

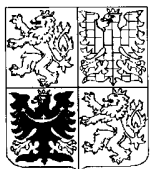
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4179

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.05.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.05.1997 18.11.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/864455 1997/972614**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/11036**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/54158**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 241/44

C 07 D 405/10

C 07 D 215/20

C 07 D 215/38

A 61 K 31/47

A 61 K 31/495

A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

RHONE-POULENC RORER
PHARMACEUTICALS INC., Collegeville, PA, US;

(72) Původce:

Myers Michael R., Reading, PA, US;
He Wei, Collegeville, PA, US;
Spada Alfred P., Lansdale, PA, US;
Maguire Martin P., Woburn, MA, US;

(74) Zástupce:

Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

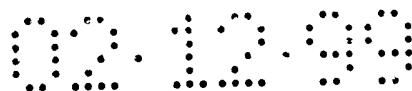
(54) Název přihlášky vynálezu:

Chinolinové a chinoxalinové sloučeniny
inhibující tyrosin-kinasy destičkového
růstového faktoru a?/nebo p56 lck

(57) Anotace:

Řešení se týká chinolinových/chinoxalinových sloučenin, které inhibují aktivitu tyrosin-kinasy destičkového růstového faktoru nebo p56^{lck}, farmaceutických prostředků obsahujících takové sloučeniny a použití těchto sloučenin pro léčbu pacientů trpících onemocněním/stavem postihujícím buněčnou diferenciaci, proliferaci, produkci mezibuněčné hmoty nebo uvolňování mediátorů a/nebo aktivaci a proliferaci T buněk.

CZ 1999 - 4179 A3



1999-4179

Chinolinové a chinoxalinové sloučeniny inhibující tyrosin-kinasy destičkového růstového faktoru a/nebo p56^{lck}

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká inhibice proliferace buněk a/nebo produkce mezibuněčné hmoty a/nebo pohybu buněk (chemotaxe) a/nebo aktivace a proliferace T buněk za použití chinolinových/ chinoxalinových sloučenin, které jsou inhibitory protein tyrosin-kinas (TKI).

Dosavadní stav techniky

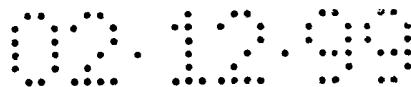
Buněčná signalizace je zprostředkována systémem interakcí, které zahrnují mezibuněčný kontakt nebo kontakt mezi buňkou a mezibuněčnou hmotou nebo kontakt mezi extracelulárním receptorem a substrátem. Extracelulární signál se často přenáší do jiných částí buněk prostřednictvím tyrosin-kinasami zprostředkované fosforylace, která ovlivňuje proteinové substráty v přenosu, které následují po signálním komplexu vázaném na buněčnou membránu. Určitá sada receptorů-enzymů, jako je receptor pro inzulin, receptor pro epidermální růstový faktor (EGF-R) nebo receptor pro destičkový růstový faktor (PDGF-R), jsou příklady tyrosin-kinas, které se účastní buněčné signalizace. Autofosforylace enzymu je nutná pro účinnou enzymem zprostředkovanou fosforylaci proteinových substrátů obsahujících tyrosinové zbytky. Je známo, že tyto substráty jsou odpovědné za řadu buněčných dějů, včetně například proliferace buněk, produkce mezibuněčné hmoty, migrace buněk a apoptosy.

Je známo, že mnoho onemocnění je způsobeno buď nekontrolovanou reprodukcí buněk, nebo nadprodukcí mezibuněčné hmoty, nebo špatně regulovanou programovanou buněčnou smrtí (apoptosou). Tato

onemocnění postihují různé typy buněk a patří mezi ně onemocnění jako je například leukemie, zhoubné nádory, glioblastom, lupénka, zánětlivá onemocnění, onemocnění kostí, fibrotická onemocnění, atherosklerosa a restenosa vyskytující se po koronární, femorální nebo renální angioplastice, nebo fibroproliferativní onemocnění jako je artritida, plicní fibrosa, jaterní a ledviná fibrosa. Kromě toho, po chirurgickém koronárním by-passu dochází k rozvoji deregulované buněčné proliferace. Soudí se, že inhibice aktivity tyrosin-kinasy je užitečná v kontrole nekontrolované reprodukce buněk nebo nadměrné produkce mezibuněčné hmoty nebo špatně regulované programované buněčné smrti (apoptosy).

Je také známo, že některé inhibitory tyrosin-kinasy mohou interagovat s jedním nebo více typy enzymu tyrosin-kinasa. Pro normální tělesné funkce je zásadních několik typů tyrosin-kinas. Například, ve většině normálních situací bude nežádoucí inhibice účinků insulinu. Proto budou sloučeniny, které inhibují aktivitu PDGF-R tyrosin kinasy v koncentracích menších než jsou účinné koncentrace pro inhibici kinasy insulinového receptoru hodnotnými činidly pro selektivní terapii onemocnění charakterizovaných proliferací buněk a/nebo produkcí mezibuněčné hmoty a/nebo pohybem buněk (chemotaxí), jako je restenosa.

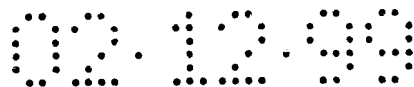
Předkládaný vynález se týká modulace a/nebo inhibice buněčné signalizace, buněčné proliferace, produkce extracelulární matrix, chemotaxe, kontroly abnormálního růstu buněk a buněčné zánětlivé odpovědi. Přesněji se předkládaný vynález týká použití substituovaných chinoxalinových sloučenin, které selektivně inhibují diferenciaci, proliferaci nebo uvolnění mediátorů prostřednictvím účinné inhibice aktivity tyrosin-kinasy receptoru pro destičkový růstový faktor (PDGF-R) a/nebo aktivity Lck tyrosin-kinasy.



Mnoho článků v literatuře popisuje inhibitory tyrosin-kinasy, které jsou selektivní pro receptorové tyrosin-kinasy, jako je EGF-R nebo PDGF-R, nebo pro nereceptorové cytosolové tyrosin-kinasy, jako je v-abl, p56lck nebo c-src. Nedávné články od Spada a Myers (Exp. Opin. Ther. Patents 1995, 5(8): 805) a Bridges (Exp. Opin. Ther. Patents 1995, 5(12): 1245) shrnují literaturu týkající se inhibitorů tyrosin-kinas a selektivních inhibitorů EGF-R, v příslušném pořadí. Dále, Law a Lydon shrnuli protinádorový potenciál inhibitorů tyrosin-kinas (Emerging Drugs: The Prospect for Improved Medicines 1996, 241-260).

Mezi známé inhibitory aktivity PDGF-R tyrosin-kinasy patří chinolinové inhibitory, které popisuje Maguire et al., (J. Med. Chem. 1994, 37: 2129) a Dolle et al. (J. Med. Chem. 1994, 37: 2627). Třídu fenylamino-pyridinových inhibitorů nedávno popsal Traxler et al., v EP 564409 a Zimmerman, J., a Traxler, P. et al. (Biorg. and Med. Chem. Lett. 1996, 6(11): 1221-1226) a Buchdunger, E. et al., (Proc. Natl. Acad. Sci. 1995, 92: 2558). I přes pokrok v této oblasti nejsou žádné sloučeniny z této třídy schváleny pro léčbu proliferativních onemocnění u člověka.

Korelace mezi multifaktoriální restenosou a PDGF a PDGF-R je dobře zdokumentována v odborné literatuře. Nicméně, nové studie zaměřené na pochopení fibrotických onemocnění plic (Antoniades, H.N., et al., J. Clin. Invest., 1990, 86: 1055), jater a ledvin (Peterson, T.C., Hepatology 1993, 17: 486), také naznačily účast PDGF a PDGF-R. Například glomerulonefritida je hlavní příčinou ledviného selhání a PDGF byl identifikován jako silný mitogen pro mesangiální buňky in vitro (Shultz et al., Am. J. Physiol. 1988, 255, F674) a Floge et al (Clin. Exp. Immun. 1991, 86, 334). Thornton, S.C., et al. (Clin. Exp. Immun. 1991, 86, 79) popisuje, že TNF- α a PDGF (získané od lidí s revmatoidní artritidou) jsou hlavní cytokiny způsobující proliferaci synoviálních buněk. Dále,



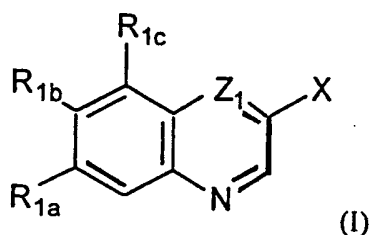
byly identifikovány určité typy nádorových buněk (viz Silver, B.J. BioFactors, 1992, 3: 217), jako jsou buňky glioblastomu a Kaposiho sarkomu, které nadměrně exprivují buď PDGF protein, nebo receptor, což vede k nekontrolovatelnému růstu nádorových buněk prostřednictvím autokrinního nebo parakrinního mechanismu. Proto se předpokládá, že inhibitor PDGF tyrosin-kinasy bude použitelný při léčbě zdánlivě nesouvisajících onemocnění u člověka, která mohou být charakterizována tím, že v jejich etiologii se vyskytuje PDGF a PDGF-R.

Úloha různých nerekceptorových tyrosin-kinas, jako je p56^{lck} (dále "Lck") ve vzniku zánětlivých onemocnění zahrnujících aktivaci a proliferaci T buněk byla popsána v Hanke et al., (Inflamm. Res. 1995, 44: 357) a Bolen and Brugge (Ann. Rev. Immunol. 1997, 15: 371). Mezi tato zánětlivá onemocnění patří alergie, autoimunitní onemocnění, revmatoidní artritida a rejekce transplantátu. Jiné nové studie shrnují různé třídy inhibitorů tyrosin-kinas včetně sloučenin majících inhibiční aktivitu pro Lck (Grounwater et al., Progress in Medicinal Chemistry, 1996, 33: 233). Mezi inhibitory aktivity Lck tyrosin-kinasy patří několik přirozených produktů, které jsou obvykle neselektivními inhibitory tyrosin-kinas, jako je staurosporin, genistein, některé flavony a erbstatin. Nedávno bylo popsáno, že damnacanthol je nízko nM inhibitor Lck (Faltynek et al., Biochemistry 1995, 34: 12404). Příklady syntetických inhibitorů Lck zahrnují: serii dihydroxy-isochinolinových inhibitorů, které mají aktivitu při koncentracích v řádu mikromolů a nižších (Burke et al., J. Med. Chem., 1993, 36: 425); a chinolinové deriváty, které jsou mnohem méně aktivní, s Lck IC₅₀ 610 μM. Výzkumníci také popsali serii 4-substituovaných chinazolinů, které mají aktivitu při koncentracích v řádu mikromolů a nižších (Myers et al., WO 95/15758 a Myers et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7: 417). Výzkumníci firmy Pfizer (Hanke et al., J. Biol. Chem.

1996, 271: 695) popsali dva specifické pyrazolopyrimidinové inhibitory známé jako PP1 a PP2, které mají při koncentracích v řádu nanomolů účinnost proti Lck a Fyn (jiná kinasa Src-rodiny). Nebyla popsána žádná chinolinová nebo chinoxalinová sloučenina s inhibiční aktivitou pro Lck. Proto se předpokládá, že chinolinové a chinoxalinové inhibitory Lck tyrosin-kinasy mohou být užitečné v léčbě různých zdánlivě nesouvisejících onemocnění u člověka, která mohou být charakterizována tím, že v jejich etiologii se vyskytuje signalizace pomocí Lck tyrosin-kinasy.

Podstata vynálezu

Vynález obsahuje sloučeninu vzorce I:



kde

X je L_1 nebo L_2Z_2 ;

L_1 je $(CR_{3a}R_{3b})_r$ nebo $(CR_{3a}CR_{3b})_m - Z_3 - (CR_{3'a}CR_{3'b})_n$;

L_2 je $(CR_{3a}R_{3b})_p - Z_4 - (CR_{3'a}CR_{3'b})_q$ nebo ethenyl;

Z_1 je CH nebo N;

Z_2 je volitelně substituovaný cykloalkyl, volitelně substituovaný cykloalkenyl, volitelně substituovaný heterocyklyl nebo volitelně substituovaný heterocyklenyl;

Z_3 je O, NR_4 , S, SO nebo SO_2 ;

Z_4 je O, NR_4 , S, SO nebo SO_2 nebo vazba;

m je 0 nebo 1;

n je 2 nebo 3, a $n + m = 2$ nebo 3;

p a q jsou nezávisle 0, 1, 2, 3 nebo 4 a $p + q = 0, 1, 2, 3$ nebo 4, pokud je Z_4 vazba a $p + q = 0, 1, 2$ nebo 3, pokud je Z_4 jiný

než vazba;

r je 2, 3 nebo 4;

R_{1a} a R_{1b} jsou nezávisle volitelně substituovaný alkyl, volitelně substituovaný aryl, volitelně substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, volitelně substituovaný alkoxy, volitelně substituovaný cykloalkyloxy, volitelně volitelně substituovaný heterocyklyloxy, volitelně substituovaný heterocyklylkarbonyloxy, volitelně substituovaný aryloxy, volitelně substituovaný heteroaryloxy, kyan, R_5R_6N- nebo acyl R_5N- , nebo je jeden z R_{1a} a R_{1b} vodík nebo halogen a druhý je volitelně substituovaný alkyl, volitelně substituovaný aryl, volitelně substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, volitelně substituovaný alkoxy, volitelně substituovaný cykloalkyloxy, volitelně volitelně substituovaný heterocyklyloxy, substituovaný heterocyklylkarbonyloxy, volitelně substituovaný aryloxy, volitelně substituovaný heteroaryloxy, kyan, R_5R_6N- nebo acyl R_5N- ;

R_{1c} je vodík, volitelně substituovaný alkyl, volitelně substituovaný aryl, volitelně substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, volitelně substituovaný alkoxy, volitelně substituovaný cykloalkyloxy, volitelně substituovaný heterocykloalkoxy, volitelně substituovaný heterocyklyloxy, volitelně substituovaný aryloxy, volitelně substituovaný heteroaryloxy, halogen, kyan, R_5R_6N- nebo acyl R_5N- ;

R_{3a} , R_{3b} , R_{3a} a R_{3b} jsou nezávisle vodík nebo alkyl;

R_4 je vodík, alkyl nebo acyl; a

R_5 a R_6 jsou nezávisle vodík nebo alkyl, nebo tvoří R_5 a R_6 dohromady s dusíkem, na který jsou navázány, azaheterocyklyl, nebo

její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl.

V jiném aspektu vynález obsahuje farmaceutický prostředek obsahující farmaceuticky účinné množství sloučeniny vzorce I nebo



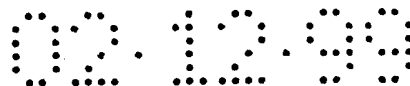
její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič. Vynález také obsahuje meziprodukty použitelné při přípravě sloučenin vzorce I, způsoby pro přípravu meziproduktů a sloučenin vzorce I a použití sloučenin vzorce I pro léčbu pacientů trpících onemocněním, které postihuje buněčnou diferenciaci, proliferaci, produkci mezibuněčné hmoty nebo uvolňování mediátorů a/nebo aktivaci a proliferaci T buněk.

Jak byly uvedeny výše a jak budou uvedeny níže mají následující termíny následující významy, pokud není uvedeno jinak.

"Pacient" označuje jak člověka, tak jiné savce.

"Účinné množství" označuje množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které inhibuje aktivitu PDGF-R tyrosin-kinasy a/nebo aktivitu Lck tyrosin-kinasy a tak dosahuje požadovaného terapeutického účinku.

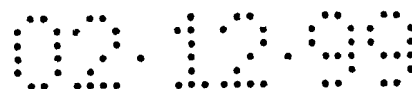
"Alkyl" označuje alifatickou uhlovodíkovou skupinu, která může mít přímý nebo rozvětvený řetězec a která obsahuje přibližně 1 až přibližně 10 atomů uhlíku. Výhodným alkylem je "nižší alkyl", který obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku; výhodnější alkyly mají od 1 do 4 atomů uhlíku. Rozvětvení znamená, že na lineární alkylový řetězec je navázán jeden nebo více nižších alkylů, jako je methyl, ethyl nebo propyl. Alkyl může být také volitelně substituovaný alkoxy, halogenem, karboxy, hydroxy nebo R_5R_6N- . Příklady alkylů jsou methyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, t-butyl, amyl a hexyl.



"Alkenyl" označuje alifatickou uhlovodíkovou skupinu obsahující dvojnou vazbu uhlík-uhlík, která může mít přímý nebo rozvětvený řetězec a která obsahuje přibližně 2 až přibližně 10 atomů uhlíku. Výhodný alkenyl obsahuje 2 až 6 atomů uhlíku; výhodněji od 2 do 4 atomů uhlíku. Rozvětvení znamená, že na lineární alkenylový řetězec je navázán jeden nebo více nižších alkylů, jako je methyl, ethyl nebo propyl. Termín "nižší alkenyl" označuje řetězec obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, který může být přímý nebo rozvětvený. Alkenylová skupina může být substituovaná karbalkoxy skupinou. Příklady alkenylů jsou ethenyl, propenyl, n-butenyl, i-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, n-pentenyl, heptenyl, oktenyl, cyklohexylbutenyl a decenyl.

"Ethylenyl" označuje skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$.

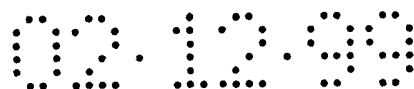
"Cykloalkyl" označuje nearomatický mono- nebo multicyklický kruhový systém tvořený 3 až 10 atomy uhlíku. Cykloalkylová skupina jako součást proměnných R_{1a} , R_{1b} nebo R_{1c} je volitelně substituovaná jedním nebo více, výhodně jedním až třemi, lépe jedním až dvěma, z následujících "cykloalkylových substituentů": alkyl, hydroxy, acyloxy, alkoxy, halogen, R_5R_6N- , acyl R_5N- , karboxy nebo R_5R_6NCO- , nebo dvojnásobným kyslíkem (-O-) na dvou sousedních atomech uhlíku za vzniku epoxidu; nejlépe jsou tyto substituenty vybrány ze skupiny zahrnující: alkyl, hydroxy, acyloxy, alkoxy, dvojnásobný kyslík a R_5R_6NCO- . Cykloalkylová skupina jako součást proměnných Z_2 je volitelně substituovaná jedním nebo více, výhodně jedním až třemi, lépe jedním až dvěma, z následujících "cykloalkylových substituentů": alkyl, alkoxy, halogen, R_5R_6N- , acyl R_5N- , karboxy nebo R_5R_6NCO- , nebo dvojnásobným kyslíkem (-O-) na dvou sousedních atomech uhlíku za vzniku epoxidu; nejlépe jsou tyto substituenty vybrány ze skupiny zahrnující: alkyl, hydroxy, acyloxy, alkoxy, dvojnásobný kyslík a R_5R_6NCO- . Dále, pokud je cykloalkylová skupina substituována



alespoň dvěma hydroxylovými substituenty, tak mohou být alespoň dva z hydroxylových substituentů ketalovány nebo acetalovány s aldehydem nebo ketonem tvořeným 1 až 6 atomy uhlíku za vzniku příslušného ketalu nebo acetalu. ketalizace gem-diolu vede ke tvorbě spiro-kondenzovaného kruhového systému. Výhodný spiro-cykloalkylový kruh je 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl. Mezi výhodné nesubstituované nebo substituované monocyklické cykloalkyly patří cyklopentyl, fluorcyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl; výhodnější jsou cyklohexyl a cyklopentyl. Příklady multicyklických cykloalkylových kruhů jsou 1-dekalin, adamant-(1- nebo 2-yl), [2.2.1]bicykloheptanyl (norbornyl) a [2.2.2]bicyklooktanyl; výhodnější je [2.2.1]bicykloheptanyl a [2.2.2]bicyklooktanyl.

"Cykloalkenyl" označuje nearomatický mono- nebo multicyklický kruhový systém obsahující dvojnou vazbu uhlík-uhlík a tvořený 3 až 10 atomy uhlíku. Cykloalkenylová skupina jako součást proměnných R_{1a} , R_{1b} nebo R_{1c} je volitelně substituovaná jedním nebo více, výhodně jedním až třemi, lépe jedním až dvěma, z cykloalkylových substituentů, jak jsou popsány výše. Cykloalkenylová skupina jako součást proměnných Z_2 je volitelně substituovaná jedním nebo více, výhodně jedním až třemi, lépe jedním až dvěma, z cykloalkylových substituentů, jak jsou popsány výše. Výhodné nesubstituované nebo substituované monocyklické cykloalkenylové kruhy zahrnují cyklopentenyl, cyklohexenyl a cykloheptenyl; výhodnější je cyklopentenyl a cyklohexenyl. Výhodné multicyklické cykloalkenylové kruhy zahrnují [2.2.1]bicykloheptenyl (norbornenyl) a [2.2.2]bicyklooktenyl.

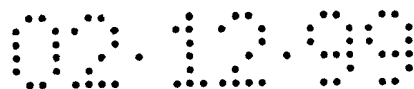
"Aryl" označuje aromatický karbocyklický radikál obsahující od 6 do 10 atomů uhlíku. Příkladem arylu je fenyl nebo naftyl, nebo fenyl nebo naftyl substituovaný jedním nebo více substituenty arylové skupiny, které mohou být stejné nebo odlišné, kde



"substituenty arylové skupiny" zahrnují vodík, hydorxy, halogen, alkyl, alkoxy, karboxy, alkoxykarbonyl nebo Y^1Y^2NCO- , kde Y^1 a Y^2 jsou nezávisle vodík nebo alkyl. Výhodnými substituenty arylové skupiny jsou vodík, halogen a alkoxy.

"Heteroaryl" označuje 5- až 10-členný aromatický monocyklický nebo multicyklický uhlovodíkový kruhový systém, ve kterém je jeden nebo více atomů v kruhu jiný než uhlík, například dusík, kyslík nebo síra. Předpona aza-, oxy- nebo thia- před -heteroaryl definuje to, že v kruhu je přítomen alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry, v příslušném pořadí. "Heteroaryl" může být také substituován jedním nebo více substituenty vybranými z výše uvedených "substituentů arylové skupiny". Příkladem heteroarylů jsou substituovaný pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, chinolinyl, imidazolyl a isochinolinyl.

"Heterocyklyl" označuje 4- až 10-členný monocyklický nebo multicyklický uhlovodíkový kruhový systém, ve kterém je jeden nebo více atomů v kruhu jiný než uhlík, například dusík, kyslík nebo síra. Heterocyklylová skupina jako součást proměnných R_{1a} , R_{1b} nebo R_{1c} je volitelně substituovaná jedním nebo více, výhodně jedním až třemi, lépe jedním až dvěmi, z cykloalkylových substituentů, jak jsou popsány výše. Heterocyklylová skupina jako součást proměnných Z_2 je volitelně substituovaná jedním nebo více, výhodně jedním až třemi, lépe jedním až dvěmi, z cykloalkylových substituentů, jak jsou popsány výše. Předpona aza, oxy nebo thia před -heterocyklyl definuje to, že v kruhu je přítomen alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry, v příslušném pořadí. Příkladem monocyklických heterocyklylových skupin jsou piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morfolinyl,



thiomorfolinyl, thiazolidinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiopyranyl a podobně. Příklady heterocyklylových skupin zahrnují chinuklidyl, pentamethylensulfid, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofenyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, 7-oxybicyklo[2.2.1]heptanyl nebo 4-piperidinopiperidin.

"Heterocyklylkarbonyloxy" označuje skupinu heterocyklyl-C(O)O-, kde heterocyklyl je definován výše. Příkladem heterocyklylkarbonyloxy skupiny je [1,4']-biperidinyl-1'-karbonyloxy(4-piperidinopiperid-1-ylkarbonyloxy).

"Heterocyklenyl" označuje 4- až 10-členný monocyklický nebo multicyklický uhlovodíkový kruhový systém, který je částečně nenasycený a ve kterém je jeden nebo více atomů v kruhu jiných než uhlík, například dusík, kyslík nebo síra. Heterocyklenylová skupina jako součást proměnných R_{1a} , R_{1b} nebo R_{1c} je volitelně substituovaná jedním nebo více, výhodně jedním až třemi, lépe jedním až dvěmi, z cykloalkylových substituentů, jak jsou popsány výše. Heterocyklenylová skupina jako součást proměnných Z_2 je volitelně substituovaná jedním nebo více, výhodně jedním až třemi, lépe jedním až dvěmi, z cykloalkylových substituentů, jak jsou popsány výše. Předpona aza-, oxy- nebo thia- před -heterocyklyl definuje to, že v kruhu je přítomen alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry, v příslušném pořadí. Příkladem monocyklických azaheterocyklenylových skupin jsou 1,2,3,4-tetrahydrohydropyridyl, 1,2-dihydropyridyl, 1,4-dihydropyridyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazoliny, 2-pyrazoliny a podobně. Příklady oxaheterocyklenylových skupin jsou 3,4-dihydro-2H-pyran, dihydrofuranyl a fluordihydrofuranyl. Příkladem multicyklické oxaheterocyklenylové skupiny je 7-oxybicyklo[2.2.1]heptenyl. Příklady monocyklické



thiaheterocyklylované skupiny jsou dihydrothiofenyl a dihydrothiopyranyl.

"Acyl" označuje H-CO- nebo alkyl-CO- skupinu, ve které je alkylová skupina stejná, jak byla definována výše. Výhodné acyly obsahují nižší alkyl. Příklady acylových skupin jsou formyl, acetyl, propanoyl, 2-methylpropanoyl, butanoyl a kaproyl.

"Aroyl" označuje aryl-CO- skupinu, ve které je alkylová skupina stejná, jak byla definována výše. Příklady jsou benzoyl a 1- a 2-naftoyl.

"Alkoxy" označuje alkyl-O- skupinu, ve které je alkylová skupina stejná, jak byla definována výše. Výhodná alkoxy skupina je "nižší alkoxy" skupina, která obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku. Alkoxy skupina může být volitelně substituovaná jednou nebo více amino, alkoxy, karboxy, alkoxykarbonyl, karboxyaryl, karbamoyl nebo heterocyklylovými skupinami. Příklady alkoxy skupin jsou methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, heptoxy, 2-(morfolin-4-a-yl)ethoxy, 2-(ethoxy)ethoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy, karbamoyl, N-methylkarbamoyl, N,N-dimethylkarbamoyl, karboxymethoxy a methoxykarbonylmethoxy.

"Cykloalkyloxy" označuje cykloalkyl-O-skupinu, ve které je cykloalkylová skupina stejná, jak je definováno výše. Příklady cykloalkyloxy skupin jsou cyklopentyloxy a cyklohexyloxy.

"Heterocyklyloxy" označuje heterocyklyl-O-skupinu, ve které je heterocyklylová skupina stejná, jak je definováno výše. Příklady heterocyklyloxy skupin jsou chinuklidyloxy, pentamethylensulfidoxy, tetrahydropyranyloxy, tetrahydrothiofenyloxy, pyrrolidinyloxy, tetrahydrofuranyloxy a 7-azabicyklo[2.2.1]heptanyloxy.

"Aryloxy" označuje aryl-O- skupinu, ve které je aryllová skupina stejná, jak je definována výše.

"Heteroaryloxy" označuje heteroaryl-O- skupinu, ve které je heteroarylová skupina stejná, jak je definována výše.

"Acyloxy" označuje acyl-O- skupinu, ve které je acylová skupina stejná, jak je definována výše.

"Karboxy" označuje HO(O)C- skupinu (odvozenou od karboxylové kyseliny).

"R₅R₆N-" označuje substituovanou nebo nesubstituovanou amino-skupinu, ve které jsou R₅ a R₆ stejné, jak byly popsány výše. Příklady skupin jsou amino (H₂N-), methylamino, ethylmethylamino, dimethylamino a diethylamino.

"R₅R₆NCO-" označuje substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoyl-skupinu, ve které jsou R₅ a R₆ stejné, jak byly popsány výše. Příklady skupin jsou karbamoyl (H₂NCO-), N-methylkarbamoyl (MeNHCO-) a N,N-dimethylaminokarbamoyl (Me₂NCO-).

"AcylR₅N-" označuje acylamino skupinu, ve které jsou R₅ a acyl stejné, jak byly definovány výše.

"Halogen" označuje fluor, chlor, brom nebo jod. Výhodnými halogeny jsou fluor, chlor nebo brom a nejvýhodnějšími jsou fluor nebo chlor.

"Proléčivo" označuje formu sloučeniny vzorce I vhodnou pro podání pacientovi bez nežádoucí toxicity, iritace, alergické odpovědi a podobně, a účinnou pro zamýšlené použití, včetně ketalových, esterových a obojetných forme. Proléčivo je

transformováno in vivo za vzniku původní sloučeniny výše uvedeného vzorce, například hydrolýzou v krvi. Podrobný popis je uveden v T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, svazek 14 A.C.S. Symposium Series, a v Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, které jsou zde uvedeny jako odkazy.

"Solvat" označuje fyzikální asociaci sloučeniny podle předkládaného vynálezu s jednou nebo více molekulami rozpouštědla. Tato fyzikální vazba zahrnuje různě silné iontové a kovalentní vazby, včetně vodíkových můstků. V některých případech bude solvat izolovatelný, například tehdy, když je jedna nebo více molekul rozpouštědla inkorporována v krystalické mřížce krystalické pevné látky. Termín "solvat" zahrnuje jak fáze v roztoku, tak izolovatelné solvaty. Příkladem solvatů jsou ethanolaty, methanolaty a podobně. "Hydrat" je solvat, ve kterém jsou molekulami rozpouštědla H_2O .

Výhodná provedení

Výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde

L_1 je $(CR_{3a}CR_{3b})_m - Z_3 - (CR_{3a}CR_{3b})_n$;

L_2 je $(CR_{3a}R_{3b})_p - Z_4 - (CR_{3a}CR_{3b})_q$;

Z_2 je volitelně substituovaný cykloalkyl, volitelně substituovaný cykloalkenyl nebo volitelně substituovaný heterocyklyl;

Z_4 je O a NR_4 ;

m je 0;

n je 2 nebo 3;

p + q = 0 nebo 1;

R_{1a} a R_{1b} jsou nezávisle volitelně substituovaný alkyl, volitelně substituovaný alkoxy, volitelně substituovaný cykloalkoxy,

volitelně substituovaný heterocyklyloxy, nebo R_5R_6N- , nebo je jeden z R_{1a} a R_{1b} vodík nebo halogen a druhý je volitelně substituovaný alkyl, volitelně substituovaný alkoxy, volitelně substituovaný cykloalkyloxy, volitelně substituovaný heterocyklyloxy, nebo R_5R_6N- ;
 R_{1c} je vodík, volitelně substituovaný alkyl nebo volitelně substituovaný alkoxy;
 R_{3a} , R_{3b} , $R_{3'a}$ a $R_{3'b}$ jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl;
 R_4 je vodík; a
 R_5 a R_6 jsou tvoří dohromady s dusíkem, na který jsou navázány, azaheterocyklyl, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

Jinou výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde

X je L_2Z_2 ;

L_2 je $(CR_{3a}R_{3b})_p-Z_4-(CR_{3'a}CR_{3'b})_q$;

Z_2 je volitelně substituovaný cykloalkyl nebo volitelně substituovaný cykloalkenyl;

Z_3 je O a NR_4 ;

p je 0 ;

q je 0 nebo 1 ;

R_{1a} a R_{1b} jsou nezávisle volitelně substituovaný alkyl, volitelně substituovaný alkoxy, volitelně substituovaný cykloalkyloxy, volitelně substituovaný heterocyklyloxy, nebo je jeden z R_{1a} a R_{1b} vodík nebo halogen;

R_{1c} je vodík;

$R_{3'a}$ a $R_{3'b}$ jsou nezávisle vodík; a

R_4 je vodík; nebo

její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.



Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde L_1 je nižší alkyl.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_1 je CH.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_1 je N.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_2 je volitelně substituovaný cykloalkyl.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_2 je alkylem substituovaný monocyklický cykloalkyl; lépe methylcyklopentyl nebo methylcyklohexyl.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_2 je multicyklický cykloalkyl; lépe [2.2.2]bicykloheptanyl (norbornyl) a [2.2.2]bicyklooktanyl.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_2 je volitelně substituovaný cykloalkenyl; výhodně cyklopentenyl a cyklohexenyl. Výhodnými multicyklickými cykloalkenylovými kruhy jsou [2.2.1]bicykloheptenyl (norbornenyl) a [2.2.2]bicyklooktenyl.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_2 je cyklopentenyl nebo cyklohexenyl.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_2 je multicyklický cykloalkenyl; nejlépe [2.2.1]bicykloheptenyl (norbornenyl) a [2.2.2]bicyklooktenyl.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde p a q jsou 0.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde $p + q = 1$.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_4 je 0.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_4 je 0 a p a q jsou 0.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_4 je 0 a $p + q = 1$.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_4 je NR_4 .

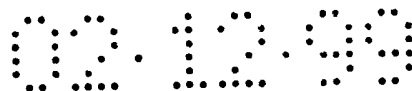
Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_4 je NR_4 a p a q jsou 0.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_4 je NR_4 a $m + n = 1$.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_4 je S .

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_4 je S a p a q jsou 0.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_4 je S a $p + q = 1$.



Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde R_{1a} a R_{1b} jsou nezávisle volitelně hydroxylem substituovaný nižší alkyl, hydroxy, nižší alkoxy, cykloalkyloxy, heterocyklyoxy, nebo je jeden z R_{1a} a R_{1b} vodík nebo halogen.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde R_{1a} a R_{1b} jsou nezávisle heterocyklylkarbonyloxy nebo volitelně substituovaný nižší alkoxy; nejlépe je nižší alkoxy methoxy nebo ethoxy.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde R_{1a} a R_{1b} jsou nižší alkyl; nejlépe je nižší alkyl methyl nebo ethyl.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde jeden z R_{1a} a R_{1b} je nižší alkoxy a druhý z R_{1a} a R_{1b} je halogen; nejlépe je nižší alkoxy methoxy nebo ethoxy a halogen je chlor nebo brom.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde jeden z R_{1a} a R_{1b} je nižší alkyl a druhý z R_{1a} a R_{1b} je nižší alkoxy; nejlépe je nižší alkoxy methoxy nebo ethoxy a nižší alkyl je methyl nebo ethyl.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde jeden z R_{1a} a R_{1b} je nižší alkoxy a druhý z R_{1a} a R_{1b} je cykloalkyloxy; nejlépe je nižší alkoxy methoxy nebo ethoxy a cykloalkyloxy je cyklopentyloxy nebo cyklohexyloxy.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde jeden z R_{1a} a R_{1b} je vodík a druhý z R_{1a} a R_{1b} je nižší alkoxy, cykloalkyloxy nebo heterocyklyloxy; nejlépe je nižší alkoxy methoxy nebo ethoxy a cykloalkyloxy je



cyklopentyloxy nebo cyklohexyloxy a heterocyklyloxy je furanyloxy.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde R_{1c} je vodík, nižší alkyl nebo nižší alkoxy; nejlépe nižší alkoxy methoxy nebo ethoxy.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_2 je (hydroxy nebo alkyl) substituovaný hydroxycykloalkyl, lépe je (nižší alkyl)hydroxycykloalkyl.

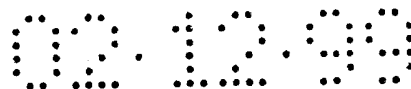
Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde R_{1a} a R_{1b} jsou nižší alkoxy, kde nižší alkoxy skupina je volitelně substituovaná alkoxy, heterocyklylovou, karboxy, alkoxykarbonylovou nebo karbamoylovou skupinou.

Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde jeden z R_{1a} a R_{1b} je nesubstituovaný nižší alkoxy a druhý z R_{1a} a R_{1b} je nižší alkoxy skupina volitelně substituovaná alkoxy, heterocyklylovou, karboxy, alkoxykarbonylovou nebo karbamoylovou skupinou.

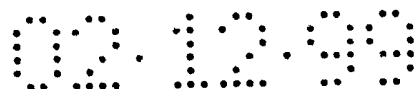
Jiným výhodným aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde jeden z R_{1a} a R_{1b} je methoxy a druhý z R_{1a} a R_{1b} je [1,4']-bipiperadin-1'-ylkarbonyloxy, 2-(ethoxy)ethoxy, 2-(4-morfolinyl)ethoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy, karboxymethoxy, methoxykarbonylmethoxy, aminokarbonylmethoxy, N-methylaminokarbonylmethoxy nebo N,N-dimethylaminokarbonylmethoxy.

Výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou vybrané z následující skupiny:

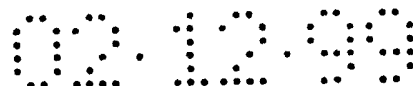
3-cyklohexyloxy-6,7-dimethoxychinolin;



2-cyklohexylamino-6,7-dimethoxychinoxalin;
exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-chlor-7-methoxychinoxalin-2-yl)-
amin;
exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(7-chlor-6-methoxychinoxalin-2-yl)-
amin;
bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethyl-chinoxalin-2-yl)amin;
2-cykloheptylamino-6,7-dimethoxychinoxalin;
2-cyklopentylamino-6,7-dimethoxychinoxalin;
2-cyklohexylamino-6-methoxychinoxalin;
2-aminocyklohexyl-6,7-dimethoxy-chinolin;
(6,7-dimethoxy-chinolin-3-yl)-cis-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin;
2-cyklohexylamino-6-methoxy-7-brom-chinoxalin, hydrochloridová
sůl;
(6,7-dimethoxychinolin-3-yl)-cis/trans-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)-
amin;
(6,7-dimethoxychinolin-3-yl)-trans-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin;
(6,7-dimethoxychinolin-3-yl)-cis-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin;
(6,7-dimethoxy-chinolin-3-yl)-(3-methyl-cyklopentyl)amin;
cyklohex-3-enyl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)amin;
2,7-bis-cyklohexyloxy-6-methoxy-chinoxalin;
cyklohexyl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl-methyl)amin;
(6,7-dimethoxychinolin-3-yl)isobutyl-amin;
cyklohexyl-(6-methoxy-7-morfolin-4-yl-chinoxylin-2-yl)amin;
(±)-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)amin;
exo-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-
amin;
cyklohexyl-(6,8-dimethyl-chinoxalin-2-yl)amin;
endo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)amin;
(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-(4-methoxy-cyklohexyl)amin;
exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-methoxychinoxalin-2-yl)amin;
exo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;
2-(bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;
endo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;



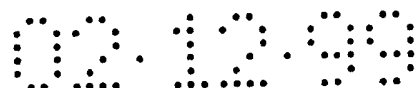
exo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;
 2-(bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;
 2-cyklohexyloxy-6,7-dimethoxychinoxalin;
 2-cyklopentylthio-6,7-dimethoxychinoxalin;
 6,7-dimethoxy-2-cyklopentylloxy-chinoxalin;
 2-cyklopentylmethyloxy-6,7-dimethoxychinoxalin;
 6,7-dimethoxy-2-tetrahydropyran4-oxy-chinoxalin;
 exo,exo-6,7-dimethoxy-2-(5,6-epoxy-bicyklo[2.2.1]heptan-2-yloxy)-
 -chinoxalin;
 kyselina cis/trans-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yloxy)-
 -cyklohexankarboxylová;
 6,7-dimethoxy-2-(4-methoxy-cyklohexyloxy)-chinoxalin;
 3-cyklohexyloxy-6,7-dimethoxychinoxalin 1-oxid;
 (1R,2R,4S)-(+)-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-
 -2-yl)amin;
 (1S,2S,4R)-(-)-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-
 -2-yl)amin;
 2-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl)-2-aza-bicyklo[2.2.2]oktan-3-on;
 methyl ester kyseliny cis/trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-
 -ylamino)-cyklohexankarboxylové;
 kyselina cis/trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-ylamino)-
 -cyklohexankarboxylová;
 methyl ester kyseliny cis-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-
 -ylamino)-cyklohexankarboxylové;
 methyl ester kyseliny trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-
 -ylamino)-cyklohexankarboxylové;
 (6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl)-cis/trans-(3-(R)-
 -methylcyklohexyl)amin;
 (6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl)-trans-(3-(R)-methylcyklohexyl)-
 amin;
 (6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl)-cis-(3-(R)-methylcyklohexyl)-
 amin; a
 methyl-cis/trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yloxy)-



-cyklohexankarboxylat,
nebo jejich N-oxidů, hydratů, solvatů, proléčiv nebo farmaceuticky přijatelných solí.

Výhodnější sloučeniny jsou vybrané z následující skupiny:

2-cyklohexylamino-6,7-dimethoxychinoxalin;
exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-chlor-7-methoxychinoxalin-2-yl)-amin;
exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(7-chlor-6-methoxychinoxalin-2-yl)-amin;
bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethyl-chinoxalin-2-yl)amin;
2-cykloheptylamino-6,7-dimethoxychinoxalin;
2-cyklopentylamino-6,7-dimethoxychinoxalin;
3-aminocyklohexyl-6,7-dimethoxy-chinolin;
(6,7-dimethoxy-chinolin-3-yl)-cis-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin;
(6,7-dimethoxychinolin-3-yl)-cis/trans-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)-amin;
(6,7-dimethoxychinolin-3-yl)-trans-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin;
(6,7-dimethoxychinolin-3-yl)-cis-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin;
cyklohex-3-enyl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)amin;
2,7-bis-cyklohexyloxy-6-methoxy-chinoxalin;
(6,7-dimethoxychinolin-3-yl)isobutyl-amin;
(±)-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)amin;
exo-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-amin;
endo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)amin;
exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-methoxychinoxalin-2-yl)amin;
exo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;
2-(bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;
endo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;
exo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;
2-(bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;
2-cyklohexyloxy-6,7-dimethoxychinoxalin;



2-cyklopentylthio-6,7-dimethoxychinoxalin;
 6,7-dimethoxy-2-cyklopentyloxy-chinoxalin;
 2-cyklopentylmethyloxy-6,7-dimethoxychinoxalin;
 6,7-dimethoxy-2-tetrahydropyran-4-oxy-chinoxalin;
 exo,exo-6,7-dimethoxy-2-(5,6-epoxy-bicyklo[2.2.1]heptan-2-yloxy)-
 -chinoxalin;
 6,7-dimethoxy-2-(4-methoxy-cyklohexyloxy)-chinoxalin;
 (1R,2R,4S) - (+) -bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-
 -2-yl) amin;
 (1S,2S,4R) - (-) -bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-
 -2-yl) amin;
 methyl ester kyseliny cis/trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-
 -ylamino)-cyklohexankarboxylové;
 methyl ester kyseliny cis-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-
 -ylamino)-cyklohexankarboxylové;
 methyl ester kyseliny trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-
 -ylamino)-cyklohexankarboxylové;
 (6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl)-cis/trans-(3-(R)-
 -methylcyklohexyl) amin;
 (6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl)-trans-(3-(R)-methylcyklohexyl)-
 amin;
 (6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl)-cis-(3-(R)-methylcyklohexyl)-
 amin; a
 methyl cis/trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yloxy)-
 -cyklohexankarboxylat,
 nebo jejich N-oxidů, hydrátů, solvatů, proléčiv nebo farmaceuticky
 přijatelných solí.

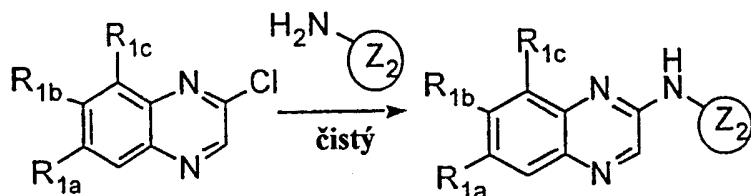
Je třeba si uvědomit, že předkládaný vynález pokrývá všechny vhodné kombinace konkrétních a výhodných uspořádání, jak jsou zde uvedeny.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny

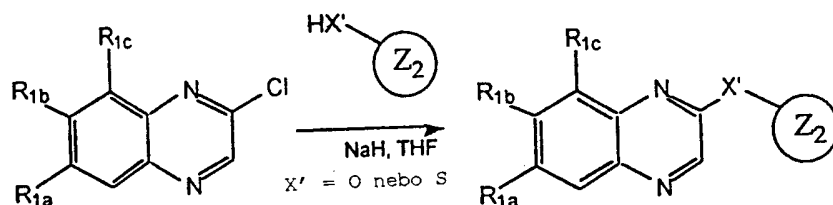
za použití postupů známých v literatuře za použití známých výchozích sloučenin nebo snadno připravených meziproduktů. Příklady obecných postupů jsou uvedeny dále.

Sloučeniny vzorce I jsou připraveny podle následujících schemat I-VIII, ve kterých jsou proměnné stejné, jak jsou definovány výše, s výjimkou těch proměnných, které jsou neslučitelné s popsanou metodou.

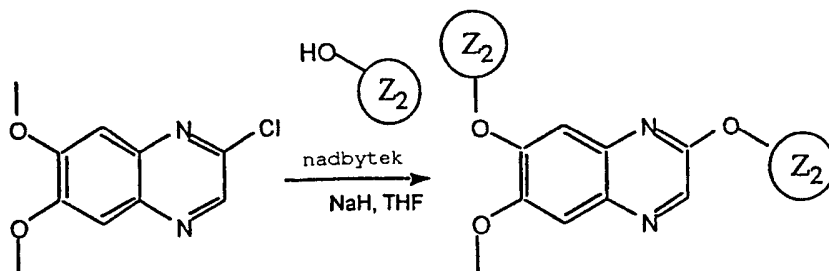
Schema I



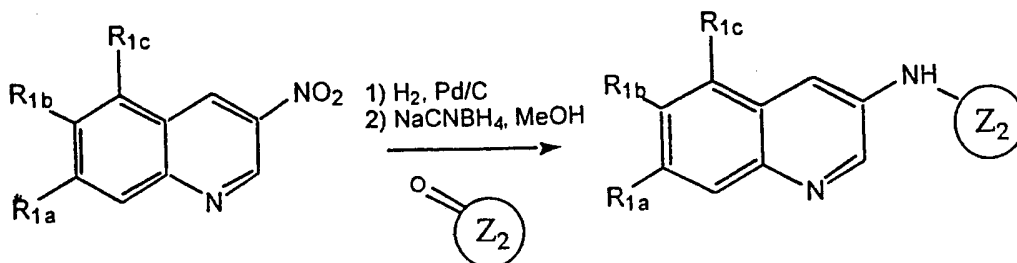
Schema II



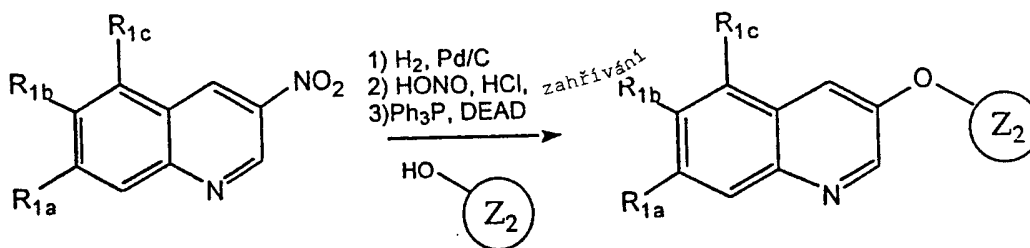
Schema III



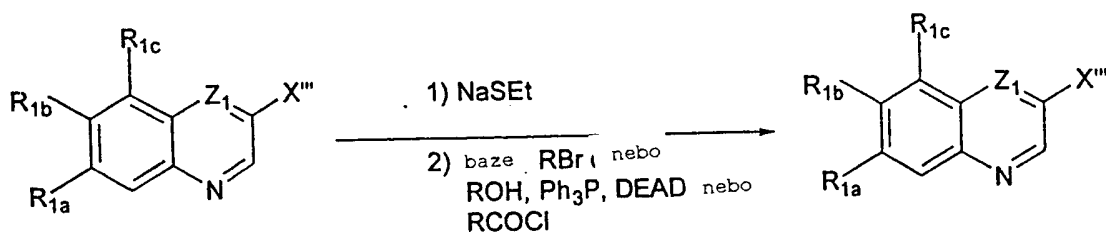
Schema IV



Schema V



Schema VI



kde alespoň jeden z R_{1a} , R_{1b} a R_{1c} je nižší alkoxy a X''' je L_1OP' nebo L_2Z_2 , kde P' je chránicí skupina vhodná pro chránění hydroxylové skupiny za přítomnosti baze a alkylačního činidla

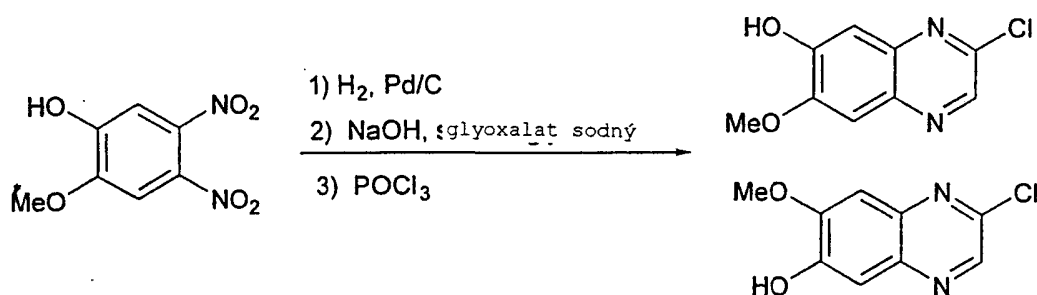
kde alespoň jeden z R_{1a} , R_{1b} a R_{1c} jsou definovány výše a kde X je L_1OP' , chránicí skupina je potom odstraněna za zisku příslušné OH skupiny

Ve schemech VI, VII a VIII představuje R prekursorovou skupinu pro R_{1a} , R_{1b} nebo R_{1c} , jak jsou zde definovány, takže reakce RBr, ROH nebo RCOCl s aromatickou hydroxylovou skupinou za podmínek popsaných ve schemech VI, VII a VIII vede ke vzniku R_{1a} , R_{1b} nebo R_{1c} .

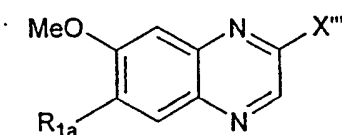
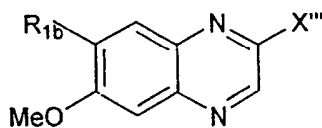
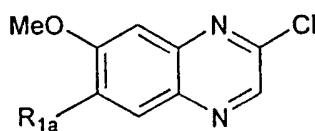
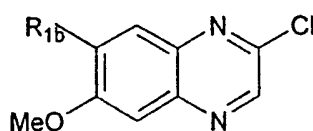
Příkladem RBr jsou kyselina bromoctová, methyl a ethylbromacetat. Příkladem ROH jsou 2-ethoxyethanol, 2-(4-morfolinyl)ethanol a 3-(4-methylpiperazinyl)propanol.

Příkladem RCOCl je [1,4']-bipiperidin-1'-ylkarbonylchlorid.

Schema VII



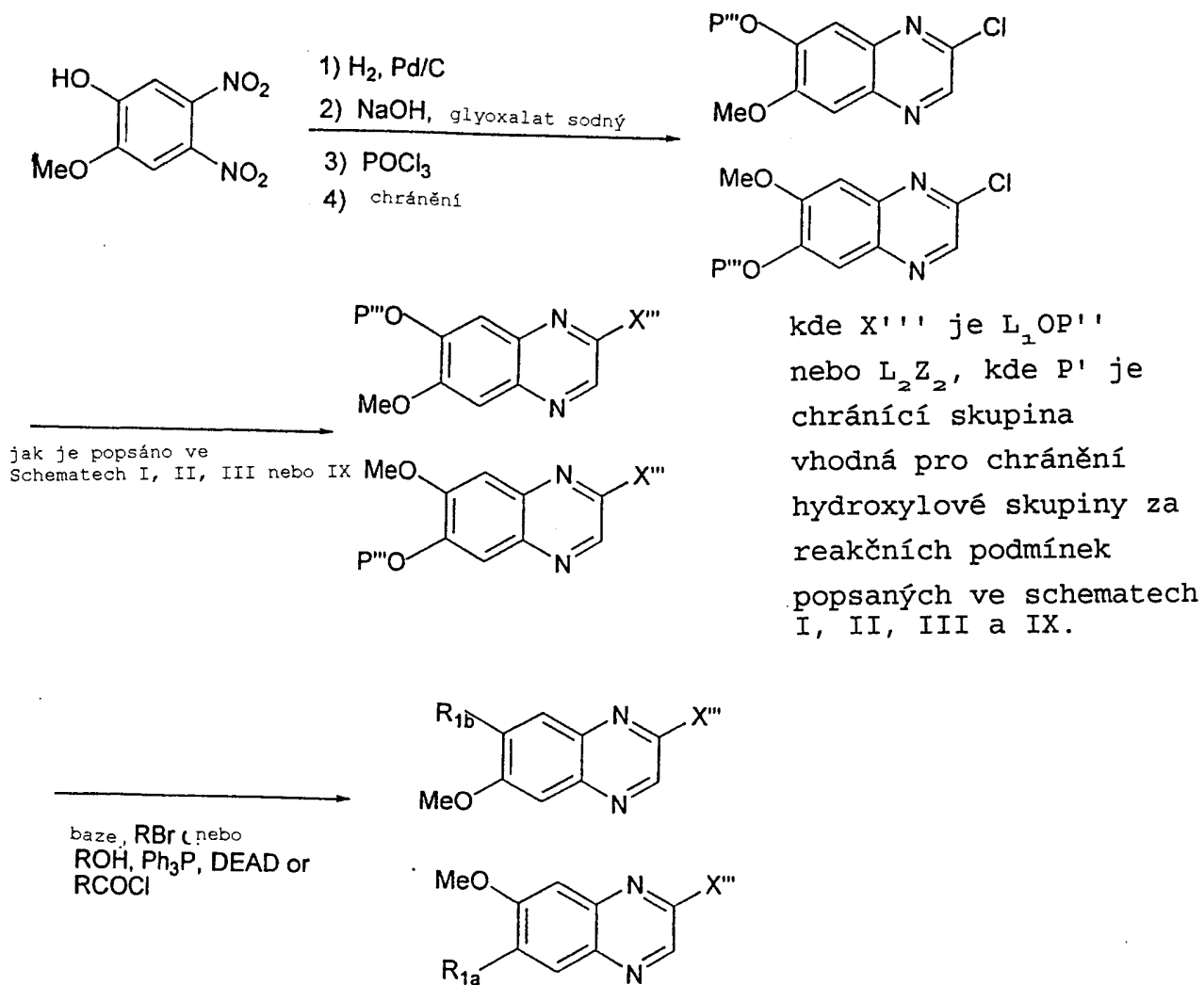
baze, RBr (nebo
ROH, Ph_3P , DEAD
RCOCl) nebo



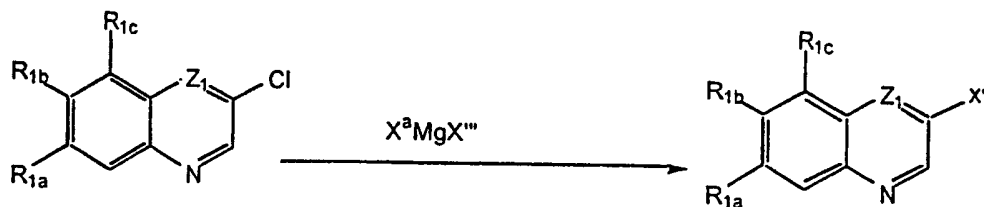
jak je popsáno ve
Schemech I, II, III nebo IX

kde X''' je L_1OP'' nebo L_2Z_2 , kde P' je chránicí skupina vhodná pro chránění hydroxylové skupiny za reakčních podmínek popsaných ve schemech I, II, III a IX.

Schema VIII



Schema IX



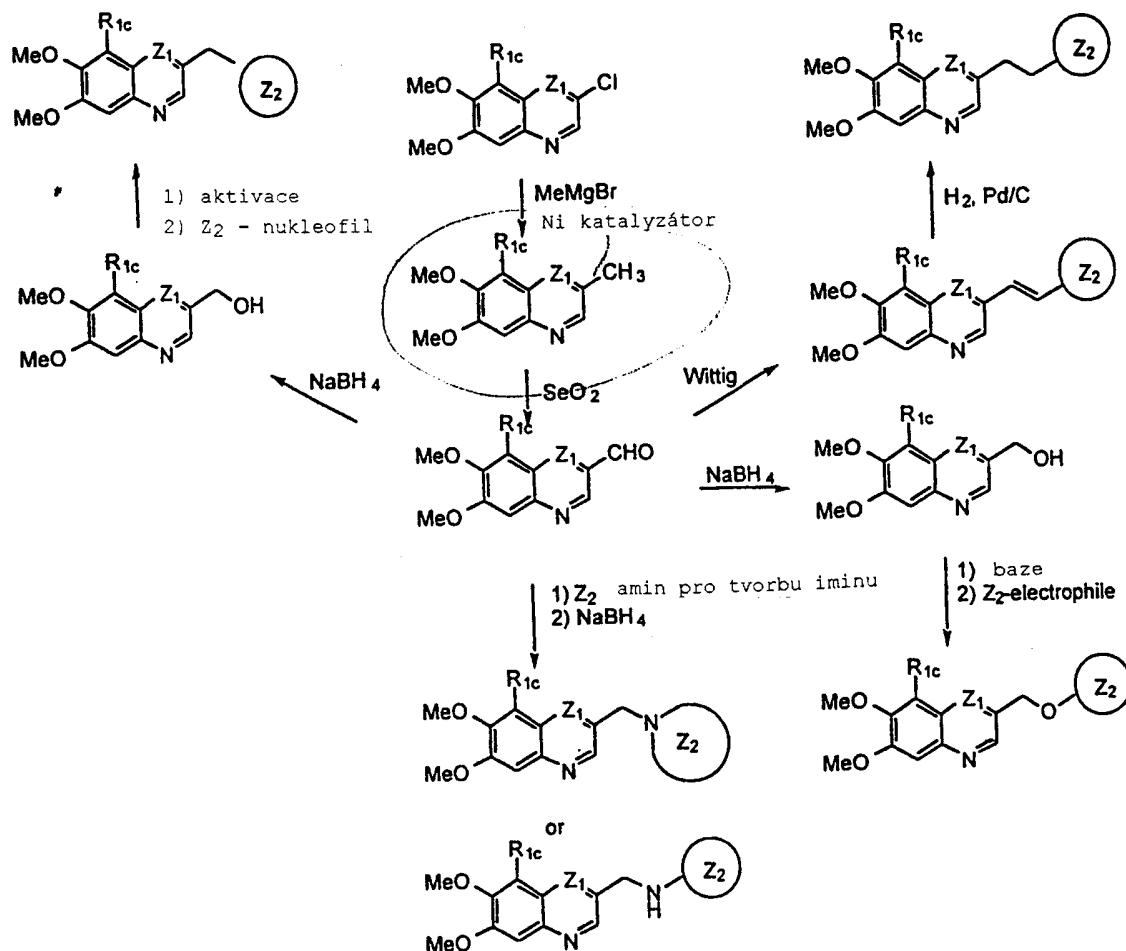
Ni katalyzátor

X^a je Cl, Br nebo I

X''' je (L_1OP'
nebo L_2Z_2), kde P' je
skupina vhodná pro
chránění hydroxylové
skupiny za přítomnosti
Gringardova činidla

kde X''' je L_1OP'
potom může být OP'
skupina konvertována
na příslušnou OH
skupinu za použití
vhodného činidla pro
odstranění chránících
skupin

Schema X



I. Obecné postupy

1. Vazba 2-chlor-substituovaných chinoxalinů a aminů nebo anilinů

Směs 2-chlor-6,7-dimethoxychinoxalinu (1 ekv.) a aminu (přibližně 1 až přibližně 5 ekv.) se zahřeje na přibližně 160 - 180 °C na dobu od tří hodin až přes noc. Tmavě hnědý zbytek se rozpustí v methanolu/methylenchloridu (0%-10%) a provede se chromatografie na silikagelu eluovaném hexanem/ethylacetatem nebo methanolem/methylenchloridem (0%-100%) za zisku požadovaného materiálu. Požadovaný materiál může být dále přečištěn pomocí



rekrytalizace v methanolu, methylenchloridu nebo methanolu/vodě.

2. Vazba 2-chlor-substituovaných chinoxalinů a alkoholů nebo fenolů

Suspenze alkoholu nebo merkaptanu (1 ekv.) a hydridu sodného (přibližně 1 - 3 ekv.) v bezvodém DMF/THF (0%-50%) se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 1 hodiny před přidáním 2-chlor-6,7-dimethoxychinoxalinu (1 ekv.). Výsledná směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu jedné až čtyř hodin. Suspenze se neutralizuje přibližně na pH 5-8 a rozdělí se mezi methylenchlorid a solanku. Zbytek se koncentruje v methylenchloridu a provede se chromatografie na silikagelu eluovaném hexanem/ethylacetatem nebo methanolem/methylenchloridem (0%-100%) za zisku požadovaného materiálu.

3. Redukční aminace s amino-chinoliny a aldehydy nebo ketony

Vhodně substituovaný 3-amino-chinolin (1 ekv.) se mísí s 1 ekv. vhodného aldehydu nebo ketonu v methanolu (nebo jiné vhodné rozpouštěcí směsi) dokud TLC neukáže, že tvorba iminu je dokončena. Přidá se nadbytek NaCNBH_4 nebo NaBH_4 nebo jiného vhodného redukčního činidla a směs se mísí do té doby, dokud není dle TLC vyčerpán iminový meziprodukt. Směs se koncentruje a provede se chromatografie zbytku na silikagelu eluovaném hexanem/ethylacetatem (0%-100%) nebo chloroformem/methanolem (0-20%) za zisku požadovaného materiálu.

4. Vazba 3-amino-substituovaných chinolinů a bromfenylových sloučenin

Vhodně substituovaný 3-amino-chinolin (1 ekv.) se mísí s přibližně 1,4 ekv. silné baze jako je t-butoxid sodný, 1 ekv.



vhodné bromfenylové sloučeniny a katalytické množství 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu (S-BINAP) a bis(dibenzylidenaceton)-palladium ($\text{Pd}(\text{dba})_2$) se mísí v inertním organickém rozpouštědle jako je toluen v inertní atmosféře, jako je argonová atmosféra a provede se zahřívání při 80 °C přes noc. Směs se ochladí, ředí se rozpouštědlem jako je ether, filtruje se, koncentruje se a podrobí se chromatografii s 50% EtOAc/hexanem za zisku požadovaného materiálu.

5. Tvorba etheru z 3-hydroxy-substituovaných chinolinů za podmínek Mitsunobuovi reakce

THF roztok vhodně substituovaného hydroxychinoxalinu (teploty 0 - 25 °C) reaguje s 1 ekv. každého z vybraného alkoholu, trifenylfosfinu a nakonec diethylazodikarboxylatu (DEAD) nebo vhodného ekvivalentu. Postup reakce je sledován pomocí TCL a po dokončení reakce (přibližně za 1 - 24 hodin) se směs koncentruje a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za zisku požadovaného materiálu.

6. Dealkylace chinolinu nebo chinoxalinu substituovaného nižší alkoxy skupinou a následná alkylace

Chinolin nebo chinoxalin vhodně substituovaný nižší alkoxy skupinou (1 ekv.) v DMF reaguje s nadbytkem ethanthiolatu sodného (obvykle 2 nebo více ekv.) a reakční směs se mísí za zahřívání po dobu od 1 do 24 hodin. Směs se rozdělí mezi vodu a ethylacetat. Po extrakci, případně následované chromatografií, se získá příslušný požadovaný chinolin nebo chinoxalin substituovaný hydroxy-skupinou.

Chinolin nebo chinoxalin substituovaný hydroxy-skupinou může být alkylován za použití podmínek použitých pro Mitsunobuovu



reakci, jak jsou uvedeny výše. Alternativně může být požadovaný alkylovaný produkt získán jednoduchou alkylací za použití technik známých v oboru, s reaktivním alkyl- nebo benzyl-halogenidem a NaH nebo jinou vhodnou bazí ve vhodném rozpouštědle.

7. Oxidace dusíku v chinolinu nebo chinoxalinu na příslušný N-oxid

Iminová (=N-) skupina v chinolinové nebo chinoxalinové sloučenině vzorce (I) může být přeměněna na příslušnou sloučeninu, ve které je iminová skupina oxidována na N-oxid, výhodně reakcí s perkyselinou, například kyselinou peroctovou v kyselině octové nebo kyselině m-chlorperoxybenzoové v inertním rozpouštědлу jako je dichlormethan, při teplotě od teploty okolí do teploty zpětného toku, výhodně při vyšší teplotě.

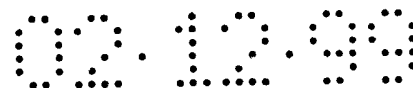
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou použitelné ve formě volné baze nebo kyseliny, nebo ve formě jejich farmaceuticky přijatelných solí. Všechny formy spadají do rozsahu předkládaného vynálezu.

Pokud jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu substituované bazickou skupinou, tak jsou tvořeny adiční soli s kyselinami a jsou jednoduché a vhodnější pro použití; v praxi převažuje použití solí na použitím volné baze. Mezi kyseliny, které mohou být použity pro přípravu adičních solí s kyselinami, patří ty, které při kombinování s volnou bazí vytvářejí farmaceuticky přijatelné soli, to znamená soli, jejichž anionty jsou netoxické pro pacienta při farmaceutických dávkách solí, takže nejsou příznivé inhibiční účinky volné baze na PDGF narušeny vedlejšími účinky aniontů. Ačkoliv jsou farmaceuticky přijatelné soli uvedených bazických sloučenin výhodné, jsou všechny adiční soli s kyselinami použitelné jako zdroj volné baze



i tehdy, pokud je určitá sůl požadována pouze jako meziproduct, jak je tomu například u solí připravených pouze za účelem přečištění a identifikace, nebo tehdy, pokud je taková sůl použita pro přípravu farmaceuticky přijatelné soli za použití iontoměničového postupu. Farmaceuticky přijatelné soli podle předkládaného vynálezu jsou soli odvozené od následujících kyselin: anorganických kyselin jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina sulfamová; a organických kyselin jako je kyselina octová, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina malonová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina cyklohexylsulfamová, kyselina chinová a podobně. Mezi příslušné adiční sole s kyselinami patří: hydrohalogenidy, například hydrochlorid a hydrobromid, síran, fosforečnan, dusičnan, sulfamat, octan, citrat, laktat, vinan, malonat, šťavelan, salicylat, propionat, jantaran, fumarat, maleinan, methylen-bis- β -hydroxynaftoaty, gentisaty, mesylaty, isethionaty a di-p-toluoylvinanmethansulfonat, ethansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, cyklohexylsulfamat a chinan, v příslušném pořadí.

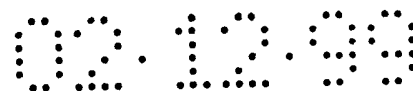
Podle dalšího aspektu předkládaného vynálezu jsou adiční soli peptidových sloučenin podle předkládaného vynálezu s kyselinami připraveny reakcí volné baze s vhodnou kyselinou, za použití známých postupů. Například, adiční soli sloučenin podle předkládaného vynálezu s kyselinami jsou připraveny buď rozpouštěním volné baze ve vodném roztoku nebo v roztoku voda-alkohol nebo v jiném vhodném rozpouštědlu obsahujícím vhodnou kyselinu a sůl je potom izolována odpařením roztoku, nebo reakcí volné baze a kyseliny v organickém rozpouštědle a potom se sůl separuje přímo nebo se získá koncentrováním roztoku.



Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být regenerovány z adičních solí s kyselinami za použití známých technik. Například, původní sloučenina podle předkládaného vynálezu může být regenerována z adiční soli s kyselinou reakcí s alkalickým činidlem, například s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného nebo vodným roztokem amoniaku.

Pokud je sloučenina podle předkládaného vynálezu substituována acidickou skupinou, tak mohou být tvořeny adiční sole s bazemi, které jsou jednoduchou a nejvýhodnější formou pro použití; a v praxi převažuje použití soli nad použitím volné kyseliny. Mezi baze, které mohou být použity pro přípravu adičních solí s bazemi, patří ty, které při kombinování s volnou kyselinou vytvářejí farmaceuticky přijatelné soli, to znamená soli, jejichž kationty jsou netoxické pro pacienta při farmaceutických dávkách soli, takže nejsou příznivé inhibiční účinky volné kyseliny na PDGF narušeny vedlejšími účinky kationtů. Farmaceuticky přijatelné soli, včetně solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin, podle předkládaného vynálezu jsou soli odvozené od následujících bazí: hydridu sodného, hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, hydroxidu vápenatého, hydroxidu hlinitého, hydroxidu lithného, hydroxidu hořečnatého, hydroxidu zinečnatého, amoniaku, trimethylamoniaku, triethylamoniaku, ethylendiaminu, n-methyl-glukaminu, lysinu, argininu, ornitinu, cholinu, N,N'-dibenzylethylendiamidu, chlorprokainu, diethanolaminu, chlorprokainu, diethanolaminu, prokainu, n-benzylfenethylaminu, diethylaminu, piperazinu, tris(hydroxymethyl)aminomethanu, hydroxidu tetramethylamonného a podobně.

Soli peptidových sloučenin podle předkládaného vynálezu s kovy mohou být získány reakcí hydridu, hydroxidu, uhličitanu nebo podobné reaktivní sloučeniny vybraného kovu ve vodném nebo organickém rozpouštědle se sloučeninou ve formě volné kyseliny.



Použitým vodným rozpouštědlem může být voda nebo směs vody a organického rozpouštědla, výhodně alkoholu jako je methanol nebo ethanol, ketonu jako je aceton, alifatického etheru jako je tetrahydrofuran, nebo esteru jako je ethylacetat. Takové reakce jsou obvykle provedeny při teplotě okolí, ale mohou být, pokud je to nutné, provedeny při zahřívání.

Soli sloučenin podle předkládaného vynálezu s aminy mohou být získány reakcí aminu ve vodném nebo organickém rozpouštědle se sloučeninou ve formě volné kyseliny. Použitým vodným rozpouštědlem může být voda nebo směs vody s alkoholem jako je methanol nebo ethanol, ethery jako je tetrahydrofuran, nebo nitrily jako je acetonitril nebo ketony jako je aceton. Aminokyselinové soli mohou být připraveny stejným způsobem.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být regenerovány z adičních solí s bazemi za použití známých technik. Například, původní sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být regenerovány z formy adičních solí s bazemi reakcí s kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou.

Soli sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou použitelné jak jako aktivní sloučeniny, tak při přečištění sloučenin, například za využití rozdílů rozpustnosti mezi solí a původní peptidovou sloučeninou, vedlejšími produkty a/nebo výchozími materiály, za použití technik, které jsou v oboru dobře známé.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat centra asymetrie. Tato centra asymetrie mohou být nezávisle v R nebo S konfiguraci. Odborníkům v oboru bude jasné, že některé sloučeniny vzorce I mohou mít geometrické izomery. Mezi geometrické izomery patří cis a trans formy sloučenin podle předkládaného vynálezu, t.j. sloučenin obsahujících alkenylové



skupiny nebo substituenty na kruhovém systému. Dále, bicyklo-kruhové systémy zahrnují endo- a exo-izomery. Předkládaný vynález zahrnuje jednotlivé geometrické izomery, stereoizomery, enantiomery a jejich směsi.

Takové izomery mohou být separovány z jejich směsí pomocí známých technik, například za použití chromatografických technik a rekrystalizačních technik, nebo mohou být připraveny samostatně z vhodných izomerů jejich meziproductů, například za použití technik, které jsou zde popsány.

Výchozí materiály a meziproducty jsou připraveny za použití známých technik, například technik popsáných v referenčních příkladech nebo jejich známých chemických ekvivalentů, nebo za použití technik podle předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález je dále dokreslen, ale ne omezen, následujícími ilustrativními příklady, které popisují přípravu sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Dále následující příklady popisují postupy použité pro syntézu sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: 3-cyklohexyloxy-6,7-dimethoxychinolin

Do THF roztoku (30 ml) při 0 °C se přidá 3-hydroxy-6,7-dimethoxychinolin (0,237 g, 1,15 mmol), cyklohexanol (0,347 g, 3,46 mmol), Ph_3P (0,908 g, 3,46 mmol). Po dílech se přidává diethylazodikarboxylat, dokud si roztok zachovává tmavě červenou barvu (0,663 g, 3,81 mmol). Po 4 hodinách se roztok koncentruje a zbytek se podrobí chromatografii



(50% EtOAc v hexanech). Materiál se rekrystalizuje z isopropanolu/hexanů jako HCl sůl ve formě bílého pevného materiálu (t.t. 229-232 °C, dec.).

Příklad 2: 2-anilino-6-isopropoxy-chinoxalin, hydrochloridová sůl

Do NaH (0,033 g, 0,84 mmol) pod argonem se přidá 1 ml DMF. 2-anilino-6-chinoxalinol (0,1 g, 0,42 mmol) v 1,5 ml DMF se přidá po částech. Po 30 minutách se po kapkách přidá 2-brompropan a roztok se po dobu 1,5 hodiny zahřívá při 50 °C. Chladná reakční směs se utlumí vodou a rozdělí se mezi EtOAc a H₂O, promyje se H₂O (3X), solankou, suší se (MgSO₄) a koncentruje se. Výsledný materiál se podrobí chromatografii (30% EtOAc/hexany) za zisku 0,05 g dialkylovaného materiálu a 0,1 g titulní sloučeniny. Analytický vzorek HCl soli se získá adicí IPA (isopropanol)/HCl do roztoku volné baze v Et₂O/IPA za zisku HCl soli (t.t. 205-210 °C). Analýza vypočítána pro C₁₇H₁₇N₃O.HCl: C, 64,65; H, 5,74; N, 13,31; Zjištěno: C, 64,51; H, 5,90; N, 13,09.

Příklad 3: 2-cyklohexylamino-6,7-dimethoxychinoxalin

Do 0,3 g (1,34 mmol) 2-chlor-6,7-dimethoxychinoxalinu se přidá přibližně 1 ml cyklohexylaminu. Směs se zahřívá přes noc při 105 °C a dále 10 hodin při 135 °C. Směs se rozdělí mezi CH₂Cl₂ a nasycený NaHCO₃. Organická vrstva se suší (MgSO₄) a koncentruje se. Výsledný sirup se podrobí chromatografii (1:1 EtOAc:CH₂Cl₂) za zisku 0,265 g titulního materiálu jako světle hnědé pevné substance, s výtěžkem 69% (t.t. 188-189,5 °C). Analýza vypočítána pro C₁₆H₂₁N₃O₂: C, 66,88; H, 7,37; N, 14,62; Zjištěno: C, 66,82; H, 7,28; N, 14,45.

Za použití standardního reakčního protokolu uvedeného výše a za použití vhodných výchozích materiálů jsou připraveny



následující sloučeniny:

exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-chlor-7-methoxychinoxalin-2-yl)-amin

(t.t. 171-173 °C). Analýza vypočítána pro $C_{16}H_{18}N_3OCl$: C, 63,26; H, 5,97; N, 13,83; Zjištěno: C, 63,37; H, 5,91; N, 13,83.

exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(7-chlor-6-methoxychinoxalin-2-yl)-amin

(t.t. 146-147,5 °C). Analýza vypočítána pro $C_{16}H_{18}N_3OCl$: C, 63,26; H, 5,97; N, 13,83; Zjištěno: C, 63,34; H, 5,93; N, 13,77.

bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethyl-chinoxalin-2-yl)-amin

(t.t. 155-157 °C). Analýza vypočítána pro $C_{17}H_{21}N_3$: C, 76,37; H, 7,92; N, 15,72; Zjištěno: C, 75,58; H, 7,55; N, 15,38.

2-cykloheptylamino-6,7-dimethoxychinoxalin

(t.t. 134-136 °C). Analýza vypočítána pro $C_{17}H_{23}N_3O_2$: C, 67,75; H, 7,69; N, 13,94; Zjištěno: C, 67,80; H, 7,61; N, 13,77.

2-cyklopentylamino-6,7-dimethoxychinoxalin

(t.t. 149-151 °C). Analýza vypočítána pro $C_{15}H_{19}N_3O_2$: C, 65,91; H, 7,01; N, 15,37; Zjištěno: C, 66,04; H, 6,96; N, 15,47.

2-cyklohexylamino-6-methoxychinoxalin

(t.t. 242-248 °C).



Příklad 4: 3-aminocyklohexyl-6,7-dimethoxychinolin

Do MeOH (3 ml) roztoku 4A práškovitého molekulového síta (0,11 g) pod argonem se přidá 3-amino-6,7-dimethoxy-chinolin, hydrochloridová sůl (0,17 g, 0,68 mmol) a NaOMe (0,039 g, 0,71 mmol). Reakční směs se mísí při teplotě okolí po dobu 30 minut a po částech se přidá cyklohexanon (0,074 ml, 0,71 mmol) a potom pyridin.boran (0,072 ml, 0,071 mmol). Směs se mísí po dobu 4,5 hodiny a potom se po částech přidá 5N HCl (1,4 ml, 6,8 mmol). Reakční směs se mísí po dobu 45 minut, potom se silně alkalizuje za použití 5N NaOH. Směs se rozdělí mezi EtOAc a H₂O a vodná vrstva se promyje EtOAc (2X). Kombinované organické vrstvy se promyjí solankou, (1X), suší se (MgSO₄), podrobí se chromatografii (50% EtOAc/hexany) a rekrystalizují se z EtOAc/hexanů za zisku 0,112 g světle žlutého pevného materiálu, s výtěžkem 57% (t.t. 164-165). Analýza vypočítána pro C₁₇H₂₂N₂O₂: C, 71,30; H, 7,74; N, 9,78; Zjištěno: C, 71,45; H, 7,49; N, 9,80.

Příklad 5: 2-cyklohexylamino-6-methoxy-7-brom-chinoxalin, hydrochloridová sůl

K 0,75 g (2,7 mmol) 7:1 směsi 7-brom-6-methoxy-chinoxalin-2-olu:6-brom-7-methoxy-chinoxalin-2-olu v uzavřené zkumavce se přidá 5 ml cyklohexylaminu. Reakční směs se zahřeje na 120 °C na dobu 2 hodin. Cyklohexylamin se odstraní za redukováného tlaku a zbytek se rozdělí mezi EtOAc/H₂O. Organická vrstva se promyje H₂O (2X), solankou (1X) a suší se (MgSO₄). Výsledný materiál se podrobí chromatografii (20% a potom 30% EtOAc/hexany) za zisku 0,81 g hlavního produktu s výtěžkem 88%. Analytický vzorek se získá přeměnou přibližně 0,13 g volné baze na formu hydrochloridové soli (t.t. 280 °C). Analýza vypočítána pro C₁₅H₁₈N₃OBr.HCl: C, 48,34; H, 5,14; N, 11,27; Zjištěno: C,

48,51; H, 4,98; N, 11,09.

Příklad 6: (6,7-dimethoxy-chinolin-3-yl)-cis-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin, dihydrochloridová sůl a (6,7-dimethoxy-chinolin-3-yl)-trans-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin, dihydrochloridová sůl

Směs cis/trans (6,7-dimethoxy-chinolin-3-yl)-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)aminu připravená redukční aminací 3-amino-6,7-dimethoxychinolinu a 3-(R)-methyl-cyklohexanonu je separována RP-HPLC. Oba vzorky jsou znovu podrobeny chromatografii (70% EtOAc/hexany) za zisku čisté volné baze. Analytický vzorek každého izomeru je získán oddělenou přeměnou volných bazí na amorfní a lehce hygroskopické dyhydrochloridové soli. ^1H NMR při 500 MHz odpovídá výslednému materiálu a LC/MS a FAB potvrdily, že $\text{M}+\text{H} = 301$ pro každý izomer.

Příklad 7: Cyklohex-3-enyl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-amin

Do roztoku trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-ylamino)-cyklohexanolu (303 mg, 1 mmol) v 10 ml THF při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se přidá trifenyfosfin (524 mg, 2 mmol) a diethylazodikarboxylat (1 ml). Směs se mísí při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu jedné hodiny před přidáním kyseliny 4-nitrobenzoové (334 mg, 2 mmol). Po mísení po dobu 1 hodiny při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se směs mísí po dobu další hodiny při teplotě okolí a potom se koncentruje. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu (ether) za zisku 250 mg (87,7%) cyklohex-3-enyl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-aminu.

Příklad 8: 2-anilino-6-chinoxalinol

Postupem, který popsal Feutrill, G.I., Tet. Lett. 1970, 1327, se arylmethylether přemění na fenolový derivát. Do 2-anilino-6-

-methoxy-chinoxalinu (0,27 g, 1,07 mmol) pod argonem v DMF se přidá sodná sůl ethanthiolu (0,19 g, 2 mmol). Reakční směs se přes noc zahřívá při 110 °C. Směs se koncentruje a rozdělí se mezi EtOAc a H₂O/5% kyselina vinná tak, že pH vodné vrstvy je přibližně 4. Organická vrstva se promyje H₂O (4X) a potom 2,5% NaOH (4X). Alkalické vrstvy se kombinují, promyjí se EtOAc (2X), znovu se okyselí 5% kyselinou vinnou a promyjí se mnoha díly EtOAc. Organické vrstvy se kombinují, promyjí se solankou, suší se (Na₂SO₄) a koncentrují se. Výsledná pevná látka se podrobí chromatografii (50% EtOAc/hexany). Analytický vzorek se získá po tritraci materiálu Et₂O, při které se získá žlutý prášek (t.t. 211-213 °C). Analýza vypočítána pro C₁₄H₁₁N₃O: C, 70,88; H, 4,67; N, 17,71; Zjištěno: C, 70,64; H, 4,85; N, 17,58.

Příklad 9: fenyl-[6-(tetrahydrofuran-3-(R)-yl-oxy)chinoxalin-2-yl]amin

Do roztoku THF při 0 °C pod argonem se přidá 2-anilino-6-chinoxalinol (0,23 g, 0,97 mmol), (S)-(+)-3-hydroxytetrahydrofuran (0,086 ml, 1,3 mmol) a trifenylfosfin (0,31 g, 1,2 mmol). Po částech se přidá DEAD (0,18 ml, 1,2 mmol). Reakční směs se nechá zahřát na teplotu okolí a mísí se po dobu 1,5 hodiny. Směs se koncentruje a rozdělí se mezi EtOAc a H₂O. Organická vrstva se promyje H₂O, solankou, suší se (MgSO₄) a koncentruje se. Vzniklý žlutý olej se podrobí chromatografii (50% EtOAc/hexany) a odebere se v Et₂O/IPA. Po kapkách se přidá roztok HCl/Et₂O a výsledný červeno-oranžový prášek se suší ve vakuu. Alkalické složky se z prášku odstraní mísením v MeOH s proplachem (3 x H₂O, 5x MeOH) bazickou iontoměničovou pryskyřicí. Směs se mísí po dobu 30 minut, filtruje se, koncentruje se a rekrystalizuje se z EtOAc/hexanů za zisku výsledného materiálu ve dvou částech (t.t. 173-175 °C). Analýza vypočítána pro C₁₈H₁₇N₃O₂: C, 70,35; H, 5,57; N, 13,67;



Zjištěno: C, 70,19; H, 5,60; N, 13,66.

Příklad 10: 2,7-bis-cyklohexyloxy-6-methoxy-chinoxalin

Do DMF roztoku (5 ml) NaH (0,32 g, 8 mmol) po atmosférou argonu se po kapkách přidá cyklohexanol (0,7 ml, 6,7 mmol). Směs se mísí při teplotě okolí po dobu 25 minut a potom se po částech přidá 2-chlor-6,7-dimethoxychinoxalin. Reakční směs se mísí po dobu 15 minut při teplotě okolí, po dobu 2 hodin při 90 °C a po dobu 1 hodiny při 110 °C. Směs se ochladí, reakce se utlumí H₂O a rozdělí se mezi EtOAc/H₂O. Organická vrstva se promyje H₂O a solankou, suší se (MgSO₄) a podrobí se chromatografii (10% EtOAc/hexany) za zisku voskovité bílé pevné látky (t.t. 75-78 °C). Analýza vypočítána pro C₂₁H₂₈N₂O₃: C, 70,76; H, 7,92; N, 7,86; Zjištěno: C, 70,81; H, 7,79; N, 7,70.

Příklad 11: Cyklohexyl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-ylmethyl)-amin

Do 0,067 M roztoku 6,7-dimethoxy-2-chinoxalinkarboaldehydu v 2:1 MeOH/1,2-dichlorethanu (7,5 ml, 0,5 mmol) se přidá cyklohexylamin (0,11 ml, 0,9 mmol). Reakční směs se mísí přes noc při teplotě okolí, potom se přidá NaBH₄ (0,038 g, 1 mmol) a reakční směs se mísí přes noc. Směs se potom koncentruje a podrobí se chromatografii (50% EtOAc/hexany-přibližně 5% MeOH v 50% EtOAc/hexanech). Olej se rozpustí v EtOAc/hexanech a reaguje s HCl v EtOH. Výsledný roztok se koncentruje a pevný materiál se trituruje isopropanolem a po sušení ve vakuu při 60 °C se získá bílý materiál v pevném stavu (t.t. 185-190 °C). Analýza vypočítána pro C₁₇H₂₃N₃O₂.HCl: C, 60,44; H, 7,16; N, 12,44; Zjištěno: C, 60,48; H, 6,88; N, 12,07.

Příklad 12: (6,7-dimethoxychinolin-3-yl)-trans-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin a (6,7-dimethoxychinolin-3-yl)-cis-(3-(R)-



-methyl-cyklohexyl) amin

Reakce se provede způsobem uvedeným výše za použití volné baze 3-amino-6,7-dimethoxychinolinu (0,32 g, 1,6 mmol) a (R)-(+)-3-methylcyklohexanonu (0,23 ml, 1,9 mmol). Výsledná směs se podrobí chromatografii (70% EtOAc/hexany) a rekrystalizuje se z EtOAc/hexanů za zisku bílého materiálu v pevném stavu (1:1 směs cis a trans izomerů) (t.t. 153-160 °C). Analýza vypočítána pro $C_{18}H_{24}N_2O_2$: C, 71,97; H, 8,05; N, 9,33. Zjištěno: C, 72,12; H, 7,85; N, 9,29.

Za použití standardního reakčního protokolu uvedeného výše a za použití vhodných výchozích materiálů jsou připraveny následující sloučeniny:

(6,7-dimethoxy-chinolin-3-yl)-(3-methyl-cyklopentyl) amin

(t.t. 106-109 °C). Analýza vypočítána pro $C_{17}H_{22}N_2O_2$: C, 71,30; H, 7,74; N, 9,78; Zjištěno: C, 71,24; H, 7,56; N, 9,61.

Příklad 13: 3-(6,7-dimethoxychinolin-3-yl-amino)-2,2-dimethyl-propan-1-ol

Reakce se provede způsobem jako v příkladu 11. Do MeOH roztoku 4A práškových molekulových sít (0,35 g) pod argonem se přidá 3-amino-6,7-dimethoxychinolin (0,32 g, 1,6 mmol) a 2,2-dimethyl-3-hydroxypropionaldehyd (0,19 g, 1,9 mmol). Výsledná směs se podrobí chromatografii (3% MeOH/ CH_2Cl_2) za zisku 0,10 g materiálu, který se rozdělí mezi CH_2Cl_2 /10% NaOH. Organická vrstva se promyje 10% NaOH, H_2O a solankou, potom se suší ($MgSO_4$) a rekrystalizuje se z EtOAc/hexanů za zisku světle oranžové pevné látky (t.t. 170-173,5 °C). Analýza vypočítána pro $C_{16}H_{22}N_2O_3$: C, 66,18; H, 7,64; N, 9,65. Zjištěno: C, 66,11; H,



7,49; N, 9,33.

Za použití standardního reakčního protokolu uvedeného výše a za použití vhodných výchozích materiálů jsou připraveny následující sloučeniny:

(6,7-dimethoxychinolin-3-yl)-isobutyl-amin

(t.t. 158-162 °C). Analýza vypočítána pro $C_{15}H_{20}N_2O_2$: C, 69,20; H, 7,74; N, 10,76; Zjištěno: C, 69,06; H, 7,82; N, 11,01.

Příklad 14: Cyklohexyl-(6-methoxy-7-morfolin-4-yl-chinoxalin-2-yl)-amin

Tento postup je upraveným postupem, který popsal Buchwald et al., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118: 7215. Do roztoku 2-cyklohexylamino-6-methoxy-7-brom-chinoxalinu (0,1 g, 0,3 mmol) v toluenu pod atmosférou argonu se přidá terc-butoxid sodný (0,04 g, 0,42 mmol), S-(-)-BINAP (kat., 0,001 g) a bis(dibenzylidenaceton)-palladium (kat., 0,001 g). Reakční směs se zahřívá při 80 °C přes noc. Směs se ochladí, ředí se Et_2O , filtruje se, koncentruje se a podrobí se chromatografii (50% EtOAc/hexany). Materiál se rekrystalizuje z EtOAc/hexanů za zisku žlutého pevného materiálu, ve dvou dílech (t.t. 164-169 °C). Analýza vypočítána pro $C_{19}H_{26}N_4O_2$: C, 66,64; H, 7,65; N, 16,36; Zjištěno: C, 66,60; H, 7,60; N, 16,51.

Příklad 15: trans-4-(7-chlor-6-methoxy-chinoxalin-2-amino)-
-cyklohexanol a trans-4-(6-chlor-7-methoxy-chinoxalin-2-amino)-
-cyklohexanol

Do reakční baňky opatřené Dean-Starkovým odlučovačem a chladičem se pod atmosférou argonu přidá 6:1 2,7-dichlor-6-



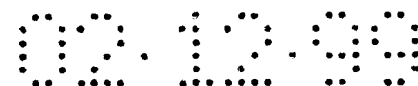
-methoxy-chinoxalin: 2,6-dichlor-7-methoxy-chinoxalin (0,30 g, 1,3 mmol) a trans-4-amino-cyklohexanol (0,35 g, 3 mmol). Reakční směs se zahřívá při 170 °C po dobu přibližně 10 hodin, potom se koncentruje a dvakrát se provede chromatografie, (7% MeOH/CHCl₃ a potom 5% MeOH/CHCl₃). Materiál se rekrystalizuje z EtOAc/hexanů za zisku světle žlutého pevného materiálu (t.t. 144-147 °C). Analýza vypočítána pro C₁₉H₂₆N₄O₂.0,4 H₂O: C, 57,20; H, 6,02; N, 13,34; Zjištěno: C, 57,21; H, 5,97; N, 13,08. ¹H NMR analýza ukázala, že materiál je 2:1 směsí trans-4-(7-chlor-6-methoxy-chinoxalin-2-amino)-cyklohexanolu a trans-4-(6-chlor-7-methoxy-chinoxalin-2-amino)-cyklohexanolu.

Příklad 16: trans-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-ylamino)-
-cyklohexanol

Trans-4-aminocyklohexanol (0,11 g, 2ekv.) a 2-chlor-6,7-dimethoxychinoxalin (0,1 g, 1 ekv.) se kombinují a po dobu 4-8 hodin se zahřívají při 160-180 °C. Tmavě hnědá suspenze se filtruje a koncentruje. Zbytek se přečistí rychlou chromatografií na koloně eluované 3% methanolem/methylenchloridem za zisku materiálu ve formě žlutého prášku, s t.t. 119-123 °C. Analýza vypočítána pro C₁₆H₂₁N₃O₃: C, 62,33; H, 7,05; N, 13,63; Zjištěno: C, 62,35; H, 7,09; N, 13,18.

Sloučenina může být rekrystalizována následujícím způsobem. Z 0,2 g žlutého prášku ve směsi 2,5 ml vody a 1,25 ml methanolu je po zahřívání při teplotě zpětného toku získán jasně oranžově zbarvený roztok. Horký roztok se nechá stát a postupně ochlazovat. Oranžově zbarvené krystaly ve tvaru jehliček se odeberou filtrací a suší se ve vysokém vakuu za zisku žlutého materiálu v pevné formě (t.t. 119-120 °C).

Alternativně jsou HCl soli titulní sloučeniny připraveny



následujícím způsobem. Do roztoku trans-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexanolu v isopropanolu se přidá při 0 °C roztok HCl. Směs se mísí po dobu 15 minut před filtrací. Získaná pevná látka se suší ve vysokém vakuu za zisku trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-ylamino)-cyklohexanolu, hydrochloridové soli. Analýza vypočítána pro $C_{16}H_{22}ClN_3O_3 \cdot 1,2 H_2O$: C, 53,19; H, 6,80; N, 11,63; Cl, 9,81; Zjištěno: C, 53,14; H, 6,85; N, 11,24; 10,28.

Alternativně je síranová sůl titulní sloučeniny připravena následujícím způsobem: v typickém postupu je trans-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-ylamino)cyklohexanol rozpuštěn v acetonu nebo jiném vhodném organickém rozpouštědle se zahříváním až do 45 °C, podle potřeby. Do výsledného roztoku se opatrně přidá H_2SO_4 (1 ekv., 1 M roztok) za rychlého míchání. Takto připravená sůl se odebere a suší se za zisku síranu s výtěžkem > 80%.

Příklad 17: (±)-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-amin

Postup A: Směs 2-chlor-6,7-dimethoxychinoxalinu (5 g, 22,3 mmol) a (±)-exo-norbornyl-2-aminu (10 g, 90 mmol) se zahřívá přes noc při 160 - 180 °C. Tmavě hnědý zbytek se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu a promyje se 1N NaOH (50 ml). Organická vrstva se suší přes síran hořečnatý s potom se filtruje. Zbytek se po koncentrování podrobí chromatografii na silikagelu eluovaném hexanem/ethylacetatem (80%) za zisku požadovaného materiálu jako žluté pevné látky, která může být rekrystalizována v methanolu.

Postup B: Směs 2-chlor-6,7-dimethoxychinoxalinu (9 g, 40,1 mmol) a (±)-exo-norbornyl-2-aminu (5,77 g, 52 mmol), t-butoxidu sodného (4,22 g, 44 mmol), 2,2'-bis(difenylfosfino)-1-1'-binaftylu (BINAP, 120 mg) a bis(dibenzylidenaceton)-palladiua



Pd(dba)₂, 40 mg v 80 ml toluenu se zahřívá po dobu 8 hodin při 80 °C. Přidá se další díl BINAP (60 mg) a Pd(dba)₂ (20 mg) a směs se zahřívá při 100 °C přes noc. Po naředění 200 ml methylenchloridu se reakční směs promyje 1N NaOH (100 ml). Organická vrstva se suší přes síran hořečnatý s potom se filtruje. Zbytek se po koncentrování podrobí chromatografii na silikagelu eluovaném hexanem/ethylacetatem (80%) za zisku požadovaného materiálu jako světle žluté pevné látky. (t.t. 188-189 °C). Analýza vypočítána pro C₁₇H₂₁N₃O₃: C, 68,20; H, 7,07; N, 14,04; Zjištěno: C, 68,18; H, 7,03; N, 14,03.

Následující sloučeniny jsou připraveny podobným způsobem z vhodných počátečních materiálů za použití postupu A.

exo-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-amin

(t.t. 175-177 °C). Analýza vypočítána pro C₁₇H₁₉N₃O₂.H₂O: C, 60,94; H, 6,56; N, 13,78; Zjištěno: C, 66,98; H, 6,62; N, 12,73.

cyklohexyl-(6,8-dimethyl-chinoxalin-2-yl)-amin

(MS m/z: 255 (M+)). Analýza vypočítána pro C₁₆H₂₁N₃: C, 75,26; H, 8,29; N, 16,46; Zjištěno: C, 75,08; H, 8,28; N, 15,86.

endo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-amin

(t.t. 79-82 °C).

(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-(4-methoxy-cyklohexyl)-amin

(t.t. 58-68 °C). Analýza vypočítána pro C₁₇H₂₃N₃O₃.0,5 H₂O: C, 62,56; H, 7,41; N, 12,87; Zjištěno: C, 62,53; H, 7,22; N, 12,22.



exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-methoxychinoxalin-2-yl)-amin

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

Příklad 18: exo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin

Směs exo-2-norborneolu (223 mg, 2 mmol) a NaH (60%, 100 mg, 2,5 mmol) v 10 ml bezvodého THF se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 0,5 hodiny před přidáním 2-chlor-6,7-dimethoxychinoxalinu (336 mg, 1,5 mmol). Výsledná směs se dále zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 2 hodin. Zbytek se po filtraci a koncentrování podrobí chromatografii na silikagelu (50% ether/hexany) za zisku požadovaného materiálu ve formě bílé pevné látky (t.t. 135-137 °C). Analýza vypočítána pro $C_{17}H_{20}N_2O_3$: C, 67,98; H, 6,71; N, 9,33; Zjištěno: C, 67,96; H, 6,762; N, 9,19.

Za použití standardního reakčního protokolu uvedeného výše a za použití vhodných výchozích materiálů jsou připraveny následující sloučeniny:

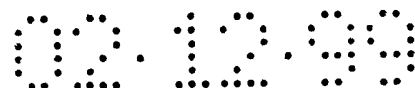
2-(bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin

(t.t. 147-148 °C).

Endo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin

(t.t. 110-111 °C).

Exo-2-(bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin



(t.t. 108-110 °C). Analýza vypočítána pro $C_{17}H_{18}N_2O_3$: C, 68,44; H, 6,08; N, 9,39; Zjištěno: C, 68,54; H, 6,23; N, 9,27.

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

(t.t. 93-95 °C). Analýza vypočítána pro $C_{17}H_{18}N_2O_3$: C, 68,44; H, 6,08; N, 9,39; Zjištěno: C, 68,32; H, 5,98; N, 9,25.

2-cyklohexyloxy-6,7-dimethoxychinoxalin

(t.t. 104-106 °C).

2-cyklopentylthio-6,7-dimethoxychinoxalin

(t.t. 123-124 °C). Analýza vypočítána pro $C_{15}H_{18}N_2O_2S$: C, 62,04; H, 6,25; N, 9,65; Zjištěno: C, 61,90; H, 6,02; N, 9,48.

6,7-dimethoxy-2-cyklopentylloxy-chinoxalin

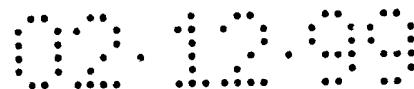
(t.t. 87-89 °C). Analýza vypočítána pro $C_{15}H_{18}N_2O_3$: C, 65,68; H, 6,61; N, 10,21; Zjištěno: C, 65,63; H, 6,52; N, 10,13.

2-cyklopentylmethyloxy-6,7-dimethoxychinoxalin

(t.t. 99-102 °C). Analýza vypočítána pro $C_{16}H_{20}N_2O_3$: C, 66,65; H, 6,99; N, 9,72; Zjištěno: C, 66,66; H, 7,03; N, 9,70.

6,7-dimethoxy-2-tetrahydropyran-4-oxy-chinoxalin

(t.t. 155-158 °C). Analýza vypočítána pro $C_{15}H_{18}N_2O_4$: C, 62,06; H, 6,25; N, 9,65; Zjištěno: C, 62,26; H, 6,27; N, 9,67.



exo,exo-6,7-dimethoxy-2-(5,6-epoxy-bicyklo[2.2.1]heptan-2-yloxy)-
-chinoxalin

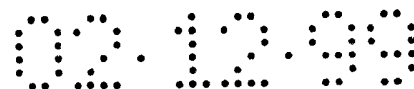
(t.t. 173-175 °C).

Příklad 19: Kyselina cis/trans-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-
-yloxy)-cyklohexankarboxylová

Směs kyseliny cis/trans-4-hydroxy-cyklohexankarboxylové (144 mg, 1 mmol) a NaH (60%, 160 mg, 4 mmol) v bezvodém THF/DMF (10 ml/2 ml) se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 1 hodiny před přidáním 2-chlor-6,7-dimethoxychinoxalinu (225 mg, 1,0 mmol). Výsledná směs se dále zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin. Reakční směs se neutralizuje na pH 5 a extrahuje se ethylacetatem (2x50 ml). Kombinované organické roztoky se suší přes síran hořečnatý a filtrují se. Po koncentrování se zbytek podrobí chromatografii na silikagelu (ethylacetat následovaný methanolem) za zisku pořadovaného materiálu ve formě bílé pevné látky (t.t. 90-93 °C). Analýza vypočítána pro $C_{17}H_{20}N_2O_5 \cdot 0,5 H_2O$: C, 59,89; H, 6,19; N, 8,22; Zjištěno: C, 59,91; H, 6,62; N, 7,90.

Příklad 20: 6,7-dimethoxy-2-(4-methoxy-cyklohexyloxy)-chinoxalin

Směs cis/trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yloxy)-
-cyklohexanolu (170 mg, 0,56 mmol) a NaH (60%, 22,4 mg, 0,56 mmol) v bezvodém THF/DMF (10 ml/2 ml) se mísí při teplotě 0 °C po dobu 10 minut před přidáním methyljodidu (50 μ l, 0,56 mmol). Po mísení po dobu 4 hodin při teplotě okolí se reakce utlumí vodou (0,5 ml) a koncentruje se. Vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (2x20 ml) a kombinované organické roztoky se promyjí solankou (5 ml). Po koncentrování se zbytek podrobí chromatografii na silikagelu (30% ethylacetat/hexan) za zisku 80 mg (45%) požadovaného materiálu (t.t. 85-90 °C).



Příklad 21: 3-cyklohexyloxy-6,7-dimethoxychinoxalin 1-oxid

Směs 2-cyklohexyloxy-6,7-dimethoxychinoxalinu (110 mg, 0,38 mmol) a perkyseliny meta-chlorbenzoové (70%, 113 mg, 0,46 mmol) v 10 ml methylenchloridu se mísí při teplotě okolí po dobu 1 dne. Po filtraci se zbytek koncentruje a podrobí se chromatografii na silikagelu (20% ethylacetat/hexan) za zisku požadovaného materiálu (t.t. 167-169 °C). Trans-4-(6,7-dimethoxy-4-oxy-chinoxalin-2-ylamino)-cyklohexanol (t.t. 220-222 °C) se připraví podobně. Analýza vypočítána pro $C_{16}H_{21}N_3O_4 \cdot 0,2 H_2O$: C, 59,42; H, 6,69; N, 12,99; Zjištěno: C, 59,43; H, 6,64; N, 12,95.

Příklad 22: (1R,2R,4S)-(+)-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-amin

(±)-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-amin z příkladu 17 se rozdělí na chirální HPLC koloně (Chirapac AD, 25x2 cm, 60% heptan/40% ethanol s 10 mM kyseliny (1S)-(+)-kafrsulfonové, 12 ml/min) a titulní materiál se získá jako první eluat. Získané frakce se kombinují a promyjí se 50 ml 1N NaOH před sušením ($MgSO_4$). Roztok se po filtraci koncentruje na rotovap a suší se ve vysokém vakuu. Získá se žlutá pevná látka. $[\alpha]_D^{20} + 19,5^\circ$ ($c = 0,20, CH_2Cl_2$), (t.t. 184-186 °C). Analýza vypočítána pro $C_{17}H_{21}N_3O_2 \cdot 0,3 H_2O$: C, 66,90; H, 7,15; N, 13,77; Zjištěno: C, 66,86; H, 7,01; N, 13,86.

Příklad 23: (1S,2S,4R)-(-)-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-amin

i) (±)-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-amin z příkladu 17 se rozdělí na chirální HPLC koloně (Chirapac AD, 25x2 cm, 60% heptan/40% ethanol s 10 mM kyseliny (1S)-(+)-kafrsulfonové, 12 ml/min) a titulní materiál se získá

jako druhý eluat. Získané frakce se kombinují a promyjí se 50 ml 1N NaOH před sušením (MgSO_4). Roztok se po filtraci koncentruje na rotační vakuové odparce a suší se ve vysokém vakuu. Získá se žlutá pevná látka. $[\alpha]_D^{20} + 19,5^\circ$ ($c = 0,22$, CH_2Cl_2), (t.t. 185-187 °C).

ii) Směs 2-chlor-6,7-dimethoxychinoxalinu (462 mg, 2,06 mmol) a (1S,2S,4R)-norbornyl-2-aminu (300 mg, 2,7 mmol), t-butoxidu sodného (220 mg, 2,3 mmol), BINAP (9 mg) a $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (3 mg) v 10 ml toluenu se zahřívá přes noc při 80-100 °C. Suspenze se podrobí chromatografii na silikagelu eluovaném hexanem/ethylacetatem (60%) za zisku 370 mg (60%) požadovaného materiálu jako žluté pevné látky, která má stejný retenční čas jako první eluat ve výše uvedené chirální HPLC. $[\alpha]_D^{20} + 19,5^\circ$ ($c = 0,19$, CH_2Cl_2).

Příklad 24: 2-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl)-2-aza-bicyklo-[2.2.2]oktan-3-on

2-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-on (228 mg, 2,3 mmol) se rozpustí ve směsi THF/DMF (5 ml/3 ml) a reaguje s NaH (60%, 184 mg, 4,6 mmol). Výsledná směs se zahřívá při 60 °C po dobu 0,5 hodiny před přidáním 2-chlor-6,7-dimethoxychinoxalinu (344 mg, 1,5 mmol). Po zahřívání přes noc při 80 °C se reakční směs koncentruje. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu (50% ethylacetat/hexan) za zisku 164 mg (23%) žlutého pevného materiálu (t.t. 158-159 °C).

Příklad 25: Methyl ester kyseliny cis/trans-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-ylamino)-cyklohexankarboxylové

Do roztoku 2-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-2-aza-bicyklo-[2.2.2]oktan-3-onu (100 mg, 0,32 mmol) v 10 ml methanolu se přidá čerstvě připravený roztok NaOMe/methanolu (54 mg, 1 mmol) a směs



se mísí při teplotě okolí po dobu 0,5 hodiny a potom se koncentruje. K extrakci se použije methylenchlorid a potom se provede sušení přes síran hořečnatý. Po filtraci a koncentrování se zbytek podrobí chromatografii na silikagelu (40% ethylacetat) za zisku 85 mg (77%) methyl esteru kyseliny cis/trans-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-ylamino)-cyklohexankarboxylové jako světle žlutého pevného materiálu (t.t. 68-80 °C).

Příklad 26: Kyselina cis/trans-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-ylamino)-cyklohexankarboxylová

Pokud se NaOMe v postupu popsaném výše nahradí NaOH, tak se 2-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-2-aza-bicyklo-[2.2.2]oktan-3-on přemění na kyselinu cis/trans-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-ylamino)-cyklohexankarboxylovou.

Příklad 27: Methyl ester kyseliny cis-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-ylamino)-cyklohexankarboxylové a methyl ester kyseliny trans-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-ylamino)-cyklohexankarboxylové

Methyl ester kyseliny cis-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-ylamino)-cyklohexankarboxylové [MS m/z: 345 (M⁺)] a methyl ester kyseliny trans-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-ylamino)-cyklohexankarboxylové [MS m/z: 345 (M⁺)] se separují na preparativní TLC z esterů kyseliny cis/trans-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-ylamino)-cyklohexankarboxylové s 65% ethylacetatem/hexany jako první a druhý eluat, v příslušném pořadí.

Příklad 28: Trans-4-[7-methoxy-6-(2-morfolin-4-yl-ethoxy)-chinoxalin-2-ylamino]-cyklohexanol a trans-4-[6-methoxy-7-(2-morfolin-4-yl-ethoxy)-chinoxalin-2-ylamino]-cyklohexanol



Titulní sloučenina se připraví Mitsunobuovou reakcí 6-hydroxy-7-methoxy-2-chlorchinoxalinu:7-(2-morfolin-4-ylethoxy)-6-methoxy-2-chlorchinoxalinu a 2-(morfolin-4-yl)ethanolu za použití postupu podle příkladu 1 a reakcí výsledného 6-(2-morfolin-4-ylethoxy)-7-methoxy-2-chlorchinoxalinu: 7-(2-morfolin-4-ylethoxy)-6-methoxy-2-chlorchinoxalinu a trans-4-amino-cyklohexanolu za použití postupu podle příkladu 11.

Příklad 29: Kyselina 2-[2-(trans-4-hydroxy-cyklohexylamino)-7-methoxy-chinoxalin-6-yloxyl]-1-octová a kyselina 2-[2-(trans-4-hydroxy-cyklohexylamino)-6-methoxy-chinoxalin-7-yloxyl]-1-octová

Titulní sloučenina se připraví dealkylací 4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-ylamino)cyklohexanolu za použití sodné sole ethynthiolu v DMF jak je to popsáno v příkladu 8, a potom se provede alkylace s kyselinou bromoctovou za přítomnosti baze, jak je to popsáno v obecném postupu 6.

Příklad 30: 2-[2-(trans-4-hydroxy-cyklohexylamino)-7-methoxy-chinoxalin-6-yloxyl]-N,N-dimethyl-acetamid a 2-[2-(trans-4-hydroxy-cyklohexylamino)-6-methoxy-chinoxalin-7-yloxyl]-N,N-dimethyl-acetamid

Titulní sloučenina se připraví aminolýzou sloučeniny příkladu 29 za použití dimethylaminu.

Příklad 31: (6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl)-(3-(R)-methylcyklohexyl)amin a jeho cis a trans izomery

Sloučeniny se nejprve připraví jako směs cis a trans izomerů. Připraví se z cyklohexylaminu získaného redukcí oximu 3-(R)-methylcyklohexanonu, a potom následuje reakce aminu s 2-chlor-6,7-dimethoxychinoxalinem za standardních podmínek.



Analytický vzorek pro každý izomer se získá pomocí preparativní RP-HPLC. $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz a MS odpovídají oběma strukturám, ačkoliv relativní stereochemické uspořádání pro cyklohexylový uhlík nesoucí dusík nemohlo být definitivně stanoveno.

Příklad 32: Methyl-cis/trans-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yloxy)-
-cyklohexankarboxylat

Titulní sloučenina se připraví esterifikací materiálu z příkladu 19 za použití standardních technik pro získání titulní sloučeniny. T.t. 130-132 °C. Analýza vypočítána pro $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 62,42; H, 6,40; N, 8,09. Zjištěno: C, 62,60; H, 6,55; N, 7,89.

Meziprodukt - příklad 1: 4-brom-5-methoxy-benzen-1,2-diamin,
dihydrochlorid

Do roztoku EtOAc (50 ml) a 5-brom-4-methoxy-2-nitro-fenylaminu (2,5 g, 10 mmol) pod atmosférou argonu se přidá 5% Pd/C (0,5 g). Reakční směs se hydrogenuje při 50 psi po dobu 1 hodiny. Směs se filtruje přes celit do roztoku HCl/IPA/EtOAc a vložka se promyje dalším EtOAc. Výsledná sraženina se odfiltruje za získání bílého pevného materiálu.

Meziprodukt - příklad 2: 7-brom-6-methoxy-chinoxalin-2-ol a
6-brom-7-methoxy-chinoxalin-2-ol

Do roztoku MeOH (15 ml) pod atmosférou argonu se přidají rozmělněné NaOH pelety (0,86 g, 21 mmol) a 4-brom-5-methoxy-benzen-1,2-diamin, dihydrochlorid (2,7 g, 9,3 mmol). Směs se mísí po dobu 10 minut a potom se po částech přidá roztok 45% ethylglyoxylatu v toluenu (2,7 g, 12 mmol). Reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 1 hodiny a potom se ochladí. Přidá se voda a suspenze se filtruje. Výsledný pevný

materiál se postupně promyje H_2O , MeOH, IPA a Et_2O za zisku žlutého prášku.

Meziprodukt - příklad 3: 7-brom-2-chlor-6-methoxy-chinoxalin a 6-brom-2-chlor-7-methoxy-chinoxalin

Do směsi 7-brom-6-methoxy-chinoxalin-2-olu a 6-brom-7-methoxy-chinoxalin-2-olu (1 g, 3,9 mmol) se přidá $POCl_3$ (5 ml). Reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 1 hodiny, potom se nalije na ledovou vodu, filtruje se a promyje se vodou za zisku světle hnědého pevného materiálu. Poměr 7-brom-2-chlor-6-methoxy-chinoxalinu : 6-brom-2-chlor-7-methoxy-chinoxalinu je podle 1H NMR přibližně 7:1.

Meziprodukt - příklad 4: 5-chlor-4-methoxy-2-nitroanilin

Do roztoku N-(5-chlor-4-methoxy-2-nitrofenyl)-acetamidu (2 g, 8,2 mmol) v 5N HCl (20 ml) se přidá 1,4-dioxan (10 ml) a směs se mísí při 60 °C po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs se koncentruje a rozdělí se mezi EtOAc/2 N NaOH. Vodné vrstvy se promyjí EtOAc (3x), solankou, suší se ($MgSO_4$), adsorbují se na silikagel a podrobí se chromatografii (70% EtOAc/hexany) za zisku oranžového prášku.

Meziprodukt - příklad 5: 4-chlor-5-methoxy-benzen-1,2-diamin, dihydrochlorid

Do roztoku EtOAc (25 ml) a 5-chlor-4-methoxy-2-nitro-fenylaminu (1,6 g, 7,9 mmol) pod atmosférou argonu se přidá 5% Pd/C (0,5 g). Reakční směs se hydrogenuje při 50 psi po dobu 1 hodiny. Směs se filtruje pod N_2 přes celit do roztoku 1 N HCl/ Et_2O v EtOAc a vložka se promyje dalším EtOAc. Výsledná sraženina se odfiltruje za zisku bílého pevného materiálu.



Meziprodukt - příklad 6: 7-chlor-6-methoxy-chinoxalin-2-ol a 6-chlor-7-methoxy-chinoxalin-2-ol

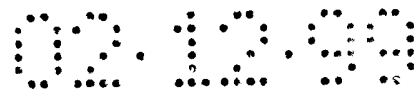
Do roztoku 4-chlor-5-methoxy-benzen-1,2-diamin, dihydrochloridu (1,8 g, 7,2 mmol) v EtOH (15 ml) pod atmosférou argonu se přidá TEA (2,5 ml, 18 mmol). Směs se míší po dobu 20 minut a potom se po částech přidá roztok 45% ethylglyoxylatu v toluenu (2,1 g, 9,3 mmol). Reakční směs se zahřeje na teplotu okolí, zahřívá se při teplotě zpětného toku po dobu 1,5 hodiny a potom se ochladí. Přidá se voda a suspenze se filtruje a postupně se promyje H_2O , IPA a Et_2O za zisku světle žlutého prášku. Produkt se před použitím několikrát azeotropuje s toluenem a suší se ve vakuu.

Meziprodukt - příklad 7: 2,7-dichlor-6-methoxy-chinoxalin a 2,6-dichlor-7-methoxy-chinoxalin

Do směsi 7-brom-6-methoxy-chinoxalin-2-olu a 6-brom-7-methoxy-chinoxalin-2-olu (1 g, 4,7 mmol) pod sušícím uzávěrem z $CaCl_2$ se přidá $POCl_3$ (5 ml). Reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 30 minut, potom se nalije na chladný nasycený roztok $NaHCO_3$, filtruje se a promyje se vodou za zisku pevného materiálu. Poměr 2,7-dichlor-6-methoxy-chinoxalinu : 2,6-dichlor-7-methoxy-chinoxalinu je podle 1H NMR přibližně 6:1.

Meziprodukt - příklad 8: (1S,2S,4R)-norbornyl-2-amin

(3a): Do roztoku R-(+)-endo-norborneolu (2,24 g, 20 mmol) ve 20 ml THF při -78 °C se přidá trifenylofosfin (6,55 g, 25 mmol), ftalimid (3,68 g, 25 mmol) a diethylazodikarboxylat (4,4 ml, 28 mmol). Směs se míší při teplotě okolí přes noc a potom se koncentruje. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu (20% ethylacetat/hexan) za zisku 4,6 g (95%) (1S,2S,4R)-2-bicyklo-



[2.2.1]hept-2-yl-isoindol-1,3-dionu.

(3b): Směs (1S,2S,4R)-2-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-isoindol-1,3-dionu (1,2 g, 5 mmol) a monohydratovaného H_2NNH_2 (300 mg, 6 mmol) v 10 ml methanolu se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin a potom se koncentruje do sucha. K extrakci se použije methylenchlorid (2x100 ml) a pevný materiál se odstraní filtrací. Po odpaření methylenchloridu se získá 300 mg (54%) (1S,2S,4R)-norbornyl-2-aminu.

Meziprodukt - příklad 9: exo-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-amin

exo-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-amin se připraví stejným postupem, jako je postup uvedený v meziproduktovém příkladu 12 z 5-norbornen-2-olu přes všestranný meziprodukt exo-2-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-isonindol-1,3-dion.

Meziprodukt - příklad 10: 2-methyl-6,7-dimethoxychinoxalin

Titulní sloučenina se připraví za použití adaptace techniky, kterou popsal Tamao et al., Tetrahedron. 1982, 38: 3347-3354. Do THF roztoku pod atmosférou argonu se přidá 2-chlor-6,7-dimethoxychinoxalin (5 g, 26 mmol) a $NiCl_2(dppp)$ (0,14 g, 0,26 mmol). Reakční směs se ochladí na 0 °C a po částech se přidá 3 M roztok $MeMgBr$ v Et_2OH (13 ml, 39 mmol). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu okolí, mísí se po dobu 1 hodiny a potom se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 1,5 hodiny. Směs se ochladí, utlumí se 10% HCl , mísí se po dobu 10 minut, alkalizuje se 5% $NaOH$. Do reakční směsi se přidá CH_2Cl_2 a H_2O a směs se mísí přes noc. Přidají se další CH_2Cl_2 , H_2O a $NaCl$ a směs se filtruje. Výsledný roztok se nalije do separační nálevky a vodné vrstvy se promyjí 3X CH_2Cl_2 . Organické vrstvy se kombinují, promyjí se solankou, suší se ($MgSO_4$), koncentrují se na silikagelu a podrobí se



chromatografii (50%-80% EtOAc/hexany) za zisku oranžového pevného materiálu (výtěžek 49%).

Meziprodukt - příklad 11: 6,7-dimethoxy-2-chinoxalin-
-karboxaldehyd

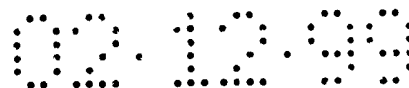
Do reakční nádoby se pod atmosférou argonu přidá 1,4-dioxan (20 ml), 2-methyl-6,7-dimethoxychinoxalin (1,09 g, 5,3 mmol) a SeO_2 (1,8 g, 16 mmol). Směs se zahřívá při 100 °C po dobu 2 hodin 45 minut, ochladí se a filtruje se přes celit. Vložka se promyje EtOAc a CH_2Cl_2 . Výsledný roztok se koncentruje, odebere se v MeOH/ CH_2Cl_2 , vnese se do silikagelové kolony a podrobí se chromatografii (30% EtOAc/ CH_2Cl_2) za zisku špinavě bílého pevného materiálu (73% výtěžek).

Meziprodukt - příklad 12: (2exo,5exo)-5-aminobicyklo[2.2.1]heptan-
-2-acetat

Exo-5-acetoxibicyklo[2.2.1]heptan-2-on a exo-6-acetoxibicyklo[2.2.1]heptan-2-on se získají z bicyklo[2.2.1]hepta-2-dienů za použití postupu, který popsal R. Gagnon (J. Chem. Soc. Perkin trans 1, 1505, 1995) s drobnými modifikacemi.

Do roztoku exo-5-acetoxibicyklo[2.2.1]heptan-2-onu (350 mg, 2,08 mmol) v 10 ml THF při teplotě okolí se přidá 1M roztok boranu/THF (1,2 ml, 1,2 mmol). Směs se mísí po dobu 0,5 hodiny a potom se při 0 °C utlumí methanolem (3 ml) a 1N HCl (1,5 ml). Ethylacetat (3x30 ml) se použije k extrakci a materiál se suší přes síran hořečnatý. Po filtraci a koncentrování se zbytek podrobí chromatografii na silikagelu za zisku (2endo,5exo)-5-acetoxibicyklo[2.2.1]heptan-2-olu.

Do roztoku (2endo,5exo)-5-acetoxibicyklo[2.2.1]heptan-2-olu



(350 mg, 2,06 mmol) v THF (10 ml) se přidá ftalimid (454 mg, 3,09 mmol), trifenylofosfin (810 mg, 3,09 mmol) a diethylazodilarboxylat (0,49 ml, 3,09 mmol) při 0 °C. Reakční směs se nechá stát přes noc a potom se zahustí na rotační vakuové odparce a zbytek se přečistí chromatografií na koloně (20% ethylacetat/hexan) za zisku požadovaného materiálu jako žluté pevné látky.

Směs výše uvedeného pevného materiálu (300 mg, 1 mmol) a hydrazinu (0,126 ml, 2,2 mmol) v 5 ml methanolu se zahřívá po dobu 6 hodin při teplotě zpětného toku. Po odstranění methanolu se k extrakci zbytku použije dichlormethan (3x30 ml). Po koncentrování rozpouštědel se získá (exo,exo)-5-acetoxycyklo[2.2.1]heptan-2-acetat (127 mg, 75%), který se použije v kopulační reakci bez dalšího přečištění.

Podobným způsobem se z příslušných výchozích materiálů získají (2endo,5exo)-5-acetoxycyklo[2.2.1]heptan-2-acetat, (2endo,6exo)-5-acetoxycyklo[2.2.1]heptan-2-acetat a (2exo,6exo)-5-acetoxycyklo[2.2.1]heptan-2-acetat.

Meziprodukt - příklad 13: 2-methoxy-4,5-diaminofenol, dihydrochlorid

Titulní sloučenina se připraví hydrogenací 2-methoxy-4,5-dinitrofenolu postupem, který popsal Ehrlich et al., J. Org. Chem., 1947, 12, 522.

Meziprodukt - příklad 14: 7-hydroxy-6-methoxy-chinoxalin-2-ol a 6-hydroxy-7-methoxy-chinoxalin-2-ol

Titulní sloučeniny se připraví z 4-methoxy-5-hydroxybenzen-1,2-diaminu, dihydrochloridové soli, reakcí s NaOH a

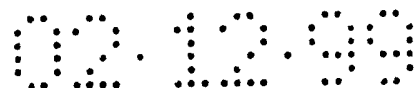


ethylglyoxalatem, za použití postupu popsaného v meziproductovém příkladu 2.

Meziproduct - příklad 15: 7-hydroxy-6-methoxy-2-chlorchinoxalin a 6-hydroxy-7-methoxy-2-chlorchinoxalin

Titulní sloučeniny se připraví z 7-hydroxy-6-methoxy-chinoxalin-2-olu a 6-hydroxy-7-methoxy-chinoxalin-2-olu, reakcí s POCl_3 , za použití postupu popsaného v meziproductovém příkladu 3.

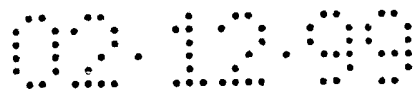
Sloučeniny vzorce I, jak jsou zde popsány, inhibují proliferaci buněk a/nebo produkci mezibuněčné hmoty a/nebo pohyb buněk (chemotaxi) prostřednictvím inhibice aktivity PDGF-R tyrosin-kinasy. mnoho onemocnění je způsobeno buď nekontrolovanou reprodukcí buněk, nebo nadprodukcí mezibuněčné hmoty nebo špatně regulovanou programovanou smrtí buněk (apoptosou). Tato onemocnění postihují různé typy buněk a patří mezi ně onemocnění jako je například leukemie, nádory, glioblastom, psoriasis, zánětlivá onemocnění, onemocnění kostí, fibrotická onemocnění, atherosklerosa a stavy po angioplastice koronárních, femorálních nebo renálních arterií, fibroproliferativní onemocnění jako je artritida, plicní fibrosa, ledviná a jaterní fibrosa. Konkrétně byla popsána účast PDGF a PDGF-R na vzniku určitých typů nádorů, jako jsou mozkové nádory, karcinom vaječníků, karcinom tlustého střeva, karcinom prostaty, karcinom plic, Kaposiho sarkom a maligní melanom. Dále, ke stavům s deregulovanou proliferací buněk dochází po koronárním by-passu. Soudí se, že inhibice aktivity tyrosin-kinasy je použitelná pro kontrolu nekontrolované reprodukce buněk nebo nadprodukce mezibuněčné hmoty nebo chybně regulované programované buněčné smrti (apoptosy).



Předkládaný vynález se týká modulování a/nebo inhibice buněčné signalizace, proliferace buněk a/nebo produkce mezibuněčné hmoty a/nebo pohybu buněk (chemotaxe), kontroly abnormálního růstu buněk a buněčné zánětlivé odpovědi. Přesněji se předkládaný vynález týká použití substituovaných chinolinových a chinoxalinových sloučenin, které selektivně inhibují diferenciaci, proliferaci, produkci mezibuněčné hmoty, chemotaxi nebo uvolnění mediátorů tím, že účinně inhibují tyrosin-kinasovou aktivitu receptoru pro destičkový růstový faktor (PDGF-R).

Iniciace autofosforylace, t.j. fosforylace receptoru pro růstový faktor samotného, a fosforylace intracelulárních substrátů, jsou některé biochemické děje, které jsou obsaženy v buněčné signalizaci, buněčné proliferaci, produkci mezibuněčné hmoty, chemotaxi a uvolnění mediátorů.

Vzhledem k účinné inhibici Lck tyrosin-kinasové aktivity jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu také použitelné při léčbě resistance na transplantaci a autoimunitních onemocnění, jako je revmatoidní artritida, roztroušená sklerosa a systémový lupus erythematoses, při léčbě rejekce transplantátu, reakce štěpu proti hostiteli, při léčbě hyperproliferativních onemocnění jako jsou nádory a lupénka a při léčbě onemocnění, při kterých jsou buňky vystaveny působení prozánětlivých signálů, jako je asthma, zánětlivá střevní onemocnění a pankreatitida. při léčbě resistance na transplantaci mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu použity buď profylakticky, nebo v léčbě nežádoucích reakcí lidského subjektu k transplantovanému orgánu nebo tkáni. Při profylaktickém podání jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu pacientovi nebo v transplantovaném orgánu nebo tkáni během transplantace. Profylaktická terapie může také zahrnovat podání léku po transplantaci, ale před jakýmikoliv



příznaky nežádoucích reakcí k transplantátu. Při podání sloučenin při léčbě nežádoucích reakcí jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu podány přímo pacientovi pro léčbu resistance na transplantaci po objevení se příznaků svědčících pro resistenci.

V dalším aspektu vynález obsahuje způsob léčby onemocnění u pacienta, kde uvedená onemocnění mohou být zmírněna nebo jim může být zabráněno podáním inhibitoru tyrosin-kinasové aktivity PDGF-R a/nebo Lck tyrosin-kinasové aktivity, jako jsou například onemocnění uvedená výše, kde uvedený způsob obsahuje podání účinného množství sloučeniny vzorce I nebo prostředku obsahujícího sloučeninu vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli sloučeniny vzorce I pacientovi.

Zde uvedený popis se týká jak profylaktické terapie, tak terapie existujícího onemocnění.

Předkládaný vynález také obsahuje farmaceutické prostředky, které obsahují farmaceuticky přijatelné množství alespoň jedné sloučeniny vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič, například pomocné činidlo, ředidlo, potah a přísadu.

V praxi mohou být sloučeniny nebo prostředky podle předkládaného vynálezu podány v různém způsobem, například inhalačně, lokálně, rektálně nebo orálně; nejlépe jsou podány orálně. Přesněji způsoby podání zahrnují intravenosní, intramuskulární, subkutání, intraokulární, intrasynoviální, střevní, peritoneální, transepiteliální včetně transdermálního, oční, sublinguální, bukální, dermální, okulární, inhalační nosní podání a podání v aerosolu.

Sloučeniny vzorce I mohou být připraveny ve formách umožňujících podání nejvýhodnějším způsobem a vynález se také



týká farmaceutických prostředků obsahujících alespoň jednu sloučeninu podle předkládaného vynálezu, která je vhodná pro použití jako lék u pacienta. Tyto prostředky mohou být připraveny běžnými technikami, za použití jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných pomocných činidel nebo přísad. Pomocná činidla zahrnují - mimo jiné - ředidla, sterilní vodná media a různá netoxická organická rozpouštědla. Prostředky mohou být připraveny ve formě tablet, pilulek, granulí, prášků, vodných roztoků nebo suspenzí, injekčních roztoků, elixirů nebo sirupů a mohou obsahovat jedno nebo více činidel vybraných ze skupiny obsahující sladidla jako je sacharosa, laktosa, fruktosa, sacharin nebo Nutrasweet[®], chuťová korigens jako je pepermintový olej, olej z libavky položené, nebo třešňová nebo pomeračnová příchut, barviva nebo stabilizační činidla jako je methyl- nebo propyl-paraben.

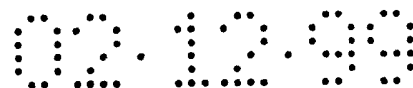
Volba vehikula a obsah aktivní složky ve vehikulu jsou obecně určeny rozpustností a chemickými vlastnostmi materiálu, vybraným způsobem podání a pravidly farmaceutické praxe. Například, pro přípravu tablet, pilulek, kapslí a podobně mohou být použity přísady jako je laktosa, citrat sodný, uhličitan vápenatý, fosforečenan vápenatý a činidla podporující rozpavost jako je škrob, kyseliny alginové a některé komplexy silikagelů v kombinaci s kluznými činidly jako je stearan hořečnatý, lauryl síran sodný a talek. Pro přípravu kapslí je výhodné použít laktosu a kapalné nosiče, jako jsou polyethylenglykoly s vysokou molekulovou hmotností. Různé jiné materiály mohou být přítomny jako potahy nebo mohou jinak modifikovat fyzikální formu dávkové jednotky. Například mohou být tablety, pilulky nebo kapsle potaženy šelakem, cikrem nebo oběma materiály. Vodné suspenze mohou obsahovat emulgační činidla nebo činidla, která napomáhají suspendování. Také mohou být použita ředidla jako je sacharosa, ethanol, polyoly jako je polyethylenglykol, propylenglykol a



glycerol a chloroform a jeho směsi. Kromě toho, aktivní složka může být obsažena v přípravcích a prostředcích se zpomaleným uvolňováním.

Při orálním podání může být aktivní složka podána, například, s inertním ředidlem nebo s asimilovatelným jedlým nosičem, nebo může být uzavřena v kapsli z měkké nebo tuhé želatiny, nebo může být stlačena do tablet, nebo může být podána přímo s potravou, nebo může být smíšena s přísadou a použita ve formě požitelných tablet, bukálních tablet, pastilek, kapslí, elixirů, suspenzí, sirupů, oplatek a podobně.

Při parenterálním podání mohou být použity emulze, suspenze nebo roztoky sloučenin podle předkládaného vynálezu v rostlinných olejích, jako je například sezamový olej, podzemnicový olej nebo olivový olej, nebo vodné-organické roztoky jako je voda a propylenglykol, injikovatelné organické estery jako je ethyleat, stejně jako sterilní vodné roztoky jejich farmaceuticky přijatelných solí. Injekční formy musí být natolik kapalné, aby mohly být podány injekční stříkačkou a správná tekutost může být udržována například použitím potahů jako je lecitin, použitím vhodné velikosti částic v případě disperzí a použitím surfaktantů. Prodloužené absorpce injekčních prostředků může být dosaženo například pomocí činidel zpomalujících absorpci, jako je například monostearan hlinitý a želatina. Roztoky solí sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou zejména vhodné pro podání intramuskulární nebo subkutánní injekcí. Roztoky aktivní sloučenin ve formě volné baze nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli mohou být připraveny ve vodě vhodné smísené se surfaktantem jako je hydroxypropylcelulosa. Disperze mohou být také připraveny v glycerolu, kapalných polyethylenglykolech a jejich směsích a v olejích. Vodné roztoky, včetně roztoků solí v čisté destilované vodě, mohou být použity

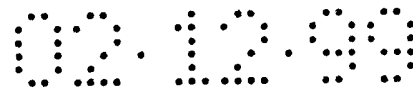


pro intravenosní podání s tou podmínkou, že jejich pH je vhodně upraveno, že jsou řádně pufrovány a že jsou učiněny isotonickými pomocí vhodného množství glukosy nebo chloridu sodného a že jsou sterilizovány zahříváním, ozářením, mikrofiltrací a/nebo různými antibakteriálními a antimykotickými činidly, například parabeny, chlorbutanolem, fenolem, kyselinou sorbovou, thimerosalem a podobně.

Sterilní injekční roztoky jsou připraveny inkorporováním aktivní sloučeniny v požadovaném množství vhodného rozpouštědla s různými dalšími přísadami uvedenými výše, podle toho, jak je to nutné, a potom filtrační sterilizací. Obecně jsou disperze připraveny zapracováním různých sterilizovaných aktivních složek do sterilního vehikula, které obsahuje základní dispergační medium a vybrané další složky. V případě sterilních prášků pro přípravu sterilních injekčních roztoků jsou výhodnou metodou přípravy vakuové sušení a lyofilizace, při kterých se ze sterilního filtrovaného roztoku získá prášek obsahující aktivní materiál plus další vybrané přísady.

Mohou být použity prostředky pro lokální podání, jako jsou gely (vodné nebo alkoholové), krémy a masti, obsahující sloučeninu podle předkládaného vynálezu. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také zapracovány v gelu nebo matrici pro aplikaci v náplasti, která umožní kontrolované uvolňování sloučenin přes transdermální bariéru.

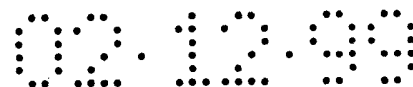
Pro inhalační podání mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu rozpuštěny nebo suspendovány ve vhodném nosiči pro použití v nebulizeru nebo aerosolové suspenzi nebo roztoku, nebo mohou být absorbovány nebo adsorbovány na vhodném pevném nosiči pro použití v inhalátoru suchého prášku.



Pevné prostředky pro rektální podání zahrnují čípky vyrobené známými technikami a obsahující alespoň jednu sloučeninu vzorce I.

Prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být také připraveny způsobem, který zabraňuje rychlému vyloučení z vaskulárního (arteriálního nebo venosního) řečiště prouděním a/nebo difusí, což zvýší dobu přítomnosti virových částic v místě působení. Pro prodloužené uvolňování může být použito periadventitiální zásoby sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Jedním takovým výhodným depem pro podání sloučenin podle předkládaného vynálezu může být kopolymerová matrice, například tvořená ethylen-vinylacetatem nebo polyvinylalkoholovým gelem obklopeným Silastic vrstvou. Alternativně může být sloučenina podle předkládaného vynálezu uvolňována lokálně ze silikonového polymeru implantovaného v tunica adventitia.

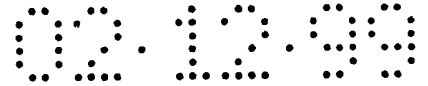
Alternativním přístupem pro minimalizaci vylučování sloučeniny podle předkládaného vynálezu během perkutárního, transvaskulárního podání je použití nedifusibilních, mikročástic uvolňujících léčivo. Mikročástice mohou být tvořeny různými syntetickými polymery, jako je například polylaktid, nebo přirozenými materiály, jako jsou například proteiny nebo polysacharidy. Takové mikročástice umožňují úpravu proměnných, včetně celkové dávky léku a kinetiky jeho uvolňování. Mikročástice mohou být účinné injikovány do arteriální nebo venosní stěny prostřednictvím poresního balonkového katetru nebo balonkového stentu a jsou zadržovány ve stěně cévy a periadventitiální tkáni po dobu nejméně 2 týdnů. Prostředky a způsoby pro lokální, intravaskulární podání terapeutických činidel jsou uvedeny v článku, který publikoval Reissen et al., (J. Am. Coll. Cardiol. 1994, 23: 1234-1244), který je zde uveden jako odkaz.



Prostředky podle předkládaného vynálezu mohou také obsahovat hydrogel, který je připraven z jakéhokoliv biologicky kompatibilního nebo netoxického (homo- nebo hetero-) polymeru, jako je hydrofilní polymer kyseliny polyakrylové, který může působit jako houbovitý materiál absorbující lék. Takové polymery byly popsány například v přihlášce WO 93/08845, jejíž obsah je zde uveden jako odkaz. Některé z nich, zejména ty, které jsou získané z ethylen a/nebo propylenoxidu, jsou komerčně dostupné.

Při použití sloučenin podle předkládaného vynálezu v léčbě patologických stavů spojených s hyperproliferativními onemocněními mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu podány různými způsoby. Při léčbě restenozy jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu podány přímo do cévní stěny pomocí balonku pro angioplastiku, který je potažen hydrofilním filmem (například hydrogelem), který je nasycen sloučeninou, nebo pomocí jakéhokoliv jiného katetru obsahujícího infusní komůrku pro sloučeninu, která může být takto aplikována přesně do léčeného místa a umožňuje lokální a účinné uvolnění sloučeniny v místě, kde jsou léčené buňky. Tento způsob léčby umožňuje rychlé dosažení kontaktu léčených buněk se sloučeninou.

Způsob léčby podle předkládaného vynálezu výhodně obsahuje podání sloučeniny podle předkládaného vynálezu do léčeného místa. Například, prostředek obsahující hydrogel může být umístěn přímo na povrchu léčené tkáně, například během chirurgického zákroku. Výhodně je hydrogel umístěn ve vybraném místě uvnitř cévy pomocí potažení katetru, například balonkového katetru, a jeho aplikací na stěnu cévy, výhodně během angioplastiky. V zejména výhodném provedení je nasycený hydrogel aplikován v místě aplikace pomocí balonkového katetru. Balonek může být chráněn ochrannou vrstvou během posouvání do cílové cévy, aby se minimalizovaly ztráty během zavádění katetru do řečiště.



V jiném provedení vynálezu je sloučenina podle předkládaného vynálezu podána pomocí perfusního balonku. Tyto perfusní balonky, které umožňují zachování průtoku krve a proto snižují riziko ischemie myokardu při nafouknutí balonku, také umožňují lokální podávání sločeniny při normálním tlaku po relativně dlouhou dobu, více než 20 minut, což může být nutné pro optimální účinek. Alternativně může být použit balonkový katetr s kanálky ("channelled balloon angioplasty catheter", Mansfield Medical, Boston Scientific Corp., Watertown, MA). Tento katetr se skládá z běžného balonku pokrátého vrstvou 24 perforovaných kanálků, které jsou perfundovány nezávislým lumen s dalším infusním ústím. Různé typy balonkových katetrů, jako jsou dvojité balonky, porosní balonky, mikroporosní balonky, balonky s kanálky, balonkové stenty a hydrogelové katetry, které mohou být všechny použity v provedení předkládaného vynálezu, jsou popsány v Reissen et al., (1994), který je zde uveden jako odkaz.

Použití perfusního balonkového katetru je zejména výhodné, protože výhody delší doby nafouknutí balonku, která je způsobená usnadněným posouváním, a místní specificita hydrogelu, jsou dosaženy současně.

Jiným aspektem předkládaného vynálezu jsou farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu podle předkládaného vynálezu a poloxamer, jako je Poloxamer 407, což je netoxický, biologicky kompatibilní polyol, který je komerčně dostupný (BASF, Parsippany, NJ).

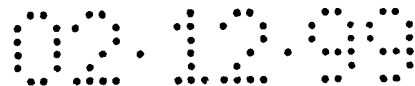
Poloxamer impregnovaný sloučeninou podle předkládaného vynálezu může být deponován přímo na povrchu léčené tkáně, například během chirurgického zákroku. Poloxamer má v podstatě stejné výhody jako hydrogel, ale má nižší viskozitu.



Použití balonkového katetru s kanálky s poloxamerem impregnovaným sloučeninou podle předkládaného vynálezu je zejména výhodné. V tomto případě jsou výhody delší doby nafouknutí balonku, která je způsobená usnadněným posouváním, a místní specificita poloxameru, dosaženy současně.

Procento aktivní složky v prostředcích podle předkládaného vynálezu může být různé, ale je nutné, aby aktivní složka tvořila takovou část, že může být dosaženo vhodné dávky. Samozřejmě může být v přibližně stejnou dobu podáno několi jednotek dávkové formy. Použitá dávka může být určena lékařem nebo kvalifikovaným zdravotníkem a závisí na požadovaném terapeutickém efektu, způsobu podání a trvání léčby a na stavu pacienta. U dospělých jsou dávky obvykle v rozmezí od přibližně 0,001 do přibližně 50, lépe od přibližně 0,001 do přibližně 5 mg/kg tělesné hmotnosti při inhalačním podání, v rozmezí od přibližně 0,01 do přibližně 100, lépe od přibližně 0,1 do přibližně 70, ještě lépe od 0,5 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti při orálním podání, a v rozmezí od přibližně 0,001 do přibližně 10, lépe od přibližně 0,01 do přibližně 10 mg/kg tělesné hmotnosti při intravenosním podání. V každém případě jsou dávky určeny faktory specifickými pro určitého léčeného pacienta, jako je věk, hmotnost, celkový zdravotní stav a jiné charakteristiky, které mohou ovlivňovat účinnost sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

Sloučeniny/prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být podávány tak často, jak je nutné pro dosažení požadovaného terapeutického účinku. Někteří pacienti mohou reagovat rychle na vyšší nebo nižší dávky a mohou pro ně být vhodné mnohem slabší udržovací dávky. Pro jiné pacienty může být vhodná dlouhodobá léčba 1-4 dávkami za den, což závisí na fyziologických požadavcích každého pacienta. Obvykle je aktivní složka podávána orálně 1 až 4-krát denně. Samozřejmě existují pacienti, u kterých



není nutné podání více než jedné či dvou dávek za den.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také připraveny pro použití společně s jinými terapeutickými činidly nebo současně s použitím terapeutických technik pro léčbu stavů, které mohou být zlepšeny aplikací sloučenin vzorce, jako jsou například následující postupy.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být použity pro léčbu restenozy po angioplastice za použití jakéhokoliv prostředku, jako je například balonková, ablační nebo laserová technika. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být použity pro léčbu restenozy vzniklé po umístění stentu do cévního řečiště buď jako 1) primární léčba cévního bloku, nebo 2) v případech, že angioplastika využívající jakýkoliv prostředek selže ve zprůchodnění arterie. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být podány orálně, parenterálně nebo lokálně za použití jakéhokoliv prostředku nebo jako potah na stentu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být použity v léčbě restenozy v kombinaci s jakýmkoliv antikoagulačním, antideštičkovým, antitrombotickým nebo profibrinolytickým činidlem. Často jsou pacienti současně léčeni před, během a po intervenčním zákroku činidly z těchto tříd, buď z důvodu bezpečnosti provedení intervenčního zákroku, nebo z důvodů prevence škodlivých účinků souvisejících s tvorbou trombu. Příklady antikoagulačních, antideštičkových, antitrombotických a profibrinolytických činidel jsou jakékoliv přípravky heparinu, hepariny s nízkou molekulovou hmotností, pentasacharidy, antagonisté receptorů pro fibrinogen, inhibitory trombinu, inhibitory faktoru Xa nebo inhibitory faktoru VIIa.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být použity s



jakýmkoliv antihypertensním činidlem nebo s činidlem ovlivňujícím metabolismus lipidů nebo cholesterolu v léčbě restenozy nebo atherosklerozy současně s léčbou hypertenze nebo atherosklerozy. Příkladem činidel, která jsou používána v léčbě hypertenze, jsou sloučeniny následujících tříd: beta-blokátory, ACE inhibitory, antagonické vápníkového kanálu a antagonisté alfa-receptoru. Příklady činidel používaných pro léčbu vysokých hladin cholesterolu nebo deregulovaných hladin lipidů jsou sloučeniny známé jako inhibitory HMGCoA reductasy, fibraty.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být použity pro léčbu různých forem nádorů, buď samostatně, nebo v kombinaci se známými sloučeninami pro léčbu nádorů.

Je třeba si uvědomit, že vynález zahrnuje kombinace sloučenin podle předkládaného vynálezu s jedním nebo více činidly z výše uvedených terapeutických tříd.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu vykazují značné farmakologické aktivity v testech popsaných v literatuře, o kterých se soudí, že korelují s farmakologickou aktivitou u lidí a jiných savců. Následující výsledky farmakologických testů in vitro a in vivo jsou typické pro charakterizování sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Příprava farmaceutických prostředků a farmakologické testy

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu vykazují značnou aktivitu jako inhibitory protein tyrosin-kinasy a mají terapeutickou hodnotu jako činidla inhibující proliferaci buněk pro léčbu některých stavů, jako je psoriasis, atherosklerosa a restenosa. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou schopné modulování a/nebo inhibice buněčné signalizace a/nebo proliferace

buněk a/nebo produkce mezibuněčné hmoty a/nebo chemotaxe a/nebo buněčné zánětlivé odpovědi a mohou být použity pro prevenci nebo oddálení výskytu takových stavů nebo pro jinou léčbu takových stavů.

Pro určení účinnosti sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou použity farmakologické testy popsané výše, které jsou v oboru známé a o kterých se soudí, že korelují s farmakologickou aktivitou u savců. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu byly testovány v těchto různých testech a získané výsledky podporují jejich aktivitu v ovlivnění buněčné diferenciaci. Soudí se, že výsledky těchto testů poskytují dostatečné informace pro odborníky ve farmacii a lékařské chemii pro stanovení parametrů pro používání studovaných sloučenin v jednom nebo více způsobech léčby, které jsou zde popsány.

1. ELISA test autofosforylace PDGF-R tyrosin-kinasy

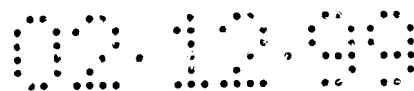
Uvedený test je proveden způsobem, který popsal Dolle et al., (J. Med. Chem. 1994, 37: 2627), který je zde uveden jako odkaz, s tou výjimkou, že byly použity buněčné lyzáty získané z buněk hladkého svalu lidské aorty (HAMSC), jak je popsáno dále.

2. Obecný postup testu mitogenese

a. Buněčná kultura

Buňky hladkého svalu lidské aorty (pasáž 4-9) se umístí na 96-jamkové plotny v podpůrném kultivačním mediu v hustotě 6000 buněk/jamku a kultivují se po dobu 2-3 dnů. Při přibližně 85% konfluenci je růst buněk zastaven bezsérovým mediem (SFM).

b. Test mitogenese



Po 24 hodinách sérové deprivace je medium odstraněno a nahrazeno testovanou sloučeninou/vehikulem v SFM (200 μ g/jamku). Sloučeniny jsou solubilizovány v DMSO pro buněčnou kulturu v koncentraci 10 mM a další ředění jsou provedena v SFM.

Po 30 minutách preinkubace se sloučeninou jsou buňky stimulovány PDGF v koncentraci 10 ng/ml. Měření jsou provedena dvojmo se stimulovanými a nestimulovanými jamkami pro každou koncentraci sloučeniny.

Po 4 hodinách se přidá 1 μ Ci 3 H thymidinu/jamku.

Kultivace se ukončí 24 hodin po přidání růstového faktoru. Buňky se zpracují trypsinem a sklízí se na filtru za použití automatizovaného sklízeče buněk (Wallac MachII96). Filtr se odečítá ve scintilačním počítací (Wallac Betaplate) pro stanovení DNA s inkorporovanou značkou.

3. Test chemotaxe

Buňky hladkého svalu lidské aorty (HASMC) v časnějších pasážích se získají z ATCC. Buňky se kultivují v Clonetics SmGM 2 Single-Quots mediu a použijí se buňky s pasáží 4-10. Při 80% konfluenci buněk se do media přidá fluorescentní sodna, calcein AM (5 mM, Molecular Probe) a buňky se inkubují po dobu 30 minut. Po promytí HEPES pufrovaným salinickým roztokem se buňky zpracují trypsinem a neutralizují se MCDB 131 pufrem (Gibco) s 0,1% BSA, 10 mM glutaminu a 10% fetálním hovězím sérem. Po centrifugování se buňky jednou nebo vícekrát promyjí a resuspendují se ve stejném pufru bez fetálního hovězího séra v koncentraci 30000 buněk/50 ml. Buňky se inkubují s různými koncentracemi sloučeniny vzorce I (konečná koncentrace DMSO = 1%) po dobu 30 minut při 37 °C. Pro studie chemotaxe se použijí 96-jamkové modifikované



Boydenovi komůrky (Neuprobe, Inc.) a polykarbonátová membrána s velikostí pórů 8 nm (Poretic, CA). Membrána je potažena kolagenem (Sigma C3657, 0,1 mg/ml). PDGF- $\beta\beta$ (3 ng/ml) v pufru s a bez sloučeniny vzorce I se umístí ve spodní komůrce. Do horní komůrky se umístí buňky (30000), s a bez inhibitoru. Proveďte se inkubace buněk po dobu 4 hodin. Filtrační membrána se odstraní a buňky na horní straně membrány se odstraní. Po sušení se stanoví fluorescence na membráně za použití Cytofluor II (Millipore) při excitační/emisní vlnové délce 485/530 nm. V každém pokusu je průměrná migrace buněk stanovena ze šesti měření. Procento inhibice je určeno z kontrolních hodnot získaných při použití DMSO. Z pětibodové křivky závislosti inhibice na koncentraci jsou vypočítány hodnoty IC_{50} . Výsledky jsou uvedeny jako průměr \pm SEM z pěti takových pokusů.

4. Přečištění EGF-receptoru

EGF-receptor je přečištěn způsobem, který popsali Yarden a Schlesinger. A431 buňky jsou kultivovány ve zkumavkách s plochou 80 cm² do konfluencie (2×10^7 buněk na zkumavku). Buňky jsou dvakrát promyty PBS a jsou sklizeny s PBS obsahujícím 11,0 mmol EDTA (1 hodiny při 37 °C) a jsou centrifugovány při 600 g po dobu 10 minut. Buňky jsou solubilizovány v 1 ml chladného solubilizačního pufru (50 mmol hepes pufru, pH 7,6, 1% Triton-X-100, 150 mM NaCl, 5 mmol EGTA, 1 mmol PMSF, 50 mg/ml aprotininu, 25 mmol benzamidinu, 5 mg/ml leupepticu a 10 mg/ml sojového trypsinového inhibitoru) na 2×10^7 buněk po dobu 20 minut při 4 °C. Po centrifugování při 100000 g po dobu 30 minut je supernatant zaveden do WGA-agarosové kolony (100 ml pryskyřice na 2×10^7 buněk) a provede se třepání po dobu 2 hodin při 4 °C. Neabsorbovaný materiál se odstraní a pryskyřice se dvakrát promyje HTN puftrem (50 mmol Hepes, pH 7,6, 0,1% Triton X-100, 150 mmol NaCl), dvakrát se promyje HTN puftrem obsahujícím 1 M NaCl a



dvakrát se promyje HTNG pufrem (50 mmol Hepes, pH 7,6, 0,1% Triton X-100, 150 mmol NaCl a 10% glycerol). EGF receptor se eluuje vsádkovým způsobem s HTNG pufrem obsahujícím 0,5 M N-acetyl-D-glukosamin (200 ml na 2×10^7) buněk). Eluovaný materiál se uskladní v alikvotách při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a před použitím se ředí TMTNG pufrem (50 mmol Tris-Mes pufru, pH 7,6, 0,1% Triton X-100, 150 mmol NaCl a 10% glycerol).

5. Inhibice autofosforylace EGF-R

A431 buňky se kultivují do konfluence na tkáňových kultivačních discích potažených lidským fibronectinem. Po dvojitým promytí ledově chladným PBS se buňky lyzují přidáním 500 ml/disk lyzačního pufru (50 mmol hepes pufru, pH 7,5, 150 mM NaCl, 1,5 mmol MgCl_2 , 1 mmol EGTA, 10% glycerol, 1% triton X-100, 1 mmol PMSF, 1 mg/ml aprotininu, 1mg/ml leupeptinu) a provede se inkubace po dobu 5 minut při $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po stimulaci EGF (500 mg/ml, 10 minut při $37\text{ }^{\circ}\text{C}$) se provede imunoprecipitace s anti-EGF-R (Ab 108) a autofosforylační reakce (50 ml alikvoty, 3 mCi [$g\text{-}^{32}\text{P}$]ATP) vzorku se provede za přítomnosti 2 nebo 10 mM sloučeniny podle předkládaného vynálezu, během 2 minut při $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce se ukončí přidáním horkého vzorkového pufru pro elektroforesu. Po autoradiografii se provede SDS-PAGE analýza (7,5% els.) a reakce je kvantifikována densitometrickým snímáním rentgenového filmu.

a. Buněčná kultura

Buňky označené HER 14 a K721A se připraví transfekcí NIH3T3 buněk (klon 2.2) (od C. Fryling, NCI, NIH), kterým chybí endogenní EGF-receptory, DNA konstrukty obsahujícími přirozený EGF-receptor nebo mutantní EGF-receptor bez tyrosin-kinasové aktivity (ve kterém je Lys 721 ve vazebném místě pro ATP nahrazen Ala). Všechny buňky se kultivují v DMEM s 10% telecím sérem

(Hyclone, Logan, Utah).

6. Selektivita vs. PKA a PKC je určena za použití komerčních kitů:

a. Pierce Colorimetric PKA Assay Kit, Spinzyme Format

Stručný protokol:

PKA enzym (hovězí srdce) 1 U/testovací zkumavku

Kemptide peptidový substrát (značený barvivem)

45 minut při 30 °C

Absorbance při 570 nm

b. Pierce Colorimetric PKA Assay Kit, Spinzyme Format

Stručný protokol:

PKA enzym (kryší mozek) 0,025 U/testovací zkumavku

Neurogranin peptidový substrát (značený barvivem)

30 minut při 30 °C

Absorbance při 570 nm.

7. Měření inhibice aktivity p56^{lck} tyrosin-kinasy

Inhibice aktivity p56^{lck} tyrosin-kinasy je určena postupem, který je popsán v U.S. patentu č. 5714493, který je zde uveden jako odkaz.

Alternativně je inhibice aktivity tyrosin-kinasy stanovena následujícím způsobem. Substrát (substrát obsahující tyrosin, Biot-(β-Ala)₃-Lys-Val-Glu-Lys-Ile-Gly-Glu-Gly-Thr-Tyr-Glu-Val-Val-Tyr-Lys-(NH₂), rozpoznávaný p56^{lck}, 1 μM) je nejprve fosforylován za přítomnosti nebo za absence dané koncentrace testované sloučeniny, za použití daného množství enzymu (enzym je produkován expresí p56^{lck} genu ve kvasinkovém konstruktu) přečištěného z klonovaných kvasinek (přečištění enzymu je provedeno klasickou technikou) za přítomnosti ATP (10 μM), MgCl₂



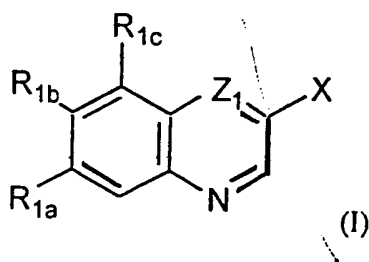
(2,5 mM), MnCl_2 (2,5 mM), NaCl (25 mM), DTT (0,4 mM) v HEPES 50 mM, pH 7,5, během 10 minut při teplotě okolí. Celkový reakční objem je 50 μl a reakce jsou provedeny v černé 96-jamkové fluorplotně. Reakce je ukončena přidáním 150 μl ukončovacího pufru (100 mM HEPES, pH 7,5, KF 400 mM, EDTA 133 mM, BSA 1 g/l) obsahujícího vybranou protilátku proti tyrosinu značenou Europium kryptatem (PY20-K) v koncentraci 0,8 $\mu\text{g/ml}$ a allofykokyaninem značený streptavidin (XL665) v koncentraci 4 $\mu\text{g/ml}$. Značení streptavidinu a protilátek proti tyrosinu provedla firma Cis-Bio International (France). Směs se dčítá na Packard Discovery počítači, který je schopen měřit časově rozlišený homogenní přenos fluorescence (excitace při 337 nm, odčítání při 620 nm a 665 nm). Poměr signálu při 665 nm a 620 nm měří koncentraci fosforylovaného tyrosinu. Nulová hodnota je získána při nahrazení enzymu puforem. Specifický signál je rozdíl mezi poměrem získaným bez inhibitoru a poměrem s nulovou hodnotou. Vypočítá se procento specifického signálu. IC_{50} se vypočítá z dvojího provedení pokusů pro 10 koncentrací inhibitoru za použití Xlfit softwaru. Referenční hodnotou je hodnota získaná za použití staurosporinu (Sigma) a má IC_{50} 30 ± 6 nM ($n = 20$).

Výsledky získané v těchto pokusech dokazují, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají použitelnou inhibiční aktivitu na tyrosin-kinasu receptorů pro PDGF nebo na p56^{Lck} tyrosin-kinasu a proto mají terapeutickou hodnotu. Výsledky výše uvedených farmakologických testů mohou být použity pro určení dávky a způsobu podání pro vybranou terapii.

Předkládaný vynález může být proveden jinými specifickými způsoby, bez odchýlení se od rozsahu předkládaného vynálezu.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Sloučenina vzorce I:



kde

X je L_1 nebo L_2Z_2 ;

L_1 je $(CR_{3a}R_{3b})_r$ nebo $(CR_{3a}CR_{3b})_m - Z_3 - (CR_{3'a}CR_{3'b})_n$;

L_2 je $(CR_{3a}R_{3b})_p - Z_4 - (CR_{3'a}CR_{3'b})_q$ nebo ethenyl;

Z_1 je CH nebo N;

Z_2 je volitelně substituovaný cykloalkyl, volitelně substituovaný cykloalkenyl, volitelně substituovaný heterocyklyl nebo volitelně substituovaný heterocyklenyl;

Z_3 je O, NR_4 , S, SO nebo SO_2 ;

Z_4 je O, NR_4 , S, SO nebo SO_2 nebo vazba;

m je 0 nebo 1;

n je 2 nebo 3, a $n + m = 2$ nebo 3;

p a q jsou nezávisle 0, 1, 2, 3 nebo 4 a $p + q = 0, 1, 2, 3$ nebo 4, pokud je Z_4 vazba a $p + q = 0, 1, 2$ nebo 3, pokud je Z_4 jiný než vazba;

r je 2, 3 nebo 4;

R_{1a} a R_{1b} znamenají skupinu nezávisle vybranou ze skupiny zahrnující volitelně substituovaný alkyl, volitelně substituovaný aryl, volitelně substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, volitelně substituovaný alkoxy, volitelně substituovaný cykloalkyloxy, volitelně substituovaný heterocyklyloxy, volitelně substituovaný heterocyklylkarbonyloxy, volitelně substituovaný aryloxy, volitelně substituovaný heteroaryloxy, kyan, R_5R_6N- nebo acyl R_5N- , nebo je jeden z R_{1a} a R_{1b} vodík nebo



halogen a druhý je vybrán ze skupiny zahrnující volitelně substituovaný alkyl, volitelně substituovaný aryl, volitelně substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, volitelně substituovaný alkoxy, volitelně substituovaný cykloalkyloxy, volitelně substituovaný heterocyklyloxy, volitelně substituovaný heterocyklylkarbonyloxy, volitelně substituovaný aryloxy, volitelně substituovaný heteroaryloxy, kyan, $R_5R_6N^-$ nebo $acylR_5N^-$;

R_{1c} znamená skupinu vybranou ze skupiny zahrnující vodík, volitelně substituovaný alkyl, volitelně substituovaný aryl, volitelně substituovaný heteroaryl, hydroxy, acyloxy, volitelně substituovaný alkoxy, volitelně substituovaný cykloalkyloxy, volitelně substituovaný heterocyklyloxy, volitelně substituovaný aryloxy, volitelně substituovaný heteroaryloxy, halogen, kyan, $R_5R_6N^-$ nebo $acylR_5N^-$;

R_{3a} , R_{3b} , $R_{3'a}$ a $R_{3'b}$ jsou nezávisle vodík nebo alkyl;

R_4 je vodík, alkyl nebo acyl; a

R_5 a R_6 jsou nezávisle vodík nebo alkyl, nebo tvoří R_5 a R_6 dohromady s dusíkem, na který jsou navázány, azaheterocyklyl, nebo

její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelnou sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde

L_1 je $(CR_{3a}CR_{3b})_m-Z_3-(CR_{3'a}CR_{3'b})_n$;

L_2 je $(CR_{3a}R_{3b})_p-Z_4-(CR_{3'a}CR_{3'b})_q$;

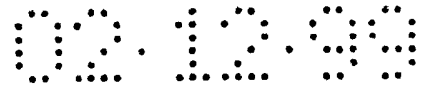
Z_2 je vybrán ze skupiny zahrnující volitelně substituovaný cykloalkyl, volitelně substituovaný cykloalkenyl nebo volitelně substituovaný heterocyklyl;

Z_4 je O a NR_4 ;

m je 0;

n je 2 nebo 3;

p + q = 0 nebo 1;



R_{1a} a R_{1b} znamenají skupinu nezávisle vybranou ze skupiny zahrnující volitelně substituovaný alkyl, volitelně substituovaný alkoxy, volitelně substituovaný cykloalkyloxy, volitelně substituovaný heterocyklyloxy, nebo $R_5R_6N^-$, nebo je jeden z R_{1a} a R_{1b} vodík nebo halogen a druhý je vybrán ze skupiny zahrnující volitelně substituovaný alkyl, volitelně substituovaný alkoxy, volitelně substituovaný cykloalkyloxy, volitelně substituovaný heterocyklyloxy, nebo $R_5R_6N^-$;

R_{1c} znamená skupinu vybranou ze skupiny zahrnující vodík, volitelně substituovaný alkyl nebo volitelně substituovaný alkoxy;

R_{3a} , R_{3b} , $R_{3'a}$ a $R_{3'b}$ jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl;
 R_4 je vodík; a

R_5 a R_6 tvoří

dohromady s dusíkem, na který jsou navázány, azaheterocyklyl, nebo

její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde

X je L_2Z_2 ;

L_2 je $(CR_{3a}R_{3b})_p-Z_4-(CR_{3'a}CR_{3'b})_q$;

Z_2 je volitelně substituovaný cykloalkyl nebo volitelně substituovaný cykloalkenyl;

Z_3 je O a NR_4 ;

p je 0;

q je 0 nebo 1;

R_{1a} a R_{1b} znamenají skupinu nezávisle vybranou ze skupiny zahrnující volitelně substituovaný alkyl, volitelně substituovaný alkoxy, volitelně substituovaný cykloalkyloxy, volitelně substituovaný heterocyklyloxy, nebo je jeden z R_{1a} a R_{1b} vodík nebo halogen;

R_{1c} je vodík;



$R_{3'a}$ a $R_{3'b}$ jsou nezávisle vodík; a

R_4 je vodík; nebo

její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde L_1 je nižší alkyl.
5. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_1 je CH.
6. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_1 je N.
7. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_2 je volitelně substituovaný cykloalkyl.
8. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_2 je volitelně substituovaný monocyklický cykloalkyl.
9. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_2 je methylcyklopentyl nebo methylcyklohexyl.
10. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_2 je multicyklický cykloalkyl.
11. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_2 je [2.2.1]bicykloheptanyl (norbornyl) nebo [2.2.2]bicyklooktanyl.
12. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_2 je volitelně substituovaný cykloalkenyl.
13. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_2 je cyklopentenyl nebo cyklohexenyl.
14. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_2 je [2,2,1]bicykloheptenyl

(norbornenyl) nebo [2,2,2]bicyklooktenyl.

15. Sloučenina podle nároku 1, kde p a q jsou 0.

16. Sloučenina podle nároku 1, kde $p + q = 1$.

17. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_4 je 0.

18. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_4 je 0 a p a q jsou 0.

19. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_4 je 0 a $p + q = 1$.

20. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_4 je NR_4 .

21. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_4 je NR_4 a p a q jsou 0.

22. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_4 je NR_4 a $m + n = 1$.

23. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_4 je S.

24. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_4 je S a p a q jsou 0.

25. Sloučenina podle nároku 1, kde Z_4 je S a $p + q = 1$.

26. Sloučenina podle nároku 1, kde R_{1a} a R_{1b} jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující volitelně hydroxyem substituovaný nižší alkyl, hydroxy, nižší alkoxy, cykloalkyloxy, heterocyklyloxy, nebo je jeden z R_{1a} a R_{1b} vodík nebo halogen.

27. Sloučenina podle nároku 1, kde R_{1a} a R_{1b} jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující heterocyklylkarbonyloxy a volitelně substituovaný nižší alkoxy.



28. Sloučenina podle nároku 1, kde nižší alkoxy je methoxy nebo ethoxy.

29. Sloučenina podle nároku 1, kde R_{1a} a R_{1b} jsou nižší alkyl.

30. Sloučenina podle nároku 1, kde nižší alkyl je methyl nebo ethyl.

31. Sloučenina podle nároku 1, kde jeden z R_{1a} a R_{1b} je nižší alkoxy a druhý z R_{1a} a R_{1b} je halogen.

32. Sloučenina podle nároku 1, kde nižší alkoxy je methoxy nebo ethoxy a halogen je chlor nebo brom.

33. Sloučenina podle nároku 1, kde jeden z R_{1a} a R_{1b} je nižší alkyl a druhý z R_{1a} a R_{1b} je nižší alkoxy.

34. Sloučenina podle nároku 1, kde nižší alkoxy je methoxy nebo ethoxy a nižší alkyl je methyl nebo ethyl.

35. Sloučenina podle nároku 1, kde jeden z R_{1a} a R_{1b} je nižší alkoxy a druhý z R_{1a} a R_{1b} je cykloalkyloxy.

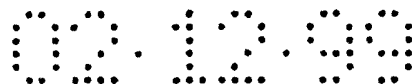
36. Sloučenina podle nároku 1, kde nižší alkoxy je methoxy nebo ethoxy a cykloalkyloxy je cyklopentyloxy nebo cyklohexyloxy.

37. Sloučenina podle nároku 1, kde jeden z R_{1a} a R_{1b} je vodík a druhý z R_{1a} a R_{1b} je nižší alkoxy, cykloalkyloxy nebo heterocyklyloxy.

38. Sloučenina podle nároku 37, kde nižší alkoxy je methoxy nebo ethoxy.



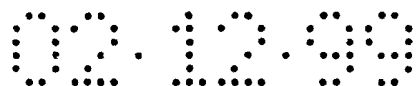
39. Sloučenina podle nároku 37, kde cykloalkyloxy je cyklopentyloxy nebo cyklohexyloxy.
40. Sloučenina podle nároku 37, kde heterocyklyloxy je furanyloxy.
41. Sloučenina podle nároku 1, kde R_{1c} je vodík, nižší alkyl nebo nižší alkoxy.
42. Sloučenina podle nároku 41, kde nižší alkoxy je methoxy nebo ethoxy.
43. Sloučenina podle nároku 1, kde R_{1a} a R_{1b} jsou nižší alkoxy volitelně substituovaný alkoxy, heterocyklyl, karboxy, alkoxykarbonyl nebo karbamoyl-skupinou.
44. Sloučenina podle nároku 1, kde jeden z R_{1a} a R_{1b} je nesubstituovaný nižší alkoxy a druhý z R_{1a} a R_{1b} je nižší alkoxy volitelně substituovaný alkoxy, heterocyklyl, karboxy, alkoxykarbonyl nebo karbamoyl-skupinou.
45. Sloučenina podle nároku 1, kde jeden z R_{1a} a R_{1b} je methoxy a druhý z R_{1a} a R_{1b} je [1,4']-bipiperadin-1'-ylkarbonyloxy, 2-(ethoxy)ethoxy, 2-(4-morfolinyl)ethoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy, karboxymethoxy, methoxykarbonylmethoxy, aminokarbonylmethoxy, N-methylaminokarbonylmethoxy nebo N,N-dimethylaminokarbonylmethoxy.
46. Sloučenina podle nároku 1, která je:
3-cyklohexyloxy-6,7-dimethoxychinolin;
2-cyklohexylamino-6,7-dimethoxychinoxalin;
exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(6-chlor-7-methoxychinoxalin-2-yl)-



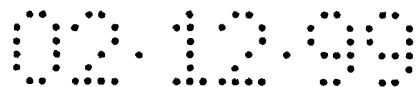
amin;
exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(7-chlor-6-methoxychinoxalin-2-yl)-
amin;
bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(6,7-dimethyl-chinoxalin-2-yl)amin;
2-cykloheptylamino-6,7-dimethoxychinoxalin;
2-cyklopentylamino-6,7-dimethoxychinoxalin;
2-cyklohexylamino-6-methoxychinoxalin;
2-aminocyklohexyl-6,7-dimethoxy-chinolin;
(6,7-dimethoxy-chinolin-3-yl)-cis-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin;
2-cyklohexylamino-6-methoxy-7-brom-chinoxalin, hydrochloridová
sůl;
(6,7-dimethoxychinolin-3-yl)-cis/trans-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)-
amin;
(6,7-dimethoxychinolin-3-yl)-trans-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin;
(6,7-dimethoxychinolin-3-yl)-cis-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin;
(6,7-dimethoxy-chinolin-3-yl)-(3-methyl-cyklopentyl)amin;
Cyklohex-3-enyl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)amin;
2,7-bis-cyklohexyloxy-6-methoxy-chinoxalin;
Cyklohexyl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl-methyl)amin;
(6,7-dimethoxychinolin-3-yl)isobutyl-amin;
cyklohexyl-(6-methoxy-7-morfolin-4-yl-chinoxylin-2-yl)amin;
(±)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)amin;
exo-bicyklo[2,2,1]hept-5-en-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-
amin;
cyklohexyl-(6,8-dimethyl-chinoxalin-2-yl)amin;
endo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)amin;
(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-(4-methoxy-cyklohexyl)amin;
exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(6-methoxychinoxalin-2-yl)amin;
exo-2-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;
2-(bicyklo[2,2,2]okt-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;
endo-2-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;
exo-2-(bicyklo[2,2,1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;
(bicyklo[2,2,1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin;



2-cyklohexyloxy-6,7-dimethoxychinoxalin;
 2-cyklopentylthio-6,7-dimethoxychinoxalin;
 6,7-dimethoxy-2-cyklopentyloxy-chinoxalin;
 2-cyklopentylmethyloxy-6,7-dimethoxychinoxalin;
 6,7-dimethoxy-2-tetrahydropyran-4-oxy-chinoxalin;
 exo,exo-6,7-dimethoxy-2-(5,6-epoxy-bicyklo[2.2.1]heptan-2-yloxy) -
 -chinoxalin;
 kyselina cis/trans-4-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yloxy) -
 -cyklohexankarboxylová;
 6,7-dimethoxy-2-(4-methoxy-cyklohexyloxy) -chinoxalin;
 (1R,2R,4S) - (+) -bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-
 -2-yl) amin;
 (1S,2S,4R) - (-) -bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-
 -2-yl) amin;
 (6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl) -2-aza-bicyklo[2.2.2]oktan-3-on;
 methyl ester kyseliny cis/trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-
 -ylamino) -cyklohexankarboxylové;
 kyselina cis/trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-ylamino) -
 -cyklohexankarboxylová;
 methyl ester kyseliny cis-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-
 -ylamino) -cyklohexankarboxylové;
 methyl ester kyseliny trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-
 -ylamino) -cyklohexankarboxylové;
 (6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl) -cis/trans-(3-(R) -
 -methylcyklohexyl) amin;
 (6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl) -trans-(3-(R) -methylcyklohexyl) -
 amin;
 (6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl) -cis-(3-(R) -methylcyklohexyl) -
 amin; a
 methyl-cis/trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yloxy) -
 -cyklohexankarboxylat,
 nebo jejich N-oxid, hydrát, solvát, proléčivo nebo farmaceutický
 přijatelná sůl.



47. Sloučenina podle nároku 1, která je 2-cyklohexylamino-6,7-dimethoxychinoxalin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
48. Sloučenina podle nároku 1, která je exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(6-chlor-7-methoxychinoxalin-2-yl)-amin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
49. Sloučenina podle nároku 1, která je exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(7-chlor-6-methoxychinoxalin-2-yl)-amin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
50. Sloučenina podle nároku 1, která je bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(6,7-dimethyl-chinoxalin-2-yl)amin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
51. Sloučenina podle nároku 1, která je 2-cykloheptylamino-6,7-dimethoxychinoxalin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
52. Sloučenina podle nároku 1, která je 2-cyklopentylamino-6,7-dimethoxychinoxalin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
53. Sloučenina podle nároku 1, která je 3-aminocyklohexyl-6,7-dimethoxy-chinolin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
54. Sloučenina podle nároku 1, která je (6,7-dimethoxy-chinolin-3-yl)-cis-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
55. Sloučenina podle nároku 1, která je (6,7-dimethoxychinolin-3-



- yl)-cis/trans-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)-amin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
56. Sloučenina podle nároku 1, která je (6,7-dimethoxychinolin-3-yl)-trans-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
57. Sloučenina podle nároku 1, která je (6,7-dimethoxychinolin-3-yl)-cis-(3-(R)-methyl-cyklohexyl)amin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
58. Sloučenina podle nároku 1, která je cyklohex-3-enyl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)amin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
59. Sloučenina podle nároku 1, která je 2,7-bis-cyklohexyloxy-6-methoxy-chinoxalin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
60. Sloučenina podle nároku 1, která je (6,7-dimethoxychinolin-3-yl)isobutyl-amin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
61. Sloučenina podle nároku 1, která je (+)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)amin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
62. Sloučenina podle nároku 1, která je exo-bicyklo[2,2,1]hept-5-en-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)-amin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
63. Sloučenina podle nároku 1, která je endo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)amin, nebo její N-oxid,

hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

64. Sloučenina podle nároku 1, která je exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(6-methoxychinoxalin-2-yl)amin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

65. Sloučenina podle nároku 1, která je exo-2-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

66. Sloučenina podle nároku 1, která je 2-(bicyklo[2,2,2]okt-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

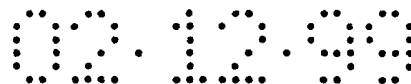
67. Sloučenina podle nároku 1, která je endo-2-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

68. Sloučenina podle nároku 1, která je exo-2-(bicyklo[2,2,1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

69. Sloučenina podle nároku 1, která je 2-(bicyklo[2,2,1]hept-5-en-2-yloxy)-6,7-dimethoxychinoxalin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

70. Sloučenina podle nároku 1, která je 2-cyklohexyloxy-6,7-dimethoxychinoxalin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

71. Sloučenina podle nároku 1, která je 2-cyklopentylthio-6,7-dimethoxychinoxalin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.



72. Sloučenina podle nároku 1, která je 6,7-dimethoxy-2-cyklopentyloxy-chinoxalin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
73. Sloučenina podle nároku 1, která je 2-cyklopentylmethoxy-6,7-dimethoxychinoxalin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
74. Sloučenina podle nároku 1, která je 6,7-dimethoxy-2-tetrahydropyran-4-oxy-chinoxalin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
75. Sloučenina podle nároku 1, která je exo,exo-6,7-dimethoxy-2-(5,6-epoxy-bicyklo[2,2,1]heptan-2-yloxy)-chinoxalin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
76. Sloučenina podle nároku 1, která je 6,7-dimethoxy-2-(4-methoxy-cyklohexyloxy)-chinoxalin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
77. Sloučenina podle nároku 1, která je (1R,2R,4S)-(+)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)amin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
78. Sloučenina podle nároku 1, která je (1S,2S,4R)-(-)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-(6,7-dimethoxychinoxalin-2-yl)amin, nebo její N-oxid, hydrat, solvat, proléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.
79. Sloučenina podle nároku 1, která je methyl ester kyseliny cis/trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-ylamino)-



-cyklohexankarboxylové, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, pro léčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

80. Sloučenina podle nároku 1, která je methyl ester kyseliny cis-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-ylamino)-cyklohexankarboxylové, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, pro léčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

81. Sloučenina podle nároku 1, která je methyl ester kyseliny trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-ylamino)-cyklohexankarboxylové, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, pro léčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

82. Sloučenina podle nároku 1, která je (6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl)-cis/trans-(3-(R)-methylcyklohexyl)amin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, pro léčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

83. Sloučenina podle nároku 1, která je (6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl)-trans-(3-(R)-methylcyklohexyl)-amin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, pro léčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

84. Sloučenina podle nároku 1, která je (6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yl)-cis-(3-(R)-methylcyklohexyl)-amin, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, pro léčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.

85. Sloučenina podle nároku 1, která je methyl cis/trans-4-(6,7-dimethoxy-chinoxalin-2-yloxy)-cyklohexankarboxylát, nebo její N-oxid, hydrát, solvat, pro léčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl.



86. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, a farmaceuticky přijatelný nosič.

87. Způsob inhibice aktivity PDGF tyrosin-kinasy v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje kontaktování sloučeniny podle nároku 1 s prostředkem obsahujícím PDGF tyrosin-kinasu.

88. Způsob inhibice aktivity Lck tyrosin-kinasy v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje kontaktování sloučeniny podle nároku 1 s prostředkem obsahujícím Lck tyrosin-kinasu.

89. Způsob pro inhibici proliferace buněk, diferenciace buněk nebo uvolňování mediátorů u pacientů trpících onemocněním charakterizovaným takovou proliferací a/nebo diferenciací a/nebo uvolňováním mediátorů v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání farmaceuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 takovému pacientovi.

90. Způsob pro léčbu patologií spojených s hyperproliferativními onemocněními v y z n a č u j í c í s e t í m, že pacientovi, který potřebuje takovou léčbu, je podáno farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

91. Způsob podle nároku 90 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným patologickým stavem je restenosa.

92. Způsob pro léčbu restenosisy u pacienta v y z n a č u j í c í s e t í m, že pacientovi, který potřebuje takovou léčbu, je podáno farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1, která je schopná inhibovat proliferaci buněk hladkého svalstva cév a

jejich migraci ve vybraném místě.

93. Způsob podle nároku 90 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedené hyperproliferativní onemocnění je v místě mechanického poškození arteriální stěny, které vzniká v důsledku léčby atherosklerotické léze angioplastikou.

94. Způsob podle nároku 90 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina podle nároku 1 je podána na angioplastickém balonku potaženém hydrofilním filmem nasyceným sloučeninou podle nároku 1.

95. Způsob podle nároku 90 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina podle nároku 1 je podána pomocí katetru obsahujícím infusní komůrku obsahující roztok sloučeniny podle nároku 1.

96. Způsob pro léčbu zánětu u pacienta trpícího takovým onemocněním v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenému pacientovi je podáno účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW