

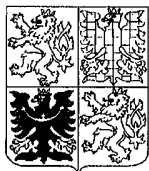
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3283

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.03.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.03.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/040836**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.03.2000**
(Věstník č. 3/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/01357**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/41525**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 487/04

A 61 K 31/505

/(A 61 P 37/00, C 07 D 487/04, C 07 D
239:00, C 07 D 209:00)

(71) Přihlašovatel:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT,
Ludwigshafen, DE;

(72) Původce:

Calderwood David John, Nottingham, GB;
Johnston David Norman, Nottingham, GB;
Rafferty Paul, Nottingham, GB;
Twigger Helen Louise, Nottingham, GB;
Munschauer Rainer, Shrewsbury, MA, US;
Arnold Lee, Westborough, MA, US;

(74) Zástupce:

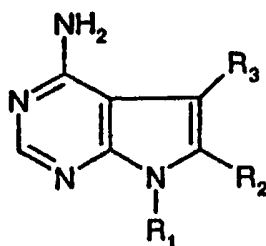
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu, způsob jeho
přípravy a jeho použití**

(57) Anotace:

Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu I a jeho farmaceuticky
vhodné soli, kde substituenty mají specifické významy, je
užitečný pro ošetřování proliferativních nemocí a/nebo poruch
imunitního systému. Způsob přípravy sloučenin a
farmaceutické prostředky, které je obsahují.



(I)

Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu, způsob jeho přípravy a jeho použití

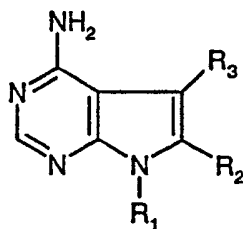
Oblast techniky

Vynález se týká derivátů 4-amino-7H-pyrrolo[2,3d]pyrimidinu, které mají terapeutickou aktivitu jakožto inhibitory proteintyrosinkinázy, způsobů jejich výroby, jejich použití a farmaceutických prostředků, které je obsahují

Dosavadní stav techniky

Proteintyrosinkinázy (PTK) jsou enzymy, které katalyzují fosforylaci specifických tyrosinových zbytků v proteinu. Posttranslační modifikace těchto substrátových proteinů, často samotných enzymů, působí jako molekulární vypínač regulující proliferaci a aktivaci buněk. Abnormální PTK aktivita se pozoruje v případě mnoha chorobných stavů včetně benigních a maligních proliferčních poruch, jakož také nemocí působených nepřiměřenou aktivací imunního systému (autoimunita, odmítání štěpů, chování štěpu k hostitelově nemoci). Je domněnka, že sloučeniny, které selektivně inhibují odezvu PTK mohou být užitečnými terapeutickými činidly.

Sloučeniny obecného vzorce A



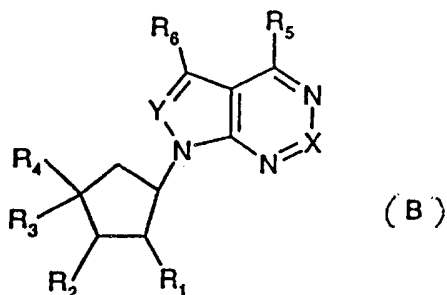
(A)

kde znamená R_1 arylovou skupinu, R_2 atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo atom halogenu a R_3 arylovou skupinu, jsou popsány jakožto inhibitory proteintyrosinkinázy pp60^{c-src} ve světovém patentovém spisu WO96/10028. Sloučeniny obecného vzorce A, kde znamená R_1 nesubstituovanou nebo substituovanou

08.10.99

cyklonižší alkylovou skupinu nebo cyklonižší alkenylovou skupinu a R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, jsou popsány v souvisejícím světovém patentovém spisu W097/28161. Sloučeniny obecného vzorce A, kde znamená R_1 nižší alkylovou skupinu nebo substituovanou nižší alkylovou skupinu a R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, jsou popsány v souvisejícím světovém patentovém spisu W097/32879.

Sloučeniny obecného vzorce B

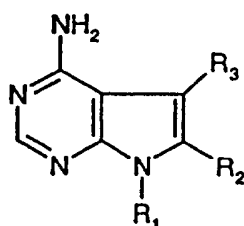


kde znamená X atom dusíku nebo skupinu CR_7 , kde znamená R_7 atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxy skupinu nebo S-nižší alkylovou skupinu, Y atom dusíku nebo methinovou skupinu, R_1 a R_2 na sobě nezávisle atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu nebo acyloxy skupinu, nebo R_1 a R_2 oba hydroxy skupinu chráněnou na sobě nezávislými skupinami pro chránění hydroxylové skupiny, nebo R_1 a R_2 chybí a jsou nahrazeny dvojnou vazbou mezi sousedními atomy uhlíku, ke kterým jsou skupiny symbolu R_1 a R_2 vázány, R_3 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu nebo nižší alkoxy skupinu, R_4 například (a) atom vodíku, (b) aminoskupinu, (c) atom halogenu, (d) hydroxylovou skupinu nebo R_3 a R_4 spolu dohromady $=O$, nebo spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, vytvářejí spirocyklický kruh, R_5 například atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo aminoskupinu a R_6 například nižší alkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu. O těchto sloučeninách se uvádí ve světovém patentovém spisu W096/40686 že jsou inhi-

bitory adenosinkinázy.

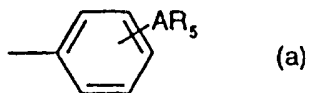
Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



a jejich farmaceuticky vhodné soli, přičemž znamená

- R₁ atom vodíku, 2-fenyl-1,3-dioxan-5-ylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou skupinu se 5 až 7 atomy uhlíku, nebo (popřípadě substituovanou fenyl)alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž alkylová, cykloalkylová a cykloalkenylová skupina je popřípadě substituována jednou nebo několika skupinami obecného vzorce OR_a, kde znamená R_a atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, za podmínky, že skupina OR_a není na atomu uhlíku, který je vázán na atom dusíku,
- R₂ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, (popřípadě substituovanou fenyl)alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, popřípadě substituovanou fenyllovou skupinu nebo skupinu R₄ a
- R₃ skupinu vzorce (a)



přičemž fenylový kruh je popřípadě přídatně substituován,

06.10.99

- A skupinu NH, O, NHSO₂, SO₂NH, alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu NHCO, NHCO₂, CONH, NHCONH, CO₂ nebo S(O)_p, kde znamená p 0, 1 nebo 2, nebo A chybí a R₅ je vázána přímo na fenylové jádro a
- R₅ popřípadě substituovanou fenylovou skupinu a přídavně, pokud A chybí, znamená R₅ (a) ftalimidoskupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu, nebo (b) pyrazolylaminoskupinu, ve které je pyrazolový kruh popřípadě substituován jednou nebo několika hydroxyskupinami nebo popřípadě substituovanými fenylovými skupinami,
- R₄ heterocyklickou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího skupinu thienylovou, benzo(b)thienylovou, pyridylovou, pyrazolylovou, izoxazolylovou, thiadiazolylovou, oxadiazolylovou, indazolylovou, které jsou popřípadě substituovány jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou se 3 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, (popřípadě substituovanou fenylal)kylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, (popřípadě substituovanou fenyl)alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, (popřípadě substituovanou fenyl)alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxypodílu,
- přičemž se výrazem popřípadě substituovaná fenylová skupina vždy míní fenylová skupina substituovaná jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího (a) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, (b) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, (c) fenoxyskupinu, (d) hydroxyskupinu, (e) fenylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, (f) atom halogenu, (g) skupinu obecného vzorce NR₁₀R₁₁, kde znamená R₁₀ a R₁₁ na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlí-

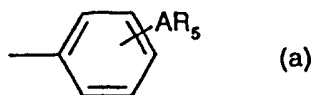
ku, fenylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, 5-hydroxy-1-fenyl-3-pyrazolylovou skupinu nebo benzoylovou skupinu, která je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, (h) skupinu obecného vzorce $-COR_9$, kde znamená R_9 hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu nebo skupinu $NR_{10}R_{11}$, kde R_{10} a R_{11} mají shora uvedený význam, (i) ftalimidoskupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu, (j) fenylovou skupinu konjugovanou s benzenovou skupinou na vytvoření naftylové skupiny nebo (k) nitroskupinu.

Výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená

R_1 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nebo (popřípadě substituovanou fenyl)alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž alkylová a cykloalkylová skupina je popřípadě substituována jednou nebo několika skupinami obecného vzorce OR_A , kde znamená R_A atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku za podmínky, že skupina OR_A není na atomu uhlíku, který je vázán na atom dusíku,

R_2 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, (popřípadě substituovanou fenyl)alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu nebo skupinu R_4 a

R_3 skupinu vzorce (a)



příčemž fenylový kruh je popřípadě přidavně substituován,

- A skupinu NH, O, NHSO₂, SO₂NH, alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu NHCO, NHCO₂, CONH, NHCONH, CO₂ nebo S(O)_p, kde znamená p 0, 1 nebo 2, nebo A chybí a R₅ je vázána přímo na fenylové jádro a
 - R₅ popřípadě substituovanou fenylovou skupinu a přidavně, pokud A chybí, znamená R₅ (a) ftalimidoskupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu, nebo (b) pyrazolylamino-skupinu, ve které je pyrazolový kruh popřípadě substituován jednou nebo několika hydroxyskupinami nebo popřípadě substituovanými fenylovými skupinami,
 - R₄ heterocyklickou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího skupinu thienylovou, benzo(b)thienylovou, pyridylovou, pyrazolylovou, izoxazolylovou, thiadiazolylovou, oxadiazolylovou, indazolylovou, které jsou popřípadě substituovány jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou se 3 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, (popřípadě substituovanou fenyl)alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, (popřípadě substituovanou fenyl)alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, (popřípadě substituovanou fenyl)alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy podílu,
- příčemž se výrazem popřípadě substituovaná fenylová skupina vždy míní fenylová skupina substituovaná jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího (a) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, (b) alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, (c) fenoxyskupinu, (d) hydroxyskupinu, (e) fenylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, (f) atom halogenu, (g)

06.10.99

skupinu obecného vzorce $NR_{10}R_{11}$, kde znamená R_{10} a R_{11} na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, 5-hydroxy-1-fenyl-3-pyrazolylovou skupinu nebo benzoylovou skupinu, která je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, (h) skupinu obecného vzorce $-COR_9$, kde znamená R_9 hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu nebo skupinu $NR_{10}R_{11}$, kde R_{10} a R_{11} mají shora uvedený význam, (i) ftalimidoskupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu, (j) fenylovou skupinu konjugovanou s benzenovou skupinou na vytvoření naftylové skupiny.

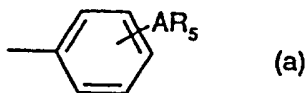
S výhodou znamená R_1 alkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku (jako je například skupina propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.-butylová, terc.-butylová, pentylová, isopentylová, neopentylová, terc.-pentylová, nebo hexylová skupina), cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku (jako je například skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová nebo cyklooktylová skupina) nebo cykloalkenylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku (jako je například skupina cyklopentenylová, cyklohexenylová nebo cykloheptenylová skupina), přičemž alkylová, cykloalkylová a cykloalkenylová skupina je popřípadě substituována jednou nebo několika hydroxyskupinami za podmínky, že hydroxylová skupina není na atomu uhlíku, který je vázán na atom dusíku. Výhodněji znamená R_1 skupinu isopropylovou, terc.-butylovou, 2-hydroxyethylou, cyklopentylovou, neopentylovou, 2-hydroxycyklopentylovou, 4-hydroxycyklopent-2-enylovou, 3-hydroxycyklopentylovou, 2,3,4-trihydroxycyklopentylovou, 1,3-dihydroxyprop-2-ylou nebo 2,3-dihydroxypropyl.

S výhodou znamená R_2 atom vodíku nebo atom halogenu (například atom chloru, bromu nebo jodu). Výhodněji znamená R_2

05.10.99

atom vodíku nebo atom chloru.

S výhodou znamená R_3 skupinu vzorce (a)



příčemž fenylový kruh je popřípadě přidavně substituován a A znamená skupinu O, NHSO_2 , NHCO , nebo S(O)_p , kde znamená p 0, 1 nebo 2 a R_5 znamená popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, Výhodněji znamená A atom kyslíku nebo síry. Nejvýhodněji znamená A atom kyslíku.

Nejvýhodněji znamená R_3 skupinu 2-fenoxyfenylovou, 3-fenoxyfenylovou, 4-fenoxyfenylovou, 4-(fenylthio)fenylovou, 4-(4-methoxyfenoxy)fenylovou, 4-(fenylsulfinyl)fenylovou, 4-(fenylsulfonyl)fenylovou, 4-(4-hydroxyfenoxy)fenylovou, 4-(benzensulfonamido)fenylovou, 4-(benzenzamido)fenylovou, 4-(4-acetamidofenoxy)fenylovou, 4-(2-nitrofenoxy)fenylovou, 4-(4-aminofenoxy)fenylovou, 4-(3-aminofenoxy)fenylovou, 4-(2-aminofenoxy)fenylovou, 4-(3-acetamidofenoxy)fenylovou, 4-[4-(N-methylacetamido)fenoxy]fenylovou, 4-(2-acetamidofenoxy)fenylovou, 4-(2-acetamido-4-nitrofenoxy)fenylovou, 4-(3-karboxy-4-nitrofenoxy)fenylovou, 4-(2-karboxy-4-nitrofenoxy)fenylovou, 4-(4-trifluormethyl-2-nitrofenoxy)fenylovou, 4-benzamido-3-methoxyfenylovou, 4-benzamido-3-hydroxyfenylovou, 4-benzensulfonamido-3-methoxyfenylovou, 4-benzensulfonamido-3-hydroxyfenylovou, 3-hydroxy-4-(4-terc.-butylbenzensulfonamido)fenylovou, 4-(2-hydroxyfenoxy)fenylovou, 4-(4-chlorbenzamido-3-hydroxy)fenylovou, 4-(3-methoxy-4-nitrofenoxy)fenylovou, 4-(4-methoxykarbonyl-2-nitrofenoxy)fenylovou, 4-(4-karboxy-2-nitrofenoxy)fenylovou, 4-(5-chlor-2-nitrofenoxy)fenylovou nebo 4-[4-nitro-2-(2,2-dimethylpropionamido)fenoxy]fenylovou skupinu.

Výhodnou je skupina sloučenin obecného vzorce I, kde

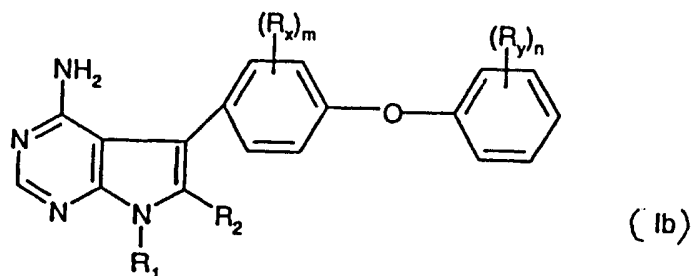
znamená

R₁ atom vodíku, skupinu methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, terc.-butylovou, benzylovou nebo 2-hydroxyethylou,

R₂ atom vodíku, skupinu methylovou, atom halogenu, hydroxylovou skupinu nebo fenylovou skupinu a

R₃ skupinu 2-fenoxyfenylovou, 3-fenoxyfenylovou, 4-fenoxyfenylovou, 4-(4-chlor-N-ftalimido)-3-tolylovou, 3-chlor-4-(3-chlorfenoxy)fenylovou, 4-(4-methylaminofenylamino)fenylovou, 4-(4-methylaminofenylamino)-2-methoxyfenylovou, 4-(4-methylaminobenzyl)fenylovou, 4-anilino-2-methoxyfenylovou, 3-hydroxy-4-(4-methylbenzamido)fenylovou, 3-hydroxy-4-(2-methoxybenzamido)fenylovou, 4-(4-chlorbenzamido)-3-hydroxyfenylovou, 3-hydroxy-4-(2-naftalensulfonamido)fenylovou, 3-hydroxy-4-[(4- terc.-butyl)benzensulfonamido]fenylovou, 4-[N-(5-hydroxy-1-fenylpyrazol-3-yl)amino]fenylovou nebo 4-fenoxycarbonylamino-3-hydroxyfenylovou skupinu.

Druhou výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce Ib a jejich farmaceuticky vhodné soli, přičemž znamená



R₁ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou skupinu se 5 až 7 atomy uhlíku, nebo (popřípadě substituovanou fenyl)alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž alkylová, cykloalkylová a cyk-

06.10.99

loalkenylová skupina je popřípadě substituována jednou nebo několika skupinami obecného vzorce OR_A , kde znamená R_A atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, za podmínky, že skupina OR_A není na atomu uhlíku, který je vázán na atom dusíku,

R_2 atom vodíku nebo atom halogenu,

R_x alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu,

R_y alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, obecného vzorce $NR_{10}R_{11}$, kde znamená R_{10} a R_{11} na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, nebo skupinu $-COR_9$, kde znamená R_9 hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu nebo skupinu $NR_{10}R_{11}$ kde R_{10} a R_{11} mají shora uvedený význam a

m a n na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2.

Výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce Ib , kde jednotlivé symboly mají následující význam.

S výhodou znamená R_1 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou skupinu se 5 až 7 atomy uhlíku, přičemž alkylová, cykloalkylová a cykloalkenylová skupina je popřípadě substituována jednou nebo několika skupinami obecného vzorce OR_A , kde znamená R_A atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku za podmínky, že skupina OR_A není na atomu uhlíku, který je vázán na atom dusíku. Výdneji znamená R_1 skupinu isopropy-

05.10.99

lovou, terc.-butylovou, 2-hydroxyethyllovou, cyklopentyllovou, neopen-tylovou, 2-hydroxycyklopentyllovou, 4-hydroxycyklopent-2-enyllovou, 3-hydroxycyklopentyllovou, 2,3,4-trihydroxycyklopentyllovou, 1,3-dihydroxyprop-2-yllovou nebo 2,3-dihydroxypropyllovou.

S výhodou znamená R_2 atom vodíku nebo chloru.

S výhodou znamená R_x hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku. Výhodněji znamená R_x hydroxylovou skupinu nebo methoxy skupinu.

S výhodou znamená R_y alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitro skupinu, acetamid skupinu, amino skupinu, N-methylacetamid skupinu, karboxy skupinu, hydroxylovou skupinu nebo atom halogenu.

S výhodou znamená m 0 nebo 1. Výhodněji znamená m 0,

S výhodou znamená n 0 nebo 1. Výhodněji znamená n 0 nebo 1 a R_y hydroxylovou skupinu, amino skupinu nebo acetamid skupinu.

Připomíná se, že každá skupina, jejíž řetězec má 3 nebo více atomů má přímý nebo rozvětvený řetězec. Například pokud je alkylovou skupinou propyllová skupina, rozumí se touto skupinou také n-propyllová a isopropyllová skupina a butylovou skupinou také n-butylová, sek.-butylová, isobutylová a terc.-butylová skupina. Výrazem "hlogen" se míní atom fluoru, chloru, bromu a jodu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být ve formě solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami. Vynález takové soli zahrnuje. Jakožto příklady takových solí se uvádějí hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, methansulfonáty, nitráty, maleáty, ac-

05.10.99

táty, citráty, fumaráty, tartráty [například (+)-tartráty, (-)-tartráty nebo jejich směsi včetně racemických směsí], sukcináty, benzoáty a soli s aminokyselinami, například glutaminové soli. Tyto soli se mohou připravovat o sobě známými způsoby pracovníkům v oboru.

Určité sloučeniny obecného vzorce I, které mají kyselé substituenty, mohou být také ve formě svých solí se zásadami. Vynález takové soli zahrnuje. Jakožto příklady takových solí se uvádějí sodné soli, draselné soli, soli s lysinem a argininové soli. Tyto soli se mohou připravovat o sobě známými způsoby pracovníkům v oboru.

Určité sloučeniny obecného vzorce I mohou být ve více než v jedné fyzikální formě (například v různých krystalických formách) a vynález zahrnuje všechny tyto fyzikální formy (například krystalické formy) sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi.

Určité sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mohou být ve více než v jedné krystalické formě a vynález zahrnuje všechny tyto krystalické formy a jejich směsi. Určité sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mohou být ve formě solvátů, například hydrátů a vynález zahrnuje všechny tyto solváty a jejich směsi.

Určité sloučeniny obecného vzorce I mohou mít jedno nebo několik chirálních center a jsou v různých opticky aktivních formách. Jestliže sloučeniny obecného vzorce I obsahují jedno chirální centrum, existují ve dvou enantiomerních formách a vynález zahrnuje obě tyto enantiomerní formy a jejich směsi. Enantiomery se mohou oddělovat o sobě známými způsoby pracovníkům v oboru, například vytvářením diastereoizomerních solí, které se mohou dělit například krystalizací; vytvářením diastereoizomerních derivátů nebo komplexů, které se mohou dělit

05.10.99

například krystalizací, chromatografií plyn-kapalina nebo kapalinovou chromatografií; selektivní reakcí jednoho enantiomeru s činidlem specifickým pro enantiomer, například enzymatickou esterifikací; chromatografií plyn-kapalina nebo kapalinovou chromatografií v chirálním prostředí například na chirálním nosiči například na oxidu křemičitém s vázaným chirálním ligandem nebo v přítomnosti chirálního rozpouštědla. Připomíná se, že v případě převádění žádaného enantiomeru na jinou chemickou jednotku jedním ze shora uvedených způsobů, je potřeba dalšího stupně k uvolnění žádané enantiomerní formy. Nebo se mohou specifické enantiomery připravovat asymetrickou syntézou za použití opticky aktivních reakčních činidel, substrátů, katalyzátorů nebo rozpouštědel, nebo se jeden enantiomer může převádět na jiný enantiomer asymetrickou transformací.

Jestliže sloučenina obecného vzorce I obsahuje více než jedno chirální centrum, může být v diastereomerních formách. Diastereomerní dvojice se mohou oddělovat o sobě známými způsoby pracovníkům v oboru, například chromatograficky nebo krystalizací a jednotlivé enantiomery ze dvojic se mohou oddělovat shora popsányými způsoby. Vynález zahrnuje všechny diastereoizomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi.

Specifickými sloučeninami obecného vzorce I jsou následující sloučeniny:

4-amino-5-(2-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin,

4-amino-5-(3-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin,

4-amino-7-methyl-5-(4-fenoxyfenyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-6-fenyl-7-(terc.-butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

4-amino-6-methyl-5-(4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

4-amino-6-hydroxy-5-(4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)pyrrolo-

05.10.99

[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-7-butyl-5-(4-fenoxyfenyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-chlor-4-(3-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(4-methylaminofenylamino)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(4-methylaminofenylamino)-2-methoxyfenyl]-7-
(terc.-butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-hydroxy-4-(4-methylbenzamido)fenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-hydroxy-4-(2-methoxybenzamido)fenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(4-chlorbenzamido)-3-hydroxyfenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-hydroxy-4-(2-naftalensulfonamido)fenyl]-7-
(terc.-butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-hydroxy-4-[4-(terc.-butyl)benzensulfonamido]-
fenyl]-7-(terc.-butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4[N-(5-hydroxy-1-fenylpyrazol-3-yl)amino]fenyl]-7-
(terc.-butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-(4-fenoxykarbonylamino-3-hydroxyfenyl)-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(4-chlor-N-ftalimido)-3-methylfenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(2-methylfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)pyrrolo-
[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(3-methylfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)pyrrolo-
[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(2-methoxyfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)pyrrolo-
[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(3-methoxyfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)pyrrolo-
[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(2-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)pyrrolo-
[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(3-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)pyrrolo-

05.10.99

[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(2-ethoxykarbonylfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(3-ethoxykarbonylfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(2-karbamoylfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)pyrrolo-
[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(3-karbamoylfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)pyrrolo-
[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(2-hydroxyfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(3-hydroxyfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-(2-methyl-4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-(3-methyl-4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-(2-methoxy-4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-(3-methoxy-4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-(2-chlor-4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)pyrrolo-
[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-(3-chlor-4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)pyrrolo-
[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-(2-ethoxykarbonyl-4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-(3-ethoxykarbonyl-4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-(2-karbamoyl-4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-(3-karbamoyl-4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-(2-hydroxy-4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

05.10.99

4-amino-5-(3-hydroxy-4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[2-chlor-4-(3-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[2-methyl-4-(3-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-methyl-4-(3-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[2-methoxy-4-(3-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-methoxy-4-(3-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[2-ethoxykarbonyl-4-(3-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-ethoxykarbonyl-4-(3-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[2-karbamoyl-4-(3-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-karbamoyl-4-(3-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[2-hydroxy-4-(3-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-hydroxy-4-(3-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[2-chlor-4-(2-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[2-chlor-4-(4-chlorfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-chlor-4-(3-methylfenoxy)fenyl]-7-(terc.-butyl)-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(3-karbethoxyfenoxy)-3-chlorfenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[4-(3-karbamoylfenoxy)-3-chlorfenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-chlor-4-(3-(hydroxyfenoxy)fenyl)-7-(terc.-

05.10.99

butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-methyl-4-(3-(methoxyfenoxy)fenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-methoxy-4-(3-(methoxyfenoxy)fenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-hydroxy-4-(3-(hydroxyfenoxy)fenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-methyl-4-(3-(methoxyfenoxy)fenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[3-methoxy-4-(3-(methoxyfenoxy)fenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[2-methoxy-4-(3-(methoxyfenoxy)fenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
4-amino-5-[2-methyl-4-(3-(methoxyfenoxy)fenyl]-7-(terc.-
butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
7-terc.-butyl-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
4-ylamin,
7-terc.-butyl-6-chlor-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]-
pyrimidin-4-ylamin
7-isopropyl-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
4-ylamin,
7-cyklopentyl-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
4-ylamin,
5-(4-bifenylyl)-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-
ylamin,
7-neopentyl-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-
ylamin,
7-terc.-butyl-5-[4-fenylthio)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-
pyrimidin-4-ylamin,
7-terc.-butyl-5-[4-(4-methoxyfenoxy)fenyl]-7H-pyrrolo-
[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin,
7-terc.-butyl-5-[4-(fenylsulfinyl)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-
pyrimidin-4-ylamin,
7-terc.-butyl-5-[4-(fenylsulfonyl)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-
pyrimidin-4-ylamin,

06.10.99

4-[4-(4-amino-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]fenol,
N-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-fenyl]benzensulfonamid,
N-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)]-fenyl]benzamid,
N-{4-[4-(4-amino-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]fenyl}acetamid,
7-isopropyl-5-[4-(2-nitrofenoxy)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-ylamin,
5-[4-(4-aminofenoxi)fenyl]-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-ylamin,
5-[4-(3-aminofenoxi)fenyl]-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-ylamin,
5-[4-(2-aminofenoxi)fenyl]-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-ylamin,
N-{3-[4-(4-amino-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxi]fenyl}acetamid,
N-{4-[4-(4-amino-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxi]fenyl}-N-methylacetamid,
N-{2-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxi]fenyl}acetamid,
N-{2-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxi]-5-nitrofenyl}acetamid,
5-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxi]-2-nitrobenzoová kyselina,
2-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxi]-2-nitrobenzoová kyselina,
2-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxi]-5-nitrobenzoová kyselina,
2-[4-amino-5-(4-fenoxifenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]ethanol,
2-[4-amino-5-(4-fenoxifenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyklopentanol,
4-[4-amino-5-(4-fenoxifenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-

06.10.99

7-yl]cyklopent-2-enol,
6-chlor-7-cyklopentyl-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]-
pyrimidin-4-ylamin,
5-(4-fenoxyfenyl)-7-(2-fenyl-1,3-dioxan-5-yl)-7H-pyrrolo-
[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin,
3-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
7-yl]cyklopentanol,
4-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
7-yl]cyklopentan-1,2,3-triol,
7-cyklopentyl-5-(2-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
4-ylamin,
7-cyklopentyl-5-(3-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
4-ylamin,
2-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
7-yl]propan-1,3-diol,
3-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
7-yl]propan-1,2-diol,
N-[4-(4-amino)-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
5-yl]-2-methoxyfenyl]benzamid,
N-[4-(4-amino)-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-
2-hydroxyfenyl]benzamid,
N-[4-(4-amino)-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-
2-methoxyfenyl]benzensulfonamid,
N-[4-(4-amino)-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-
2-hydroxyfenyl]benzensulfonamid,
N-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-
2-hydroxyfenyl]-4-terc.-butylbenzensulfonamid,
7-cyklopentyl-5-[4-(2-methoxy)fenoxyfenyl]pyrrolo[2,3-d]-
pyrimidin-4-ylamin,
2-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
5-yl)fenoxy]fenol,
7-isopropyl-5-[4-(3-methoxy-4-nitrofenoxy)fenyl]-7H-pyrrolo-
[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin,
methyl-4-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
5-yl)fenoxy]-3-nitrobenzoát,

4-[4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]fenol,
N-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-
2-methoxyfenyl]-4-terc.-butylbenzensulfonamid,
7-cyklopentyl-5-[4-(2-methoxy)fenoxyfenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-
pyrimidin-4-ylamin,
N-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-
2-hydroxyfenyl]-4-chlorbenzamid,
5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin,
5-[4-(5-chlor-2-nitrofenoxy)fenyl]-7-isopropyl-7H-pyrrolo-
[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin a
N-{2-[4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
5-yl)fenoxy]-5-nitrofenyl}-2,2-dimethylpropionamid.

a jejich farmaceuticky vhodné soli popřípadě ve formě jednotlivých enantiomerů, racemátů nebo směsí enantiomerů.

Určité sloučeniny obecného vzorce I mohou být v různých tautomerních formách nebo jako různé geomerické izoméry a vynález zahrnuje všechny tautomery a/nebo geometrické izoméry sloučenin obecného vzorce I a jejich směsí.

Určité sloučeniny obecného vzorce I mohou být v různých stabilních konformačních formách, které jsou rozdělitelné. Torzní asymetrie v důsledku restriktované rotace okolo asymetrického jediného bodu, například v důsledku sterické zábrany nebo napětí kruhu může umožňovat oddělování různých konformerů. Vynález zahrnuje všechny konformační izomerní sloučeniny obecného vzorce I a jejich směsí.

Určité sloučeniny obecného vzorce I mohou být ve formě obojetných iontů a vynález zahrnuje všechny formy obojetných iontů sloučenin obecného vzorce I a jejich směsí.

Vynález zahrnuje také farmaceutické prostředky, které obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce

I nebo její soli spolu s farmaceuticky vhodným ředidlem nebo nosičem.

Výrazem "účinná látka" se zde vždy míní sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl. Při terapeutickém používání se účinná látka může podávat orálně, rektálně, parenterálně nebo topicky, s výhodou však orálně. Proto mohou mít terapeutické prostředky podle vynálezu formu jakéhokoliv známého prostředku pro orální, rektální, parenterální nebo topické podávání. Farmaceuticky vhodné nosiče pro použití v takových prostředcích jsou v oboru dobře známy. Prostředky podle vynálezu mohou obsahovat hmotnostně 0,1 až 99 % účinné látky. Prostředky podle vynálezu se zpravidla připravují v jednotkové dávkovací formě. S výhodou obsahuje jednotková dávkovací forma 1 až 500 mg účinné látky. Excipienty, používané ve farmaceutických prostředcích, jsou o sobě známy ve farmaceutickém průmyslu.

Prostředky pro orální podávání jsou s výhodou o sobě ve farmaceutickém průmyslu známy formy pro takové podání, například tablety, kapsle, sirupy a vodné nebo olejové suspenze. Excipienty, používané pro výrobu takových prostředků, jsou o sobě známy ve farmaceutickém průmyslu. Tablety se mohou připravovat míšením účinné látky s inertním ředidlem, jako je například fosfát vápenatý, v přítomnosti rozptylovacího činidla, jako je například kukuřičný škrob, a mazadel, jako je například stearát hořečnatý a tabletováním směsi o sobě známým způsobem. Tablety se mohou formulovat o sobě známými způsoby pro pracovníky v oboru za získání tablet s trvalým uvolňováním účinné látky podle vynálezu. Na takové tablety se mohou nanášet enterické povlaky o sobě známými způsoby, například použitím acetátftalátu celulózy. Podobně kapsle, například tvrdé nebo měkké želatinové kapsle, obsahující účinnou látku s přidáním excipientem nebo bez přidání excipientu se mohou připravovat o sobě známými způsoby a popřípadě se mohou o sobě známým způsobem opatřovat enterickými povlaky. Tablety a kapsle

mohou vhodně obsahovat 1 až 500 mg účinné látky. Jinými prostředky pro orální podávání jsou například vodné suspenze obsahující účinnou látku ve vodném prostředí, obsahujícím netoxické suspenzační činidlo, jako je například natriumkarboxymethylcelulóza a olejové suspenze obsahující sloučeninu obecného vzorce I podle vynálezu ve vhodném rostlinném oleji například v arašidovém oleji.

Účinná látka se může zapracovávat do granulí spolu s přídatnými excipienty nebo bez nich. Granule může ošetřovaný jedinec přímo přijímat nebo se mohou přidávat do vhodného kapalného nosiče (například do vody) před podáním. Granule mohou obsahovat rozptylovací činidla (například farmaceuticky vhodná šumivá činidla sestávající z kyseliny a z uhličitanové nebo hydrogenuhličitanové soli) k usnadnění dispergace ve vodném prostředí.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu vhodné pro rektální podání jsou o sobě známou farmaceutickou formou pro takové podání, například to jsou čípky, obsahující jako základovou látkou kakaové máslo nebo polyethylenglykol.

Farmaceutické prostředky se také mohou podávat parenterálně (například subkutánně, intramuskulárně, intradermálně a/nebo intravenózně [například injekcí a/nebo infuzí]) v podobě o sobě známých farmaceutických dávkovacích forem pro parenterální podávání (jako jsou například sterilní suspenze ve vodném a/nebo v olejovém prostředí a/nebo sterilní roztoky ve vhodných rozpouštědlech, s výhodou isotonické s krví ošetřovaného jedince). Parenterální dávkovací formy se mohou sterilovat (například mikrofiltrací a/nebo použitím vhodných sterilizačních činidel [jako je ethylenoxid]). Popřípadě se do parenterálních prostředků může přidávat alespoň jedno z následujících farmaceuticky vhodných pomocných činidel pro parenterální podávání: lokální anestetika konzervační činidla, pufrý a/nebo

jejich směsi. Parenterální dávkovací formy se mohou uchovávat ve vhodných sterilně uzavřených obalech (jako jsou například ampulky a/nebo lékovky) až do použití. K podpoře stability při uložení mohou být parenterální dávkovací formy zmrazeny po naplnění do obalů a kapalina (například voda) se může odstraňovat za sníženého tlaku.

Farmaceutické prostředky se mohou podávat nasálně v podobě o sobě známých forem pro takové podání (například spreje, aerosoly, rozprašovatelné roztoky a/nebo prášky). Může se použít odměřovacích dávkovacích systémů (například aerosolů nebo inhalátorů) známých pracovníkům v oboru.

Farmaceutické prostředky se mohou podávat do ústní dutiny (například pod jazyk) v podobě o sobě známých forem pro takové podání (například rozpustné tablety, žvýkací gumy, pastilky, pilulky, gely, pasty výplachy úst, vymývací roztoky a/nebo prášky).

Farmaceutické prostředky pro topické podání mohou obsahovat matrici, ve které je dispergována účinná látka, takže se účinná látka udržuje ve styku s pokožkou za účelem transdermálního podání. Vhodné transdermální prostředky se mohou připravovat míšením farmaceuticky účinné látky s topickým nosičem, jako je minerální olej, petrolátum a/nebo vosk například parafinový nebo včelí vosk a s možným urychlovačem transdermálního podání, jako je dimethylsulfoxid nebo propylenglykol. Nebo se mohou účinné látky dispergovat ve farmaceuticky vhodném krémovém nebo masťovém základu. Množství účinné látky, obsažené v topickém farmaceutickém prostředku má být takové, aby se terapeuticky účinné množství uvolňovalo v průběhu určité doby, po kterou má být topický prostředek na pokožce.

Sloučeniny podle vynálezu se také mohou podávat konfuzeční injekcí buď z externího zdroje, například intravenózní in-

fuzí nebo ze zdroje sloučeniny umístěného uvnitř těla. Vnitřní zdroje zahrnují implantované reservoáry obsahující sloučeninu, která se má infuzí zavádět a která se kontinuálně uvolňuje například osmózou a implantáty, které mohou být (a) kapalné, jako například roztoky nebo suspenze ve farmaceuticky vhodném oleji sloučeniny, která se má zavádět infuzí, například ve formě velmi málo ve vodě rozpustného derivátu, jako je například dodekanoátová sůl nebo (b) ve formě implantovaného nosiče například syntetické pryskyřice nebo vosku pro sloučeninu, která se má zavádět infuzí. Nosičem může být jediné těleso obsahující veškerou sloučeninu nebo řada několika těles, přičemž každé obsahuje díl sloučeniny, která se má uvolňovat. Množství účinné látky, obsažené v interním nosiči, má být takové, aby se terapeuticky účinné množství sloučeniny uvolňovalo po dlouhou dobu.

Některé farmaceutické prostředky mohou být příznivé pro použití sloučenin podle vynálezu ve formě velmi malých částic, například získaných fluidním energetickým mletím.

Ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu může být účinná látka obsažena popřípadě spolu s jinými kompatibilními farmakologicky účinnými látkami.

Vynález zahrnuje použití sloučenin obecného vzorce I jakožto léčiv.

Jak rodina kináz Src tak Syk má zásadní úlohu při řízení imunity. Rodina Src zahrnuje v současné době Fyn, Lck, Fgr, Fes, Lyn, Src, Yes, Hck a Blk. Rodina Syk zahrnuje v současné době jen Zap a Syk. Rodina kináz Janus je zahrnuta v transdukcii růstového faktoru a v prozánětlivých cytokinových signálech prostřednictvím četných receptorů. Svou skutečnou schopností inhibovat jednu nebo několik kináz mohou sloučeniny obecného vzorce I fungovat jako činidla modulující imunitu užitečná pro

05.10.99

udržování alotransplantátů a pro ošetřování autoimunních poruch. Pro svou schopnost regulovat aktivaci T buněk nebo potenciace zánětlivých procesů se sloučenin podle vynálezu by se mohlo používat k ošetřování autoimunních takových nemocí. Transplantáty v důsledku jevu odmítání buď hostitele proti transplantátu pro pevné orgány nebo transplantátu proti kostní dřeni hostitele jsou limitovány toxicitou současně dostupných činidel potlačujících imunitu a jsou proto žádoucí drogy se zlepšeným terapeutickým indexem. Genové štítové testy prokázaly podstatnou úlohu Src v biologii osteoklastů, což jsou buňky zodpovědné za resorpci kosti. Sloučeniny obecného vzorce I pro svoji schopnost regulovat Src, mohou být také užitečné při ošetřování osteoporózy, Pagetovy nemoci, hypercalcaemie navozené nádorem a při ošetřování kostních metastáz.

Česté tyrosinkinázy se osvědčily jako protoonkogeny. Chromosomové štěpení (na bodu Itk kinázového štěpení na chromosomu 5), translokace v případě Abl genu s BCR (Philadelphia chromosom) nebo ovlivnění jiných podílů než cKit vede k vytvoření deregulovaných proteinů jejich převedením z protogenních na onkogenní produkty. V jiných nádorech je onkogeneze hnána autokrinní nebo exokrinní interakcí ligand/růstový faktorový receptor. Inhibicí aktivity tyrosinkinázy těchto proteinů se může chorobný proces přerušit. Vaskulární restenóza je proces proliferace na PDGF závislých endotelových buněk. Profylaktická inhibice PDGFr kinázové aktivity může být účinnou strategií pro prevenci tohoto jevu. Sloučeniny obecného vzorce I, které inhibují kinázovou aktivitu c-kit, c-fms, EGFr, BCR, Abl, PDGFr, KDR/Flk-1, Flt-1, tie-1, tie-2 a jiných receptorů mohou být hodnotné pro ošetřování benigních a neoplastických proliferativních nemocí.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli, nebo farmaceutické prostředky, které je obsahují v terapeuticky účinném množství, se mohou používat pro ošetřování benigních a neo-

05.10.99

plastických proliferativních nemocí a nemocí imunitního systému. Jakožto takové autoimunní nemoci se příkladně uvádějí rheumatoidní arthritida, thyroditida, diabetes typu 1, roztroušená skleróza, sarcoidosis, zánětlivé onemocnění střev, myasthenia gravis a systemický lupus erythematosus, lupénka, odmítání transplantovaných orgánů například odmítání ledviny, nemoci transplantátů versus hostitel, benigní a neoplastické proliferativní nemoci lidské rakoviny například plic, prsu, žaludku, močového měchýře, střev, pankreasu, vaječníků, prostaty a konečníku, leukemie, nemoci zahrnující nepřiměřenou vaskularizaci, jako je například diabetická retinopatie, choroidální neovaskularizace v důsledku věkem podmíněné degenerace a infantilní hemangiom lidí. Kromě toho mohou být takové inhibitory užitečné při ošetřování poruch zahrnujících VEGF zprostředkovávaných otoků, ascitů a exudátů, včetně například svalových otoků a úzkostného syndromu dýchacího ústrojí dospělých (ADRS).

Sloučeniny podle vynálezu jsou také užitečné pro profylaxi shora uvedených nemocí.

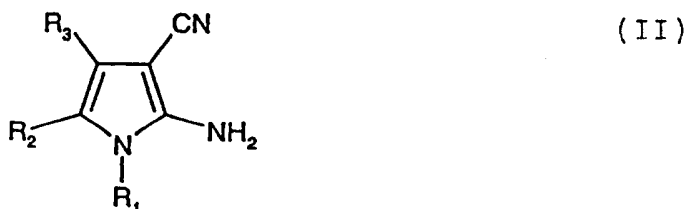
Vynález se také týká použití Sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování proliferativních nemocí a/nebo poruch imunitního systému savců, zvláště lidí.

Vynález se také týká způsobu ošetřování proliferativních nemocí a/nebo poruch imunitního systému podáváním terapeuticky účinného množství sloučenin obecného vzorce I savcům zvláště lidem, kteří takové ošetření potřebují.

Vynález se také týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I. Tyto způsoby se s výhodou provádějí za tlaku okolí.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, se mohou připravovat tak, že se konden-

zuje sloučenina obecného vzorce II



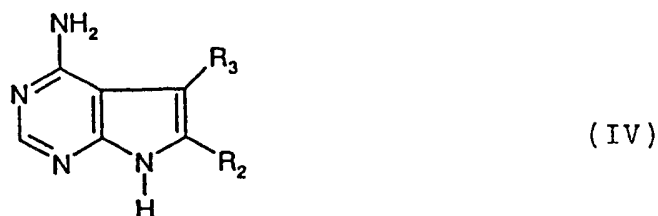
kde R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, s formamidem při teplotě 50 až 250 °C, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru například 4-dimethylaminopyridinu.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat tak, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, a R_3 znamená atom bromu nebo jodu, se sloučeninou obecného vzorce III



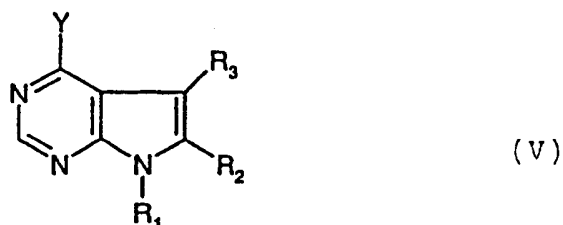
kde R_3 má shora uvedený význam, v přítomnosti katalyzátoru například palladiové (0) sloučeniny, například $Pd(PPh_3)_4$.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená alkylovou skupinu nebo (popřípadě substituovanou fenyl)alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, se mohou připravovat tak, že se alkyluje sloučenina obecného vzorce IV



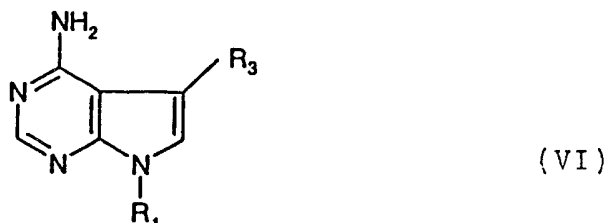
kde R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, sloučeninou obecného vzorce R_1X , kde znamená R_1 alkylovou skupinu nebo (popřípadě substituovanou fenyl)alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu a X znamená uvolňovanou skupinu, například atom halogenu nebo tosyloxyskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce V



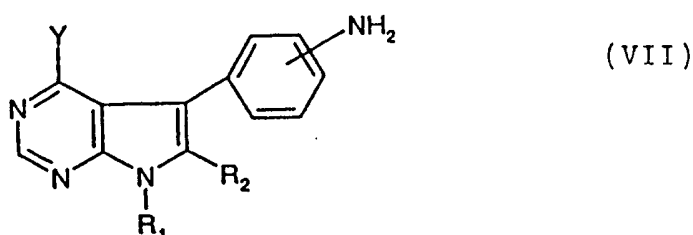
kde R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedený význam a Y znamená uvolňovanou skupinu, například atom halogenu nebo fenoxyskupinu, s amoniakem nebo s amoniovou solí, například s octanem amonným, při teplotě 15 až 250 °C, s výhodou v tlakové nádobě.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R_2 atom chloru, bromu nebo jodu, se mohou připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



kde R_1 a R_3 mají shora uvedený význam, s halogenačním činidlem, například s jodačním činidlem, jako s N-jodsukcinimidem nebo s bromačním činidlem, například s N-bromsukcinimidem nebo s chloračním činidlem, například s N-chlorsukcinimidem.

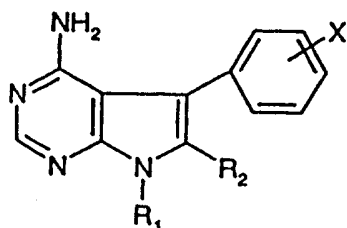
Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R_3 skupinu AR_5 , kde znamená A skupinu $NHCO$, se mohou připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce VII



06.10.99

kde R_1 a R_2 mají shora uvedený význam a Y znamená aminoskupinu, se sloučeninou obecného vzorce R_5COX , kde znamená X uvolňovanou skupinu, například atom chloru. Nebo se sloučenina obecného vzorce VII, kde znamená X atom halogenu, například chloru, může nechávat reagovat se sloučeninou obecného vzorce R_5COX a produkt se nechává reagovat s amoniakem za získání sloučeniny obecného vzorce I. Obdobného způsobu se může použít, pokud A znamená skupinu $NHSO_2$.

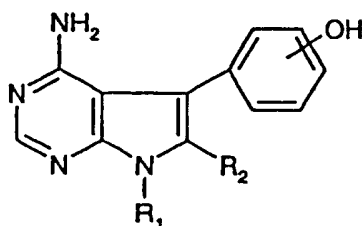
Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R_3 skupinu AR_5 , kde znamená A atom kyslíku, se mohou připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII



(VIII)

kde R_1 a R_2 mají shora uvedený význam a X znamená atom halogenu, se sloučeninou obecného vzorce R_5OH .

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R_3 skupinu AR_5 , kde znamená A atom kyslíku, se mohou připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce IX

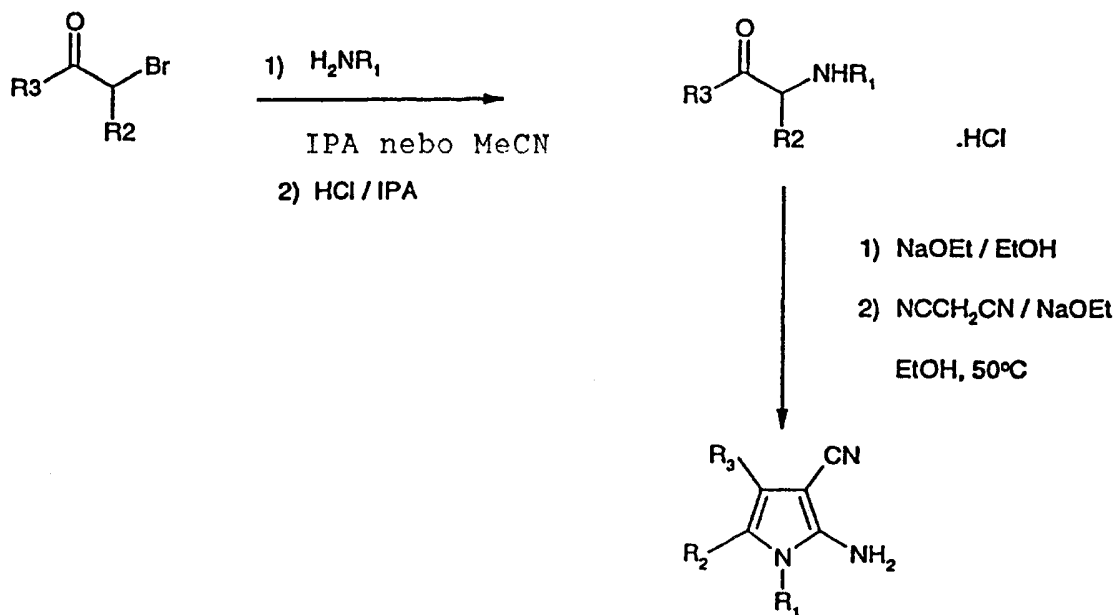


(IX)

kde R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce R_5X , kde znamená X atom halogenu, s výhodou aktivovaného halogenu přítomností jiného substituentu například nitro-skupiny.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravovat způsobem podle schéma 1, kde znamená IPA propan-2-ol.

Shéma 1



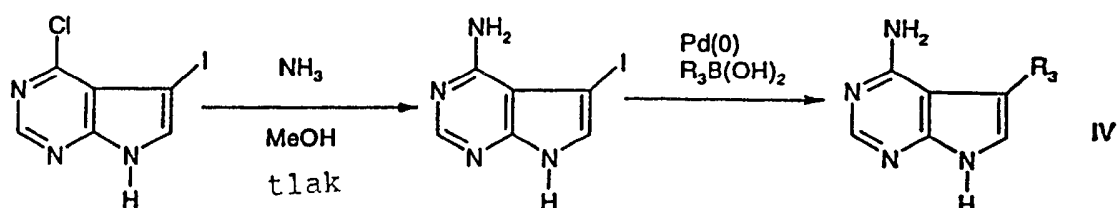
Pracovníkům v oboru je zřejmé, že se sloučeniny obecného vzorce I mohou převádět na jiné sloučeniny obecného vzorce I o sobě známými reakcemi. Například se alkoxy skupina může štěpit za získání hydroxy skupiny, nitro skupina se může redukovat za získání aminů, aminy se mohou acylovat nebo sulfonylovat a N-acylové sloučeniny se mohou hydrolyzovat za získání aminů. Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R_3 skupinu AR_5 , kde znamená A atom síry, se mohou oxidovat za získání sloučenin obecného vzorce I, kde znamená A skupinu SO nebo SO_2 , způsoby známými pracovníkům v oboru.

Sloučeniny obecného vzorce III jsou obchodními produkty nebo se mohou připravovat způsoby známými pracovníkům v oboru.

Sloučeniny obecného vzorce IV, kde znamená R_2 atom vodíku, se mohou připravovat způsobem podle schéma 2. Amino-

skupina se může chránit před konečným stupněm a po provedení konečného stupně podle schéma 2 se chránicí skupina zase odštěpí o sobě známými způsoby pracovníkům v oboru. Sloučeniny obecného vzorce IV, kde znamená R_2 jinou skupinu než atom vodíku, se mohou připravovat obdobnými způsoby.

Schéma 2

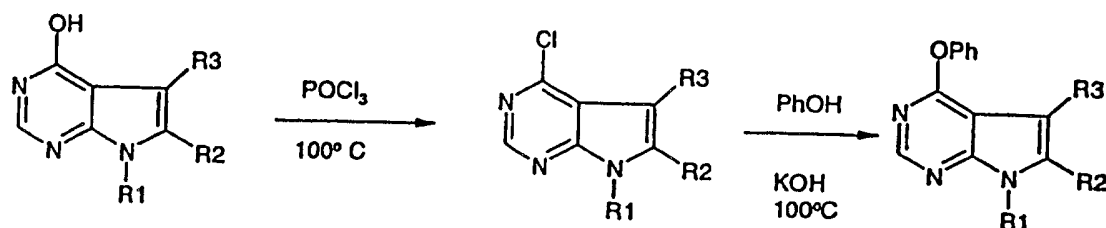


J.Med.Chem 1990, **33** 1984

Obdobně se podle schéma 2 může skupina R_3 kopulovat před aminací. Nebo skupina R_1 , shora definovaná, může být obsažena před prováděním kteréhokoliv způsobu.

Sloučeniny obecného vzorce V se mohou připravovat způsobem podle schéma 3.

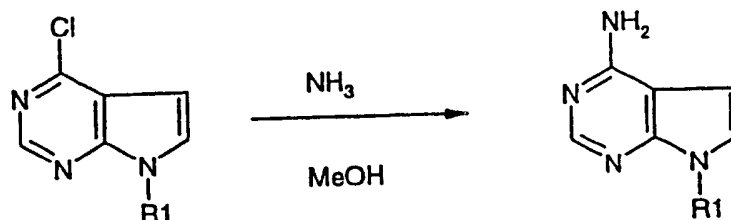
Schéma 3



Sloučeniny obecného vzorce VI, kde znamená R_3 atom vodíku, se mohou připravovat způsobem podle schéma 4. Výchozí látka se může připravovat způsobem popsáním v J. Med. Chem. 31, str. 390, 1988 a v odkazech na literaturu v této publikaci uvedených. Sloučeniny obecného vzorce VI, kde znamená R_3 jinou skupinu než atom vodíku, se mohou připravovat obdobnými způsoby.

05.10.99

Schéma 4



Sloučeniny obecného vzorce VII se mohou připravovat kopolací 5-jodsloučeniny obdobným způsobem jako je uvedeno pro sloučeniny obecného vzorce IV.

Pracovníkům v oboru je jasné, že v případě substituentů, které jsou identické nebo podobné jako funkční skupiny, které se mají modifikovat v některém ze shora uvedených způsobů, se tyto substituenty musejí chránit před prováděním reakcí, načež se chránicí skupiny opět musí odstranit. Jinak by docházelo ke konkurenčním vedlejším reakcím. Nebo se může používat jiného než popsaného způsobu, při kterém takové substituenty neruší. Příklady vhodných chránicích skupin, způsoby jejich adice a jejich opětné odstraňování popsal T.W. Green ("Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1981). Například se jakožto vhodné chránicí skupiny pro aminy uvádějí skupina formylová nebo acetylová.

Potnce in vitro sloučenin při inhibici tyrosinkinázy se může stanovit následujícími podrobně popsanými způsoby.

Potence sloučenin se může stanovit rozsahem inhibice fosforylace exogenního substrátu (například syntetického peptidu) (Z. Songyang a kol., Nature 373, str. 536 až 539) na tyrosinu buď Ick nebo zap70 kinázou testovanou sloučeninou nebo kontrolní sloučeninou.

Expresa ZAP70

Baculovirálním použitým expresním vektorem je pVL1393 (Pharmingen, Los Angeles, Ca.). Nukleotidová sekvence kodující aminokyseliny M(H)6 LVPRGS se umístí 5' do regionu kodujícího celek ZAP70 (aminokyseliny 1-619). Histidinové zbytky umožňují afinitní čištění proteinu (viz dále). LVPRGS můstek tvoří rekognizační sekvenci pro proteolytické štěpení thrombinu, umožňující odstranění afinitního zakončení z enzymu. Hmyzí buňky SF-9 se infikují množinou infekce 0,5 a shromáždí se 24 hodiny po infekci.

Extrakce a čištění ZAP70

Buňky SF-9 se lyzují v pufru obsahujícím 20 mM Tris, hodnota pH 8,0, 137 mM chloridu sodného, 10 % glycerolu, 1 % Tritonu X-100, 1 mM PMSF, 1 µg/ml leupeptinu, 10 µg/ml aprotininu a 1 mM orthovanadátu sodného. Rozpustný lysát se nanese na sloupec HiTrao (Pharmacia) chelatační sefary vyvážené 50 mM HEPES s hodnotou pH 7,5, 0,3 M NaCl. Tavený protein se eluuje v 250 mM imidazolu. Enzym se skladuje v pufru obsahujícím 50 mM HEPES, hodnota pH 7,5, 50 mM NaCl a 5 mM DTT.

Zdroj Lck

Lck nebo zkomolená forma Lck je obchodně dostupná například jako obchodní produkt společnosti Upstate Biotechnology Inc. (Saranac Lake, N.Y.) a společnosti Santa Cruz Biotechnology Inc. (Santa Cruz, Ca) nebo se získají ze známých přírodních nebo rekombinantních zdrojů běžnými způsoby.

Zkouška

Protokol použitý k měření aktivity tyrosinové kinázy byl už dříve popsán (Current Protocols in immunol., John Wiley

& Sons, str. 11.4.1 až 11.5.6, 1995). Všechny reakce proběhly v kinázovém pufru obsahujícím 50 mM MOPSO, pH 6,5, 2 mM MnCl_2 , 5 mM DTT, 0,1 % BSA, 2-200 μM ATP, 30-200 μM peptidu, 5 % DMSO a ^{33}P ATP (8Cl/mM). Sloučenina a enzym se smísí v reakční nádobě a reakce se spustí přidáním ATP a směi substrátu. Po ukončení reakce přidáním 2x stop pufru (20 mM) EDTA se část směsi nastříkne na fosfocelulózové filtry. Postříkané vzorky se promývají 5 až 15 minut 3x 75 mM kyseliny fosforečné při teplotě místnosti. Začlenění značené složky se posuzuje kapalinovým scintilačním čítačem.

Příkladné sloučeniny podle vynálezu mají IC_{50} nižší než 5 μM vůči Lck. Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou selektivními inhibitory Lck.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být terapeuticky užitečné při léčení chorob zahrnujících jak shora uvedené tak zde nejmenované a dosud neidentifikované PTK, které jsou inhibovány sloučeninami obecného vzorce I.

In vitro modely k aktivaci T-buněk

Při aktivaci mitogenem nebo antigenem jsou T-buňky indukovány k sekreci IL-2, růstového faktoru, který podporuje jejich následnou proliferační fázi. Proto je možno měřit buď produkci IL-2 z proliferační buněk, nebo proliferaci primárních T-buněk nebo vhodných linií T-buněk jako náhradu za aktivaci T-buněk. Obě tyto zkoušky jsou popsány v literatuře a jejich parametry jsou dobře dokumentovány (Current Protocols in Immunology, sv. 2, 7.10.1 až 7.11.2).

T-buňky mohou být aktivovány společnou kultivací s buňkami allogenického stimulátoru, což je způsob nazývaný jednocestná smíšená lymfocytová reakce. Responderové a stimulátorové periferní krevní mononukleární buňky se čistí gradientem Ficoll-Hypaque (Pharmacia) podle doporučení výrobce. Stimuláto-

rové buňky se mitoticky inaktivují zpracováním mytomycinem c (Sigma) nebo ozářením gama-paprsky. Responderové a stimulátorové buňky se společně kultivují v poměru 2:1 v přítomnosti nebo v nepřítomnosti testované sloučeniny. Obvykle se smísí 10^5 responderů s 5×10^4 stimulátorů a nanesou se (v objemu 200 μ l) na mikrotitrační destičku (Costar Scientific) se dnem tvaru U. Buňky se kultivují v RPMI 1640 doplněném buď teplem inaktivovaným telecím zárodečným sérem (Hyclone Laboratories) nebo se pokryjí lidským AB-sérem od mužských dárců, 5×10^{-5} M2-merkaptoethanolu a 0,5 % DMSO. Jeden den před izolací (obvykle 3. den) se kultury pulzují s 0,5 μ Ci 3 H thymidinu (Amersham). Kultury se sklídí (Betaplate harvester, Wallac) a vyzařování isotopů se posoudí kapalinovou scintilací (Betaplate, Wallac).

Stejného kultivačního systému je možno použít k posouzení aktivace T-buněk měřením produkce IL-2. Jedenáct až 24 hodin po iniciaci kultivace se supernatanty odejmou a změří se koncentrace IL-2 systémem ELISA (R a D systémy) podle doporučení výrobce.

Účinnost sloučenin in vivo se dá zkoušet na známých zvířecích modelech k přímému změření aktivace T-buněk nebo pro které T-buňky byly prokázány jako efekторы. T-buňky je možno aktivovat in vivo vazbou konstantního podílu receptoru T-buněk s monoklonální anti-CD3 protilátkou (Ab). V tomto modelu se myším BALB/c dvě hodiny před odběrem krve podá intraperitoneálně 10 μ g anti-CD3 Ab. Zvířata, jež mají dostat zkoušenou drogu, se předběžně ošetří jednou dávkou sloučeniny jednu hodinu před podáním anti-CD3 Ab. Hladiny séra protizánětlivého cytokinového interferonu-gama (IFN-gama) a nádorového nekrosového faktoru α (TNF- α), indikátorů aktivace T-buněk se měří způsobem ELISA. Podobný model používá nátěr T-buněk in vivo specifickým antigenem, jako je "keyhole limpet hemocyanin" (KLH), následovaný druhou výzvou in vitro napojení buněk lymfového druhu stejným antigenem. Jako prve, se k posouzení sta-

vu kultivace buněk použije měření produkce cytokinu. Myši C57BL/6 se imunizují subkutánně 100 µg KLH imulzifikovaného ke kompletování Freundova adjuvantu (CFA) v den nula. Zvířata se předem ošetří sloučeninou jeden den před imunizací a pak ve dnech 1, 2 a 3 po imunizaci. Proplachové lymphové nody se sklídí 4. den a jejich buňky se kultivují 6×10^6 na ml v mediu tkáňové kultury (RMPI 1640 doplněné teplem aktivovaným telecím zárodečným sérem (Hyclone Laboratories) 5×10^{-5} M2-merkaptoethanolu a 0,5 % DMSO) pro 24 a 48 hodin. Supernatanty kultur se pak posoudí způsobem ELISA na autokrinový růstový faktor T-buněk interleukin-2-(IL-2) a/nebo na hladinu IFN-gama.

Sloučeniny mohou být také testovány na zvířecích modelech lidských nemocí. Příkladem je experimentální auto-imunní encefalomyelitis (EAE) a kollagenem vyvolaná arthrititis (CIA). Modely EAE, které napodobují aspekty lidské roztroušené sklerozy byly popsány na myších a krysích modelech (FASEB J. 5, str. 2560 až 2566, 1991; myší model: Lab. Invest. 4(3), str. 278, 1981; hlodavcový model: J. Immunol 146(4), str. 1163 až 1168, 1991). Myši a krysy se imunizují emulsí myelin basickým proteinem (MBP) nebo emulsí jeho neurogenických peptidových derivátů a CFA. Akutní onemocnění lze vyvolat přísadou bakteriálních toxinů, jako je asbordetella pertussis. Recidivní/polevující choroba je vyvolána adoptivním přenosem T-buněk z MBP/peptidem imunizovaných zvířat.

CIA může být vyvolána v myši DBA/1 imunizací kollagenem typu II (J.Immunol. 142(7), str. 2237 až 2243). U myší se projevují příznaky arthrititis už 10. den po antigenové výzvě a mohou být zjišťovány až 90 dní po imunizaci. U obou modelů EAE i CIA může být sloučenina podána buď profylakticky nebo při nástupu choroby. Účinné drogy by měly redukovat závažnost a/nebo výskyt.

Sloučeniny mohou být testovány také na myších alotrans-

plantátových modelech, buď pokožkou (Ann. Rev. Immunol. 10, str. 333 až 358, 1992; Transplantation 57 (12), str. 1701 až 1706, 1994) nebo srdcem (Am. J. Anat., 113, str. 273, 1963). Kožní štěpy o plné tloušťce se transplantují z myši B57BL/6 do myši BALB/c. Štěpy se prohlízejí denně, počínaje 6. dnem na projevy odhojení. U modelu transplantace myšího srdce se neonatální srdce transplantuje ektopicky z myši C57BL/6 do ušního boltce dospělé myši CBA/J. Srdce začne bít po 4 až 7 dnech po transplantaci a odhojení může být posuzováno vizuálně pomocí pitevního mikroskopu při sledování kdy srdce přestane bít.

Vynález blíže objasňují následující příklady. Konečný produkt každého příkladu je charakterizován jedním nebo několika způsoby: vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, elementární analýzou, nukleární spektroskopií magnetické resonance, infračervenou spektroskopií a hmotovou spektroskopií s vysokým rozlišením.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

a) Do roztoku 2-brom-4'-fenoxyacetofenonu (12,7 g, připraveného bromováním 4'-fenoxyacetofenonu podle Tetrahedron Letters 34, str. 3177, 1993) v propan-2-olu se přidá za míchání terc.-butylamin (15 ml). Reakční směs se udržuje zahříváním po dobu tří hodin na teplotě 80 °C. Směs se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se koncentrovaná kyselina chlorovodíková (10 ml). Suspense se míchá při teplotě místnosti 18 hodin a pevná látka se odfiltruje, čímž se získá 4'-fenoxy-2-(terc.-butylamino)acetofenonhydrochlorid (3,75 g) o teplotě tání 210 až 212 °C.

b) (1) 4'-Fenox-2-(terc.-butylamino)acetofenonhydrochlorid (3,75 g) se přidá do jedné dávky ethoxidu sodného (připraveného rozpuštěním sodíku (93 mg) v ethanolu (50 ml)) a směs se

míchá při teplotě 40 °C v prostředí dusíku po dobu 30 minut.

(2) Ve zvláštní baňce se rozpustí sodík (331 mg) v ethanolu (50 ml) a přidá se nitril kyseliny malonové (858 mg). Roztok se míchá při teplotě okolí 5 minut, načež se roztok přidá do roztoku 4'-fenoxy-2-(terc.-butylamino)acetofenonu, získaného podle odstavce (1) v jedné dávce s vyloučením vysráženého chloridu sodného. Výsledná směs se udržuje tři hodiny na teplotě 50 °C a pak dvě hodiny na teplotě 80 °C. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a výsledný olej se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se oddělí, vysuší a odpaří se za vzniku černé pevné látky. Tato pevná látka se rozpustí v horkém ethanolu a trituruje se s vodou a po vysušení se získá 2-amino-3-kyano-4-(4-fenoxyfenyl)-1-(terc.-butyl)pyrrol.

c) Směs 2-amino-3-kyano-4-(4-fenoxyfenyl)-1-(terc.-butyl)-pyrrolu (1,9 g), formamidu (30 ml) a 4-dimethylaminopyridinu (10 mg) se udržuje šest hodin na teplotě 180 °C. Směs se ochladí na teplotu okolí a přidá se voda k vysrážení tmavé pevné látky. Pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou, vyvaří se v ethanolu a nerozpustný materiál se odfiltruje a vysuší se. Pevná látka se čistí preparativní chromatografií HPLC na sloupci oxidu křemičitého za použití systému dichlormethan/propan-2-ol/ethanol, 98:1:1 jako mobilní fáze, čímž se získá 7-terc.-butyl-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin (4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7-terc.-butylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin) o teplotě tání 157 až 158 °C.

¹H NMR (d⁶DMSO) δ 8,15 (1H,s), 7,50-7,35 (4H,m), 7,30 (1H,s), 7,15 (1H,t), 7,10 (4H,m), 6,05 (2H,brs), 1,75 (9H,s).

Příklad 2

a) Roztok 2-brom-4'-fenoxyacetofenonu (20,0 g) v toluenu (150 ml) se přidá do roztoku isopropylaminu (8,1 g) v toluenu (100 ml) za míchání a teplota reakční směsi se udržuje pod

15 °C. Reakční směs se míchá 30 minut při této teplotě a pak se míchá 20 minut při teplotě okolí. Směs se zfiltruje a zbytek se promyje etherem. Do směsi filtrátu a promývací kapaliny se přidá kyselina šťavelová (10,0 g) v etheru (200 ml) a směs se zfiltruje, čímž se získá 2-isopropylamino-4'-fenoxycetofenonoxalát. Oxalátová sůl se převede na hydrochloridovou sůl zpracováním koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou. Pevná sůl se shromáždí filtrací a použije se jí přímo v následujícím stupni.

b) Surový produkt ze stupně a) (3,07 g) se suspenduje v methanolu (60 ml) a za míchání se přidá malononitril (1,0 g). Suspensí se nechá probublávat dusík chlazený ledovou lázní a přidá se hydroxid draselný (1,75 g) ve vodě (2 ml). Míchá se po dobu 15 minut při této teplotě, směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a vaří se jednu hodinu za probublávání dusíkem. Směs se ochladí a vnese se do vody (200 ml), kterou probublává dusík. Získaná guma se rozpustí v etheru a oddělí se. Vodná vrstva se extrahuje dvakrát etherem a spojené etherové vrstvy se vysuší, zfiltrují a odpaří za vzniku gumy, která ztuhne při stání přes noc v prostředí dusíku, čímž se získá 2-amino-3-kyano-1-isopropyl-4-(4-fenoxyfenyl)pyrrol.

c) Produkt (2,75 g) podle odstavce b) se rozpustí ve formamidu (120 ml) a nechá se jím probublávat amoniak za míchání a ohřevu na olejové lázni 2,5 hodin při teplotě 200 až 205 °C. Směs se nechá vychladnout a vnese se do ledové vody, zfiltruje se za získání běžové pevné látky, která se promyje vodou. Zjišťuje se, že pevná látka je směsí žádaného produktu a 4-amino-5-[4-(4-bromfenoxy)fenyl]-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidinu. Směs se hydrogenuje v propan-1-olu, amoniumformátu v přítomnosti 10 % palladia na uhlí za míchání v prostředí dusíku podobně jako podle příkladu 5, za vzniku pevné látky. Tato pevná látka se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití systému ethylacetát/triethylamin

06.10.99

(19:1) jako mobilní fáze, čímž se získá 7-isopropyl-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylaminu o teplotě tání 155 až 156 °C.

Příklad 3

a) V octové kyselině (2 l) se rozpustí 4-fenoxyacetofenon (150,0 g) a míchá se při teplotě 50 °C za přidávání pyridiniumtribromidu (251,6 g) po dávkách. Hnědý roztok se vnese do vody (3 l) a směs se extrahuje toluenem (1x800 ml a pak 2x 400 ml). Spojené toluenové extrakty se promývají vodou a pak vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného dokud neustane šumivost. Spojené toluenové extrakty se oddělí, vysuší se a zfiltrují se a použijí se přímo ve stupni b).

b) Roztok 2-brom-4'-fenoxyacetofenonu v toluenu ze stupně a) se přidá do roztoku cyklopentylaminu (154 ml) v toluenu (1 l) za míchání v prostředí dusíku během 1,5 hodiny při udržování teploty pod 5 °C. Reakční směs se míchá po dobu dvou a půl hodin při udržování teploty pod 10 °C, načež se směs zfiltruje. Do filtrátu se přikape koncentrovaná kyselina chlorovodíková (120 ml) při udržování teploty pod 10 °C. Sraženina se odfiltruje a trituruje se se systémem propan-2-ol/ether (1:1) za získání pevné látky, která se vysuší ve vakuu při teplotě 40 °C, čímž se získá po 6,5 hodinách 2-cyklopentylamino-4'-fenoxyacetofenonhydrochlorid.

c) Produkt ze stupně b) (35,1 g) se přidá do roztoku malononitrilu (9,5 g) v methanolu (500 ml) v prostředí dusíku a pak se během 30 minut přikape vodný roztok hydroxidu draselného (17,0 g) ve vodě (75 ml) při udržování teploty 0 až 5 °C. Směs se vaří 2,5 hodiny pod zpětným chladičem. Přidá se malonitril (1,0 g) v methanolu (10 ml) a směs se míchá tři hodiny pod zpětným chladičem. Směs se nechá stát 18 hodin při teplotě okolí, načež se odstraní methanol za sníženého tlaku a

zbytek se udržuje v prostředí dusíku. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (600 ml) a promyje se vodou, pak solankou, vysuší se, zfiltruje a odpaří za získání hnědé pevné látky, která se trituruje s diethyletherem, čímž se získá 2-amino-3-kyano-1-cyklopentyl-4-(4-fenoxyfenyl)pyrrol, který se použije přímo v následujícím stupni.

d) Produkt ze stupně c) (25,9 g) se rozpustí ve směsi formamidu (155 ml), N,N-dimethylformamidu (52 ml) a kyseliny mravenčí (20,2 ml) a směs se udržuje čtyři hodiny na teplotě 166 °C v prostředí dusíku. Směs se ochladí a vlije se do vody (3,5 l) načež se extrahuje etylacetátem (3x1500 ml). Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí vodou, vysuší se, zfiltrují a odpaří. Získaná pevná látka se trituruje s etherem a odfiltruje se, čímž se získá pevná látka, která se překrystaluje z průmyslového methylovaného lihu za získání 7-cyklopentyl-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylaminu o teplotě tání 178 až 179 °C.

Příklad 4

Postupuje se podobným způsobem jako podle příkladu 2. Nechá se reagovat 2-brom-4'-fenylacetofenon (25,0 g) v acetonitrilu (150 ml) s terc.-butylaminem (28,4 ml) za získání 4'-fenyl-2-(terc.-butylamino)acetofenonhydrobromidu (5,31 g) o teplotě tání 234 až 237 °C (za rozkladu). Tato sloučenina se nechá reagovat s malononitrilem (1,7 g) a hydroxidem draselným (3,0 g) ve vodě (4 ml), v methanolu (100 ml) v prostředí dusíku, za vzniku 2-amino-4-(4-bifenyl)-3-kyano-1-(terc.-butyl)-pyrrolu (3,75 g), který se suspenduje ve formamidu (200 ml) nasyceného amoniakem a směs se pak udržuje dvě hodiny na teplotě 200 až 205 °C při probublávání reakční směsi amoniakem. Po vychladnutí se směs vnese do ledové vody (600 g) v prostředí dusíku a pevná látka se odfiltruje a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití sys-

tému ethylacetát/triethylamin (19:1) jako mobilní fáze, čímž se získá 5-(4-bifenylyl)-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin o teplotě tání 212 až 214 °C.

Příklad 5

Postupuje se podobně jako podle příkladu 2. Nechá se reagovat neopentylamin (18,4 g) v toluenu (100 ml) s 2-brom-4'-fenoxyacetofenonem (33,0 g) v toluenu (150 ml) za vzniku 2-neopentyl-4'-fenoxyacetofenonhydrochloridu (13,6 g), který se nechá reagovat s hydroxidem draselným (7,3 g) ve vodě (10 ml) a s malononitrilem (3,2 g) v methanolu (200 ml) v prostředí dusíku za vzniku 2-amino-3-kyano-1-neopentyl-4-(4-fenoxyfenyl)pyrrolu (6,9 g), který se rozpustí ve formamidu (250 ml) nasyceném amoniakem a nechá se reagovat za získání surového produktu, který se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití systému ethylacetát/triethylamin (19:1) jako mobilní fáze, čímž se získá směs žádaného produktu a 4-amino-5-[4-(4-bromfenoxy)fenyl]-7-neopentylpyrrolo[2,3-d]pyrimidinu. Směs se čistí hydrogenací surového produktu (1,15 g) v propan-1-olu (40 ml) amoniumformátem (1,1 g) v přítomnosti 10% palladia na uhlí (0,3 g) za míchání v prostředí dusíku. Směs se zfiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se vyjme do teplého methanolu, ochladí se a přidá se voda k navození krystalizace. Směs se ochladí a pevná látka se odfiltruje a vysuší se za získání 7-neopentyl-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylaminu o teplotě tání 158 až 158,5 °C.

Příklad 6

Postupuje se provádí podobně jako podle příkladu 2. Pod zpětným chladičem se po dobu 18 hodin vaří 2-brom-4'-fenylthioacetofenon (159,0 g), propan-2-ol (400 ml) a terc.-butylamin (100 ml) v prostředí dusíku, čímž se získá 4'-fenylthio-2-(terc.-butylamino)acetofenonhydrochlorid (74,0 g), který se

06.10.99

nechá reagovat s malononitrilem (21,63 g) v methanolu (2000 ml) a s hydroxidem draselným (0,668 mol) za získání 2-amino-3-kyano-4-(4-fenylthiofenyl)-1-(terc.-butyl)pyrrolu (23,44 g), který se rozpustí ve formamidu (1100 ml) a udržuje se po dobu dvou hodin tahříváním na teplotě 170 až 180 °C za probublávání amoniakem, čímž se získá 7-terc.-butyl-5-(4-fenylthiofenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-ylamin o teplotě tání 151,5 až 152,5 °C.

Příklad 7

Postupuje se provádí podobně jako podle příkladu 3. V octové kyselině (650 ml) se nechává reagovat 4-(4-methoxyfenoxi)acetofenon (50,8 g) s pyridiniumtribromidem (67,0 g), čímž se získá 2-brom-4'-(4-methoxyfenoxi)acetofenon (80,0 g), který se nechá reagovat s terc.-butylaminem (70 ml) v propan-2-olu (250 ml) za vzniku 2-(terc.-butyl)-4'-(4-methoxyfenoxi)acetofenonhydrochloridu (33,3 g), který se rozpustí v methanolu (475 ml) a nechává se reagovat s malononitrilem (9,5 g) a s hydroxidem draselným (16,6 g), za získání 2-amino-3-kyano-4-(4-methoxyfenoxi)fenyl)-1-(terc.-butyl)pyrrolu. Tento produkt (20,0 g) se rozpustí ve formamidu (650 ml) a nechá se jím probublávat amoniak za udržování směsi po dobu dvou hodin na teplotě 190 °C. Produkt se zpracuje a čiští se bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití systému ethylacetát/triethylamin (19:1) jako mobilní fáze, čímž se získá 7-terc-butyl-5-[4-(4-methoxyfenoxi)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin o teplotě tání 171 až 172 °C.

Příklad 8

a) Podobným způsobem jako podle příkladu 10 b) se nechá reagovat 4-chlor-5-jod-7-isopropyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (0,57 g) se 4-nitrofenylboritou kyselinou (0,30 g) za použití chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého (0,126 g), čímž se získá

4-chlor-7-isopropyl-5-(4-nitrofenyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, který se redukuje v přítomnosti chloridu amonného (22 mg), železným práškem (0,45 g) ve vodě (2 ml) a v průmyslovém methylovaném lihu (10 ml), čímž se získá 4-chlor-5-(4-aminofenyl)-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin, který se nechá reagovat s amoniakem ve 1,4-dioxanu v utěsněné nádobě za získání 4-amino-5-(4-aminofenyl)-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidinu.

b) Do směsi 4-amino-5-(4-aminofenyl)-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (175 mg) v dichloromethanu (7 ml) a v triethylaminu (73 mg) se při teplotě 0 °C v prostředí dusíku přidá za míchání benzoylchlorid (101 mg) v dichlormethanu (1,0 ml). Směs se míchá při teplotě 0 °C 4 hodiny, načež se nechá ohřát na teplotu okolí během 1 hodiny. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě okolí a pak se reakce ukončí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) při chlazení ledem. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (3x20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou, vysuší se za získání bledě žluté pevné látky, která se čistí preparativní HPLC za vzniku N-(4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenyl)benzamidů o teplotě tání 192 až 195 °C.

Příklad 9

a) Roztok terc.-butylaminu (154 ml) v acetonitrilu (100 ml) se přidá během 10 minut za míchání v prostředí dusíku při teplotě 20 °C do roztoku 2-chlor-4'-jodoacetofenonu (158,0 g), připraveného způsobem popsáním v literatuře (Organic Magnetic Resonance 12, (12) str. 691 až 695, 1979) v acetonitrilu (700 ml). Směs se zahřeje na teplotu 30 °C za vytvoření roztoku za mírně exotermické reakce a vysráží se terc.-butylaminhydrochlorid. Směs se udržuje na teplotě pod 37 °C za případného chlazení. Směs se míchá při teplotě okolí po dobu 18 hodin, zfiltruje se a zbytek se promyje acetonitrilem. Spojené fil-

05.10.99

tráty a promývací vody se zkoncentrují a vyjmou se do směsi etheru (700 ml) a vody (500 ml). Směs se míchá za nastavení hodnoty pH 9 použitím zředěné kyseliny chlorovodíkové. Směs se zfiltruje k odstranění terc.-butylaminhydrochloridu. Filtrát se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou za získání 4'-jod-2-(terc.-butylamino)acetofenonhydrochloridu (102,0 g). Produkt se nechává reagovat s malononitrilem (29,9 g) a s hydroxidem draselným (52,3 g) v methanolu (1,5 l) a ve vodě (100 ml) podobně jako podle příkladu 2, čímž se získá 2-amino-3-kyano-4-(4-jodfenyl)-1-(terc.-butyl)pyrrol (63,2 g) o teplotě tání 166,5 až 167 °C.

Produkt ze stupně a) se nechává reagovat s formamidem (2 l) za vedení amoniaku roztokem podobně jako podle příkladu 2, čímž se získá surová pevná látka, která se překrystaluje z toluenu za získání 4-amino-5-(4-jodfenyl)-7-(terc.-butyl)-pyrrol[2,3-d]pyrimidinu o teplotě tání 188 až 189 °C.

c) Produkt (600 mg) ze stupně b), 4-acetamidofenol (828 mg), uhličitán draselný (702 mg) chlorid měďný (60 mg), 8-hydroxychinolin (96 mg) a dimethylacetamid (15 ml) se míchá a vaří se pod zpětným chladičem v prostředí dusíku po dobu čtyř hodin. Reakční směs se zředí vodou (100 ml) a ethylacetátem (50 ml), alkalizuje se 5M roztokem hydroxidu sodného (1 ml) a zfiltruje se. Filtrát se rozdělí a organická vrstva se promyje vodou, vysuší se a odpaří se za získání zbytku, který se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze ethylacetátu, čímž se získá N-{4-[4-(4-amino-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]]fenyl}acetamid. Struktura této sloučeniny je potvrzena ¹H nmr.

Příklad 10

a) 4-Chlor-5-jodpyrrolo[2,3-d]pyrimidin (10,0 g, příklad 17) se přidá po částech za míchání v prostředí dusíku při teplotě

0 °C do suspenze hydridu sodného (1,6 g 60% dispeze v minerálním oleji) v N,N-dimethylformamidu (250 ml). Když je přidávání ukončeno, nechá se reakční směs ohřát na teplotu místnosti a když se již nepozoruje žádný vývin plynu, přidá se po kapkách roztok isopropylbromidu (34,0 ml) v N,N-dimethylformamidu (20 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, ochladí se přidáváním po kapkách vody (300 ml) za vnějšího chlazení. Reakční směs se promyje ethylacetátem (3x300 ml), spojené organické vrstvy se promyjí vodou, vysuší se, zfiltrují se a odpaří se, čímž se získá 4-chlor-5-jod-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin v podobě žluté pevné látky o teplotě tání 116 až 118 °C. Struktura této sloučeniny je potvrzena ¹H nmr.

b) Směs 4-chlor-5-jod-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (2,8 g), 4-methoxybenzenborité kyseliny (1,32 g), chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého (625 mg), toluenu (85 ml), ethanolu (11 ml), vody (22 ml) a hydrogenuhličitanu sodného (2,2 g) se zahříváním v prostředí dusíku udržuje na teplotě 105 °C po dobu 18 hodin. Reakční směs se nechá vychladnout na teplotu okolí a rozdělí se mezi ethylacetát (100 ml) a solanku (100 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se promyje ethylacetátem (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou, vysuší se, zfiltrují a odpaří se za sníženého tlaku, čímž se získá černý olej, který ochlazením ztuhne. Materiál se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze systému cyklohexan/ethylacetát (7:3). Vhodné frakce se spojí a zkoncentrují se za sníženého tlaku, čímž se získá žlutý olej, který stáním ztuhne za získání 4-chlor-7-isopropyl-5-(4-methoxyfenyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu. Struktura této sloučeniny je potvrzena ¹H nmr.

c) Směs 4-chlor-7-isopropyl-5-(4-methoxyfenyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (1,6 g), koncentrovaného amoniaku (80 ml, S.G. 0,880) a 1,4-dioxanu (80 ml) se zahříváním v tlakové nádobě udržuje na teplotě 120 °C po dobu 18 hodin. Reakční směs se

nechá ochladit na teplotu okolí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá pevný zbytek, který se rozdělí mezi ethylacetát (100 ml) a vodu (100 ml). Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem a spojené organické vrstvy se promyjí vodou, vysuší se, zfiltrují a odpaří se, čímž se získá 4-amino-7-isopropyl-5-(4-methoxyfenyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.

Struktura této sloučeniny je potvrzena ^1H nmr.

d) Roztok bromidu boritého (14,4 ml, 1M roztok v dichlormethanu) se přidá po kapkách do míchaného roztoku 4-amino-7-isopropyl-5-(4-methoxyfenyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (1,35 g) v dichlormethanu (100 ml) při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ v prostředí dusíku. Reakční směs se nechá ohřát na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchá se při této teplotě po dobu jedné hodiny. Přidá se další bromid boritý (9,6 ml, 1M roztok v dichlormethanu) při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se nechá ohřát na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchá se při této teplotě po dobu další jedné hodiny. Reakce se ukončí přidáváním po kapkách nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Reakční směs se nechá stát přes noc a dichlormethanová vrstva se oddělí. Nerozpustý materiál na rozhraní vrstev se odstraní filtrací a vrstva se vysuší, čímž se získá 4-amino-5-(4-hydroxyfenyl)-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin. Struktura této sloučeniny je potvrzena ^1H nmr.

e) Směs 4-amino-5-(4-hydroxyfenyl)-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (0,29 g), 2-fluornitrobenzenu (0,15 g), uhličitanu draselného (0,149 g) a N,N-dimethylformamidu (4,0 ml) se protřepe a zahříváním se udržuje na teplotě $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu pět hodin. Reakční směs se odpaří k suchu za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (30 ml) a vodu (20 ml). Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a zředěným roztokem hydroxidu sodného a solankou, vysuší se, zfiltruje a odpaří se, čímž se získá pevná látka, která se trituruje s etherem, čímž se získá 7-isopropyl-5-[4-(2-nitrofenoxy)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin. Struktura této sloučeniny je po-

trvzena ^1H nmr.

Příklad 11

Směs 7-isopropyl-5-[4-(2-nitrofenoxy)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylaminu (0,15 g), amoniumformátu (3 ekvivalenty), 10% palladia na uhlí (15 mg) a ethanolu (5 ml) se vaří pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin v prostředí dusíku. Po jedné hodině se přidá další amoniumformát (100 mg). Reakční směs se ochladí a zfiltruje se přes oxid křemičitý. Filtrační vrstva se promyje průmyslovým methylovaným lihem (2x 10 ml). Filtrát se odpaří a zbytek se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetát se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze ethylacetátu, čímž se získá 5-[4-(2-aminofenoxi)fenyl]-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin. Struktura této sloučeniny je potvrzena ^1H nmr.

Příklad 12

Triethylamin (56 mg) se přidá do roztoku 4-amino-5-[4-(2-aminofenoxi)fenyl]-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (67 mg) v suchém acetonitrilu (5,0 ml) a přidá se acetylchlorid (14,6 mg). Reakční směs se míchá při teplotě okolí po dobu jedné hodiny a přidá se další acetylchlorid (7,3 mg) v acetonitrilu (0,25 ml) a reakční směs se míchá při teplotě okolí po dobu půl hodiny. Reakční směs se odpaří k suchu za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi vodu (2 ml) a dichlormethan (2 ml). Směs se zfiltruje přes patronu Empore^R, která se promyje dichlormethanem (2 ml). Dichlormethanová vrstva se oddělí a odpaří se, čímž se získá N-{2-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxi]]fenyl}acetamid. Struktura této sloučeniny je potvrzena ^1H nmr.

Příklad 13

Směs N-{4-[4-(4-amino-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]fenyl}acetamidu (1,8 g) připraveného způsobem podle příkladu 9, průmyslového methylovaného lihu (5 ml) a hydrazinhydrátu (30 ml) se vaří pod zpětným chladičem po dobu 36 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu okolí, zředí se vodou (100 ml) a směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml), čímž se získá 5-[4-(4-aminofenoxy)fenyl-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin. Struktura této sloučeniny je potvrzena ^1H nmr.

Příklad 14

Podobným způsobem jako podle příkladu 9 se míchá 4-amino-5-(4-jodfenyl)-7-(terc.-butyl)pyrrol[2,3-d]pyrimidin (1,8 g), 3-acetamidofenol (2,48 g), uhličitan draselný (2,1 g), chlorid měďný (0,009 g), 8-hydroxychinolin (0,15 g) a dimethylacetamid (40 ml) a zahříváním se udržuje na teplotě 180 °C v prostředí dusíku po dobu čtyř hodin, čímž se získá N-{3-[4-(4-amino-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]]fenyl}acetamid. Struktura této sloučeniny je potvrzena ^1H nmr.

Příklad 15

Směs N-{3-[4-(4-amino-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]]fenyl}acetamidu (0,6 g), hydrazinhydrátu (5 ml) a průmyslového methylovaného lihu (2 ml) se zahřívá na parní lázni po dobu dvou dnů, načež se zpracuje způsobem podle příkladu 14. Získaný zbytek se čistí bleskovou sloupovou chromatografií na silikagelu za použití jako mobilní fáze ethylacetátu, čímž se získá 4-amino-5-[4-(3-aminofenoxy)fenyl-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin. Struktura této sloučeniny je potvrzena ^1H nmr.

Příklad 16

Podobným způsobem jako podle příkladu 9 poskytuje směs 4-amino-5-(4-jodfenyl)-7- (terc.-butyl)pyrrol[2,3-d]pyrimidinu (100 mg), uhličitanu draselného (104 mg), N-methyl-(4-acetamid)fenolu (120 mg), 8-hydroxychinolinu (8 mg), chloridu měďného (5 mg) a dimethylacetamidu (8 ml) N-{4-[4-(4-amino-7-terc.-butylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]]fenyl}-N-methylacetamid. Struktura této sloučeniny je potvrzena ^1H nmr.

Příklad 17

a) Jod (52,9 g) se přidá do míchaného roztoku 4-chlorpyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (29,1 g, J. Chem. Soc. 131, 1960) v N,N-dimethylformamidu (400 ml). Přidají se pelety hydroxidu draselného (31,9 g) po částech do ochlazené směsi tak, aby se teplota reakční směsi udržovala přibližně 20 °C a směs se míchá při teplotě okolí po dobu dvou hodin. Roztok thiosulfátu sodného (900 ml 10% vodného roztoku) se přidá stálým proudem za udržování teploty 30 °C za vnnnějšího chlazení. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem a spojené extrakty se vysuší, zfiltrují a odpaří se za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se přidá do vody (1 liter) a extrahuje se ethylacetátem (2 x 150 ml). Spojené extrakty se vysuší a odpaří, čímž se získá pevná látka, která se překrystaluje z ethylacetátu. Získaná pevná látka se smíchá s methanolem (800 ml) a zfiltruje se k odstranění trochy nerozpuštěného materiálu. Filtrát se odpaří k suchu, čímž se získá slabě žlutá pevná látka, která se identifikuje jako 4-chlor-5-jodpyrrolo[2,3-d]pyrimidin o teplotě tání 219 až 221 °C.

b) 4-Chlor-5-jodpyrrolo[2,3-d]pyrimidin (5,0 g) se přidá v prostředí dusíku do směsi hydridu sodného (0,8 g 60% disperze v minerálním oleji) v N,N-dimethylformamidu (100 ml) při teplotě 0 °C a reakční směs se nechá ohřát na teplotu okolí.

Když ustane vývoj vodíku, přidá se po kapkách roztok isopropylbromidu (17 ml) v N,N-dimethylformamidu (50 ml). Reakční směs se míchá po dobu 20 hodin při teplotě okolí a reakce se ukončí přidáním vody (150 ml). Reakční směs se extrahuje ethylacetátem, čímž se získá 4-chlor-5-jod-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin.

c) Směs 4-chlor-5-jod-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (0,57 g), 4-nitrofenylborité kyseliny (0,30 g), chloridu bis-(trifenylfosfin)palladnatého (0,126 g), toluenu (15 ml), ethanolu (2 ml), vody (4 ml) a hydrogenuhlčitanu sodného (0,45 g) se zahříváním v prostředí dusíku udržuje na teplotě 105 °C po dobu 8 hodin. Reakční směs se nechá vychladnout na teplotu okolí a rozdělí se mezi ethylacetát (50 ml) a solanku (50 ml). Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem a spojené organické vrstvy se promyjí vodou, vysuší se, zfiltrují a odpaří se, čímž se získá pevná látka, která se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze cyklohexanu se vzrůstajícím množstvím ethylacetátu, čímž se získá 4-chlor-7-isopropyl-5-(4-nitrofenyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.

d) Směs 4-chlor-7-isopropyl-5-(4-nitrofenyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (1,0 g), železného prášku (1,76 g), chloridu amonného (86 mg), vody (8 ml) a průmyslového methylovaného lihu (40 ml) se vaří pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Reakční směs se zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a promyje se vodou. Ethylacetátový extrakt se vysuší, zfiltruje a odpaří se, čímž se získá 5-(4-aminofenyl)-4-chlor-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin.

e) Benzensulfonylchlorid (0,27 g) v dichlormethanu (5 ml) se přidá po kapkách do míchaného roztoku 5-(4-aminofenyl)-4-chlor-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (0,40 g) a triethylaminu (155 mg) v dichlormethanu (15 ml v prostředí dusíku při

teplotě 0 °C. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C, ohřeje se na teplotu okolí a při této teplotě se míchá po dobu 18 hodin. Do směsi se přidá 20 ml vody a směs se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se promyjí roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se, zfiltrují a odpaří, čímž se získá N-[4-(4-chlor-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenyl]benzensulfonamid.

f) Směs N-[4-(4-chlor-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenyl]benzensulfonamidu (0,34 g), koncentrovaného amoniaku (30 ml, SG 0,880) a 1,4-dioxanu (30 ml) se zahříváním v tlakové nádobě udržuje na teplotě 120 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu okolí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se rozdělí mezi ethylacetát (40 ml) a vodu (40 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2x40 ml). Spojené organické ethylacetátové extrakty se promyjí, vysuší se, zfiltrují a odpaří se, čímž se získá pevná látka, která se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze systému acetát/cyklohexan (8:2). Shromáždí se vhodné frakce, spojí se a zkoncentrují se, čímž se získá N-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenyl]benzensulfonamid o teplotě tání 238 až 240 °C.

Příklad 18

Směs 4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (0,20 g), N-chlorsukcinimidu (80 mg) a dichlormethanu (5 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se oddělí, vysuší se a odpaří se, čímž se získá olej, který se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze systému ethylacetát/triethylamin (95:5). Shromáždí se vhodné frakce, spojí se a odpaří se, čímž

se získá 7-(terc.-butyl)-6-chlor-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin o teplotě tání 136,8 až 137,8 °C.

Příklad 19

Roztok jodistanu sodného (0,60 g) ve vodě (16 ml) se přidá do roztoku 4-amino-[5-(4-(fenylthio)fenyl]-7-(terc.-butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (1,0 g) v ledové kyselině octové (30 ml) za míchání a za udržování teploty pod 5 °C. Reakční směs se míchá po dobu 66 hodin při teplotě okolí. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se přidá do vody (300 ml). Reakční směs se alkalizuje pevným hydrogenuhličitanem sodným, zfiltruje se k odstranění malého množství nerozpuštěných podílů, které se vyhodí a filtrát se extrahuje ethylacetátem, čímž se získá zbytek, který se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze systému ethylacetát/triethylamin (9:1), čímž se získá pevná látka, která se znovu chromatografuje za stejných podmínek, čímž se získá 7-(terc.-butyl)-5-(4-fenylsulfinylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin o teplotě tání 180 až 182 °C.

Příklad 20

Roztok peroxymonosulfátu draselného (4,93 g) ve vodě (10 ml) se přidá po kapkách za míchání do roztoku 4-amino-[5-(4-(fenylthio)fenyl]-7-(terc.-butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (1,0 g) v methanolu (5 ml) a v ledové kyselině octové (5 ml) za míchání a za udržování teploty pod 5 °C. Reakční směs se míchá po dobu tří hodin při teplotě okolí a zředí se vodou (50 ml). Reakční směs se extrahuje ethylacetátem, čímž se získá pevná látka, která se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze systému ethylacetát/triethylamin (9:1). Vhodné frakce se spojí a zkoncentrují se, čímž se získá pevná látka, která se trituruje s petroleumetherem o teplotě varu 60 až 80 °C, čímž se získá

7-(terc.-butyl)-5-(4-fenylsulfonylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin o teploš tání 222 až 224 °C.

Příklad 21a a 21b

Směs 7-terc.-butyl-4-amino-5-[4-(4-methoxyfenoxý)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylaminu (1,1 g, příklad 7), ledové kyseliny octové (25 ml) a vodné bromovodíkové kyseliny (25 ml) 48% roztoku (hmotnost/objem) se vaří pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu okolí a přidá se do ledově chladné vody a ethylacetátu. Reakční směs se míchá za současného pomalého přidávání nadbytku pevného hydrogenuhličitanu sodného. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje se vodou, vysuší se a odpaří se, čímž se získá pevná látka, která se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze systému ethylacetát/triethylamin (19:1) se vzrůstajícím obsahem methanolu. Vhodné frakce se spojí a zkoncentrují se, čímž se získá 4-[4-(4-amino-7-terc.-butyl-7H-pyrrolopyrimidin-5-yl)fenoxý]fenol o teploš tání 254 až 255 °C (příklad 21 a) a 4-[4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxý]fenol o teploš tání 304 až 305 °C (příklad 21 b).

Příklad 22

Směs 5-(4-fenoxýfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylaminu (0,50 g), ethylkarbonátu (0,16 g), N,N-dimethylformamidu (20 ml) a katalytického množství práškového hydroxidu sodného se vaří pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se trituruje s vodou (30 ml). Směs se zfiltruje, čímž se získá pevná látka, která se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze systému ethylacetát/průmyslový methylovaný líc (9:1), čímž se získá 2-[4-amino-5-(4-fenoxýfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)ethanol o

teplotě tání 144,5 až 145 °C.

Příklad 23

Hydrid sodný (60 mg 60% disperze v minerálním oleji) se přidá do roztoku 5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylaminu (302 mg) v suchém N,N-dimethylformamidu (20 ml) při teplotě okolí za míchání v prostředí dusíku. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotu okolí a přidá se cyklopentenoxid (200 mg) a směs se zahříváním udržuje na teplotě 150 °C po dobu tří hodin a pak na teplotě 170 °C po dobu jedné hodiny, zkoncentruje se za sníženého tlaku a zbytek se trituruje s vodou a zfiltruje se, čímž se získá pevná látka, která se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze systému ethylacetát/průmyslový methylovaný líc (9:1), čímž se získá 2-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyklopentanol o teplotě tání 162 až 162,5 °C (po překrystalování ze systému methanol/voda).

Příklad 24

Směs 5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylaminu (600 mg), tetrakis(trifenylyl)fosfin)palladia (40 ml) a suchého dimethylsulfoxidu (30 ml) se míchá v prostředí dusíku na lázni ledu a vody, načež se přidá roztok cyklopentadienmonooxidu (200 mg) v tetrahydrofuranu (10 ml) injekční stříkačkou v prostředí dusíku při teplotě 0 °C. Reakční směs se míchá po dobu 66 hodin při teplotu okolí, tetrahydrofuran se odstraní za sníženého tlaku a do zbytku se přidá voda. Směs se nechá stát po dobu 18 hodin a extrahuje se ethylacetátem, čímž se získá zbytek, který se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze systému ethylacetát/průmyslový methylovaný líc (9:1), čímž se získá 4-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-

cyklopent-2-enol v podobě oleje. Struktura této sloučeniny je potvrzena ^1H nmr a hmotovým spektrem.

Příklad 25

Hydrogenuje se 4-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyklopent-2-enol (110 mg) v ethanolu (20 ml) plynným vodíkem za tlaku okolí za použití 10% palladia na uhlí (50 mg) jakožto katalyzátoru. Katalyzátor se odstraní filtrací a filtrát se odpaří, čímž se získá 3-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyklopentanol v podobě oleje. Struktura této sloučeniny je potvrzena ^1H nmr a hmotovým spektrem.

Příklad 26

Směs 4-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyklopent-2-enolu (188 mg), 4-methylmorfolin-N-oxidu (63 mg) v tetrahydrofuranu (5 ml) se míchá při teplotě okolí po dobu 10 minut. Do směsi se přidá osmiumtetroxid (0,42 ml 2,5% roztoku [hmotnost/objem] v terc.-butanolu). Reakční směs se míchá při teplotě okolí po dobu tří hodin a přímo se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze systému ethylacetát/průmyslový methylovaný líh (9:1), čímž se získá 4-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyklopentan-1,2,3-triol v podobě oleje. Struktura této sloučeniny je potvrzena ^1H nmr a hmotovým spektrem.

Příklad 27

a) Směs 4-chlor-7-cyklopentyl-5-jodpyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (1,26 g) a (2-fenoxyfenyl)trifluorborátu draselného (1,0 g, připraveného reakcí 2-fenoxybrombenzenu s butyllithiem v tetrahydrofuranu při teplotě $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a následně s triisopropylbo-

rátem (IV) a následně s hydrogenfluoridem draselným způsobem podobným jako podle J. Org. Chem. 60, str. 3020 až 3027, 1995) v odplyněném toluenu (40 ml), v ethanolu (10 ml) a ve vodě (10 ml) se míchá v prostředí dusíku a přidá se chlorid bis(trifenylfosfin)palladnatý (0,25 g) a následně hydrogenuhličitan sodný (2,0 g). Reakční směs se míchá a zahříváním se udržuje na teplotě 105 °C po dobu 16 hodin a ochladí se na teplotu okolí. Směs se rozdělí a horní vrstva se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze systému petroleumether/ether (2:1), čímž se získá 4-chlor-7-cyklopentyl-5-(2-fenoxyfenyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, kterého se přímo použije v dalším stupni.

b) Směs produktu podle odstavce a) (0,79 g), 1,4-dioxanu (60 ml) a koncentrovaného vodného roztoku amoniaku (60 ml, S.G. 0,880) se míchá a zahříváním se udržuje na teplotě 120 °C po dobu 18 hodin v tlakové nádobě. Směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Organická vrstva se oddělí, vysuší se a odpaří se, čímž se získá guma, které se překrystaluje z methanolu, čímž se získá 7-cyklopentyl-5-(2-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin o teplotě tání 109 až 110 °C.

Příklad 28

Postupuje se podobně jako podle příkladu 27, jakožto výchozí látky se však použije 3-fenoxybrombenzenu, čímž se získá 4-cyklopentyl-5-(3-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin o teplotě tání 127,5 až 128 °C.

Příklad 29

a) 2-Fenyl-1,3-dioxan-3-ol (4,89 g) v suchém pyridinu (20 ml) se míchá při teplotě 0 až 2 °C za přidávání po kapkách roztoku

čerstvě vyčištěného 4-toluensulfonylchloridu (5,9 g) v suchém pyridinu (80 ml) za míchání a udržování teploty pod 2 °C. Reakční směs se míchá po dobu 100 minut při teplotě 2 °C a přidá se voda (500 ml). Kapalina se oddekantuje, zbylá guma se rozpustí v etheru, roztok se vysuší a odpaří se za získání zbytku, který se překrystaluje z methanolu, čímž se získá 2-fenyl-1,3-dioxan-3-yl-4-toluensulfonát o teplotě tání 125,3 až 125,9 °C.

b) Směs 4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinhydrobromidu (0,6 g), hydridu sodného (80 mg 60% disperze v minerálním oleji) a suchého N,N-dimethylformamidu (30 ml) se míchá v prostředí dusíku po dobu 30 minut. Přidá se 4-toluensulfonát podle odstavce a) (0,76 g) a směs se zahříváním udržuje na teplotě 145 °C po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a do zbytku se přidá voda. Směs se zfiltruje, čímž se získá pevná látka, která se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií za použití jako mobilní fáze systému ethylacetát/průmyslový methylovaný líc (9:1), čímž se získá 5-(4-fenoxyfenyl)-7-(2-fenyl-1,3-dioxan-5-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin. Struktura této sloučeniny je potvrzena ¹H nmr a hmotovým spektrem.

Příklad 30

Zředěná kyselina chlorovodíková (45 ml, 2M roztok) se přidá do 5-(4-fenoxyfenyl)-7-(2-fenyl-1,3-dioxan-5-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylaminu (170 mg) a směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem. Přidá se propan-1-ol (30 ml) a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu šesti hodin a propanol se posléze oddestiluje. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se trituruje s ethylacetátem, zfiltruje se, čímž se získá pevná látka, která se rozpustí v methanolu a čistí se chromatografií, čímž se získá 2-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]propan-

1,3-diol. Struktura této sloučeniny je potvrzena ^1H nmr a hmotovým spektrem.

Příklad 31

- a) Hydrid sodný (0,28 g 60% disperze v minerálním oleji) se přidá do roztoku 4-chlor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (1,96 g v suchém N,N-dimethylformamidu (40 ml) za míchání v prostředí dusíku při teplotě okolí. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut a po kapkách se přidá allylbromid (0,62 ml). Míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě okolí a přidá se další allylbromid (0,20 ml) a směs se míchá při teplotě okolí po dobu 18 hodin. Reakční směs se vnese do vody za míchání a pevný podíl, který se vysráží, se odfiltruje a vysuší se, čímž se získá 4-chlor-5-jod-7-(prop-1-en-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, který se přímo použije v dalším stupni.
- b) Produkt ze stupně a) (2,05 g) se rozpustí v tetrahydrofuranu (50 ml) a míchá se při teplotě okolí se 4-methylmorfolin-N-oxidem (850 mg), načež se přidá roztok osmiumtetraoxidu v terc.-butanolu (5 ml, 2,5% roztok [hmotnost/objem]). Reakční směs se nechá stát po dobu 18 hodin, odpaří se za sníženého tlaku, čímž se získá pevná látka, která se rozpustí v systému toluen/propan-2-ol (2:1), zfiltruje se za horka a filtrát se odpaří, čímž se získá 3-[4-chlor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]propan-1,2-diol.
- c) Směs produktu podle odstavce b) (1,90 g), 4-fenoxyfenylborité kyseliny (1,14 g), odplyněného toluenu (100 ml), odplyněného ethanolu (25 ml) a odplyněné vody (25 ml) se míchá v prostředí dusíku, přidá se chlorid bis(trifenylfosfin)palladnatý (0,40 g) a následně hydrogenuhličitan sodný (2,0 g). Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem za míchání po dobu 18 hodin. Směs se zpracuje způsobem jako podle příkladu 10b), čímž se získá olej, který se čistí bleskovou sloupcovou

chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze systému ethylacetát/průmyslový methylovaný líh (9:1), čímž se získá 3-[4-chlor-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]propan-1,2-diol.

d) Rozpustí se 3-[4-chlor-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]propan-1,2-diol (0,6 g) v 1,4-dioxanu (60 ml) a přidá se koncentrovaný vodný roztok amoniaku (60 ml, S.G. 0,880). Reakční směs se míchá a zahříváním se udržuje na teplotě 120 °C po dobu 18 hodin v tlakové nádobě. Směs se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje se vodou, vysuší se a odpaří se, čímž se získá zbytek, který se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze systému ethylacetát/průmyslový methylovaný líh (9:1), čímž se získá 3-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]propan-1,2-diol. Struktura této sloučeniny je potvrzena ^1H nmr.

Příklad 32

a) Podobným způsobem jako podle příkladu 17b se nechává reagovat 4-chlor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin s hydridem sodným v N,N-dimethylformamidu při teplotě 0 °C a pak s bromcyklopentanem za získání po zpracování 4-chlor-7-cyklopentyl-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu.

b) 2-Methoxyanilin se bromuje za použití 2,4,4,6-tetrabrom-2,5-cyklohexandien-1-onu, čímž se získá 4-brom-2-methoxyanilin, který se nechává reagovat s di-terc.-butyldikarbonátem v tetrahydrofuranu k ochraně aminoskupiny. Produkt se zpracuje butyllithiem při teplotě -78 °C a následně trimethylcínchloridem za získání 4-terc.-butoxykarbonylamino-3-methoxyfenyltrimethylstananu.

c) Produkt podle odstavce a) (4,91 g) a produkt podle odstavce

06.10.99

b) (5,45 g) se nechávají spolu reagovat v přítomnosti trifenylarsinu (1,07 g) a tris(dibenzylidenaceton)dipalladia (0) (0,65 g) v N,N-dimethylformamidu (100 ml) při teplotě 65 °C za míchání v prostředí dusíku po dobu 18 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu okolí a vnese se do vody. Směs se extrahuje ethylacetátem, čímž se získá olej, který se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako mobilní fáze systému cyklohexan/ethylacetát (19:1) s postupným zvyšováním množství ethylacetátu, čímž se získá 4-chlor-7-cyklopentyl-4-[4-terc.-butoxykarbonylamino-3-methoxyfenyl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin v podobě pevné látky.

d) Produkt podle odstavce c) (3,58 g) v dichlormethanu (150 ml) se nechává reagovat s trifluoroctovou kyselinou (15 ml) v dichlormethanu (50 ml) při teplotě 0 °C, čímž se po zpracování získá 5-(4-amino-3-methoxyfenyl)-4-chlor-7-cyklopentylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin v podobě oleje.

e) Produkt podle odstavce d) (0,5 g) se nechává reagovat s benzoylchloridem, čímž se získá po chromatografii N-[4-(4-chlor-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-methoxyfenyl]benzamid. Struktura této sloučeniny je potvrzena ¹H nmr a hmotovým spektrem.

f) Produkt podle odstavce e) (0,42 g) se nechává reagovat s koncentrovaným vodným amoniakem (30 ml, S.G. 0,880) v 1,4-dioxanu (30 ml) v tlakové nádobě při teplotě 120 °C, čímž se získá po zpracování a po chromatografii N-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-methoxyfenyl]benzamid. Struktura této sloučeniny je potvrzena ¹H nmr a hmotovým spektrem.

Příklad 33

Za míchání se do roztoku produktu podle příkladu 32, N-[4-

(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-met-hoxyfenyl]benzamid (130 mg) v dichlormethanu (6 ml) přikape při teplotě -10 °C v prostředí dusíku roztok boritého v dichlormethanu (0,9 ml 1M roztoku). Po přísadě se reakční směs nechá ohřát na teplotu 0 °C a při této teplotě se míchá po dobu jedné a půl hodiny. Reakce směsi se ukončí přikapáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (5 ml) při teplotě 0 °C. Reakce je exotermní a teplota směsi vzroste na 10 °C. Směs se nechá zahřát na teplotu okolí, extrahuje se dichlormethanem za získání N-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-hydroxyfenyl]benzamid o teplotě tání 173 až 175 °C (za rozkladu). Struktura je potvrzena ¹H nmr a hmotovým spektrem.

Příklad 34

S benzensulfonylchloridem (0,31 g) v pyridinu (5 ml) a v dichlormethanu (1 ml) se při teplotě 0 °C nechá reagovat 5-(4-amino-3-methoxyfenyl)-4-chlor-7-cyklopentylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin (0,50 g) připravený podobným způsobem jako podle příkladu 32) a získaný produkt se po zpracování nechá reagovat s amoniakem stejným způsobem jako podle příkladu 32, čímž se získá N-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-methoxyfenyl]benzensulfonamid o teplotě tání 113 až 115 °C. Struktura je potvrzena ¹H nmr a hmotovým spektrem.

Příklad 35

Podobným způsobem jako podle příkladu 33 se nechá reagovat N-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-methoxyfenyl]benzensulfonamid s bromidem boritým v dichlormethanu při teplotě -10 °C za vzniku N-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-hydroxyfenyl]benzensulfonamidu o teplotě tání 265 až 267 °C. Struktura je potvrzena ¹H nmr a hmotovým spektrem.

06.10.99

Příklady 36a a 36b

N-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-hydroxyfenyl]-4-tertc.-butylbenzensulfonamid o teplotě tání 278 až 280 °C (příklad 36a) se připraví podobným způsobem jako podle příkladů 34 a 35 z N-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-methoxyfenyl]-4-terc.-butylbenzensulfonamidu (příklad 36b).

Příklad 37

a) Podobným způsobem jako podle příkladu 17c) se nechá reagovat 4-chlor-5-jod-7-cyklopentylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1,80 g) se 4-(2-methoxyfenoxy)fenylboritou kyselinou za vzniku 4-chlor-7-cyklopentyl-5-[4-(2-methoxy)fenoxyfenyl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu.

b) Produkt ze stupně a) (1,2 g) se nechá reagovat s amoniakem (50 ml, S.G. 0,880) v 1,4-dioxanu při teplotě 120 °C v tlakové nádobě za vzniku 7-cyklopentyl-5-[4-(2-methoxyfenoxy)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylaminu.

Příklady 38a a 38b

Ze 7-cyklopentyl-5-[4-(2-methoxy)fenoxyfenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylaminu (příklad 38b) se připraví 2-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]fenol o teplotě tání 107 až 109 °C (příklad 38a) podobným způsobem jako podle příkladu 33.

Příklad 39

N-[4-(4-Amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-hydroxyfenyl]-4-chlorbenzamid se připraví podobným způsobem jako podle příkladu 33.

Příklad 40

Podobným způsobem jako podle příkladu 18 se nechá reagovat 7-cyklopentyl-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylaminohemihydrát (2,5 g) s N-chlorsukcinimidem (0,90 g) v dichlormethanu (80 ml) za vzniku 6-chlor-7-cyklopentyl-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylaminu.

Příklad 41

Směs 4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7-(terc.-butyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu (5,8 g), ledové kyseliny octové (55 ml) a kyseliny bromovodíkové (55 ml 48% roztoku) se vaří 18 hodin pod zpětným chladičem v prostředí dusíku. Směs se nechá vychladnout a pevná látka se odfiltruje. Tato pevná látka se promyje methanolem, pak etherem za získání 4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinhydrobromidu o teplotě tání 288 až 292 °C. Hydrobromidová sůl se převede na volnou zásadu ohřevem se zředěným roztokem hydroxidu sodného (100 ml 5% roztoku [hmotnost/objem]) a ethanolu (60 ml) za míchání a oddestilování ethanolu. Směs se ochladí a pevná látka se odfiltruje a promyje se dobře vodou, čímž se získá 5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin.

Příklady 42 až 48 (obecný způsob)

Do směsi fluorbenzenu (1,25 molárních ekvivalentů) a uhlíčitanu draselného (2 molární ekvivalenty) v septum utěsněné zkumavce se kapalinovým autodávkovacem Gilson 215 přidá 4-amino-5-(4-hydroxyfenyl)-7-isopropylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1 molární ekvivalent) jako zásobní roztok v N,N-dimethylformamidu (6 g ve 240 ml). Reakční směs se udržuje 4 hodiny na teplotě 120 °C za protřepávání a další jednu hodinu při teplotě 140 °C a pak se odpaří k suchu v odstředivé odparce.

05.10.99

Reakční zbytky se rozpustí v systému ethylacetát/triethylamin (1 ml) (9:1) nanese se na vrstvu oxidu křemičitého (3 g oxidu křemičitého, průměr 12 mm, výška 20 mm) za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/triethylamin (9:1) (4x2 ml). Spojené eluenty ze sloupce se odpaří za získání produktů v podobě voskovitých pevných látek, mastí nebo expandovaných pěn.

Množství reakčních činidel

Pří- klad č.	Fluorbenzen mg	K ₂ CO ₃ mg	Objem fenolové- ho roztoku μl
42	N-(2-fluor-5-nitrofenyl)- acetamid (91,5 mg)	102	3960
43	5-fluor-2-nitrobenzoová kyselina (88,6 mg)	106	4105
44	2-fluor-5-nitrobenzoová kyselina (84 mg)	100	3892
45	5-fluor-2-nitroanizol (80 mg)	103	3934
46	methyl-4-fluor-3-nitro- benzoát (60 mg)	67	2593
47	4-chlor-2-fluornitro- benzen (86 mg)	103	3994
48	2,2-dimethyl-2'-fluor-5'- nitropropionanilid (63,5 mg)	59	2267

05.10.99

Výtěžky/LCMS

Pří- klad č.	MF	Moleku- lová hmotn.	M+ naleze- no	HPLC %	Výtěžek mg
42	C ₂₃ H ₂₂ N ₆ O ₄	446,170	ano	78,9	150,0
43	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₅	433,139	ano	78,2	96,8
44	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₅	433,139	ano	62,6	64,5
45	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₄	419,444	ano	74,9	140,3
46	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₅	447,454	ano	74,2	94,2
47	C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	423,843	ano	80,9	175,3
48	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₄	488,550	ano	86,4	16,4

Sloučeninami připravenými podle příkladu 42 až 48 jsou:

Příklad 42

N-[2-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(fenoxy)-5-nitrofenyl]acetamid.

Příklad 43

5-[4-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-fenoxy]-2-nitrobenzoová kyselina.

Příklad 44

2-[4-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-fenoxy]-5-nitrobenzoová kyselina.

Příklad 45

7-Isopropyl-5-[4-(3-methoxy-4-nitrofenoxy)fenyl]-7H-pyrrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin.

Příklad 46

Methyl-4-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]-3-nitrobenzoát.

Příklad 47

5-[4-(5-Chlor-2-nitrofenoxy)fenyl]-7-isopropyl-7H-pyrrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin.

Příklad 48

N-{2-[4-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-fenoxy]-5-nitrofenyl}-2,2-dimethylpropionamid.

Příklad A

Použití sloučenin podle vynálezu ve výrobě farmaceutických prostředků objasňuje následující popis. Pojem "účinná látka" se míní každá sloučenina podle vynálezu avšak obzvláště sloučenina, která je finálním produktem jednoho z předchozích příkladů.

a) Kapsle

Při přípravě kapslí se rozmělní a smísí 10 hmotnostních dílů sloučeniny podle vynálezu a 240 hmotnostních dílů laktózy. Směs se plní do tvrdých želatinových kapslí, přičemž každá kapsle obsahuje jednotkovou dávku nebo část jednotkové dávky účinné látky.

b) Tablety

Tablety se připraví z těchto složek:

	hmotnostní díly
účinná látka	10
laktóza	190
kukuřičný škrob	22
polyvinylpyrrolidon	10
stearát hořečnatý	3

Účinná látka, laktóza a část škrobu se rozmělní, smísí se a výsledná směs se granuluje s roztokem polyvinylpyrrolidonu v ethanolu. Suchý granulát se smísí se stearátem hořečnatým a se zbytkem škrobu. Směs se pak lisuje v tabletovacím stroji na tablety, z nichž každá obsahuje jednotkovou dávku nebo část jednotkové dávky účinné látky.

c) Entericky povlečené tablety

Tablety se připraví způsobem podle odstavce b). Tablety se entericky povléknou obvyklým způsobem pomocí roztoku 20 % acetátftalátu celulózy a 3 % diethylftalátu v systému ethanol: dichlormethan (1:1).

d) Čípky

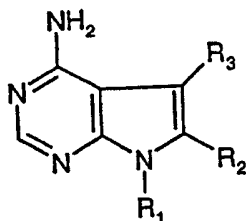
Při přípravě čípků se vnese 100 hmotnostních dílů účinné látky do 1300 hmotnostních dílů triglyceridového čípkového základu a směs se vylisuje na čípky, z nichž každý obsahuje terapeuticky účinné množství účinné látky.

Průmyslová využitelnost

Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu pro výrobu farmaceutických prostředků, které jsou inhibitory tyrosinkinázy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu obecného vzorce I



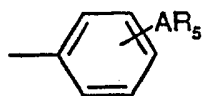
(I)

a jeho farmaceuticky vhodné soli, přičemž znamená

R₁ atom vodíku, 2-fenyl-1,3-dioxan-5-ylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou skupinu se 5 až 7 atomy uhlíku, nebo (popřípadě substituovanou fenyl)alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž alkylová, cykloalkylová a cykloalkenylová skupina je popřípadě substituována jednou nebo několika skupinami obecného vzorce OR_a, kde znamená R_a atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, za podmínky, že skupina OR_a není na atomu uhlíku, který je vázán na atom dusíku,

R₂ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, (popřípadě substituovanou fenyl)alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, popřípadě substituovanou fenyllovou skupinu nebo skupinu R₄ a

R₃ skupinu vzorce (a)



(a)

přičemž fenylový kruh je popřípadě přídatně substituován,

- A skupinu NH, O, NHSO₂, SO₂NH, alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu NHCO, NHCO₂, CONH, NHCONH, CO₂ nebo S(O)_p, kde znamená p 0, 1 nebo 2, nebo A chybí a R₅ je vázána přímo na fenylové jádro a
- R₅ popřípadě substituovanou fenylovou skupinu a přídavně, pokud A chybí, znamená R₅ (a) ftalimidoskupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu, nebo (b) pyrazolylaminoskupinu, ve které je pyrazolový kruh popřípadě substituován jednou nebo několika hydroxyskupinami nebo popřípadě substituovanými fenylovými skupinami,
- R₄ heterocyklickou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího skupinu thienylovou, benzo(b)thienylovou, pyridylovou, pyrazolylovou, izoxazolylovou, thiadiazolylovou, oxadiazolylovou, indazolylovou, které jsou popřípadě substituovány jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou se 3 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, (popřípadě substituovanou fenylal)kylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, (popřípadě substituovanou fenyl)alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, (popřípadě substituovanou fenyl)alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy podílu,

přičemž se výrazem popřípadě substituovaná fenylová skupina vždy míní fenylová skupina substituovaná jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího (a) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, (b) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, (c) fenoxyskupinu, (d) hydroxyskupinu, (e) fenylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, (f) atom halogenu, (g) skupinu obecného vzorce NR₁₀R₁₁, kde znamená R₁₀ a R₁₁ na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlí-

ku, fenylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, 5-hydroxy-1-fenyl-3-pyrazolylovou skupinu nebo benzoylovou skupinu, která je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, (h) skupinu obecného vzorce $-COR_9$, kde znamená R_9 hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu nebo skupinu $NR_{10}R_{11}$, kde R_{10} a R_{11} mají shora uvedený význam, (i) ftalimid skupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu, (j) fenylovou skupinu konjugovanou s benzenovou skupinou na vytvoření naftylové skupiny nebo (k) nitroskupinu.

2. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

R_1 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nebo (popřípadě substituovanou fenyl)alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž alkylová a cykloalkylová skupina je popřípadě substituována jednou nebo několika skupinami obecného vzorce OR_a , kde znamená R_a atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku za podmínky, že skupina OR_a není na atomu uhlíku, který je vázán na atom dusíku,

R_2 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, (popřípadě substituovanou fenyl)alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu nebo skupinu R_4 a

R_3 skupinu vzorce (a)

příčemž fenylový kruh je popřípadě přidavně substituován,

- A skupinu NH, O, NHSO₂, SO₂NH, alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu NHCO, NHCO₂, CONH, NHCONH, CO₂ nebo S(O)_p, kde znamená p 0, 1 nebo 2, nebo A chybí a R₅ je vázána přímo na fenylové jádro a
- R₅ popřípadě substituovanou fenylovou skupinu a přidavně, pokud A chybí, znamená R₅ (a) ftalimidoskupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu, nebo (b) pyrazolylamino-skupinu, ve které je pyrazolový kruh popřípadě substituován jednou nebo několika hydroxyskupinami nebo popřípadě substituovanými fenylovými skupinami,
- R₄ heterocyklickou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího skupinu thienylovou, benzo(b)thienylovou, pyridylovou, pyrazolylovou, izoxazolylovou, thiadiazolylovou, oxadiazolylovou, indazolylovou, které jsou popřípadě substituovány jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou se 3 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, (popřípadě substituovanou fenyl)alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, (popřípadě substituovanou fenyl)alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, (popřípadě substituovanou fenyl)alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy podílu,

příčemž se výrazem popřípadě substituovaná fenylová skupina vždy míní fenylová skupina substituovaná jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího (a) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, (b) alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, (c) fenoxyskupinu, (d) hydroxyskupinu, (e) fenylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, (f) atom halogenu, (g)

skupinu obecného vzorce $NR_{10}R_{11}$, kde znamená R_{10} a R_{11} na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, 5-hydroxy-1-fenyl-3-pyrazolylovou skupinu nebo benzoylovou skupinu, která je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, (h) skupinu obecného vzorce $-COR_9$, kde znamená R_9 hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu nebo skupinu $NR_{10}R_{11}$, kde R_{10} a R_{11} mají shora uvedený význam, (i) ftalimidoskupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu, (j) fenylovou skupinu konjugovanou s benzenovou skupinou na vytvoření naftylové skupiny.

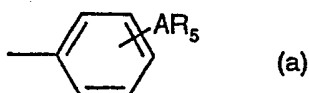
3. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde znamená R_1 alkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkenylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, přičemž alkylová, cykloalkylová a cykloalkenylová skupina je popřípadě substituována jednou nebo několika hydroxyskupinami za podmínky, že hydroxylová skupina není na atomu uhlíku, který je vázán na atom dusíku.

4. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 1 až 3 obecného vzorce I, kde znamená R_1 skupinu isopropylovou, terc.-butylovou, 2-hydroxyethyllovou, cyklopentylovou, neopentylovou, 2-hydroxycyklopentylovou, 4-hydroxycyklopent-2-enylovou, 3-hydroxycyklopentylovou, 2,3,4-trihydroxycyklopentylovou, 1,3-dihydroxyprop-2-yllovou nebo 2,3-dihydroxypropyl.

5. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 1 až 4 obecného vzorce I, kde znamená R_2 atom vodíku nebo atom halogenu.

6. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 1 až 5 obecného vzorce I, kde znamená R_2 atom vodíku nebo atom chloru.

7. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 1 až 6 obecného vzorce I, kde znamená R_3 skupinu vzorce (a)



příčemž fenylový kruh je popřípadě přidavně substituován a A znamená skupinu O, NHSO_2 , NHCO , nebo S(O)_p , kde znamená p 0, 1 nebo 2 a R_5 znamená popřípadě substituovanou fenylovou skupinu.

8. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, kde znamená A skupinu NHSO_2 .

9. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 1 až 8 obecného vzorce I, kde znamená A skupinu NHCO .

10. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 1 až 9 obecného vzorce I, kde znamená A skupinu atom kyslíku nebo síry.

11. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 1 až 10 obecného vzorce I, kde znamená A skupinu atom kyslíku.

12. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 1 až 11 obecného vzorce I, kde znamená R_3 skupinu 2-fenoxyfenylovou, 3-fenoxyfenylovou, 4-fenoxyfenylovou, 4-(fenylthio)fenylovou, 4-(4-methoxyfenoxy)fenylovou, 4-(fenylsulfinyl)fenylovou, 4-(fenylsulfonyl)fenylovou, 4-(4-hydroxyfenoxy)fenylovou, 4-(benzensulfonamido)fenylovou, 4-(benzenzamido)fenylovou, 4-(4-acetamidofenoxy)fenylovou, 4-(2-nitrofenoxy)fenylovou, 4-(4-aminofenoxy)fenylovou, 4-(3-aminofenoxy)fenylovou, 4-(2-aminofenoxy)fenylovou, 4-(3-acetamidofenoxy)fenylovou, 4-[4-(N-methylacetamido)fenoxy]fenylovou, 4-(2-acetamidofenoxy)fenylovou, 4-(2-acetamido-4-nitrofenoxy)fenylovou, 4-(3-karboxy-4-nitrofenoxy)fenylovou, 4-(2-karboxy-4-nitrofenoxy)fenylovou, 4-(4-trifluormethyl-2-nitrofenoxy)fenylovou, 4-benzamido-3-methoxy-

fenylovou, 4-benzamido-3-hydroxyfenylovou, 4-benzensulfonamido-3-methoxyfenylovou, 4-benzensulfonamido-3-hydroxyfenylovou, 3-hydroxy-4-(4-terc.-butylbenzensulfonamido)fenylovou, 4-(2-hydroxyfenoxy)fenylovou, 4-(4-chlorbenzamido-3-hydroxy)fenylovou, 4-(3-methoxy-4-nitrofenoxy)fenylovou, 4-(4-methoxykarbonyl-2-nitrofenoxy)fenylovou, 4-(4-karboxy-2-nitrofenoxy)fenylovou, 4-(5-chlor-2-nitrofenoxy)fenylovou nebo 4-[4-nitro-2-(2,2-dimethylpropionamido)fenoxy]fenylovou skupinu.

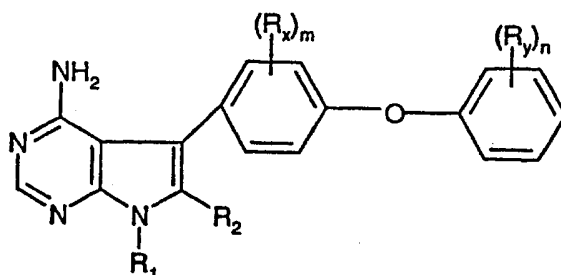
13. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde znamená

R₁ atom vodíku, skupinu methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, terc.-butylovou, benzylovou nebo 2-hydroxyethylovou,

R₂ atom vodíku, skupinu methylovou, atom halogenu, hydroxylovou skupinu nebo fenylovou skupinu a

R₃ skupinu 2-fenoxyfenylovou, 3-fenoxyfenylovou, 4-fenoxyfenylovou, 4-(4-chlor-N-ftalimido)-3-tolylovou, 3-chlor-4-(3-chlorfenoxy)fenylovou, 4-(4-methylaminofenylamino)fenylovou, 4-(4-methylaminofenylamino)-2-methoxyfenylovou, 4-(4-methylaminobenzyl)fenylovou, 4-anilino-2-methoxyfenylovou, 3-hydroxy-4-(4-methylbenzamido)fenylovou, 3-hydroxy-4-(2-methoxybenzamido)fenylovou, 4-(4-chlorbenzamido)-3-hydroxyfenylovou, 3-hydroxy-4-(2-naftalensulfonamido)fenylovou, 3-hydroxy-4-[(4-terc.-butyl)benzensulfonamido]fenylovou, 4-[N-(5-hydroxy-1-fenylpyrazol-3-yl)amino]fenylovou nebo 4-fenoxycarbonylamino-3-hydroxyfenylovou skupinu.

14. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 1 obecného vzorce Ib



(Ib)

a jejich farmaceuticky vhodné soli, přičemž znamená

R_1 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou skupinu se 5 až 7 atomy uhlíku, nebo (popřípadě substituovanou fenyloalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž alkylová, cykloalkylová a cykloalkenylová skupina je popřípadě substituována jednou nebo několika skupinami obecného vzorce OR_a , kde znamená R_a atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, za podmínky, že skupina OR_a není na atomu uhlíku, který je vázán na atom dusíku,

R_2 atom vodíku nebo atom halogenu,

R_x alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu,

R_y alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, obecného vzorce $NR_{10}R_{11}$, kde znamená R_{10} a R_{11} na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, nebo skupinu $-COR_9$, kde znamená R_9 hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu nebo skupinu $NR_{10}R_{11}$ kde R_{10} a R_{11} mají shora uvedený význam a

m a n na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2.

15. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 14 obecného vzorce Ib, kde znamená R_1 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou skupinu se 5 až 7 atomy uhlíku, přičemž alkylová, cykloalkylová a cykloalkenylová skupina je popřípadě substituována jednou nebo několika skupinami obecného vzorce OR_A , kde znamená R_A atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku za podmínky, že skupina OR_A není na atomu uhlíku, který je vázán na atom dusíku.

16. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 14 nebo 15 obecného vzorce Ib, kde znamená R_1 skupinu isopropylovou, terc.-butylovou, 2-hydroxyetylovou, cyklopentylovou, neopen-tylovou, 2-hydroxycyklopentylovou, 4-hydroxycyklopent-2-enylovou, 3-hydroxycyklopentylovou, 2,3,4-trihydroxycyklopentylovou, 1,3-dihydroxyprop-2-yllovou nebo 2,3-dihydroxypropylovou.

17. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 14 až 16 obecného vzorce Ib, kde znamená R_2 atom vodíku nebo chloru.

18. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 14 až 17 obecného vzorce Ib, kde znamená R_x hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

19. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 14 až 18 obecného vzorce Ib, kde znamená R_y alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, acetamid skupinu, aminoskupinu, N-methylacetamid skupinu, karboxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo atom halogenu.

20. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 14 až 19 obecného vzorce Ib, kde znamená m 0 nebo 1.

05.10.99

21. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 14 až 20 obecného vzorce Ib, kde znamená m nulu.

22. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 14 až 20 obecného vzorce Ib, kde znamená n 0 nebo 1.

23. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 14 až 21 obecného vzorce Ib, kde znamená n 0 nebo 1 a R_y hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo acetamidoskupinu.

24. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu podle nároku 14 až 22 obecného vzorce Ib, ze souboru zahrnujícího

7-neopentyl-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin,

7-terc.-butyl-5-[4-fenylthio)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-ylamin,

7-terc.-butyl-5-[4-(4-methoxyfenoxy)fenyl]-7H-pyrrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin,

7-terc.-butyl-5-[4-(fenylsulfinyl)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-ylamin,

7-terc.-butyl-5-[4-(fenylsulfonyl)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-ylamin,

4-[4-(4-amino-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]fenol,

N-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-fenyl]benzensulfonamid,

N-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)]-fenyl]benzamid,

N-{4-[4-(4-amino-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]fenyl}acetamid,

7-isopropyl-5-[4-(2-nitrofenoxy)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-ylamin,

5-[4-(4-aminofenoxy)fenyl]-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-ylamin,

06.10.99

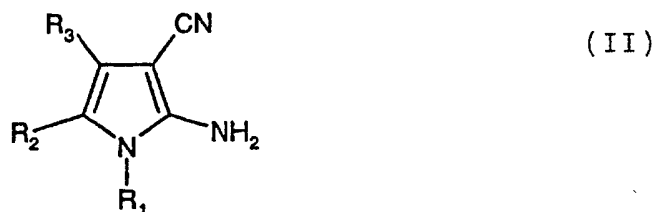
5-[4-(3-aminofenoxy)fenyl]-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]-
pyrimidin-4-ylamin,
5-[4-(2-aminofenoxy)fenyl]-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]-
pyrimidin-4-ylamin,
N-{3-[4-(4-amino-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
5-yl)fenoxy]fenyl}acetamid,
N-{4-[4-(4-amino-7-terc.-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
5-yl)fenoxy]fenyl}-N-methylacetamid,
N-{2-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
5-yl)fenoxy]fenyl}acetamid,
N-{2-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
5-yl)fenoxy]-5-nitrofenyl}acetamid,
5-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
5-yl)fenoxy]-2-nitrobenzoová kyselina,
2-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
5-yl)fenoxy]-2-nitrobenzoová kyselina,
2-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
5-yl)fenoxy]-5-nitrobenzoová kyselina,
2-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
7-yl]ethanol,
2-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
7-yl]cyklopentanol,
4-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
7-yl]cyklopent-2-enol,
6-chlor-7-cyklopentyl-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]-
pyrimidin-4-ylamin,
5-(4-fenoxyfenyl)-7-(2-fenyl-1,3-dioxan-5-yl)-7H-pyrrolo-
[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin,
3-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
7-yl]cyklopentanol,
4-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
7-yl]cyklopentan-1,2,3-triol,
7-cyklopentyl-5-(2-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
4-ylamin,
7-cyklopentyl-5-(3-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-

05.10.99

4-ylamin,
 2-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]propan-1,3-diol,
 3-[4-amino-5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]propan-1,2-diol,
 N-[4-(4-amino)-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-2-methoxyfenyl]benzamid,
 N-[4-(4-amino)-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-2-hydroxyfenyl]benzamid,
 N-[4-(4-amino)-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-2-methoxyfenyl]benzensulfonamid,
 N-[4-(4-amino)-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-2-hydroxyfenyl]benzensulfonamid,
 N-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-hydroxyfenyl]-4-terc.-butylbenzensulfonamid,
 7-cyklopentyl-5-[4-(2-methoxy)fenoxyfenyl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin,
 2-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]fenol,
 7-isopropyl-5-[4-(3-methoxy-4-nitrofenoxy)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin,
 methyl-4-[4-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]-3-nitrobenzoát,
 4-[4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]fenol,
 N-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-methoxyfenyl]-4-terc.-butylbenzensulfonamid,
 7-cyklopentyl-5-[4-(2-methoxy)fenoxyfenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin,
 N-[4-(4-amino-7-cyklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-hydroxyfenyl]-4-chlorbenzamid,
 5-(4-fenoxyfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin,
 5-[4-(5-chlor-2-nitrofenoxy)fenyl]-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin a
 N-{2-[4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)fenoxy]-5-nitrofenyl}-2,2-dimethylpropionamid.

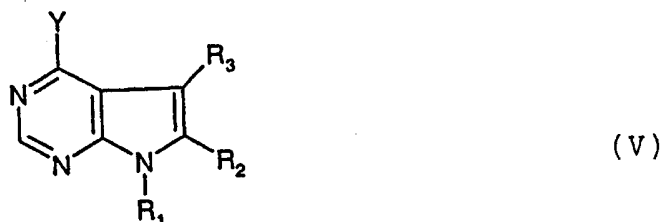
a jeho farmaceuticky vhodné soli popřípadě ve formě jednotlivých enantiomerů, racemátů nebo směsí enantiomerů.

25. Způsob přípravy derivátu pyrrolo[2,3d]pyrimidinu obecného vzorce I, podle nároku 1 až 24, y z n a ě u j í c í s e t í m , že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce II



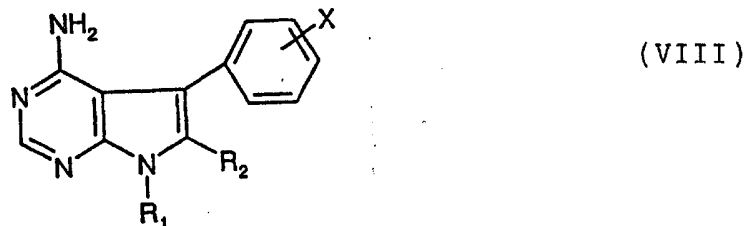
kde R₁, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, s formamidem při teplotě 50 až 250 °C, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru nebo

b) se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce V



kde R₁, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam a Y znamená uvolňovanou skupinu, s amoniakem nebo s amoniiovou solí při teplotě 15 až 250 °C, nebo

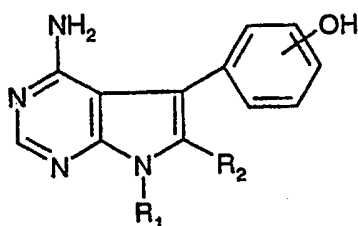
c) se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce VIII



kde R₁ a R₂ mají shora uvedený význam a X znamená atom halo-

geny, se sloučeninou obecného vzorce R_5OH za získání sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R_3 skupinu AR_5 , kde znamená A atom kyslíku, nebo

d) se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce IX



(IX)

kde R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce R_5X , kde znamená X atom halogenu, za získání sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R_3 skupinu AR_5 , kde znamená A atom kyslíku.

26. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství derivátu pyrrolo[2,3d]pyrimidinu obecného vzorce I nebo jeho soli podle nároku 1 až 24 a farmaceuticky vhodné ředidlo nebo nosič.

27. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu obecného vzorce I nebo jeho sůl podle nároku 1 až 24 jako léčivo.

28. Derivát pyrrolo[2,3d]pyrimidinu obecného vzorce I nebo jeho soli podle nároku 1 až 24 pro použití k ošetřování benigních nebo neoplastických proliferativních nemocí a poruch imunitního systému.

29. Použití derivátu pyrrolo[2,3d]pyrimidinu obecného vzorce I nebo jeho soli podle nároku 1 až 24 pro výrobu léčiva k ošetřování proliferativních nemocí a/nebo poruch imunitního systému.