ztratily své připojení (adhezi) a prodělaly apoptózu (Xu a kol., Cell Growth Differ. 1996, 4, 413-418). Bylo publikováno, že FAK je nadměrně exprimován v karcinomech prostaty, prsu, štítné žlázy, tračnicku a plic. Hladina exprese FAK přímo koreluje s nádory vykazujícími nejagresivnější fenotyp.

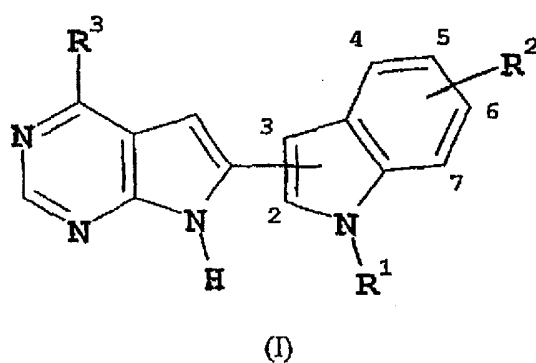
Angiogeneze nebo tvorba nových krevních cév rychlým vyrůstáním z předcházejícího cévního zásobení má ústřední důležitost pro embryonální rozvoj a organogenezi. Abnormálně zesílená neovaskularizace je pozorována u revmatoidní artritidy, diabetické retinopatie a během vývoje nádoru (Folkman, Nat. Med., 1995, 1, 27-31.). Angiogeneze je komplexní mnohostupňový proces, který zahrnuje aktivaci, migraci, proliferaci a přežívání endotelových buněk. Rozsáhlé studie na poli nádorové angiogeneze v minulých dvou dekáдах identifikovaly velký počet terapeutických cílů včetně kináz, proteáz a integrinů, což mělo za následek objevy mnoha nových antiangiogenních činidel, včetně inhibitorů KDR, z nichž některé jsou současně v klinických zkouškách (Jekunen, a kol., Cancer Treatment Rev. 1997, 23, 263-286). Inhibitory angiogeneze mohou být použity v léčbě jako léky první volby, jako adjuvans a dokonce pro prevenci vzniku nebo opětného růstu malignit.

Několik proteinů zapojených do segregace chromozómů a sesta-

vení mitotického vřeténka bylo identifikováno v kvasinkách a drozofilách. Porušení těchto proteinů má za následek špatnou segregaci chromozómů a vznik monopolárního nebo porušeného vřeténka. Z těchto kináz jsou to Ipl1 a aurorakinázy ze *S. cerevisiae* a drozofily, v daném pořadí, které jsou nezbytné pro separaci centrozomu a segregaci chromozómu. Jeden humánní homolog kvasinkové Ipl1 byl nedávno klonován a charakterizován různými laboratořemi. Tato kináza nazvaná Aurora2, STK15 nebo BTAK patří k rodině serin/threoninkináz. Bischoff a kol. ukázali, že Aurora2 je onkogení a je amplifikována v buňkách humánních kolorektálních karcinomů (EMBO J, 1998, 17, 3052-3065). Byla také prokázána v karcinomech týkajících se epitelových nádorů, jako je například karcinom prsu.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká substituovaných pyrrolopyrimidinů obecného vzorce I, které jsou schopné inhibovat jednu nebo více proteinových kináz, přesněji kinázy FAK, KDR, Syk nebo Aurora2, zejména Syk kinázu



kde

R^1 je atom vodíku, skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$, skupina $-C(O)-OR^5$, skupina $-SO_2-NY^1Y^2$, skupina $-SO_2-R^7$, skupina $-C(=O)R^7$, nebo může být R^1 alkenylová skupina, alkenyloxyskupina, alkylová skupina,

alkynylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina, cykloalkylová skupina nebo cykloalkylalkylová skupina, kdy každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná jednu nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, cykloalkylová skupina, kyanoskupina, atom halogenu, heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina, skupina $-\text{CHO}$ (nebo její pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný cyklický acetalový derivát), skupina $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$, skupina $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^5$, skupina $-\text{NY}^1\text{Y}^2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$, skupina $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^3\text{Y}^4$, skupina $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$, skupina $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{NY}^3\text{Y}^4$, skupina $-\text{OR}^7$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$, hydroxylová skupina, alkoxy skupina a karboxylová skupina;

R^2 je jedna nebo více skupin vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, acylová skupina, alkylendioxy skupina, alkenylová skupina, alkenyloxyskupina, alkynylová skupina, arylová skupina, kyanoskupina, atom halogenu, hydroxylová skupina, heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina, nitroskupina, skupina R^4 , skupina $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$, skupina $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^5$, skupina $-\text{NY}^1\text{Y}^2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$, skupina $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^3\text{Y}^4$, skupina $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$, skupina $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$, skupina $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{NY}^3\text{Y}^4$, skupina $-\text{SO}_2-\text{NY}^1\text{Y}^2$ a skupina $-\text{ZR}^4$;

R^3 je atom vodíku, kyanoskupina, atom halogenu, hydroxylová skupina, nitroskupina, skupina R^4 , skupina NY^1Y^2 , skupina $-\text{ZR}^4$, skupina $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^5$, skupina $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$, skupina $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^8)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$, skupina $-\text{N}(\text{R}^8)-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^8)-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^5$, skupina $-\text{SO}_2-\text{NY}^3\text{Y}^4$, nebo skupina $-\text{N}(\text{R}^8)-\text{SO}_2-\text{R}^7$, nebo je R^3 arylová skupina, heteroarylová skupina, alkenylová skupina nebo alkynylová skupina, kdy každá z nich je popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, kyanoskupina, atom halogenu, hydroxylová skupina, heteroarylová skupina, heterocykloalky-

lová skupina, nitroskupina, skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$, skupina $-C(=O)-OR^5$, skupina $-NY^1Y^2$, skupina $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, skupina $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, skupina $N(R^6)-C(=O)-OR^7$, skupina $-N(R^6)-SO_2-R^7$, skupina $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, skupina $-SO_2NY^1Y^2$ nebo skupina $-ZR^4$;

R^4 je allylová skupina, cykloalkylová skupina nebo cykloalkylalkylová skupina, kdy každá z nich je popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, cykloalkylová skupina, kyanoskupina, atom halogenu, heteroaryllová skupina, heterocykloalkylová skupina, hydroxylová skupina, skupina $-CHO$ (nebo její pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný acetalový derivát), skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$, skupina $-C(=O)-OR^5$, skupina NY^1Y^2 , skupina $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, skupina $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, skupina $-N(R^6)-SO_2-R^7$, skupina $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, skupina $-OR^7$ a skupina $-C(=O)-R^7$; R^4 může také obsahovat skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, skupina $S(O)_n$, skupina $-NR^6$;

R^5 je atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroaryllová skupina nebo heteroarylalkylová skupina;

R^6 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

R^7 je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroaryllová skupina, heteroarylalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina nebo heterocykloalkylalkylová skupina;

R^8 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkenylová skupina, arylová skupina, cykloalkylová skupina, heteroaryllová skupina nebo alkylová skupina popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina,

atom halogenu, heteroarylová skupina, hydroxylová skupina, skupina $-C(=O)NY^3Y^4$, skupina $-C(=O)-OR^5$, skupina $-NY^3Y^4$, skupina $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, skupina $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, skupina $-N(R^6)-SO_2-R^7$, skupina $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ a skupina $-OR^7$; nebo skupina $-NY^1Y^2$ může tvořit cyklický amin;

Y^3 a Y^4 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkenylová skupina, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina; nebo skupina $-NY^3Y^4$ může tvořit cyklický amin;

Z je atom kyslíku nebo skupina $S(O)_n$;

n je nula nebo celé číslo 1 nebo 2;

a jejich odpovídajících N-oxidů a jejich předléčiv, a jejich kyselých bioisosterů; a farmaceuticky přijatelných solí a solvátů (například hydrátů) těchto sloučenin a jejich N-oxidů a jejich předléčiv, a jejich kyselých bioisosterů; společně s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči a přísadami.

Podle předkládaného vynálezu znamená termín „sloučenina podle předkládaného vynálezu“ a ekvivalentní výrazy sloučeniny obecného vzorce I, které jsou popsány výše, přičemž zahrnuje předléčiva, farmaceuticky přijatelné soli a solváty, například hydráty, pokud to souvislosti dovolují. Podobně pokud jde o meziprodukty, ať již jsou nebo nejsou nárokovány, zahrnují také soli a solváty, pokud to souvislosti dovolují. Pro úplnost uvádíme, že jsou v textu uvedeny několikrát konkrétní příklady, ale tyto příklady jsou, pokud to souvislosti dovolují, pouze ilustrativní a nevylučují žádné další provedení

odpovídající nárokovaným sloučeninám nebo dalším provedení, pokud to souvislosti umožňují.

Následující termíny použité výše a kdekoli v textu předkládaného vynálezu mají (pokud není výslovně uvedeno jinak) následující významy:

Termín „pacient“ zahrnuje jak člověka, tak další savce.

Termín „kyselé bioisostéry“ znamená skupiny, které jsou chemicky a fyzikálně podobné a poskytují podobné biologické vlastnosti karboxylovým skupinám (viz. Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, str. 283 "Bioisosterism In Drug Design"; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, strany 576-579 "Application Of Bioisosterism To New Drug Design"; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, strany 34-38 "Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design"; Graham, Theochem, 1995, 343, strany 105-109 "Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres"). Mezi příklady vhodných bioisosterů patří: skupina $-C(=O)-NHOH$, skupina $-C(=O)-CH_2OH$, skupina $-C(=O)-CH_2SH$, skupina $-C(=O)-NHCN$, sulfoskupina, fosfonoskupina, alkylsulfonylkarbamoylová skupina, tetrazolylová skupina, arylsulfonylkarbamoylová skupina, heteroarylsulfonylkarbamoylová skupina, N-methoxykarbamoyl-1,3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionová skupina, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinylová skupina nebo heterocyklické fenoly, jako je 3-hydroxyisoxazolylová skupina a 3-hydroxy-1-methylpyrazolylová skupina.

Termín „acylová skupina“ znamená skupinu $H-CO-$ nebo skupinu $alkyl-CO-$, ve kterých je alkylová skupina popsána podle předkládaného vynálezu.

Termín „acylaminoskupina“ znamená skupinu acyl-NH-, kde acylová skupina je definovaná podle předkládaného vynálezu.

Termín „alkenylová skupina“ znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu obsahující dvojnou vazbu uhlík-uhlík, která může být přímá nebo rozvětvená a obsahuje 2 až 15 atomů uhlíku v řetězci. Výhodné alkenylové skupiny obsahují 2 až 12 atomů uhlíku v řetězci; výhodněji obsahují 2 až 6 atomů uhlíku (například 2 až 4 atomy uhlíku) v řetězci. Termín „rozvětvená“ znamená podle předkládaného vynálezu, že k lineárnímu řetězci (v tomto případě k lineárnímu alkenylovému řetězci) je připojena jedna nebo více nižších alkylových skupin, jako je methylová skupina, ethylová skupina nebo propylová skupina. „Nižší alkenylová skupina“ obsahuje 2 až 4 atomy uhlíku v řetězci, který může být přímý nebo rozvětvený. Mezi příklady alkenylových skupin patří ethenylová skupina, propenylová skupina, n-butenylová skupina, i-butenylová skupina, 3-methylbut-2-enylová skupina, n-pentenyllová skupina, heptenylová skupina, oktenylová skupina, cyklohexylbutenylová skupina a decenylová skupina.

„Alkenyloxyskupina“ je skupina alkenyl-O-, kde alkenylová skupina je definovaná výše. Příkladem alkenyloxyskupiny je allyloxyskupina.

„Alkoxyskupina“ je skupina alkyl-O-, kde alkylová skupina je definovaná podle předkládaného vynálezu. Mezi příklady alkoxyskupin patří difluormethoxyskupina, methoxyskupina, trifluormethoxyskupina, ethoxyskupina, n-propoxyskupina, i-propoxyskupina, n-butoxyskupina a heptoxyskupina.

„Alkoxykarbonylová skupina“ je skupina alkyl-O-CO-, kde alkylová skupina je definovaná podle předkládaného vynálezu.

Mezi příklady alkoxykarbonylových skupin patří methoxy- a ethoxykarbonylová skupina.

Pokud není uvedeno jinak, znamená termín „alkylová skupina“ alifatickou uhlovodíkovou skupinu, která může být přímá nebo rozvětvená a může obsahovat 1 až 15 atomů uhlíku v řetězci, popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy halogenu. Výhodné alkylové skupiny obsahují 1 až 6 atomů uhlíku. „Nižší alkylová skupina“ jako samostatná skupina nebo jako součást nižší alkoxy skupiny, nižší alkylthioskupiny, nižší alkylsulfinylové skupiny nebo nižší alkylsulfonylové skupiny, je (pokud není uvedeno jinak) alifatická uhlovodíková skupina, která může být přímá nebo rozvětvená a obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku v řetězci. Mezi příklady alkylových skupin patří methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, i-propylová skupina, n-butylová skupina, s-butylová skupina, t-butylová skupina, n-pentylová skupina, 3-pentylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, nonylová skupina, decylová skupina a dodecylová skupina. Mezi příklady alkylových skupin substituovaných jedním nebo více atomy halogenu patří trifluormethylová skupina.

„Alkylenová skupina“ je alifatická dvou vazná skupina odvozená od přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny, kdy alkylová skupina je definovaná výše. Mezi příklady alkylenových skupin patří methylenová skupina, ethylenová skupina a trimethylenová skupina.

„Alkylendioxyskupina“ je skupina -O-alkylen-O-, ve které je alkylenová skupina definovaná výše. Mezi příklady alkylendioxyskupin patří methylendioxyskupina a ethylendioxyskupina.

„Alkylsulfinylová skupina“ je skupina alkyl-SO-, ve které je alkylenová skupina definovaná výše. Výhodnými alkylsulfi-

nylovými skupinami jsou skupiny, kde alkylovou skupinou je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

„Alkylsulfonylová skupina“ je skupina alkyl-SO_2- , ve které je alkylenová skupina definovaná výše. Výhodnými alkylsulfonylovými skupinami jsou skupiny, kde alkylovou skupinou je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

„Alkylsulfonylkarbamoylová skupina“ je skupina $\text{alkyl-SO}_2\text{-NH-C(=O)-}$, ve které je alkylenová skupina definovaná výše. Výhodnými alkylsulfonylkarbamoylovými skupinami jsou skupiny, kde alkylovou skupinou je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

„Alkylthioskupina“ je skupina alkyl-S- , ve které je alkylenová skupina definovaná výše. Výhodnými alkythioskupinami jsou methylthioskupina, ethylthioskupina, isopropylthioskupina a heptylthioskupina.

„Alkynylová skupina“ je alifatická uhlovodíková skupina obsahující trojnou vazbu uhlík-uhlík, která může být přímá nebo rozvětvená a může obsahovat 2 až 15 atomů uhlíku v řetězci. Výhodné alkynylové skupiny obsahují 2 až 12 atomů uhlíku v řetězci; a výhodnější obsahují 2 až 6 atomů uhlíku v řetězci (například 2 až 4 atomy uhlíku). Mezi příklady alkynylových skupin patří ethynylová skupina, propynylová skupina, n-butynylová skupina, i-butynylová skupina, 3-methylbut-2-ynylová skupina a n-pentynylová skupina.

„Aroylová skupina“ je skupina aryl-CO- , kde aroylová skupina je definovaná podle předkládaného vynálezu. Mezi příklady aroylových skupin patří benzoylová skupina a 1- a 2-naftoylová skupina.

„Aroylaminoskupina“ je skupina aroyl-NH-, kde aroylová skupina je definovaná výše.

„Arylová skupina“ jako samostatná skupina nebo jako součást skupiny je: (i) popřípadě substituovaná monocyklická nebo multicyklická aromatická karbocyklická skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, jako je fenylová skupina nebo naftylová skupina; nebo (ii) popřípadě substituovaná částečně nasycená multicyklická aromatická karbocyklická skupina, ve které jsou aroylová skupina a cykloalkylová skupina nebo cykloalkenylová skupina kondenzovány za vzniku cyklické struktury, jako je tetrahydronaftylová skupina, indenylová skupina nebo indanylová skupina. Pokud není uvedeno jinak, mohou být aroylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty aroylové skupiny, které mohou být stejné nebo různé, kde „substituent aroylové skupiny“ je například acylová skupina, acylaminoskupina, alkoxy skupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylendioxy skupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylthioskupina, aroylová skupina, aroylamino skupina, aroylová skupina, aroylalkyloxy skupina, aroylalkyloxykarbonylová skupina, aroylalkylthioskupina, aroyloxy skupina, aroyloxykarbonylová skupina, aroylsulfinylová skupina, aroylsulfonylová skupina, aroylthioskupina, karboxylová skupina (nebo kyselý bioisostér), kyanoskupina, atom halogenu, hetero aroylová skupina, hetero aroylová skupina, hetero aroylalkyloxy skupina, hetero aroylaminoskupina, hetero aroyloxy skupina, hydroxylová skupina, nitroskupina, trifluormethylová skupina, skupina $-NY^3Y^4$, skupina $-CONY^3Y^4$, skupina $-SO_2NY^3Y^4$, $-NY^3-C(=O)$ alkylová skupina, $-NY^3SO_2$ alkylová skupina nebo alkylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou, hetero aroylovou skupinou, hydroxylovou skupinou nebo skupinou $-NY^3Y^4$.

„Arylalkylová skupina“ je skupina aryl-alkyl-, ve které je arylová skupina a alkylová skupina definovaná výše. Výhodnými arylalkylovými skupinami jsou alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku. Mezi příklady arylalkylových skupin patří benzylová skupina, 2-fenethylová skupina a naftalenmethylová skupina.

„Arylalkyloxyskupina“ je skupina arylalkyl-O-, kde arylalkylová skupina je definovaná výše. Mezi příklady arylalkyloxyskupin patří benzyloxyskupina a 1- nebo 2-naftalenmethoxyskupina.

„Arylalkyloxykarbonylová skupina“ je skupina arylalkyl-O-CO-, ve které arylalkylová skupina je definovaná výše. Příkladem arylalkyloxykarbonylové skupiny je benzyloxykarbonylová skupina.

„Arylalkylthioskupina“ je skupina arylalkyl-S-, kde arylalkylová skupina je definovaná výše. Příkladem arylalkylthioskupiny je benzylothioskupina.

„Aryloxyskupina“ je skupina aryl-O-, ve které je arylová skupina definovaná výše. Mezi příklady aryloxyskupin patří fenoxyskupina a naftoxyskupina, kdy každá z nich je popřípadě substituovaná.

„Aryloxykarbonylová skupina“ je skupina aryl-O-C(=O)-, ve které je arylová skupina definovaná výše. Mezi příklady aryloxykarbonylových skupin patří fenoxykarbonylová skupina a naftoxykarbonylová skupina.

„Arylsulfinylová skupina“ je skupina aryl-SO-, kde arylová skupina je definovaná výše.

„Arylsulfonylová skupina“ je skupina aryl-SO₂-, kde arylová skupina je definovaná výše.

„Arylsulfonylkarbamoylová skupina“ je skupina aryl-SO₂-NH-C(=O)-, kde arylová skupina je definovaná výše.

„Arylthioskupina“ je skupina aryl-S-, kde arylová skupina je definovaná výše. Mezi příklady arylthioskupin patří fenylthioskupina a naftylthioskupina.

„Azaheteroarylová skupina“ je aromatická karbocyklická skupina obsahující 5 až 10 atomů v kruhu, kdy jedním ze členů kruhu je atom dusíku a dalšími členy kruhu jsou atom uhlíku, atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku. Mezi příklady azaheteroarylových skupin patří benzimidazolylová skupina, imidazolylová skupina, indazolinylová skupina, indolylová skupina, isochinolinylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrrolylová skupina, chinolinylová skupina, chinazolinylová skupina a tetrahydroindolizinylová skupina.

„Cyklická aminoskupina“ je tříčlenný až osmičlenný monocyklický cykloalkylový kruhový systém, kde jeden z kruhových atomů uhlíku je nahrazen atomem dusíku a který (i) může obsahovat další skupinu obsahující heteroatom vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom síry, skupina SO₂, nebo skupina NY⁵ (kde Y⁵ je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, skupina -C(=O)-R⁷, skupina -C(=O)-OR⁷ nebo skupina -SO₂R⁷); a (ii) může být kondenzovaný k další arylové skupině (například fenylové skupině), heteroarylové skupině (například pyridylové skupině), heterocykloalkylové skupině nebo cykloalkylové skupině za vzniku bicyklického nebo tricyklického kruhového systému. Mezi příklady cyklických aminoskupin patří pyrrolidin, piperidin, morfolin, piperazin, indolin, pyridolin, tetrahydrochinolin a podobné skupiny.

„Cykloalkenylová skupina“ je nearomatický monocyklický nebo multicyklický kruhový systém obsahující nejméně jednu dvoujnou vazbu uhlík-uhlík a obsahující 3 až 10 atomů uhlíku. Mezi příklady monocyklických cykloalkenylových kruhů patří cyklopentenylová skupina, cyklohexenylová skupina a cykloheptenylová skupina.

„Cykloalkylová skupina“ je nasycený monocyklický nebo bicyklický kruhový systém obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný oxoskupinou. Mezi příklady monocyklických cykloalkylových kruhů patří cykloalkylové skupiny obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, jako je cyklopropylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina a cykloheptylová skupina.

„Cykloalkylalkylová skupina“ je skupina cykloalkyl-alkyl-, kde cykloalkylová skupina a alkylová skupina jsou definovány výše. Mezi příklady monocyklických cykloalkylalkylových skupin patří cyklopropylmethylová skupina, cyklopentylmethylová skupina, cyklohexylmethylová skupina a cykloheptylmethylová skupina.

„atomem halogenu“ je atom fluoru, chloru, bromu, nebo jodu. Výhodný je atom fluoru a chloru.

„Heteroaroylová skupina“ je skupina heteroaryl-C(=O)-, kde heteroarylová skupina je definovaná výše. Mezi příklady heteroarylových skupin patří pyridylkarbonylová skupina.

„Heteroaroylaminoskupina“ je skupina heteroaroyl-NH-, kde heteroarylová skupina je definovaná výše.

„Heteroarylová skupina“ jako samostatná skupina nebo jako součást skupiny je: (i) popřípadě substituovaná aromatická monocyklická nebo multicyklická organická skupina obsahující 5 až 10 členů kruhu, ve které jeden nebo více členů kruhu

je/jsou jiný, než atom uhlíku, například atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry (mezi takové skupiny například patří benzimidazolylová skupina, benzthiazolylová skupina, furylová skupina, imidazolylová skupina, indolylová skupina, indolizinylová skupina, isoxazolylová skupina, isochinolinyllová skupina, isothiazolylová skupina, oxadiazolylová skupina, pyrazinylová skupina, pyridazinylová skupina, pyrazolylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrrolylová skupina, chinazolinyllová skupina, chinolinyllová skupina, 1,3,4-thiadiazolylová skupina, thiazolylová skupina, thienyllová skupina a triazolylová skupina, popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty arylové skupiny, které jsou definované výše, kromě případů, ve kterých je výslovně uvedeno jinak); (ii) popřípadě substituovaná částečně nasycená multi-cyklická heterokarbocyklická skupina, ve které heteroarylová skupina a cykloalkylová skupina nebo cykloalkenylová skupina jsou kondenzovány za vzniku cyklické struktury (například skupiny obsahující pyridindanylové skupiny, popřípadě substituované jedním nebo více substituenty arylové skupiny, kromě případů, kdy je uvedeno jinak). Mezi případné substituenty patří jeden nebo více „substituentů arylové skupiny“, které jsou definované výše, pokud není výslovně uvedeno jinak.

„Heteroarylalkylová skupina“ je skupina heteroaryl-alkyl-, ve které je heteroarylová skupina a alkylová skupina definovaná výše. Výhodné heteroarylalkylové skupiny obsahují alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku. Mezi příklady heteroarylalkylových skupin patří pyridylmethylová skupina.

„Heteroarylalkyloxyskupina“ je skupina heteroarylalkyl-O-, ve které je heteroarylalkylová skupina definovaná výše. Mezi příklady heteroaryloxyskupin patří popřípadě substituovaná pyridylmethoxyskupina.

„Heteroaryloxyskupina“ je skupina heteroaryl-O-, ve které je heteroarylová skupina definovaná výše. Mezi příklady heteroaryloxyskupin patří popřípadě substituovaná pyridyloxyskupina.

„Heteroarylsulfonylkarbamoylová skupina“ je skupina heteroaryl-SO₂-NH-C(=O)-, ve které je heteroarylová skupina definovaná výše.

„Heterocykloalkylová skupina“ je: (i) cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 členů kruhu, který obsahuje jeden nebo více heteroatomů nebo skupin obsahujících heteroatomy vybrané z atomu kyslíku, atomu síry a skupiny NY⁵ a může být popřípadě substituovaná oxoskupinou; (ii) částečně nasycená multicyklická heterokarbocyklická skupina, ve které arylová skupina (nebo heteroarylová skupina) je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty arylové skupiny, a heterocykloalkylová skupina jsou kondenzovány za vzniku cyklické struktury. (Mezi příklady patří chromanylová skupina, dihydrobenzofuranylová skupina, indolinylová skupina a pyrindolinylová skupina).

„Heterocykloalkylalkylová skupina“ je skupina heterocykloalkyl-alkyl-, ve které je heterocykloalkylová skupina a alkylová skupina definovaná výše.

Termín „předléčivo“ znamená sloučeninu, kterou lze převést *in vivo* metabolicky (například pomocí hydrolýzy) na sloučeninu obecného vzorce I, včetně jejích N-oxidů. Například ester sloučeniny obecného vzorce I obsahující hydroxylovou skupinu je možné pomocí hydrolýzy převést *in vivo* na mateřskou molekulu. Alternativně ester sloučeniny obecného vzorce I obsahující karboxylovou skupinu může být převede *in vivo* pomocí hydrolýzy na mateřskou molekulu.

Vhodnými estery sloučenin obecného vzorce I obsahujících hydroxylovou skupinu jsou například acetáty, citráty, laktáty, tartráty, malonáty, oxaláty, salicyláty, propionáty, sukcináty, fumaráty, maleáty, methylen-bis- β -hydroxynaftoáty, gentisáty, isethionáty, di-p-toluoyltartráty, methansulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty, cyklohexylsulfamáty a chináty.

Vhodnými estery sloučenin obecného vzorce I obsahujících karboxylovou skupinu jsou například ty, které jsou popsány v F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, strana 379.

Vhodnými estery sloučenin obecného vzorce I obsahujících jak karboxylovou, tak hydroxylovou skupinu ve skupině $-L^1-Y$ zahrnují laktony tvořené eliminací vody mezi karboxylovou skupinou a hydroxylovou skupinou. Mezi příklady takových laktonů patří kaprolaktony a butyrolaktony.

Zvláště vhodná třída esterů sloučenin obecného vzorce I obsahujících hydroxylovou skupinu může vzniknout z kyselých skupin vybraných z těch, které jsou popsány v Bundgaard a kol., J. Med. Chem., 1989, 32, strana 2503-2507, a zahrnuje substituované (aminomethyl)-benzoáty, například dialkylamino-methylbenzoáty, ve kterých mohou být dvě alkylové skupiny spojeny dohromady a/nebo přerušeny atomem hyslíku nebo popřípadě substituovaným atomem dusíku, například alkylovaným atomem dusíku, zvláště (morfolino-methyl)benzoáty, například 3- nebo 4-(morfolinomethyl)-benzoáty, a (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoáty, například 3- nebo 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoáty.

Pokud sloučenina podle předkládaného vynálezu obsahuje karboxylovou skupinu nebo dostatečně kyselý bioisostér, mohou vznikat bazické adiční soli a jsou vhodnější formou pro použití; v praxi se při použití soli tvoří odpovídající

množství jako při použití kyseliny ve volné formě. Báze, které se mohou použít pro přípravu bazických adičních solí, zahrnují s výhodou ty, které poskytují při kombinaci s volnou kyselinou farmaceuticky přijatelné soli, to znamená soli, jejichž kationty jsou pro pacienty netoxické při použití farmaceutických dávek solí, takže výhodné inhibiční účinky vlastní volné bázi nejsou narušeny vedlejšími účinky způsobenými kationty. Farmaceuticky přijatelné soli, včetně těch, které jsou odvozeny od solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin, podle předkládaného vynálezu zahrnují soli odvozené od následujících bází: hydrid sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid hlinitý, hydroxid lithný, hydroxid hořečnatý, hydroxid zinečnatý, amoniak, ethylendiamin, N-methyl-glukamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, diethanolamin, prokain, N-benzylfenethylamin, diethylamin, piperazin, tris(hydroxymethyl)aminomethan, tetramethylamonium-hydroxid, a podobně.

Některé sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou bazické a takové sloučeniny jsou vhodné ve formě volných bází nebo ve formě farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí.

Kyselé adiční soli jsou pro použití podle předkládaného vynálezu vhodnější; a v praxi sůl tvoří odpovídající množství jako při použití formy volné báze. Kyseliny, které se mohou použít pro přípravu kyselých adičních solí zahrnují s výhodou ty, které produkují při kombinaci s volnou bází farmaceuticky přijatelné soli, to znamená soli, jejichž anionty jsou netoxické k pacientům ve farmaceutických dávkách solí, takže výhodné inhibiční účinky, které jsou vlastní volné bázi, nejsou nepříznivě ovlivněny vedlejšími účinky způsobenými anionty. Ačkoli jsou farmaceuticky přijatelné soli jmenovaných

bazických sloučenin výhodné, všechny kyselé adiční soli jsou využitelné jako zdroje forem volné báze dokonce i když se příslušná sůl jako taková požaduje pouze jako meziproduct, například, když se sůl tvoří pouze pro účely čištění a identifikace, nebo když se použije jako meziproduct při přípravě farmaceuticky přijatelné soli pomocí iontové výměnných postupů. Farmaceuticky přijatelné soli podle předkládaného vynálezu zahrnují soli, které jsou odvozené od anorganických a organických kyselin, a zahrnují halogenovodíky, například hydrochloridy, sulfáty, fosfáty, nitráty, sulfamáty, acetáty, citráty, laktáty, tartráty, malonáty, oxaláty, salicyláty, propionáty, sukcináty, fumaráty, maleáty, methylen-bis-beta-hydroxynaftoáty, gentisáty, isethionáty, di-p-toluoyltartráty, methan-sulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty, cyklohexylsulfamáty a chináty.

Stejně jako jsou soli sloučenin podle předkládaného vynálezu vhodné jako aktivní sloučeniny, jsou také vhodné pro účely čištění sloučenin, například s využitím rozdílnosti v rozpustnosti solí a mateřských sloučenin, vedlejších produktů a/nebo výchozích látek s využitím technik, které jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známé.

Pokud jde o sloučeniny obecného vzorce I uvedené výše, jsou výhodné a výhodnější následující skupiny sloučenin:

R^1 může být zejména:

(i) atom vodíku

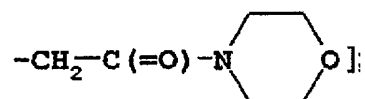
(ii) alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku [například skupina $-CH_3$ nebo skupina $-CH_2CH_3$];

(iii) alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná atomem halogenu [například skupina $-\text{CH}_2\text{CF}_3$];

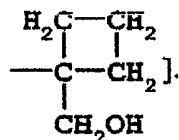
(iv) alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná hydroxylovou skupinou [například skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ nebo skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$];

(v) alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná skupinou $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ [například skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$];

(vi) alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná skupinou $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ [například skupina

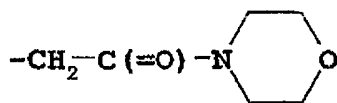


(vii) cykloalkylalkylová skupina substituovaná hydroxylovou



skupinou [například skupina

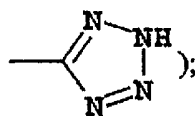
Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 je atom vodíku, skupina $-\text{CH}_3$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, skupina $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ nebo skupina



jsou zvláště výhodné. R^1 je zvláště výhodně atom vodíku.

R^2 je s výhodou:

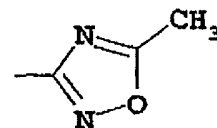
(i) karboxylová skupina nebo kyselý bioisostér (například



skupina

(ii) hydroxylová skupina;

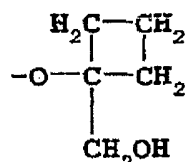
(iii) allylová skupina substituovaná karboxylovou skupinou [například skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$];



(iv) heteroarylová skupina [například skupina pyridylová skupina];

(v) skupina $-\text{OR}^4$, kde R^4 je alkylová skupina [například skupina $-\text{OCH}_3$];

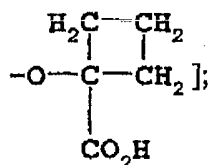
(vi) skupina $-\text{OR}^4$, kde R^4 je alkylová skupina nebo cykloalkyl-alkylová skupina substituovaná jednou nebo více hydroxylovými skupinami [například skupina $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, skupina



nebo skupina $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$];

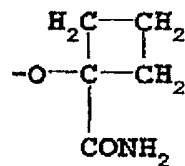
(vii) skupina $-\text{OR}^4$, kde R^4 je alkylová skupina substituovaná jednou nebo více alkoxy skupinami [například skupina $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$];

(viii) skupina $-\text{OR}^4$, kde R^4 je alkylová skupina nebo cykloalkylová skupina substituovaná jednou nebo více karboxylovými skupinami [například skupina $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, skupina $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$

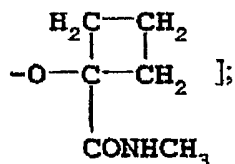


nebo skupina

(ix) skupina $-OR^4$, kde R^4 je cykloalkylová skupina substituovan



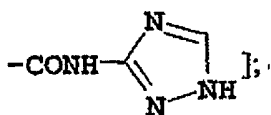
vaná skupinou $-C(=O)-NY^1Y^2$ [například skupina



skupina

(x) skupina $-C(=O)-R$, kde R je alkylová skupina [například skupina $-C(=O)-CH_3$];

(xi) skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$ [například skupina $-\text{CONH}_2$, skupina $-\text{CONHCH}_3$, skupina $-\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, skupina $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $-\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, skupina $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, skupina $-\text{CONHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ nebo skupina



(xii) skupina $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ [například skupina $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$].

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 je skupina $-\text{OCH}_3$ nebo skupina $-\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, jsou zvláště výhodné. R^2 je výhodněji skupina $-\text{OCH}_3$.

R^3 může být s výhodou:

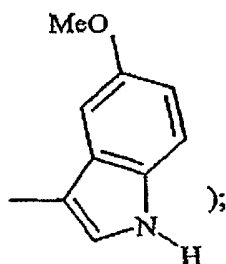
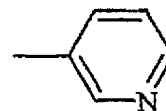
(i) atom vodíku;

(ii) kyanoskupina;

(iii) popřípadě substituovaná arylová skupina (například fenylová skupina);

(iv) popřípadě substituovaná heteroarylová skupina (například popřípadě substituovaná pyridylová skupina nebo popřípadě

substituovaná indolylová skupina, zejména skupina



nebo skupina

(v) alkylová skupina (například methylová skupina nebo ethylová skupina);

(vi) alkylová skupina substituovaná jedním nebo více atomy halogenu (například trifluormethylová skupina);

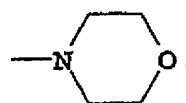
(vii) alkylová skupina substituovaná skupinou $-C(=O)-NY^1Y^2$, zejména skupina $-CH_2-CH_2-C(=O)NHCH_3$;

(viii) alkylová skupina substituovaná skupinou $-OR^7$ (například skupina $-CH_2-CH_2-OCH_3$);

(ix) skupina $-ZR^4$, zejména skupina $-OCH_3$, skupina $-OCH_2CH_3$, skupina $-OCF_2H$ nebo skupina $-OCH_2-CH_2-OCH_3$;

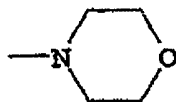
(x) skupina $-C(=O)-OR^5$, zejména skupina $-C(=O)-OH$;

(xi) skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$, zejména skupina $-C(=O)NHCH_3$ nebo skupina $-C(=O)-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH$; a



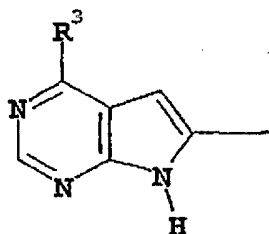
(xii) skupina $-NY^1Y^2$, zejména skupina

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 je atom vodíku, kyanoskupina, pyridylová skupina, trifluormethylová skupina, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, skupina $-\text{OCF}_2\text{H}$, skupina $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$



$\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{OH}$ nebo skupina , jsou zvláště výhodné. Výhodněji je R^3 skupina $-\text{OCH}_3$.

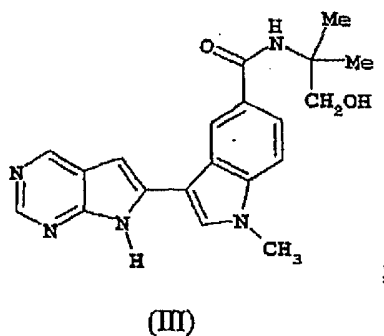
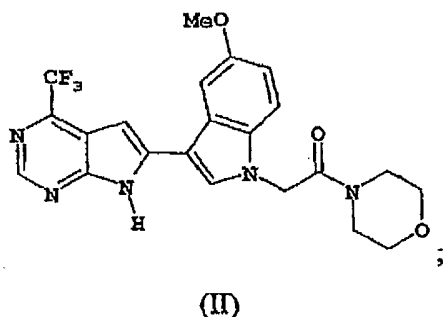
R^2 je s výhodou vázána v poloze 5 indolového kruhu.

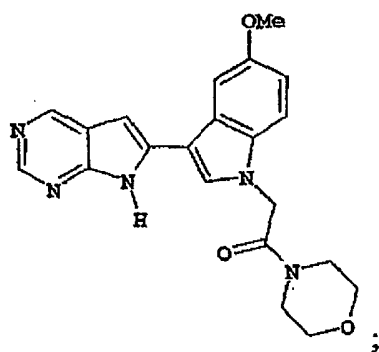


Skupina je s výhodou vázána v poloze 3 indolového kruhu.

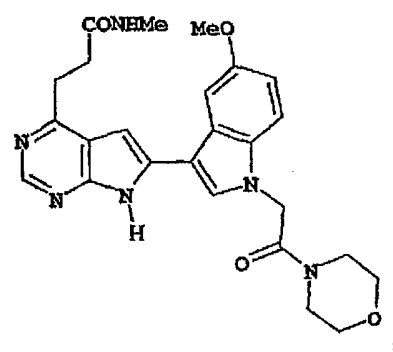
Je třeba poznamenat, že předkládaný vynález zahrnuje všechny vhodné kombinace konkrétních a výhodných skupin uvedených výše.

Zvláště výhodnými sloučeninami podle předkládaného vynálezu jsou následující sloučeniny:

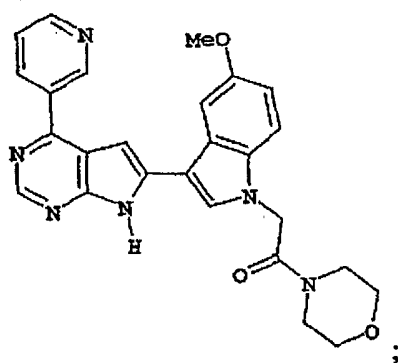




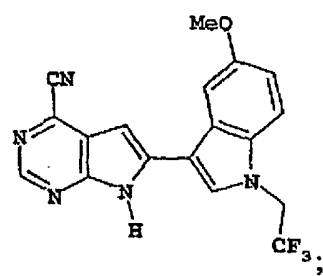
(IV)



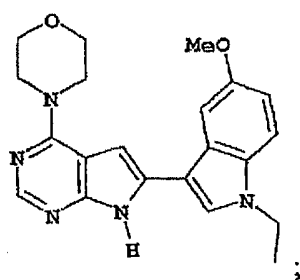
(V)



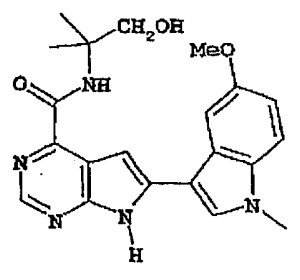
(VI)



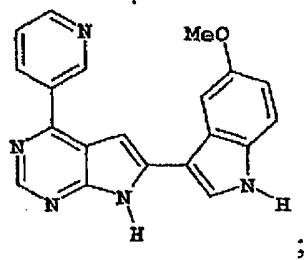
(VII)



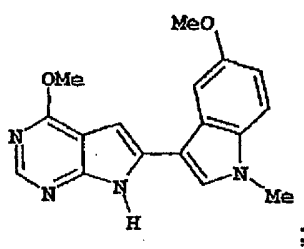
(VIII)



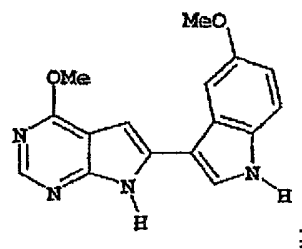
(IX)



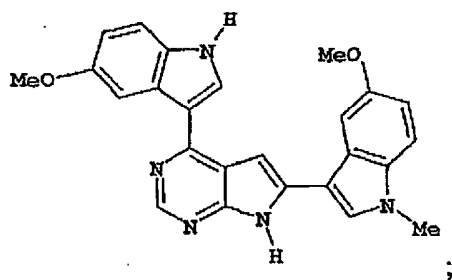
(X)



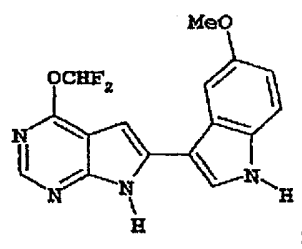
(XI)



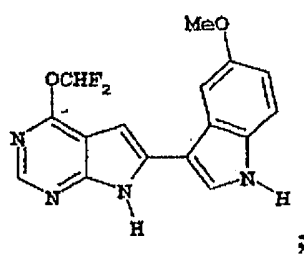
(XII)



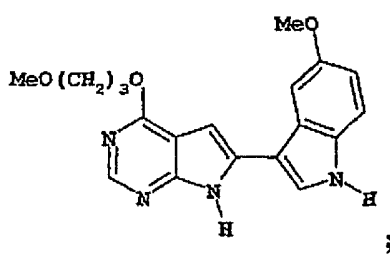
(XIII)



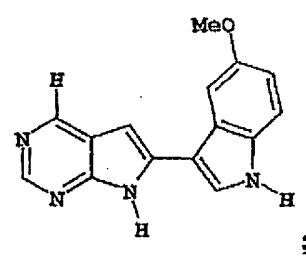
(XIV)



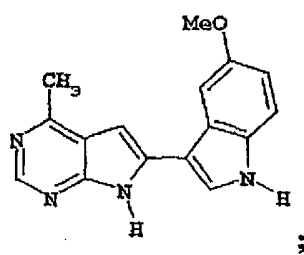
(XV)



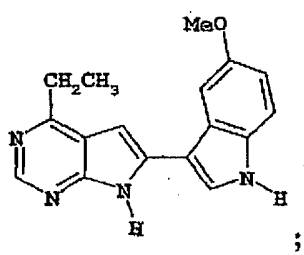
(XVI)



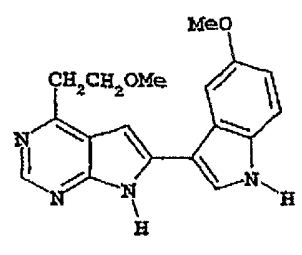
(XVII)



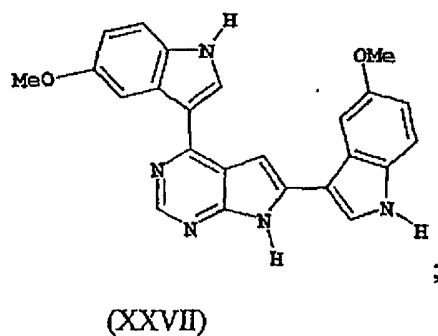
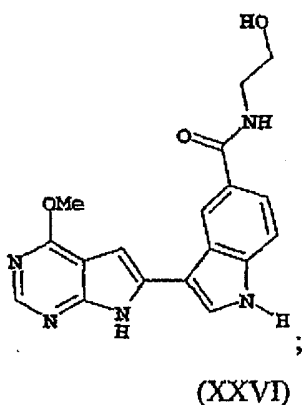
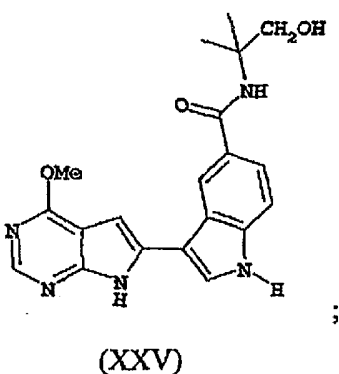
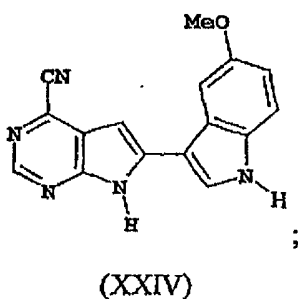
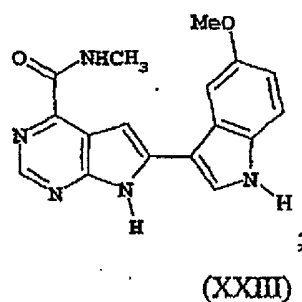
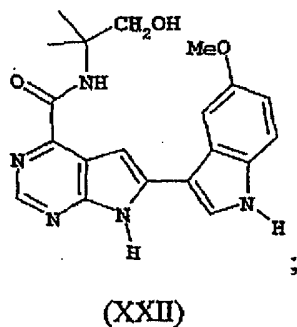
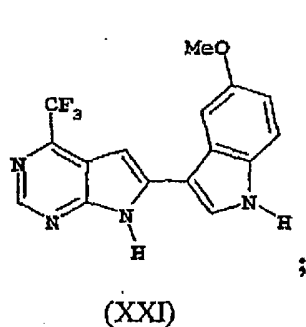
(XVIII)



(XIX)

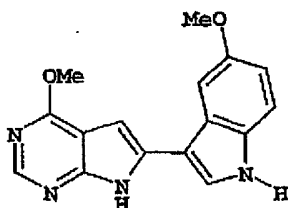


(XX)



a odpovídající N-oxidy a jejich předléčiva; a farmaceutikcy přijatelné soli a solváty (například hydráty) těchto sloučenin a jejich N-oxidy a předléčiva.

Zvláště výhodnými sloučeninami podle předkládaného vynálezu jsou následující sloučeniny:



(XII)

4-methoxy-6-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;

a odpovídající N-oxidy a jejich předléčiva; a farmaceutikcy přijatelné soli a solváty (například hydráty) těchto sloučenin a jejich N-oxidy a předléčiva.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají výhodnou farmakologickou aktivitu a upravují se tedy do formy farmaceutických kompozic a používají se při léčení pacientů trpících určitými onemocněními. Předkládaný vynález tedy poskytuje jako další aspekt sloučeniny podle předkládaného vynálezu a kompozice obsahující sloučeniny podle předkládaného vynálezu pro použití při léčení. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu blokují podle testů popsanych v literatuře a *in vivo* postupů popsanych dále katalytickou aktivitu kinázy a předpokládá se, že výsledky těchto testů odpovídají farmakologické aktivitě u člověka a dalších savců. V dalším provedení se tedy předkládaný vynález týká sloučenin podle předkládaného vynálezu a kompozic obsahujících sloučeniny podle předkládaného vynálezu pro použití při léčení pacientů trpících onemocněními, která lze zmírnit podáváním inhibitorů proteinové kinázy (například Syk, FAK, KDR nebo Aurora2), zejména inhibitoru Syk kinázy. Například jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu vhodné při léčení zánětlivých onemocnění, například astmatu; zánětlivých dermatóz (například psoriázy, dermatitis herpetiformis, ekzému, nekrozní a kožní vaskulitidy, bulózního

onemocnění); alergické rhinitidy a alergické konjunktivitidy; zánětu kloubů, včetně artritidy, revmatoidní artritidy a dalších artritických onemocnění, jako je revmatoidní spondylitida, dnová artritida, traumatická artritida, spalničková artritida, psoriatická artritida a osteoartritida. Sloučeniny jsou také vhodné při léčbě chronického obstrukčního plicního onemocnění (COPD), akutní synovitidy, autoimunního diabetu, akutní encefalomyelitidy, kolitidy, aterosklerózy, onemocnění periferních cév, kardiovaskulárních onemocnění, restenózy, myokarditidy, lymfomů buněk B, systémového lupu erythematosu, onemocnění štěp versus hostitel a dalších odmítnutí orgánu při transplantaci; rakoviny a nádorů (jako je kolorektální rakovina, rakovina prostaty, rakovina prsu, rakovina štítné žlázy, rakovina tlustého střeva a rakovina plic) a zánětlivého onemocnění střev. Dále jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu vhodné jako nádorová antiangiogenní činidla.

Zvláštním provedením léčebných způsobů podle předkládaného vynálezu je léčení astmatu.

Dalším zvláštním provedením terapeutických způsobů podle předkládaného vynálezu je léčení psoriázy.

Dalším zvláštním provedením terapeutických způsobů podle předkládaného vynálezu je léčení zánětu kloubů.

Dalším zvláštním provedením terapeutických způsobů podle předkládaného vynálezu je léčení zánětlivého onemocnění střev.

Dalším zvláštním provedením terapeutických způsobů podle předkládaného vynálezu je léčení rakoviny a nádorů.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob léčení člověka nebo živočicha trpícího nebo ohroženého onemocněním, které se může zmírnit podáváním inhibitoru proteinové

kinázy (například Syk, FAK, KDR nebo Aurora2), například onemocnění, které je popsáno výše, kdy způsob zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo kompozice obsahující sloučeninu podle předkládaného vynálezu pacientovi. „Účinné množství“ znamená množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu účinné při inhibici katalytické aktivity proteinové kinázy, jako je Syk, FAK, KDR nebo Aurora2, a takto se dosáhne požadovaného léčebného efektu.

Rozumí se, že odkazy na léčbu zahrnují profylaktickou léčbu a také léčbu již vzniklých onemocnění.

Předkládaný vynález také zahrnuje farmaceutické kompozice obsahující nejméně jednu sloučeninu podle předkládaného vynálezu společně s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo přísadou.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou podávat jakýmkoli vhodným způsobem. V praxi se sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou podávat parenterálně, topicky, rektálně, perorálně nebo pomocí inhalace, zejména pak perorálním způsobem.

Kompozice podle předkládaného vynálezu se mohou připravit pomocí běžných postupů za použití jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných adjuvantů nebo excipientů. Mezi adjuvanty patří mimo jiné ředidla, sterilní vodná média a různá netoxická organická rozpouštědla. Kompozice se mohou připravit ve formě tablet, pilulek, granulí, prášků, vodných roztoků nebo suspenzí, injektovatelných roztoků, elixírů nebo sirupů, a mohou obsahovat jedno nebo více činidel vybraných ze skupiny, kterou tvoří sladidla, příchutě, barviva nebo stabilizátory za účelem získání farmaceuticky přijatelných kompozic. Výběr vehikula a obsah aktivní látky ve vehikulu se obvykle určí podle rozpustnosti a chemických vlastností aktivní sloučeniny,

konkrétního způsobu podávání a podmínek, které jsou běžné ve farmaceutické praxi. Pro přípravu tablet se mohou například použít excipienty, jako je laktóza, citrát sodný, uhličitan vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý a rozvolňovadla, jako je škrob, kyselina alginová a některé komplexní křemičitany spojené s lubrikanty, jako je stearát hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pro přípravu tobolek je výhodné použít laktózu a vysokomolekulární polyethylenglykoly. Pokud se použijí vodné suspenze, mohou obsahovat emulgační činidla nebo činidla, která podporují stabilitu suspenze. Mohou se také použít ředidla, jako je sacharóza, ethanol, polyethylenglykol, propylenglykol, glycerol a chloroform nebo jejich směsi.

Pro parenterální podávání se používají emulze, suspenze nebo roztoky produktů podle předkládaného vynálezu v rostlinných olejích, například v sezamovém oleji, podzemnicovém oleji nebo olivovém oleji, nebo vodně-organické roztoky, jako je voda a propylenglykol, injektovatelné organické estery, jako je ethyloléat, a také sterilní vodné roztoky farmaceuticky přijatelných solí. Roztoky solí produktů podle předkládaného vynálezu jsou zejména vhodné pro podávání pomocí intramuskulární nebo subkutánní injekce. Vodné roztoky, mezi které také patří roztoky solí v čisté destilované vodě, se mohou použít pro nitrožilní podávání s podmínkou, že jejich pH je vhodně upravené, jsou vhodně pufované a isotonické pomocí dostatečného množství glukózy nebo chloridu sodného a jsou sterilizované zahříváním, ozářením nebo mikrofiltrací.

Pro topické podávání se mohou použít gely (na základě vody nebo alkoholu), krémy nebo masti obsahující sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou také přidat do gelu nebo základu pro aplikaci ve

formě náplasti, která může umožňovat kontrolované uvolňování sloučeniny přes transdermální bariéru.

Pro inhalační podávání se mohou sloučeniny podle předkládaného vynálezu rozpustit nebo suspendovat ve vhodném nosiči pro použití ve formě nebulizéru nebo suspenze nebo roztoku aerosolu, nebo se mohou absorbovat nebo adsorbovat na vhodný pevný nosič pro použití v inhalačních zařízením se suchým práškem.

Pevné kompozice pro rektální podávání zahrnují čípky připravené pomocí známých postupů a obsahující nejméně jednu sloučeninu podle předkládaného vynálezu.

Procentuální zastoupení aktivní složky v kompozici podle předkládaného vynálezu se může měnit, přičemž je nutné poměr, který by umožňoval vhodné dávkování sloučeniny. Samozřejmě je možné podávat několi jednotkových dávkovacích forem současně. Vhodnou dávku určí lékař a závisí na požadovaném terapeutickém efektu, způsobu podávání a trvání léčby a na stavu léčeného pacienta.

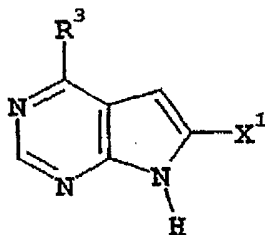
U dospělého pacienta se bude dávka obecně pohybovat mezi 0,001 až 50, s výhodou 0,001 až 5, mg/kg tělesné hmotnosti za den při inhalačním podávání, mezi 0,01 až 100, s výhodou 0,1 až 70, výhodněji 0,5 až 10, mg/kg tělesné hmotnosti za den při perorálním podávání, a mezi 0,001 až 10, s výhodou 0,01 až 1, mg/kg tělesné hmotnosti za den při nitrožilním podávání. V každém konkrétním případě se dávka určí podle faktorů týkajících se pacienta, který se má léčit, jako je věk, hmotnost, celkový stav a zdravotní stav a další charakteristiky, které mohou ovlivnit účinnost medicínálního produktu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou podávat tak často, jak je to nutné, aby se dosáhlo požadovaného terapeutického efektu. Někteří pacienti mohou mít rychlejší odezvu na vyšší nebo nižší dávku a mohou daleko hůře udržet odpovídající dávku. U dalších pacientů může být nutná dlouhodobější léčba při 1 až 4 dávkách za den, podle fyziologických požadavků každého konkrétního pacienta. Obecně se může aktivní produkt podávat perorálně jednou až čtyřikrát za den. U některých pacientů může být samozřejmě nutné nepředepsat více, než jednu nebo dvě dávky za den.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou připravit pomocí aplikace nebo úpravy známých postupů, kterými se miní způsoby popsané podle předkládaného vynálezu nebo v literatuře, například postupy popsané v R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

Při reakcích popsaných dále může být nutné chránit reaktivní funkční skupiny, například hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, iminoskupinu, thioskupinu nebo karboxylovou skupinu, pokud jsou tyto skupiny požadovány ve finálních produktech, aby se zabránilo jejich nežádoucí účasti při reakcích. Běžné chránicí skupiny se mohou použít podle běžných postupů popsaných například v T. W. Greene a P. G. M. Wuts, *"Protective Groups in Organic Chemistry"* John Wiley and Sons, 1991.

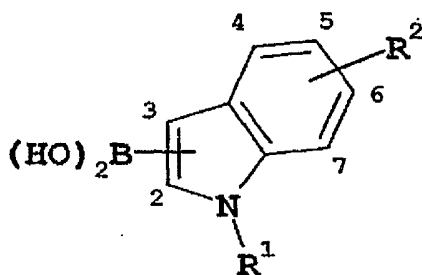
Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 a R^3 jsou popsané výše, se připraví pomocí reakce sloučenin obecného vzorce XXVIII:



(XXVIII)

kde R^3 je definována výše X^1 je atom halogenu, s výhodou atom jódu, nebo triflátová skupina,

se sloučeninou obecného vzorce XXIX:



(XXIX)

kde R^1 a R^2 jsou definovány výše. Kondenzační reakce se může vhodně provádět například v přítomnosti komplexu kovového katalyzátoru, jako je tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) a hydrogenuhličitanu sodného, ve vodném dimethylformamidu při teplotě až do teploty varu reakční směsi. Tato reakce se obvykle provádí s pyrrolovou NH ve sloučenině XXVIII chráněnou například tosylovou skupinou a indolovou NH ve sloučenině XXIX chráněnou například terc-butyloxykarbonylovou skupinou.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 jsou definovány výše a R^1 je popřípadě substituovaná alkylová skupinu, se připraví reakcí odpovídajících sločenin obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 jsou definovány výše a R^1 je atom vodíku, s příslušným allylhalidem R^2-X^2 , kde R^2 je popřípadě substituovaná alkylová skupinu a X^2 je atom halogenu. Tato reakce je zvláště vhodná

pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 je morfolinoacetylová skupina.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou také připravit pomocí interkonverze jiných sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Tedy například sloučeniny obecného vzorce I obsahující karboxylovou skupinu se mohou připravit pomocí hydrolýzy odpovídajících esterů. Hydrolýza se obvykle provádí pomocí alkalické hydrolýzy za použití báze, jako je hydroxid alkalického kovu, například hydroxid lithný, nebo uhličitán alkalického kovu, například uhličitán draselný, v přítomnosti vodně/organické směsi rozpouštědel, za použití organických rozpouštědel, jako je dioxan, tetrahydrofuran nebo methanol, při teplotě od teploty místnosti do teploty varu reakční směsi. Hydrolýza esterů se může také provádět pomocí kyselé hydrolýzy za použití anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, v přítomnosti vodně/organické směsi rozpouštědel, za použití organických rozpouštědel, jako je dioxan nebo tetrahydrofuran, při teplotě 50 °C až 80 °C.

Další příklad sloučenin obecného vzorce I obsahujících karboxylovou skupinu se může připravit pomocí kysele katalyzovaného odstranění terc-butylové skupiny z odpovídajících terc-butylesterů za použití standardních reakčních podmínek, například pomocí reakce s trifluoroctovou kyselinou přibližně při teplotě místnosti.

Další příklad sloučenin obecného vzorce I obsahujících karboxylovou skupinu se může připravit pomocí hydrogenace odpovídajících benzylesterů. Reakce se může provádět v přítomnosti amoniumformiátu a vhodného kovového katalyzátoru, například palladia naneseného na inertní nosič, jako

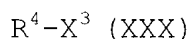
je uhlík, s výhodou v rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol a při teplotě okolo teploty varu reakční směsi. Reakce se může alternativně provádět v přítomnosti vhodného kovového katalyzátoru, například platiny nebo palladia popřípadě naneseného na inertní nosič, jako je uhlík, s výhodou v rozpouštědle, jako je methanol.

Jako další příklad interkonverzního způsobu se mohou sloučeniny obecného vzorce I obsahující skupinu $-C(=O)NY^1Y^2$ připravit kondenzací sloučenin obecného vzorce I obsahujících karboxylovou skupinu s aminem obecného vzorce HNY^1Y^2 za získání amidové vazby za použití standardní peptidové kondenzace, například kondenzace v přítomnosti $O-(7\text{-azabenzotriazol-1-yl})-1,1,3,3\text{-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu}$ a triethylaminu (nebo diisopropylethylamin) v tetrahydrofuranu (nebo dimethylformamidu) při teplotě místnosti. Tento způsob je zvláště vhodný pro přípravu (i) sloučenin obecného vzorce I, kde R^3 je skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo (ii) sloučenin obecného vzorce I, kde R^2 je skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$. Kondenzace se může také provádět pomocí reakce sloučenin obecného vzorce I obsahujících karboxylovou skupinu s N-oxidem $N-\{(\text{dimethylamino})(1H\text{-}1,2,3\text{-triazolo}[4,5\text{-}b]\text{pyridin-1-yl})\text{methylene}\}-N\text{-methylmethanaminiumhexafluorofosfátu}$ v přítomnosti vhodné báze, jako je diisopropylethylamin, v inertním rozpouštědle, jako je dimethylformamid, a při teplotě místnosti, a potom reakcí s aminem vzorce HNY^1Y^2 (pro přípravu sloučenin obecného vzorce I obsahujících skupinu $-C(=O)-NH_2$ se může použít amoniumchlorid). Kondenzace se může také provádět pomocí reakce sloučenin obecného vzorce I obsahujících karboxylovou skupinu s $2-(1H\text{-benzotriazol-1-yl})-1,1,3,3\text{-tetramethyluroniumhexafluorofosfátem}$, v suchém dimethylformamidu, po které následuje reakce s aminem vzorce HNY^1Y^2 v přítomnosti diisopropylethylaminu.

Jako další příklad interkonverzního způsobu se mohou sloučeniny obecného vzorce I obsahující skupinu $-\text{CH}_2\text{OH}$ připravit pomocí redukce odpovídajících sloučenin obecného vzorce I obsahujících skupinu $-\text{CHO}$ nebo skupinu $-\text{CO}_2\text{R}^7$ (kde R^7 je nižší alkylová skupina). Například se může redukce provádět pomocí reakce s lithiualuminiumhydridem, v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, a při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi.

Jako další příklad interkonverzního způsobu se mohou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 je hydroxylová skupina, připravit pomocí reakce odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 je methoxyskupina s Lewisovou kyselinou, jako je bromid boritý, v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan a při teplotě mezi $0\text{ }^\circ\text{C}$ až teplotou místnosti.

Jako další příklad interkonverzního způsobu se mohou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 je skupina $-\text{OR}^4$ (kde R^4 je popřípadě substituovaná alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina nebo heterocykloalkylalkylová skupina) připravit pomocí alkylace odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, kde R^2 je hydroxylová skupina, sloučeninou obecného vzorce XXX:



kde R^4 je definovaná výše a X^3 je atom halogenu, s výhodou atom bromu, nebo tosylová skupina, za použití standardních podmínek pro alkylation. Alkylation se může například provádět v přítomnosti báze, jako je uhličitán alkalického kovu (například uhličitán draselný nebo cesný), alkoxid alkalického kovu (například terc-butoxid draselný) nebo hydrid alkalického kovu (například hydrid sodný), v dimethylformamidu, nebo v dimethylsulfoxidu, při teplotě mezi $0\text{ }^\circ\text{C}$ až $100\text{ }^\circ\text{C}$.

Jako další příklad interkonverzního způsobu se mohou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 je alkylová skupina, alkenylová skupina, cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, nebo alkylová skupina substituovaná skupinou $-C(=O)NY^1Y^2$, skupinou $-OR^7$, skupinou $-C(=O)-OR^7$, skupinou $-NY^1Y^2$, připravit pomocí alkylace odpovídající sloučeniny obecného vzorce Ia, kde R^1 je atom vodíku, vhodným halogenidem obecného vzorce XXXI:



kde R^1 je alkylová skupina, alkenylová skupina, cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, nebo alkylová skupina substituovaná skupinou $-C(=O)NY^1Y^2$, skupinou $-OR^7$, skupinou $-C(=O)-OR^7$, skupinou $-NY^1Y^2$, a X^4 je atom halogenu, s výhodou atom bormu, za použití standardních podmínek pro alkylation, které jsou například popsány výše.

Jako další příklad interkonverzního způsobu se mohou sloučeniny obecného vzorce I obsahující sulfoxidový můstek připravit pomocí oxidace odpovídajících sloučenin obsahujících můstek $-S-$. Například se může oxidace provádět pomocí reakce s peroxykyselinou, například 3-chlorperbenzoovou kyselinou, s výhodou v inertním rozpouštědle, například dichlormethanu, s výhodou při teplotě blízké teplotě místnosti, nebo alternativně pomocí hydrogenperoxomonosulfátu draselného v médiu, jako je vodný methanol, pufrovaný na pH okolo 5, při teplotě mezi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou místnosti. Tento způsob je výhodný pro sloučeniny obsahující skupinu labilní na kyseliny.

Jako další příklad interkonverzního způsobu se mohou sloučeniny obecného vzorce I obsahující sulfonový můstek připravit pomocí oxidace odpovídajících sloučenin obsahujících můstek $-S-$ nebo sulfoxidový můstek. Například se může oxidace vhodně

provádět pomocí reakce s peroxokyselinami, například 3-chlorperbenzoovou kyselinou, s výhodou v inertním rozpouštědle, například dichlormethanu, s výhodou při teplotě blízké teplotě místnosti.

Jako další příklad interkonverzního způsobu se mohou sloučeniny obecného vzorce I obsahující kyanoskupinu připravit pomocí reakce odpovídající sloučeniny obecného vzorce I obsahující skupinu $-C(=O)-NH_2$ s chloridem fosforečným v přítomnosti triethylaminu. Reakce se může vhodně provádět v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, a při teplotě okolo teploty varu reakční směsi.

Jako další příklad interkonverzního způsobu se mohou sloučeniny obecného vzorce I obsahující skupinu $-C(=O)-NH_2$ připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce I obsahující kyanoskupinu s peroxidem vodíku v přítomnosti hydroxidu sodného. Reakce se může s výhodou provádět v methanolu při teplotě místnosti.

Jako další příklad interkonverzního způsobu se mohou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 je skupina $-NY^1Y^2$ (kde Y^1 a Y^2 jsou definovány výše), připravit pomocí reakce odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 je atom halogenu (například atom chloru) s aminem vzorce HNY^1Y^2 (kde Y^1 a Y^2 jsou definovány výše).

Jako další příklad interkonverzního způsobu se mohou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 je kyanoskupina připravit pomocí reakce sloučeniny obecného vzorce I, kde X^1 je atom halogenu, s výhodou atom chloru, s kyanidem zinečnatým v přítomnosti práškového zinku, komplexu [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen] dichlorpalladia(II) a dichlormethanu (katalytického množství) a N,N-dimethylacetamidu při teplotě přibližně do 150 °C.

Jako další příklad interkonverzního způsobu se mohou sloučeniny obecného vzorce I obsahující skupinu $-C(=O)-OR^5$ (kde R^5 je definovaná výše) připravit pomocí reakce odpovídajících sloučenin obecného vzorce I obsahujících skupinu $-C(=O)-OH$ s alkoholy obecného vzorce R^5-OH . Například pokud je R^5 terc-butylová skupina, reakce se vhodně provádí v přítomnosti 1,1'-karbonyldiimidazolu a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu při teplotě místnosti.

Je zřejmé, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat asymetrická centra. Tato asymetrická centra mohou mít nezávisle na sobě konfiguraci R nebo S. Odborníkům pracujícím v této oblasti bude zřejmé, že některé sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou také vykazovat geometrickou izomerii. Rozumí se, že předkládaný vynález zahrnuje jednotlivé geometrické izomery a stereoizomery a jejich směsi, včetně racemických směsí, sloučenin obecného vzorce I uvedených výše. Tyto izomery se mohou izolovat ze směsí pomocí známých postupů, například pomocí chromatografických technik a rekrystalizačních technik, nebo se mohou připravit odděleně z příslušných izomerů svých meziproduktů.

Podle dalšího aspektu podle předkládaného vynálezu se mohou adiční soli sloučenin podle předkládaného vynálezu připravit pomocí reakce volné báze s příslušnou kyselinou, pomocí známých postupů. Například se mohou kyselé adiční soli sloučenin podle předkládaného vynálezu připravit buď rozpuštěním volné báze ve vodě nebo ve vodném alkoholovém roztoku nebo jiném vhodném rozpouštědle obsahujícím příslušnou kyselinu a izolací soli odpařením roztoku, nebo pomocí reakce volné báze a kyseliny v organickém rozpouštědle, kdy se sůl oddělí přímo nebo se může získat pomocí odpaření roztoku.

Kyselé adiční soli sloučenin podle předkládaného vynálezu se mohou regenerovat ze solí pomocí známých postupů. Například se mateřská sloučenina podle předkládaného vynálezu může regenerovat z kyselé adiční soli reakcí s bází, například vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného nebo vodným roztokem amoniaku.

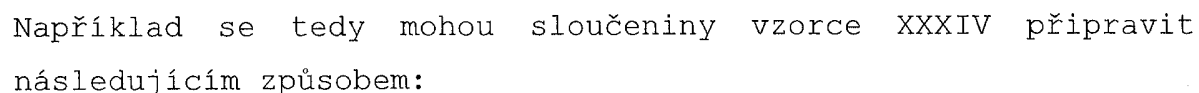
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou regenerovat z bazických adičních solí pomocí známých postupů. Například se může mateřská sloučenina podle předkládaného vynálezu regenerovat z bazické adiční soli reakcí s kyselinou, například s kyselinou chlorovodíkovou.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou vhodně připravit nebo izolovat při způsobech podle předkládaného vynálezu ve formě solvátů (například hydrátů). Hydráty sloučenin podle předkládaného vynálezu se mohou vhodně připravit pomocí rekrystalizace ze směsi vodného/organického rozpouštědla, za použití organických rozpouštědel, jako je dioxan, tetrahydrofuran nebo methanol.

Podle dalšího aspektu podle předkládaného vynálezu se mohou bazické adiční soli sloučenin podle předkládaného vynálezu připravit reakcí volné kyseliny s vhodnou bází pomocí známých postupů. Například se mohou bazické adiční soli sloučenin podle předkládaného vynálezu připravit buď rozpouštěním volné kyseliny ve vodě nebo vodně alkoholovém roztoku nebo jiném vhodném rozpouštědle obsahujícím vhodnou bází a izolací soli odpařením roztoku, nebo reakcí volné kyseliny a báze v organickém rozpouštědle, kdy se sůl izoluje přímo nebo se může získat odpařením roztoku.

Meziprodukty obecného vzorce XXVIII, kde R^3 je definovaná výše, X^1 je atom jodu a pyrrolová skupina NH je chráněná tosylovou skupinou, se mohou připravit pomocí postupu uvedeného ve schématu 1.

Schéma 1



- (i) reakcí sloučenin obecného vzorce XXXII s para-toluen-sulfonylchloridem v přítomnosti vodného hydroxidu sodného a tetrabutylamoniumsulfátu v inertním rozpouštědle, jako je toluen, a při teplotě místnosti;
- (ii) následnou reakcí získané sloučeniny vzorce XXXIII s butyllithiem v tetrahydrofuranu, při teplotě okolo -78°C ;
- (iii) reakcí získaného aniontu s jodem.

Meziprodukty obecného vzorce XXXIII, kde R^3 je heteroarylová skupina, se mohou připravit reakcí sloučenin obecného vzorce XXXIII, kde R^3 je atom halogenu, například atom chloru,

s boranem vzorce R^3BET_2 , kde R^3 je heteroarylová skupina. Reakce se vhodně provádí v přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu draselného, v tetrahydrofuranu až při teplotě varu reakční směsi. Tato reakce je zvláště vhodná pro přípravu sloučenin vzorce XXXIII, kde R^3 je pyridylová skupina.

Meziprodukty obecného vzorce XXXIII, kde R^3 je heteroarylová skupina, se mohou také připravit reakcí sloučenin obecného vzorce XXXIII, kde R^3 je atom halogenu, například atom chloru, s heteroarylboronovou kyselinou vzorce $R^3B(OH)_2$ v přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, v dimethylformamidu až při teplotě varu reakční směsi. Tato reakce je zvláště vhodná pro přípravu sloučenin obecného vzorce XXXIII, kde R^3 je popřípadě substituovaná indolylová skupina.

Meziprodukty obecného vzorce XXXIII, kde R^3 je skupina OR^4 , kde R^4 je definovaná výše, se mohou připravit reakcí sloučenin obecného vzorce XXXIII, kde R^3 je atom halogenu, například atom chloru, se sloučeninami vzorce R^4ONa (připravenými reakcí alkoholů vzorce R^4OH se sodíkem) při teplotě až asi 65 °C. Tato reakce je zvláště vhodná pro přípravu sloučenin obecného vzorce XXXIII, kde R^3 je skupina OMe.

Předkládaný vynález bude dále ilustrován pomocí příkladů a referenčních příkladů, které však v žádném ohledu neomezují jeho rozsah.

Příklady provedení vynálezu

Podmínky vysokotlaké kapalinové chromatografie - hmotové spektrometrie (LC-MS) pro určení retenčních časů (R_T) byly následující:

Způsob A: Hypersil BDS C-18 kolona (4,6 mm x 50 mm) s reverzní fází pracující za podmínek elučního gradientu se směsí (A) vody obsahující 0,05 % kyseliny trifluoroctové a (B) acetonitrilu obsahujícího 0,05 % kyseliny trifluoroctové jako mobilní fází: (0,00 minut 100 % A: 0 % B; lineární gradient až 100 % B do 2 minut; potom se udržuje 3,5 minuty); průtok 1 ml/minuta při průtoku do hmotového spektrometru asi 0,25 ml/minuta; objem nástřiku 10 μ l; Hewlett Packard Model HPI 100 Series W detektor o vlnové délce 200nm; Evaporative light scattering (ELS) detekce - teplota 46 °C, tlak dusíku 400 kPa (4 bar).

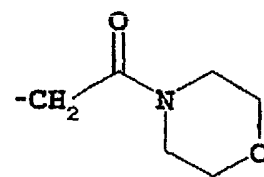
Způsob B: Gilson 215 nástřikový model Hypersil HyPURITY C-18 - 5 μ kolona (4,6 mm x 50 mm) pracující za podmínek elučního gradientu se směsí (A) vody obsahující 0,05 % kyseliny trifluoroctové a (B) acetonitrilu obsahujícího 0,05 % kyseliny trifluoroctové jako mobilní fází: (0,00 minut 95 % A: 5 % B; lineární gradient do 95 % B za 4 minuty; potom 5 % B ve 4,5 minutách, potom se udržuje 6 minut); objem nástřiku 5 μ L a průtok 1 ml/minuta do UV (DAD) detektoru, potom průtok 0,100 ml/minutu do hmotového spektrometru (pozitivní elektronsprej), zbytek do ELS detektoru.

Způsob C: Zařízení pro elementární analýzu model LCT připojené k zařízení HP 1100. Zastoupení sloučeniny se detekuje za použití fotodiodového detektoru model HP G1315A o vlnové délce 200 až 600 nm a odpařovacímu světelnému detektoru model Sedex 65. Hmotové spektrum se zaznamená v rozmezí 180 až 800. Data se analyzují za použití software Micromass MassLynx. Separace se provádí na koloně Hypersil BDS C18, s velikostí částic 3 μ m (50 x 4,6 mm) za eluce lineárním gradientem 5 až 90 % acetonitrilu obsahujícího 0,05 % objemových kyseliny trifluoroctové ve vodě obsahující 0,05 % objemových kyseliny

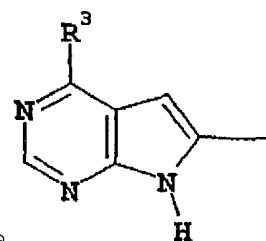
trifluoroctové během 3,5 minuty při průtoku 1 ml/minutu. Celkový čas včetně reekvilibrace kolony je 7 minut.

Příklad 1

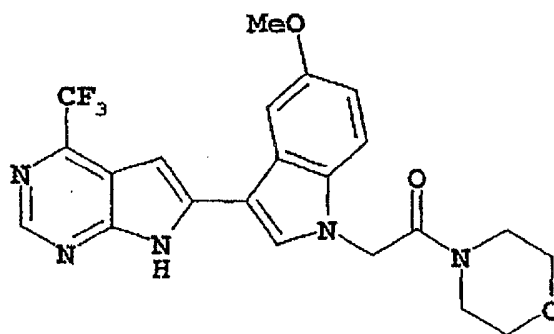
2-[5-Methoxy-3-(4-trifluormethyl-7H-pyrrolol-2,3-b)pyrimidin-6-yl]-indol-1-yl]-1-morfolin-4-ylethanon



Sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 je skupina

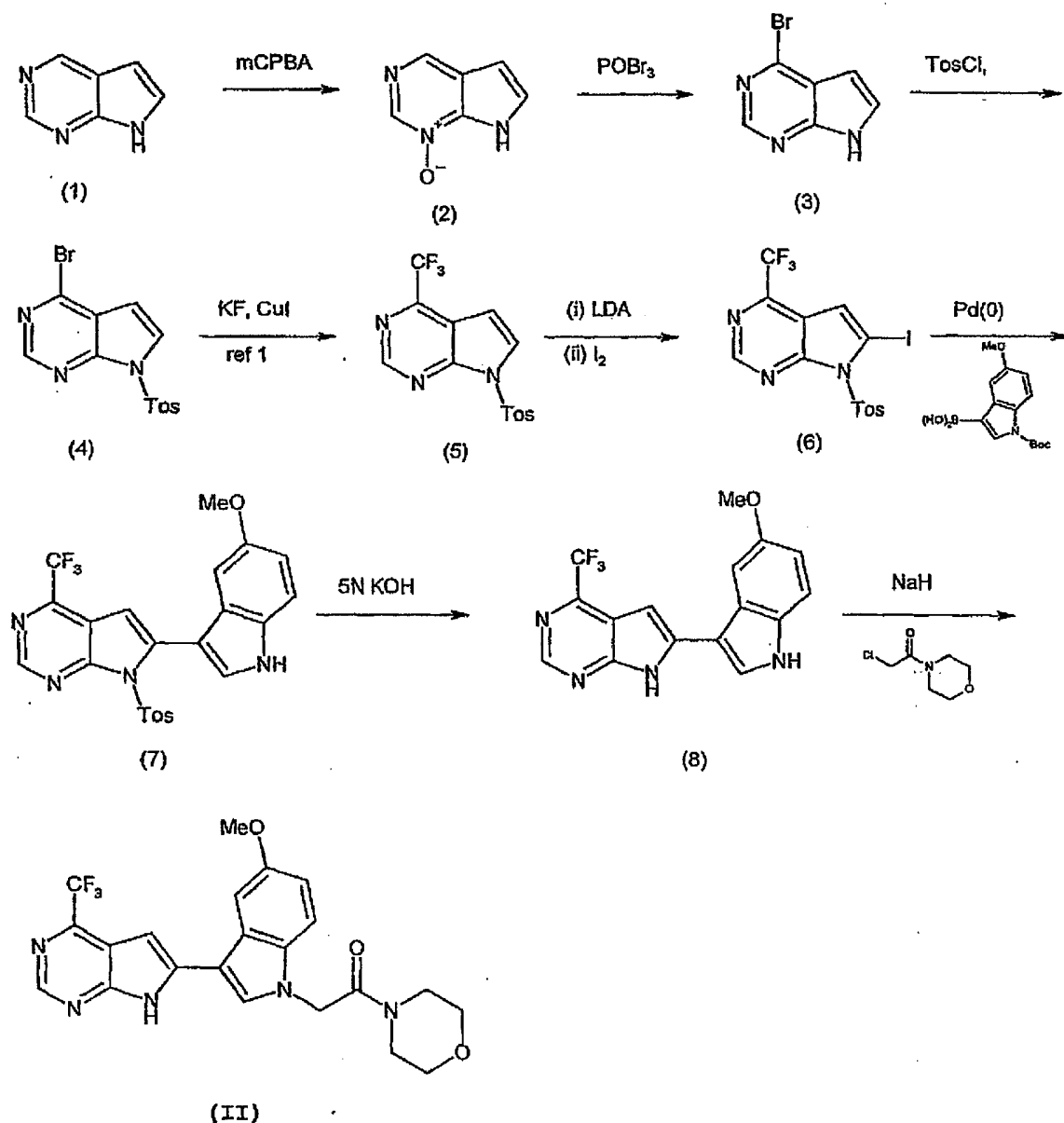


R^2 je skupina $-OMe$, R^3 je skupina $-CF_3$, skupina je vázaná v poloze 3 indolového kruhu a skupina R^2 je vázaná v poloze 5 indolového kruhu, vzorce II:



(II)

se připraví podle postupu ilustrovaného v následujícím schématu:



(i) reakce 7H-pyrrolo[2,3-b]pyrimidinu (1) s 3-chlorperbenzovou kyselinou v dichlormethanu při teplotě 0°C za získání 7H-pyrrolo[2,3-b]pyrimidin-N-oxidu (2);

(ii) reakce sloučeniny vzorce (2) s oxybromidem fosforečným při teplotě 50 °C za získání 4-brom-7H-pyrrofo[2,3-b]pyrimidinu (3);

(iii) reakce sloučeniny vzorce (3) s 4-toluensulfonylchloridem v přítomnosti tetrabutylamoniumsulfátu a vodného roztoku hydroxidu sodného v toluenu za získání 4-brom-7H-pyrrolo[2,3-b]-pyrimidinu (4);

(iv) reakce sloučeniny vzorce (4) s trifluormethyltrimethylsilanem v přítomnosti fluoridu draselného a jodidu měďného v dimethylformamidu při teplotě 60 °C, za získání 7-(toluen-4-sulfonyl)-4-trifluormethyl-7H-pyrrolo[2,3-b]pyrimidinu (5);

(v) reakce sloučeniny vzorce (5) s lithiumdiisopropylamidem v přítomnosti tetrahydrofuranu, při teplotě -78 °C, a potom reakce získaného aniontu s jodem za získání 6-jod-7-(toluen-4-sulfonyl)-4-trifluormethyl-7H-pyrrolo[2,3-b]pyrimidinu (6).

(vi) kondenzace sloučeniny vzorce (6) s 1-terc-butyloxykarbonyl-5-methoxy-1H-indol-3-boronovou kyselinou v přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) hydrogenuhličitanu sodného, ve vodném dimethylformamidu při teplotě varu a odstranění terc-butyloxykarbonylové chránicí skupiny v přítomnosti hydridu sodného a potom reakce s methyljodidem v přítomnosti hydridu sodného, v tetrahydrofuranu, za získání 6-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-7-(toluene-4-sulfonyl-4-trifluormethyl-7H-pyrrolo[2,3-b]pyrimidinu (7);

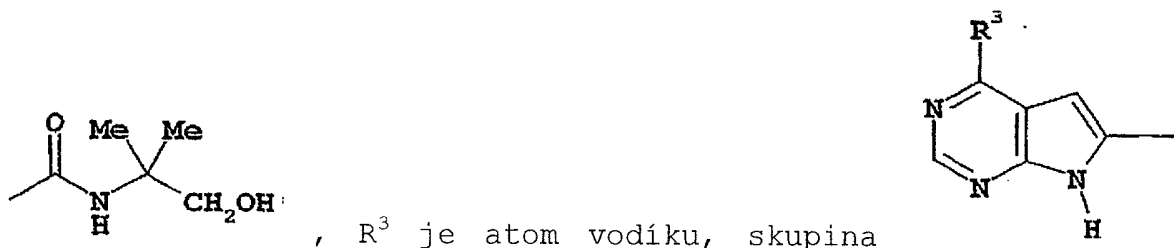
(viii) odstranění tosylové chránicí skupiny ve sloučenině (7) reakcí s hydroxidem draselným v methanolu za získání 6-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-4-trifluormethyl-7H-pyrrolo[2,3-b]pyrimidinu (8); a

(ix) alkylace sloučeniny vzorce (8) 4-(2-chloracetyl)morfolinem v přítomnosti hydridu sodného v dimethylformamidu za získání 2-[5-methoxy-3-(4-trifluormethyl-7H-pyrrolo[2,3-b]pyrimidin-6-yl)-indol-1-yl]-1-morfolin-4-yl-ethanonu (II).

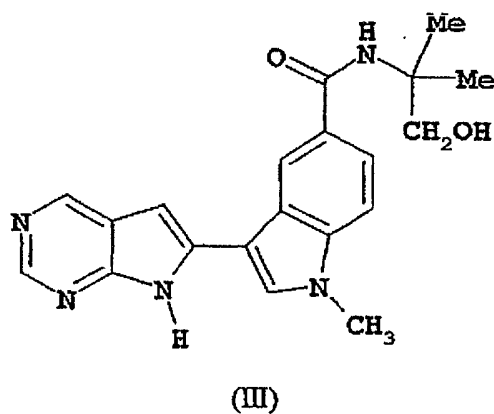
Příklad 2

(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amid 1-methyl-3-(7H-pyrrolo[2,3-b]pyrimidin-6-yl)-1H-indol-5-karboxylové kyseliny

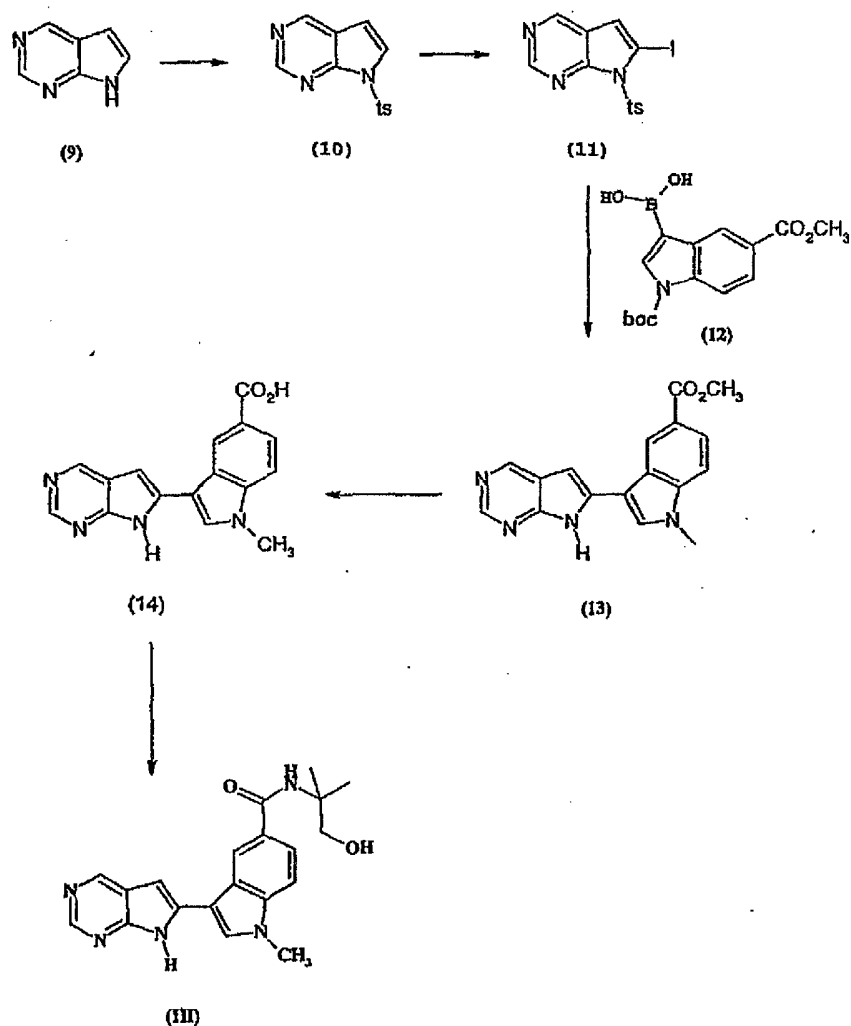
Sloučenina vzorce I, kde R^1 je skupina $-\text{CH}_3$, R^2 je skupina



je vázaná v poloze 3 indolového kruhu a skupina R^2 je vázaná v poloze 5 indolového kruhu, vzorce III:



se připraví podle postupu ilustrovaného v následujícím schématu:



(i) reakce sloučeniny vzorce (9) s 4-toluensulfonylchloridem v přítomnosti tetrabutylamoniumsulfátu a vodného roztoku hydroxidu sodného v toluenu, za získání sloučeniny vzorce (10);

(ii) reakce sloučeniny vzorce (10) lithiumpdiisopropylamidem v tetrahydrofuranu, při teplotě -78°C , potom reakce získaného aniontu s jodem za získání sloučeniny vzorce (11);

(iii) kondenzace sloučeniny vzorce (11) s 1-terc-butyloxykarbonyl-5-methoxy-1H-indol-3-boronovou kyselinou (12) v přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a hydrogenuhličitanu sodného, ve vodném dimethylformamidu při teplotě varu a od-

stranění terc-butyloxykarbonylové chránicí skupiny v přítomnosti hydridu sodného, v tetrahydrofuranu, za získání 6-[(1-methyl-5-karbomethoxyindol)3-yl]-7H-pyrrolo[2,3b]pyrimidinu (13);

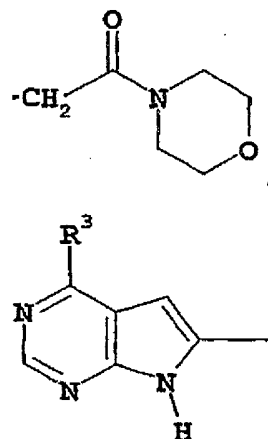
(iv) reakce sloučeniny vzorce (13) s vodným methanolickým roztokem hydroxidu draselného při teplotě varu za získání 6-[(1-methyl-5-karboxyindol)-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-b]pyrimidinu vzorce (14); a

(v) kondenzace sloučeniny (14) s 2-hydroxy-1,1-dimethylethylaminem v přítomnosti O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu a diisopropylethylaminu v dimethylformamidu za získání (2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-amidu 1-methyl-3-(7H-pyrrolo[2,3b]pyrimidin-6-yl)-1H-indol-5-karboxylové kyseliny vzorce (III).

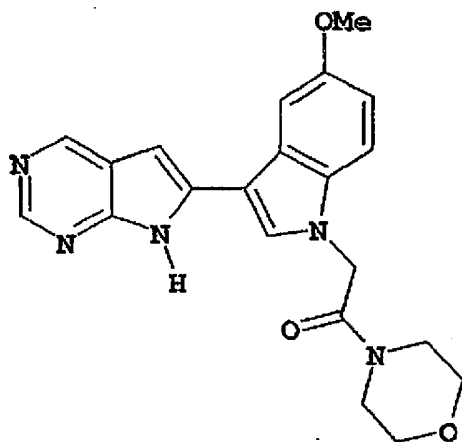
Příklad 3

2-[[5-Methoxy-3-(7H-pyrrolo[2,3-b]pyrimidin-6-yl)-indol-1-yl]-1-morfolin-4-yl]-ethanon

Sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 je skupina

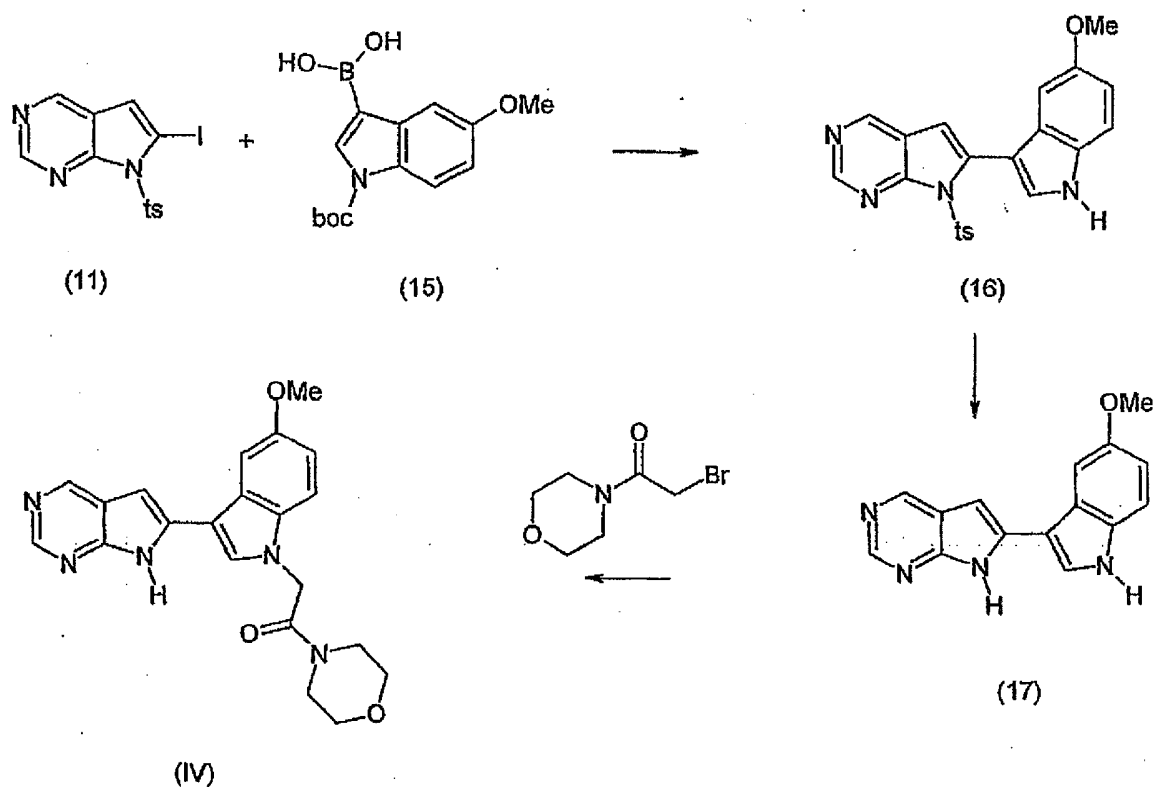


R^2 je skupina $-\text{OMe}$, R^3 je atom vodíku, skupina je vázaná v poloze 3 indolového kruhu a skupina R^2 je vázaná k poloze 5 indolového kruhu, vzorce IV:



(IV)

se připraví podle postupu ilustrovaného v následujícím schématu:



(i) kondenzace 6-jod-7-(toluen-4-sulfonyl)-7H-pyrrolo[2,3-b]-pyrimidinu vzorce (11) a 1-terc-butyloxykarbonyl-5-methoxyin-

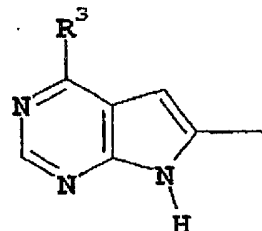
dol-3-boronové kyseliny vzorce (15) v přítomnosti tetrakis-(trifenylfosfin)palladia(0) a hydrogenuhličitanu sodného, ve vodném dimethylformamidu za varu a odstranění terc-butyloxy-karbonylové chránicí skupiny, za získání 6-[(5-methoxyindole)-3-yl]-7-(toluen-4-sulfonyl)-7H-pyrrolo[2,3b]pyrimidinu vzorce (16);

(ii) reakce sloučeniny vzorce (16) s vodně methanolickým roztokem hydroxidu draselného za varu za získání 6-[(5methoxyindol)-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-b]pyrimidinu vzorce (17); a

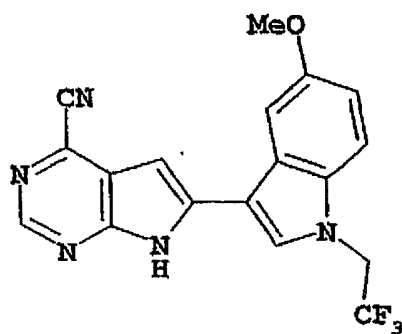
(iii) reakce sloučeniny vzorce (17) s hydridem sodným v dimethylformamidu, potom reakce s morfolinamidem 2-bromoctové kyseliny za získání 2-[[5-methoxy-3-(7H-pyrrolo[2,3-b]pyrimidin-6-yl)-indol-1-yl]-1-morfolin-4-yl}-ethanonu vzorce (IV).

Příklad 4

Sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 je skupina $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, R^2 je

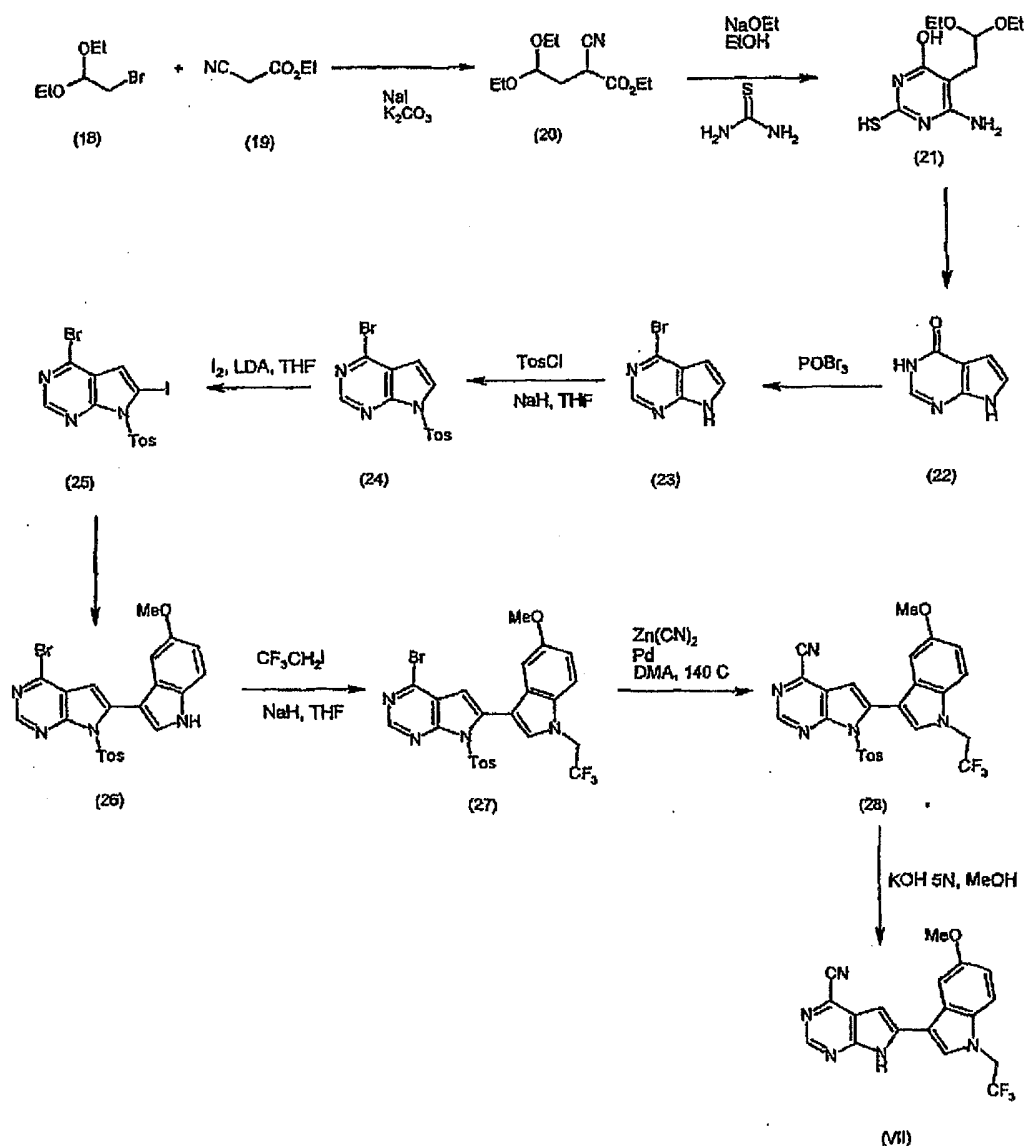


skupina $-\text{OMe}$, R^3 je skupina $-\text{CN}$, skupina je vázána v poloze 3 indolového kruhu a skupina R^2 je vázána v poloze 5 indolového kruhu, vzorce VII:



(VII)

se připraví podle postupu ilustrovaného v následujícím schématu:



(i) reakce sloučeniny vzorce (18) a (19) v přítomnosti uhličitanu draselného a jodidu sodného za získání sloučeniny vzorce (20);

(ii) reakce sloučeniny vzorce (20) s thiomocovinou v přítomnosti ethoxidu sodného v ethanolu za získání sloučeniny vzorce (21);

(iii) cyklizace sloučeniny vzorce (21) zahříváním v toluenu při teplotě varu za získání sloučeniny vzorce (22);

(iv) reakce sloučeniny vzorce (22) s oxybromidem fosforečným za získání 4-brom-7H-pyrrolo[2,3b]pyrimidinu vzorce (23);

(v) reakce sloučeniny vzorce (23) s 4-toluensulfonylchloridem v přítomnosti tetrabutylamoniumsulfátu ve vodném roztoku hydroxidu sodného v toluenu za získání sloučeniny vzorce (24);

(vi) reakce sloučeniny vzorce (24) lithiumdiisopropylamidem v tetrahydrofuranu, při teplotě -78°C , potom reakce získaného aniontu s jodem za získání sloučeniny vzorce (25);

(vii) kondenzace sloučeniny vzorce (25) s 1-terc-butyloxykarbonyl-5-methoxyindol-3-boronovou kyselinou v přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a hydrogenuhlíčitanu sodného, ve vodném roztoku dimethylformamidu za varu a odstranění terc-butyloxykarbonylové chránicí skupiny, za získání 4-brom-6-[(5-methoxyindol)-3-yl]-7-(toluen-4-sulfonyl)-7H-pyrrolo-[2,3-b]pyrimidinu (26);

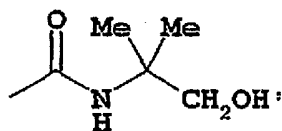
(viii) reakce sloučeniny vzorce (26) s hydridem sodným v tetrahydrofuranu a potom reakce s 2-trifluor-jodethanem za získání sloučeniny vzorce (27);

(ix) reakce sloučeniny vzorce (27) s kyanidem zinečnatým v přítomnosti palladia v N,N-dimethylanilinu při teplotě 140°C za získání sloučeniny vzorce (28); a

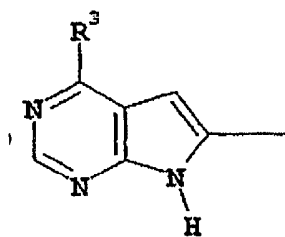
(x) reakce sloučeniny vzorce (28) s vodně methanolickým roztokem hydroxidu draselného za varu za získání sloučeniny vzorce VII.

Příklad 5

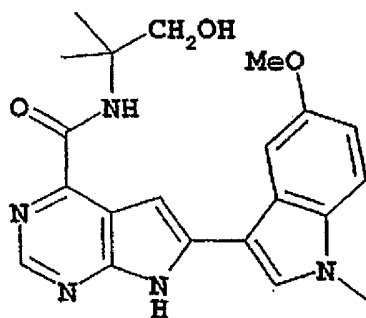
Sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 je skupina $-\text{CH}_3$, R^2 je



skupina $-\text{OMe}$, R^3 je skupina , skupina

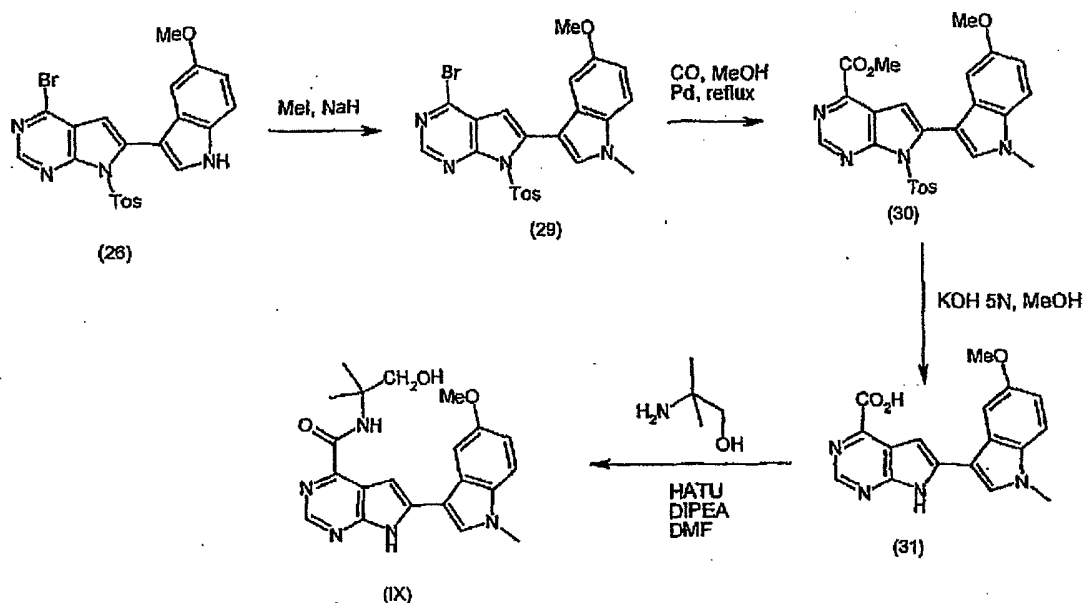


je vázaná v poloze 3 indolového kruhu a skupina R^2 je vázaná v poloze 5 indolového kruhu, vzorce IX:



(IX)

se připraví podle postupu ilustrovaného v následujícím schématu:



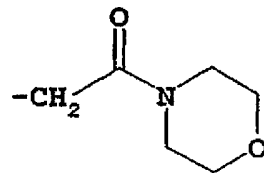
(ii) reakce sloučeniny vzorce (26) s hydridem sodným v tetrahydrofuranu a potom reakce s methyljodidem za získání sloučeniny vzorce (29);

(ii) reakce sloučeniny vzorce (29) oxidem uhelnatým v přítomnosti palladia v methanolu za varu za získání sloučeniny vzorce (30);

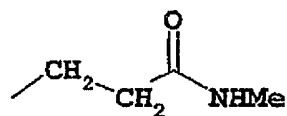
(iii) reakce sloučeniny vzorce (30) s vodně methanolickým roztokem hydroxidu draselného za varu za získání sloučeniny vzorce (31); a

(iv) kondenzace sloučeniny vzorce (31) s 2-hydroxy-1,1-dimethylethylaminem v přítomnosti O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu a diisopropylethylaminu v dimethylformamidu za získání sloučeniny vzorce (IX).

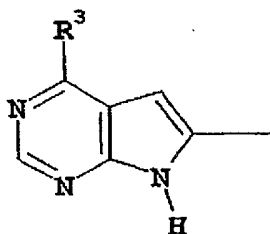
Příklad 6



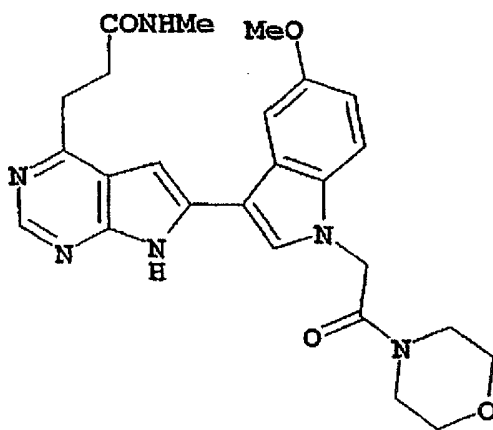
Sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 je skupina



R^2 je skupina $-OMe$, R^3 je skupina , skupina

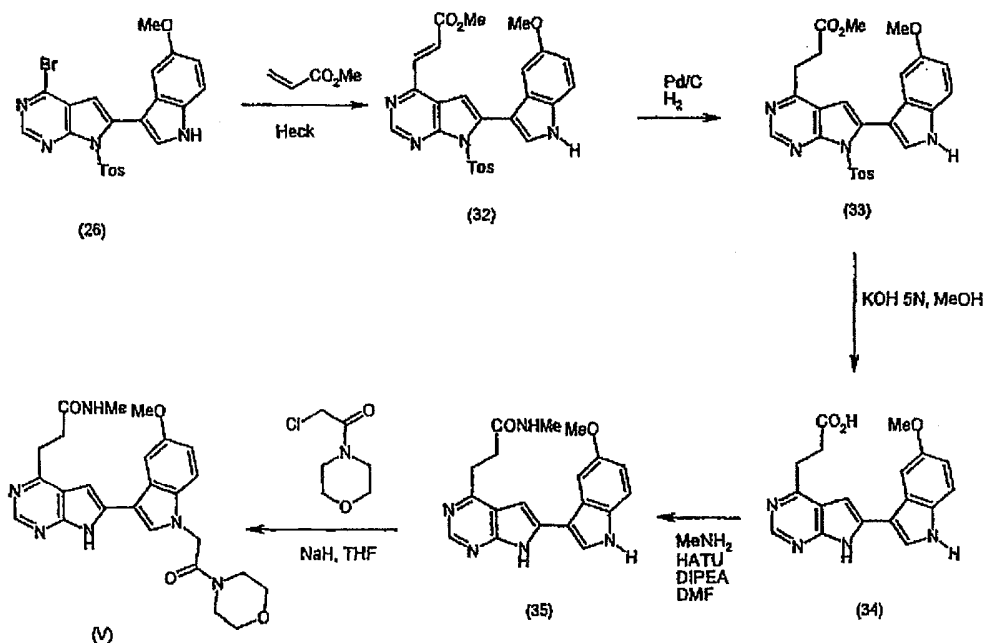


je vázaná v poloze 3 indolového kruhu a skupina R^2 je vázaná v poloze 5 indolového kruhu, vzorce V:



(V)

se připraví podle postupu ilustrovaného v následujícím schématu:



(i) reakce sloučeniny vzorce (26) s methylakrylátem v přítomnosti octanu palladnatého, trifenylofosfinu a triethylaminu při teplotě okolo 110 °C za získání sloučeniny vzorce (32);

(ii) hydrogenace sloučeniny vzorce (32) v přítomnosti palladia na uhlí za získání sloučeniny vzorce (33);

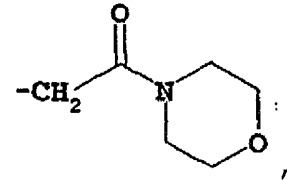
(iii) reakce sloučeniny vzorce (33) s vodně methanolickým hydroxidem draselným za varu za získání kyseliny vzorce (34);

(iv) kondenzace sloučeniny vzorce (34) s methylaminem v přítomnosti O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorofosfátu a diisopropylethylaminu v dimethylformamidu za získání sloučeniny vzorce (35); a

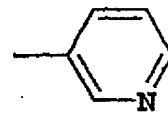
(v) alkylace sloučeniny vzorce (35) 4-(2-chloroacetyl)morfolinem v přítomnosti hydridu sodného, v dimethylformamidu za získání sloučeniny vzorce (V).

Příklad 7

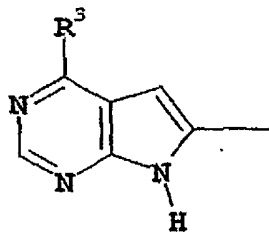
Sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 je skupina



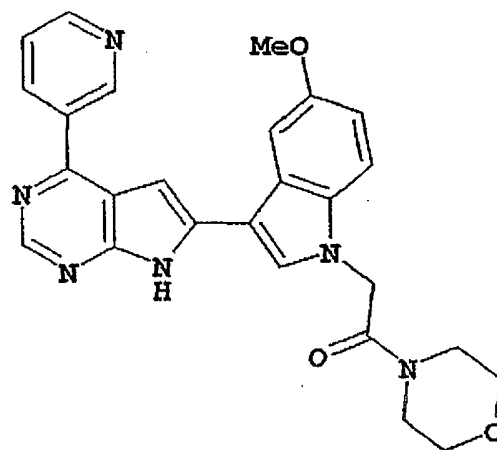
R^2 je skupina $-OMe$, R^3 je skupina



skupina

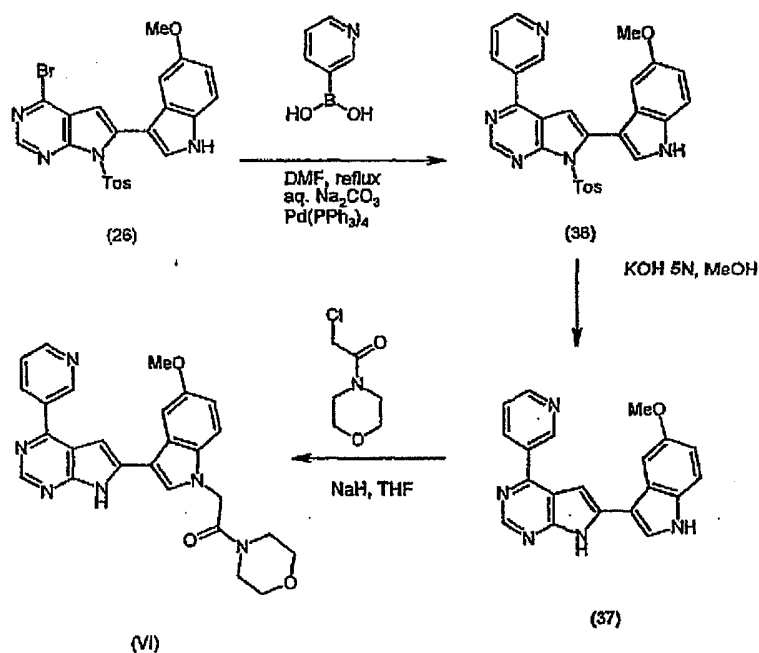


je vázaná v poloze 3 indolového kruhu a skupina R^2 je vázaná v poloze 5 indolového kruhu, vzorce VI:



(VI)

se připraví podle postupu ilustrovaného v následujícím schématu:



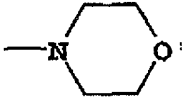
(i) kondenzace sloučeniny vzorce (26) s pyridin-3-boronovou kyselinou v přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a hydrogenuhličitanu sodného, ve vodném dimethylformamidu za varu za získání 4-(pyridin-3-yl)-6-[(5-methoxyindol)-3-yl]-7-(toluen-4-sulfonyl)-7H-pyrrolo[2,3-b]pyrimidinu vzorce (36);

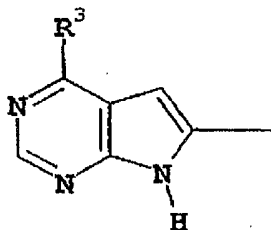
(ii) reakce sloučeniny vzorce (36) s vodně methanolickým roztokem hydroxidu draselného za varu za získání sloučeniny vzorce (37, příklad 9); a

(iii) alkylace sloučeniny vzorce (37, příklad 9) 4-(2-chloroacetyl)morfolinem v přítomnosti hydridu sodného v dimethylformamidu za získání 2-[5-methoxy-3-(4-(pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3b]pyrimidin-6-yl)-indol-1-yl]-1-morfolin-4-yl-ethanonu vzorce (VI).

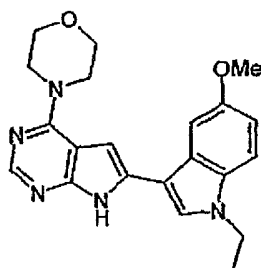
Příklad 8

Sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 je skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^2 je

skupina $-\text{OMe}$, R^3 je skupina , skupina

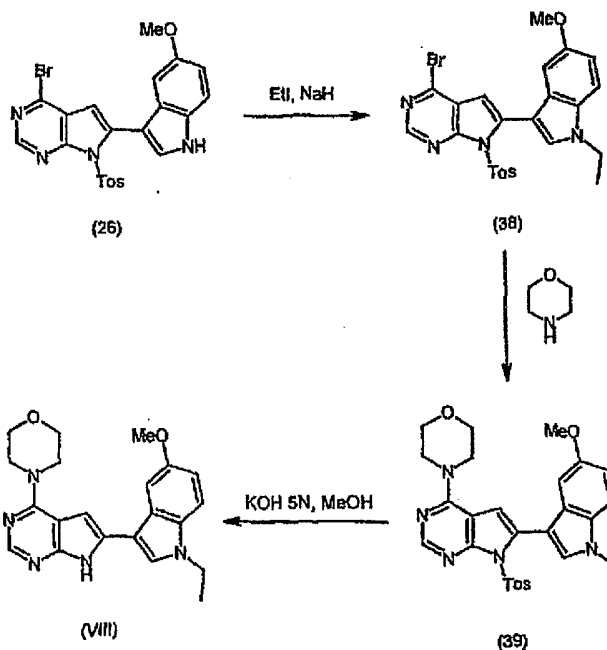


je vázaná v poloze 3 indolového kruhu a skupina R^2 je vázaná v poloze 5 indolového kruhu, vzorce VIII:



(VIII)

se připraví podle postupu ilustrovaného v následujícím schématu:



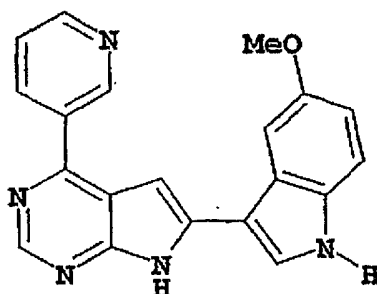
(i) alkylace sloučeniny vzorce (26) ethyljodidem v přítomnosti hydridu sodného, v dimethylformamidu za získání sloučeniny vzorce (38);

(ii) reakce sloučeniny vzorce (38) s morfolinem v mikrovlnné troubě při teplotě asi 200°C v α,α,α -trifluortoluenu za získání sloučeniny vzorce (39); a

(iii) reakce sloučeniny vzorce (39) s vodně methanolickým roztokem hydroxidu draselného za varu za získání sloučeniny vzorce (VIII).

Příklad 9

6-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-4-pyridin-3-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

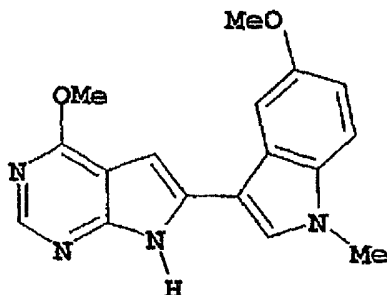


Roztok 260 mg 6-jod-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-4-pyridin-3-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (referenční příklad 1) a 178 mg) 1-terc-butyl-karboxyl-5-methoxy-1H-indol-3-boronové kyseliny (referenční příklad 12) v 10 ml dimethylformamidu, se reaguje s 13 mg palladiumtetrakis(trifenylfosfinu) a 8 mg hydrogenuhličitanu sodného. Reakční směs se míchá 2 hodiny za varu pod zpětným chladičem a nechá se vychladnout na teplotu místnosti. Roztok se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se oddělí, potom se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí flash chromatografie na silikagelu za eluce směsí ethylacetátu a methanolu (95:5, objemově) za získání 20 mg 6-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-4-pyridin-3-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu ve formě amorfní, pevné látky.

MS: 342 $[MH]^+$, LC-MS (Způsob A) $R_T = 2,57$ minut.

Příklad 10

4-Methoxy-6-(5-methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

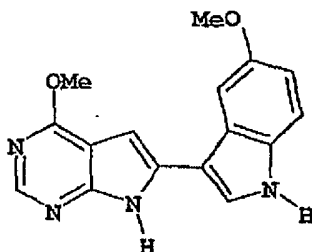


Roztok 361 mg 4-methoxy-6-(5-methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (referenční příklad4) v 20 ml methanolu se reaguje s 1,53 g hydroxidu draselného. Reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a 1 hodinu se zahřívá k aru pod zpětným chladičem. Roztok se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje diethyletherem a získá se 155 mg 4-methoxy-6-(5-methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ve formě pevné látky.

Teplota tání = 184 °C. MS: 309 [MH]⁺.

Příklad 11

4-Methoxy-6-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin



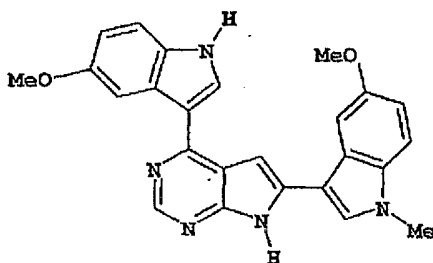
Roztok 448 mg 4-methoxy-6-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (referenční

příklad 5) v 15 ml methanolu se reaguje s 1,96 g hydroxidu draselného. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se oddělí, potom se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí kolonové flash chromatografie na silikagelu za eluce směsí ethylacetátu a cyklohexanu (80:20, objemově) za získání 320 mg 4-methoxy-6-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu ve formě žluté, pevné látky o teplotě tání vyšší, než 260 °C.

MS: 295 [MH]⁺.

Příklad 12

4-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-6-(5-methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin



Roztok 93 mg 4-(5-methoxy-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)-6-(5-methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (referenční příklad 9) v 5 ml methanolu se reaguje s 249 mg hydroxidu draselného. Reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Roztok se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí, potom se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí HPLC za získání 9 mg 4-(5-methoxy-1H-indol-3-

yl)-6-(5-methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu ve formě gumovité látky.

MS: 424 [MH]⁺. LC-MS (Způsob B) R_T = 3,15 minuty.

Referenční příklad 1

6-Jod-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-4-pyridin-3-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

K roztoku 1 g 7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-4-pyridin-3-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (referenční příklad 2) v 20 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C v inertní atmosféře přikapou 2 ml 1,6M roztoku butyllithia v hexanu. Roztok se míchá při této teplotě 1,5 hodiny a přidá se 796 mg jodu. Reakční směs se míchá další hodinu při teplotě -78 °C a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se extrahuje mezi ethylacetát a vodný roztok siřičitanu sodného. Organická fáze se oddělí, potom se suší nad síranem hořečnatým a potom se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí kolonové flash chromatografie na silikagelu za eluce gradientem směsi ethylacetátu a cyklohexanu (50:50, až 100, objemově) za získání 260 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě amorfni pevné látky.

MS: 477 [MH]⁺. LCMS (Způsob B) R_T = 3,26 minuty.

Referenční příklad 2

7-[(4-Methylfenyl)sulfonyl]-4-pyridin-3-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

Roztok 4 g 4-chlor-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (referenční příklad 3) a 2,1 g diethyl-3-pyridylboranu v 150 ml tetrahydrofuranu se reaguje s 0,65 g palla-

diumtetrakistrifenyfosfinu a 3,59 g uhličitanu draselného. Roztok se míchá 24 hodin za varu pod zpětným chladičem a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje mezi ethylacetát a solanku. Organická fáze se oddělí, potom se suší nad síranem hořečnatým a potom se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se dvakrát čistí pomocí kolonové flash chromatografie na silikagelu za eluce směsí ethylacetátu a methanolu (90/1, objemově) a směsí ethylacetátu a cyklohexanu (50:50, objemově) za získání 2,5 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě amorfní, pevné látky.

MS: 351 [MH]⁺. LCMS (Způsob B) R_T = 3,05 minuty.

Referenční příklad 3

4-Chlor-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

Roztok 20 g 4-chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (odkaz: Gerster, John F.; Hinshaw, Barbara C.; Robins, Roland K.; Townsend, Leroy B. Study of electrophilic substitution in the pyrrolo[2,3d]pyrimidin ring. J. Heterocycl. Chem. (1969), (2), 207-213) 28,6 g para-toluensulfonylchloridu v 1 l toluenu se reaguje s roztokem 50 g hydroxidu sodného v 800 ml vody a 462 mg tetrabutylamoniumsulfátu. Roztok se intenzivně míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a extrahuje se mezi ethylacetát a solanku. Organická fáze se oddělí, potom se suší nad síranem hořečnatým a potom se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí flash kolonové chromatografie na silikagelu za eluce gradientem směsi ethylacetátu a cyklohexanu (50:50 až 80:20, objemově) za získání 2,5 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky o teplotě tání = 143 °C.

LCMS (Způsob B) R_T = 2,78 minuty.

Referenční příklad 4

4-Methoxy-6-(5-methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

K roztoku 448 mg 4-methoxy-6-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (referenční příklad 5) v 20 ml dimethylformamidu se v inertní atmosféře přidá 44 mg (60% disperze v minerálním oleji) hydridu sodného a 156 mg methyljodidu. Roztok se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se oddělí, potom se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí flash kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí ethylacetátu a cyklohexanu (30/70, objemově) za získání 260 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě amorfní, pevné látky.

MS: 464 [MH]⁺. LC-MS (Způsob B) R_T = 4,39 minuty.

Referenční příklad 5

4-Methoxy-6-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

Roztok 1,98 g 6-jod-4-methoxy-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (referenční příklad 6) a 1,26 g 1-terc-butyl-karboxyl-5-methoxy-1H-indol-3-boronové kyseliny (referenční příklad 12) se reaguje postupně s 10 ml nasyceného, vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 165 mg palladiumtetrakis(trifenylfosfinu). Reakční směs se míchá 3 hodiny za varu pod zpětným chladičem a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým a potom se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí

flash kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí ethylacetátu a cyklohexanu (50/50, obejmově) a získá se 1,8 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě šedé, pevné látky o teplotě tání 131 °C.

MS: 450 [MH]⁺

Referenční příklad 6

6-Jod-4-methoxy-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

K roztoku 2,23 g 4-methoxy-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (referenční příklad 7) v 35 ml tetrahydrofuranu se při -78 °C v inertní atmosféře přikape 5 ml 1,6M roztoku butyllithia v hexanu. Roztok se míchá 1 hodinu při -70 °C a přidá se 2,05 g jodu. Reakční směs se míchá další hodinu při -70 °C, nechá se ohřát na teplotu místnosti a extrahuje se mezi ethylacetát a vodný roztok siřičitanu sodného. Organická fáze se oddělí, potom se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku za získání 2,64 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě amorfní pevné látky.

MS: 430 [MH]⁺. LC-MS (Způsob B) R_T = 4,15 minuty.

Referenční příklad 7

4-Methoxy-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

Roztok 1,2 g 4-methoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (referenční příklad 8) a 1,77 g para-toluensulfonylchloridu v 60 ml toluenu se reaguje s roztokem 3,2 g hydroxidu sodného v 30 ml vody a 27 mg tetrabutylamoniumsulfátu. Roztok se energicky míchá 4 hodiny při teplotě místnosti a extrahuje se mezi

ethylacetát a solanku. Organická fáze se oddělí, potom se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí flash kolonové chromatografie na silikagelu za eluce gradientem směsi ethylacetátu a cyklohexanu (50:50 až 80:20, objemově) za získání 2,23 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě amorfnní pevné látky.

MS: 304 [MH]⁺. LC-MS (Způsob B) R_T = 3,88 minuty.

Referenční příklad 8

4-Methoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

K roztoku methoxidu sodného připraveného postupným přidáním 2 g sodíku ke 100 ml methanolu v inertní atmosféře, se přidá 3,5 g 4-chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (odkaz: Gerster, John F.; Hinshaw, Barbara C.; Robins, Roland K.; Townsend, Leroy B. Study of electrophylic substitution in the pyrrolo[2,3-d]pyrimidine ring. J. Heterocycl. Chem. (1969), (2), 207-13.). Roztok se 16 hodin míchá při 65 °C a extrahuje se mezi ethylacetát a solanku. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým a potom se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí flash kolonové chromatografie za eluce směsí ethylacetátu a cyklohexanu (50:50, objemově) za získání 1,2 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě amorfnní, pevné látky.

MS: 150 [MH]⁺. LC-MS (Způsob B) R_T = 2,39 minuty.

Referenční příklad 9

4-(5-Methoxy-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)-6-(5-methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

K roztoku 270 mg 4-(5-methoxy-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)-6-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (referenční příklad 10) v 10 ml dimethylformamidu se v inertní atmosféře přidá 10 mg hydridu aosného ve formě 60% disperze v minerálním oleji a 0,025 ml methyljodidu. Roztok se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se oddělí, potom se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí flash kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí ethylacetátu a cyklohexanu (50:50, objemově) za získání 93 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě amorfní, pevné látky.

MS: 732 [MH]⁺. LC-MS (Způsob B) R_T = 4,68 minuty.

Referenční příklad 10

4-(5-Methoxy-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)-6-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

Roztok 1,72 g 4-chlor-6-jod-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (referenční příklad 11) a 1,26 g 1-terc-butyl-karboxyl-5-methoxy-1H-indol-3-boronové kyseliny (referenční příklad 12) v 36,5 ml dimethylformamidu se postupně reaguje s 9,1 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 0,3 g palladiumtetrakis(trifenylfosfinu) (0.3g). Reakční směs se míchá 2 hodiny za varu pod zpětným chladičem a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí, potom se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí flash chromatografie na silikagelu za eluce směsí ethylacetátu a cyklohexanu

(30:70, objemově) za získání 270 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě gumy.

MS: 718 [MH]⁺. LC-MS (Způsob B) R_T = 4,44 minuty.

Referenční příklad 11

4-Chlor-6-jod-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

K roztoku 5,4 g 4-chlor-7-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (referenční příklad 3) v 96 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C v inertní atmosféře přikape 12,1 ml 1,6M roztoku butyllithia v hexanu. Roztok se míchá 3 hodiny při -78 °C přidá se 8,9 g jodu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při -78 °C a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se extrahuje mezi ethylacetát a vodný roztok siřičitanu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí flash kolonové chromatografie na silikagenu za eluce gradientem směsi ethylacetátu a cyklohexanu (50:50, až 100, objemově) a získá se 1,52 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě amorfní pevné látky.

MS: 434 [MH]⁺. LC-MS (Způsob B) R_T = 4,26 minuty.

Referenční příklad 12

1-terc-butyl-karboxyl-5-methox-1H-indol-3-boronová kyselina

Míchající se roztok 50 g terc-butylesteru 3-brom-5-methoxy-indol-1-karboxylové kyseliny (referenční příklad 13) v 800 ml tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře reaguje s 49,5 ml tributylborátu, potom se ochladí na teplotu -100 °C a potom se reaguje s 94 ml 2,5M roztoku n-butyllithia v hexanu, přičemž

se teplota udržuje na $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Jakmile se dokončí přidávání směs se nechá pomalu během 1 hodiny ohřát na teplotu místnosti a rozloží se přidáním 10 g ledu. Organická rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje mezi 500 ml ethylacetátu a 400 ml vody. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a potom se odpaří za získání 28 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě krémově zbarvené pevné látky.

MS: 314 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. LC-MS (Způsob C) $R_T = 4,07$ minuty.

Referenční příklad 13

terc-butylester 3-brom-5-methoxy-indol-1-karboxylové kyseliny

Roztok 10 g 5-methoxyindolu v 150 ml suchého dimethylformamidu se při teplotě místnosti reaguje s 4 ml bromu (přikape se), přičemž se teplota udržuje pod $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se okamžitě reaguje s 28 ml triethylaminu a 0,5 g 4-dimethylaminopyridinu a potom s roztokem 18 g di-terc-butyldikarbonátu s 80 ml suchého dimethylformamidu a míchá se další 4 hodiny. Reakční směs se odpaří a zbytek se extrahuje mezi 250 ml ethylacetátu a 200 ml vody. Vodná vrstva se extrahuje 100 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí 100 ml vody, potom 100 ml solanky, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se čistí pomocí flash chromatografie na silikagelu za eluce směsí pentanu a ethylacetátu (19/1, objemově) a získá se 23,4 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvé, pevné látky o teplotě tání 111 až $112\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Postup *in vitro* testů na SYK

1. Inhibiční aktivita sloučenin vzhledem k Syk kináze

Katalytická doména Syk kinázy (zbytek A340-N635) se exprimuje jako fuzní protein v kvasinkách a čistí se do homogenity. Aktivita kinázy se určí v 50 mM Tris-HCl pufru o pH 7,0 obsahujícím 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 5 mM MnCl₂, 1 μM adenosintrifosfátu a 10 μM syntetického peptidu Biotin-(β-Alanin)₃-DEEDYEIPP-NH₂. Reakce enzymu se ukončí přidáním pufru obsahujícího 0,4M KF, 133mM EDTA, pH 7,0, obsahujícího konjugát streptavidin-XL665 a konjugát monoklonální fosfospecifické protilátky s europiumeryptátem (Eu-K). Vlastnosti obou fluoroforů, XL-665 a Eu-K, jsou uvedené v G. Mathis a kol., *Anticancer Research*, 1997, 17, strany 3011-3014. Specifický dlouhodobý signál XL-665, produkováný pouze pokud je syntetický peptid fosforylovaný Syk, se měří na zařízení pro odečítání mikrotitračních destiček LJL Biosystems Analyst AD. Inhibice aktivity syk sloučeninami podle předkládaného vynálezu se vyjádří jako procentuální inhibice kontrolní aktivity vykazované v nepřítomnosti testovaných sloučenin. Zvláště výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují syk aktivitu při IC₅₀ v rozmezí 100 μmol až 100 nmol. Zvláště výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují aktivitu syk při IC₅₀ v rozmezí 1 μmol až 100 nmol.

2. Antigenem vyvolaná degranulace buněk basofilní leukémie u krysa (RBL)

2.1 Buněčná kultura, značení buněk RBL-2H3 a průběh testu

Buňky RBL-2H3 se uchovávají v baňkách T75 při teplotě 37 °C a 5% CO₂, a pasážují se každé 3 až 4 dny. Buňky se izolují, baňka

se promyje 5 ml trypsin-EDTA, přidá se 5 ml trypsinu do každé baňky a inkubují se 2 minuty při teplotě místnosti. Buňky se převedou do zkumavky s 14 ml média, odstředují se při 1100 otáčkách za minutu při teplotě místnosti 5 minut a resuspendují se při 2×10^5 /ml. Buňky se senzitivizují přidáním 1 μ l DNP specifické IgE na každých 10 ml buněk. 200 μ l buněk se přidá do každé jamky 96jamkové mikrotitrační destičky s rovným dnem (40 000 buněk/jamka) a destičky se inkubují přes noc při 37 °C a 5% CO₂. Další den se připraví sloučeniny v 100% dimethylsulfoxidu při 10 mM. Každá sloučenina se potom zředí 1:100 testovacím pufrům a potom se dále zředí 1% DMSO testovacím pufrům za získání konečné koncentrace 0,03 až 30 μ M. Do každé jamky se přidá 80 μ l testového pufru, potom 10 μ l zředěné sloučeniny. Inkubace se provádí 5 minut. Do každé jamky se přidá 10 μ l DNP-HSA (100 ng/ml) a inkubuje se 30 minut při 37 °C (bez CO₂). Jako jedna kontrola se přidá do série jamek samotný 1% dimethylsulfoxid (bez sloučeniny) za účelem určení úplného uvolnění. Jako další kontrola se přidá pufr místo DNP-HSA k další sérii jamek za účelem určení pozadí testu. Po 30 minutách inkubace se supernatanty převedou do 96jamkové mikrotitrační destičky. Do každé jamky testovací destičky se přidá 50 μ l supernatantu. Do každé jamky se přidá 100 μ l roztoku substrátu a inkubace se provádí 90 minut při 37 °C. Za účelem ukončení reakce se přidá 50 μ l 0,4M roztoku glycinu a destička se odečte při 405 nm na zařízení pro odečítání mikrotitračních destiček Molecular Devices SpectraMax 250.

2.2 Výpočet výsledků

(i) Vypočte se $\pm$ SD každé série jamek při trojím provedení.

(ii) Maximální odezvu poskytly jamky s pozitivní kontrolou obsahující antigen (100 ng/ml), neobsahující sloučeninu.

(iii) Minimální odezvu poskytly kontrolní jamky obsahující pufr (bez antigenu) a neobsahující sloučeninu.

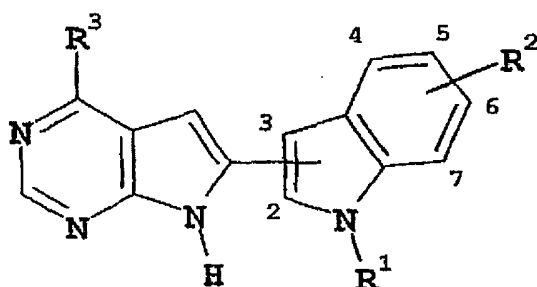
(iv) Za použití těchto údajů jako hodnoty maxima (100 %) a minima (0 %) v tomto pořadí, se vypočetly experimentální údaje jako procentuální podíl vzhledem k maximální odezvě (označené jako % kontroly).

(v) Za použití software Prism GraphPad a nelineární regresní analýzy nejmenších čtverců se vynesla křivka odezvy na dávku a vypočetla se hodnota IC_{50} .

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují antigenem vyvolanou degranulaci buněk basofilní leukémie u krys (RBL) při EC_{50} v rozmezí 100 μmol až 1 μmol .

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



(I)

kde

R¹ je atom vodíku, skupina -C(=O)-NY¹Y², skupina -C(O)-OR⁵, skupina -SO₂-NY¹Y², skupina -SO₂-R⁷, skupina -C(=O)R⁷, nebo je R¹ alkenylová skupina, alkenyloxyskupina, alkylová skupina, alkynylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina, cykloalkylová skupina nebo cykloalkylalkylová skupina, kdy každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná jednu nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, cykloalkylová skupina, kyanoskupina, atom halogenu, heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina, skupina -CHO nebo pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný cyklický acetalový derivát skupiny -CHO, skupina -C(=O)-NY¹Y², skupina -C(=O)-OR⁵, skupina -NY¹Y², skupina -N(R⁶)-C(=O)-R⁷, skupina -N(R⁶)-C(=O)-NY³Y⁴, skupina -N(R⁶)-SO₂-R⁷, skupina -N(R⁶)-SO₂-NY³Y⁴, skupina -OR⁷, skupina -C(=O)-R⁷, hydroxylová skupina, alkoxyskupina a karboxylová skupina;

R² je jedna nebo více skupin vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, acylová skupina, alkylendioxyskupina, alkenylová skupina, alkenyloxyskupina, alkynylová skupina, arylová sku-

pina, kyanoskupina, atom halogenu, hydroxylová skupina, heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina, nitroskupina, skupina R^4 , skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$, skupina $-C(=O)-OR^5$, skupina $-NY^1Y^2$, skupina $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, skupina $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, skupina $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$, skupina $-N(R^6)-SO_2-R^7$, skupina $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, skupina $-SO_2-NY^1Y^2$ a skupina $-ZR^4$;

R^3 je atom vodíku, kyanoskupina, atom halogenu, hydroxylová skupina, nitroskupina, skupina R^4 , skupina NY^1Y^2 , skupina $-ZR^4$, skupina $-C(=O)-OR^5$, skupina $-C(=O)-R^7$, skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$, skupina $-N(R^8)-C(=O)-R^4$, skupina $-N(R^8)-C(=O)-NY^1Y^2$, skupina $-N(R^8)-C(=O)-OR^5$, skupina $-SO_2-NY^3Y^4$, nebo skupina $-N(R^8)-SO_2-R^7$, nebo

R^3 je arylová skupina, heteroarylová skupina, alkenylová skupina nebo alkynylová skupina, kdy každá z nich je popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, kyanoskupina, atom halogenu, hydroxylová skupina, heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina, nitroskupina, skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$, skupina $-C(=O)-OR^5$, skupina $-NY^1Y^2$, skupina $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, skupina $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, skupina $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$, skupina $-N(R^6)-SO_2-R^7$, skupina $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, skupina $-SO_2NY^1Y^2$ nebo skupina $-ZR^4$;

R^4 je allylová skupina, cykloalkylová skupina nebo cykloalkylalkylová skupina, kdy každá z nich je popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, cykloalkylová skupina, kyanoskupina, atom halogenu, heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina, hydroxylová skupina, skupina $-CHO$ nebo pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný acetalový derivát takové skupiny $-CHO$, skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$, skupina $-C(=O)-OR^5$, skupina NY^1Y^2 , skupina $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, skupina $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, skupina $-N(R^6)-SO_2-$

R^7 , skupina $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$, skupina $-OR^7$ a skupina $-C(=O)-R^7$; R^4 může také obsahovat skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, skupina $S(O)_n$, skupina $-NR^6$;

R^5 je atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina;

R^6 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

R^7 je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina nebo heterocykloalkylalkylová skupina;

R^8 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina;

Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkenylová skupina, arylová skupina, cykloalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo alkylová skupina popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, atom halogenu, heteroarylová skupina, hydroxylová skupina, skupina $-C(=O)NY^3Y^4$, skupina $-C(=O)-OR^5$, skupina $-NY^3Y^4$, skupina $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, skupina $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$, skupina $-N(R^6)-SO_2-R^7$, skupina $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ a skupina $-OR^7$; nebo skupina $-NY^1Y^2$ může tvořit cyklický amin;

Y^3 a Y^4 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkenylová skupina, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina; nebo skupina $-NY^3Y^4$ může tvořit cyklický amin;

Z je atom kyslíku nebo skupina $S(O)_n$;

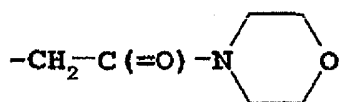
n je nula nebo celé číslo 1 nebo 2; nebo

N-oxid, předléčivo, kyselý bioisoster, farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát této sloučeniny; nebo N-oxid, předléčivo nebo kyselý bioisoster této soli nebo solvátu.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde

R^1 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná atomem halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná hydroxylovou skupinou, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná skupinou $-N(R^6)C(=O)-R^7$, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná skupinou $-C(=O)-NY^1Y^2$, nebo cykloalkylalkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je atom vodíku, skupina $-CH_3$, skupina $-CH_2CH_3$, skupina $-CH_2CF_3$ nebo skupina



4. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je atom vodíku.

5. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, kde

R^2 je karboxylová skupina nebo kyselý bioisostér, hydroxylová skupina, alkylová skupina substituovaná karboxylovou skupinou, heteroarylová skupina nebo je R^2 skupina $-OR^4$, kde R^4 je alkylová skupina, skupina $-OR^4$, kde R^4 je alkylová skupina nebo cykloalkylalkylová skupina substituovaná jednou nebo více hydroxylovými skupinami, skupina $-OR^4$, kde R^4 je alkylová skupina substituovaná jednou nebo více alkoxy skupinami, skupina $-OR^4$, kde R^4 je alkylová skupina nebo cykloalkylová

skupina substituovaná jednou nebo více karboxylovými skupinami, skupina $-OR^4$, kde R^4 je cykloalkylová skupina substituovaná skupinou $-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo skupina $-C(=O)-R$, kde R je alkylová skupina nebo je R^2 skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo skupina $-N(R^6)-C(=O)-R^7$.

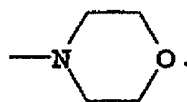
6. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, kde R^2 je skupina $-OCH_3$ nebo skupina $-CONHC(CH_3)_2CH_2OH$.

7. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, kde R^2 je skupina $-OCH_3$.

8. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, kde

R^3 je atom vodíku, kyanoskupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, alkylová skupina, alkylová skupina substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, alkylová skupina substituovaná skupinou $-C(=O)-NY^1Y^2$, alkylová skupina substituovaná skupinou $-OR^7$ nebo je R^3 skupina $-ZR^4$, skupina $-C(=O)-OR^5$, skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo skupina $-NY^1Y^2$.

9. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, kde R^3 je atom vodíku, kyanoskupina, pyridylová skupina, trifluormethylová skupina, skupina $-CH_2-CH_2-C(=O)NHCH_3$, skupina $-OCF_2H$, skupina

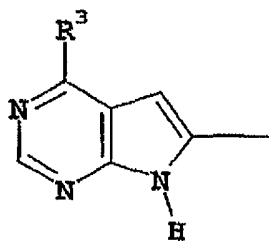


$-C(=O)-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH$ nebo skupina

10. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, kde R^3 je skupina $-OCH_3$.

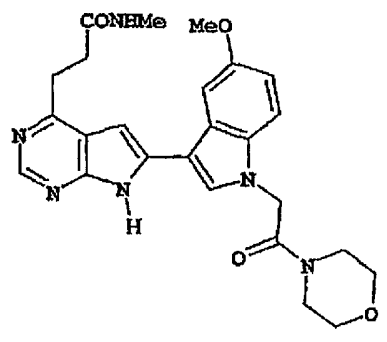
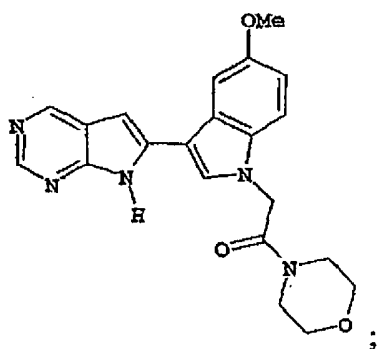
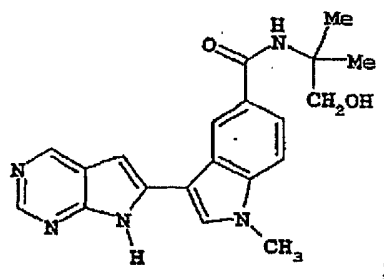
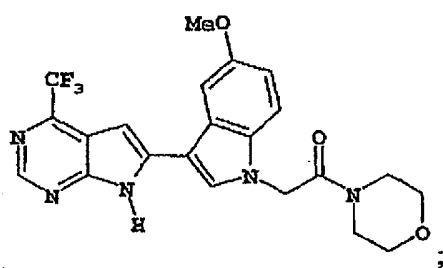
11. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 10, kde R^2 je vázaná v poloze 5 indolového kruhu.

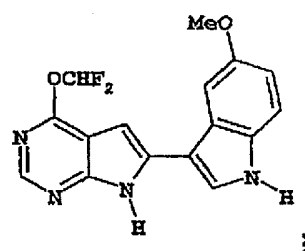
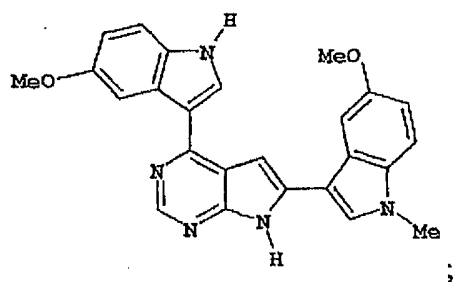
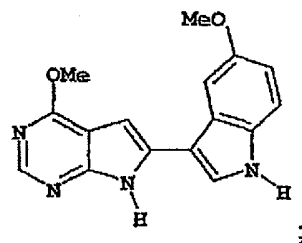
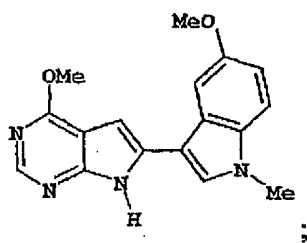
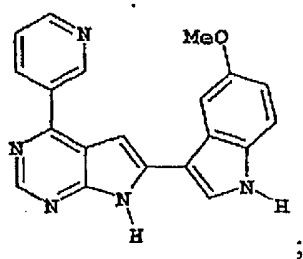
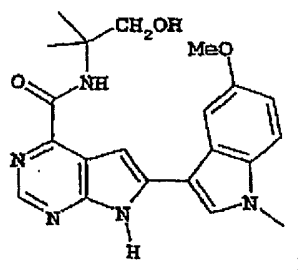
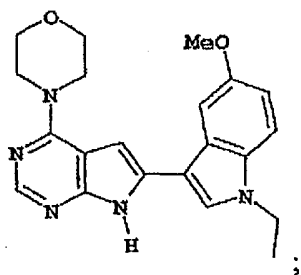
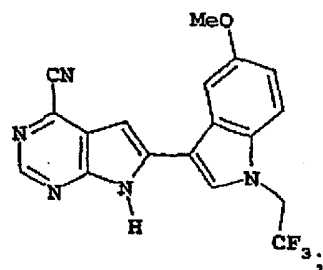
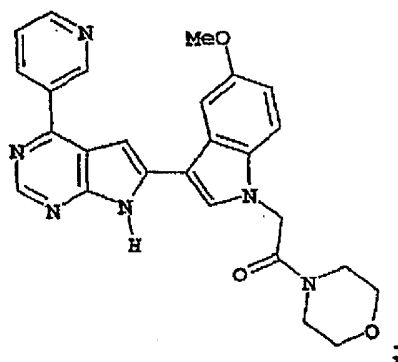
12. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 11, kde skupina

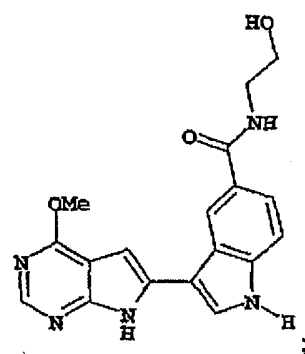
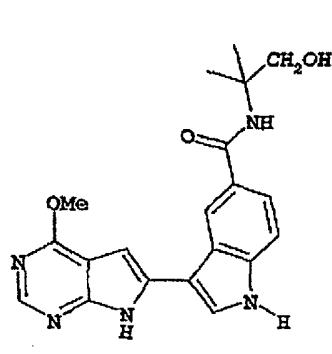
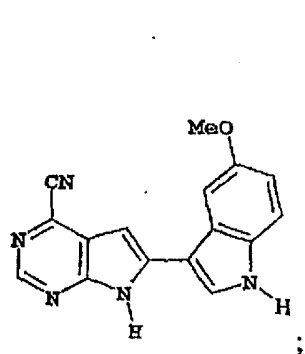
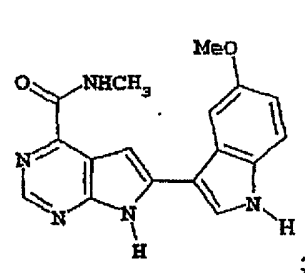
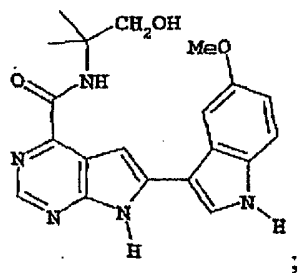
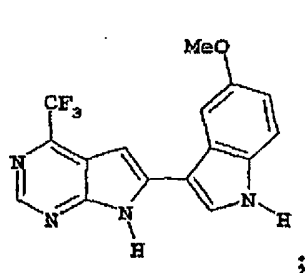
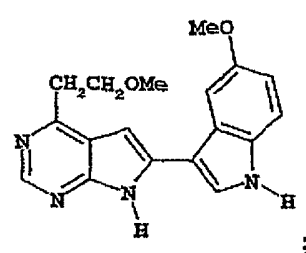
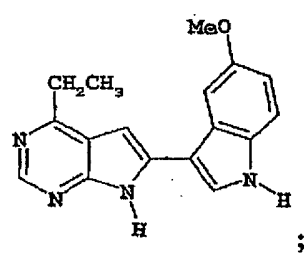
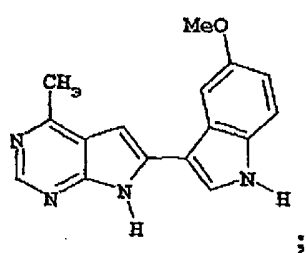
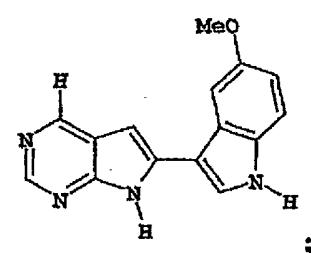
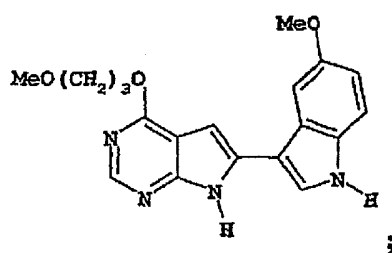
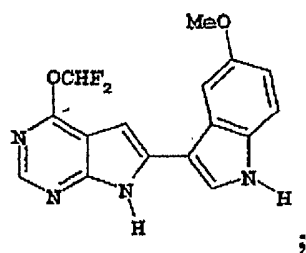


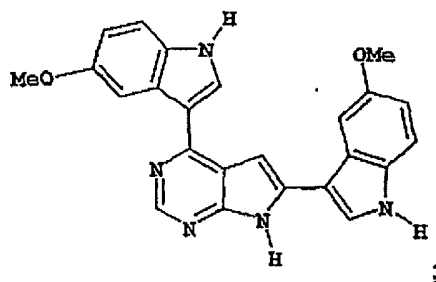
je vázaná v poloze 3 indolového kruhu.

13. Sloučenina podle nároku 1, kterou je



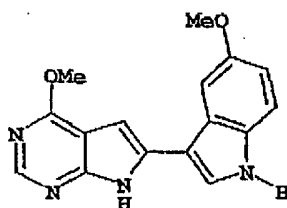






nebo N-oxid, předléčivo, farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát této sloučeniny; nebo N-oxid nebo předléčivo této soli nebo solvátu.

14. Sloučenina podle nároku 1, kterou je



nebo N-oxid, předléčivo, farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát této sloučeniny; nebo N-oxid nebo předléčivo této soli nebo solvátu.

15. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 14 společně s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo přísadami.

16. Způsob léčení pacienta trpícího nebo náchylného k onemocnění, které může být zmírněno podáváním inhibitoru katalytické aktivity Syk, vyznačující se tím, že se jmenovanému pacientovi podává farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 14 nebo farmaceuticky účinné množství kompozice podle nároku 15.

17. Způsob léčení zánětlivého onemocnění u pacienta, který takovou léčbu potřebuje, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jmenovanému pacientovi podává farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 14 nebo farmaceuticky účinné množství kompozice podle nároku 15.

18. Způsob léčení pacienta trpícího nebo náchylného k onemocnění, které může být zmírněno podáváním inhibitoru katalytické aktivity FAK, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jmenovanému pacientovi podává farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 14 nebo farmaceuticky účinné množství kompozice podle nároku 15.

19. Způsob léčení pacienta trpícího nebo náchylného k onemocnění, které může být zmírněno podáváním inhibitoru katalytické aktivity KDR, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jmenovanému pacientovi podává farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 14 nebo farmaceuticky účinné množství kompozice podle nároku 15.

20. Způsob léčení pacienta trpícího nebo náchylného k onemocnění, které může být zmírněno podáváním inhibitoru katalytické aktivity Aurora2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jmenovanému pacientovi podává farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 14 nebo farmaceuticky účinné množství kompozice podle nároku 15.

21. Způsob léčení rakoviny u pacienta, který takovou léčbu potřebuje, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jmenovanému pacientovi podává farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 14 nebo farmaceuticky účinné množství kompozice podle nároku 15.

22. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zánětlivým onemocněním je astma, zánětlivá dermatóza, alergická rýma, alergická konjunktivitida nebo zánět kloubů.

23. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zánětlivým onemocněním je astma, psoriáza, dermatitis herpetiformis, ekzém, nekrozní vaskulitida, kutánní vaskulitida, bulózní onemocnění, alergická rýma, alergická konjunktivitida, artritida, revmatoidní artritida, spalničková artritida, psoriatická artritida, nebo osteoartritida.

24. Způsob léčení chronického obstrukčního plicního onemocnění u pacienta, který takovou léčbu potřebuje, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jmenovanému pacientovi podává farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 14 nebo farmaceuticky účinné množství kompozice podle nároku 15.

25. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že léčenou rakovinou je kolorektální rakovina, rakovina prostaty, rakovina prsu, thyroideální rakovina, rakovina kůže, rakovina tlustého střeva nebo rakovina plic.