

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.02.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.03.2000 18.11.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/00105514 2000/00125169**

(33) Země priority: **EP EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.01.2003**
(Věstník č. 1/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/02237**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/068648**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 3031

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/04

A 61 K 31/44

- A 61 P 29/00

(71) Přihlašovatel:

**AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt, DE;**

(72) Původce:

Ritzeler Olaf Dr., Bad Soden, DE;
Castro Alfredo Dr., Winchester, MA, US;
Grenier Louis, Medford, MA, US;
Soucy Francois, Medford, MA, US;
Hancock Wayne W., Philadelphia, PA, US;
Mazdiyasni Hormoz, Douglas, MA, US;
Palombella Vito, Needham, MA, US;
Adams Julian, Chestnut Hill, MA, US;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované beta-karboliny, způsob jejich
přípravy a farmaceutické prostředky, které je
obsahují**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I a II jsou vhodné k prevenci
nebo léčení poruch, u nichž hraje roli léčba zvýšené aktivity
I κ B-kinázy.

CZ 2002 - 3031 A3

10.09.02

180846/KB

2002-3031

Substituované beta-karboliny, způsob jejich přípravy a farmaceutické prostředky, které je obsahují

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových substituovaných beta-karbolinů, způsobu jejich přípravy a jejich použití jako léčiv.

Dosavadní stav techniky

Patentový spis US 4,631,149 popisuje beta-karboliny použitelné jako antivirálních, antibakteriálních a protinádorových činidel. Patentový spis US 5,604,236 popisuje beta-karbolinové deriváty obsahující kyselinovou skupinu, použitelné jako inhibitory syntézy tromboxanu. DE 198 07 993 A1 popisuje beta-karbolinové deriváty použitelné k léčení onemocnění závislých na TNF α .

NFkB je heterodimerní transkripční faktor, který může aktivovat velké množství genů, které kódují, mimo jiné, prozánětlivé cytokiny, jako jsou IL-1, IL-2, TNF α nebo IL-6. NFkB je přítomen v cytosolu buněk, vytváří komplex se svým přirozeně se vyskytujícím inhibitorem IkB. Stimulace buněk, například prostřednictvím cytokinů, vede k fosforylaci a následné proteolytické degradaci IkB. Tato proteolytická degradace vede k aktivaci NFkB, který následně migruje do jádra buňky a zde aktivuje velké množství prozánětlivých genů.

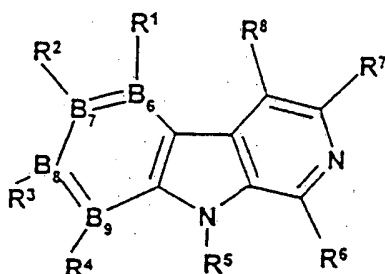
U onemocnění, jako jsou reumatoidní artritida (v případě zánětu), osteoartritida, astma, srdeční infarkt, Alzheimerova choroba nebo ateroskleróza, je NFkB aktivován nad normální míru. Inhibice NFkB je prospěšná také při léčení rakoviny, zatím je zde používána k posílení cytostatické léčby. Bylo možné prokázat, že léčiva jako glukokortikoidy, salicyláty nebo soli zlata, které se používají při revmatické léčbě,

inhibičním způsobem zasahují na různých místech do řetězce signálů aktivujícího NFkB nebo přímo ovlivňují transkripci genů. Prvním stupněm v uvedené signální kaskádě je degradace Ikb. Tato fosforylace je regulována specifickou Ikb kinázou. K dnešnímu dni nejsou známe žádné inhibitory, které specificky inhibují Ikb kinázu.

Při pokusu získat účinné sloučeniny k léčení reumatoidní artritidy (v případě zánětu), osteoartritidy, astmatu, srdečního infarktu, Alzheimerovy choroby, rakovinných onemocnění (podpora cytotoxické léčby) nebo aterosklerózy bylo nyní zjištěno, že benzimidazoly podle vynálezu jsou silné a velmi specifické inhibitory Ikb kinázy.

Podstata vynálezu

Proto se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce I



(I),

nebo/a stereoizomerních forem sloučenin obecného vzorce I nebo/a fyziologicky tolerovatelných solí sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

B₆, B₇, B₈ a B₉ se nezávisle zvolí ze skupiny zahrnující atom uhlíku a atom dusíku, přičemž B₆, B₇, B₈ a B₉ neznamenaají dohromady více než dva atomy dusíku současně; přičemž

v případě a)

substituenty R¹, R² a R³ nezávisle jeden na druhém znamenají

10.09.02

1. atom vodíku,
2. atom halogenu,
3. skupinu -CN,
4. skupinu -COOH,
5. skupinu -NO₂,
6. skupinu -NH₂,
7. -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle
 - 1.7.1 fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná atomem halogenu nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,
 - 1.7.1 atomem halogenu,
 - 1.7.2 skupinou -NH₂,
 - 1.7.3 skupinou -OH,
 - 1.7.4 skupinou -COOR¹⁶, kde R¹⁶ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů,
 - 1.7.5 skupinou -NO₂,
 - 1.7.6 skupinou -S(O)_y-R¹⁴, kde y znamená nulu, 1 nebo 2 a R¹⁴ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná, jak je definováno pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu -N(R¹³)₂, kde R¹³ znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, -C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, -C(O)-fenylovou skupinu, -C(O)-NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, -C(O)-O-fenylovou skupinu, -C(O)-NH-fenylovou skupinu, -C(O)-O-alkylovou skupinu

10.09.02

obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} a y mají významy uvedené výše, a kde alkylová skupina nebo fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán, tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů,

- 1.7.7 -O-fenylovou skupinou, přičemž fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
- 1.7.8 zbytkem zvoleným ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,
- 1.7.9 cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů, nebo
- 1.7.10 skupinou $=O$,
- 1.8 skupinu $-N(R^{13})_2$, kde R^{13} má významy definované výše v 1.7.7,
- 1.9 skupinu $-NH-C(O)-R^{15}$, kde R^{15} znamená
 - 1.9.1 zbytek zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,přičemž uvedený zbytek je nesubstituovaný nebo mono- až pentasubstituovaný nezávisle tak, jak

je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, skupinou $-\text{CF}_3$, benzylovou skupinou nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

1.9.2 alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo $-\text{O}$ -alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

1.9.3 cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů,

1.9.4 skupinu $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$, kde má R^{13} významy definované výše v 1.7.7, nebo

1.9.5 fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, $-\text{O}$ -alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, skupinou $-\text{CN}$, skupinou $-\text{CF}_3$, alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo dva substituenty fenylové skupiny tvoří dioxolanový kruh,

1.10 skupinu $-\text{S}(\text{O})_y-\text{R}^{14}$, kde R^{14} a y mají významy definované výše v 1.7.7,

1.11 skupinu $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$, kde R^{12} znamená fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina

je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

- 1.12 skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde R^{12} nabývá významů definovaných výše v 1.11,
- 1.13 alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
- 1.14 -O-alkyl-O-alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí,
- 1.15 -O-alkylcykloalkylovou skupinu obsahující nula až 4 uhlíkové atomy v alkylové části a 3 až 7 uhlíkových atomů v cykloalkylové části,
- 1.16 skupinu $-alkyl-N(R^{13})_2$ obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, kde R^{13} nabývá významů uvedených výše v 1.7.7,
- 1.17 skupinu $-CF_3$ nebo
- 1.18 skupinu $-CF_2-CF_3$,

R^4 znamená

- 1. alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
- 2. skupinu $-CF_3$,
- 3. skupinu $-CF_2-CF_3$,
- 4. skupinu $-CN$,
- 5. skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} a y mají významy definované výše v 1.7.7,
- 6. skupinu $-NH_2$,
- 7. -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až pentasubstituovaná nezávisle
 - 7.1 fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná atomem

- halogenu nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,
- 7.2 atomem halogenu,
- 7.3 skupinou -NH_2 ,
- 7.4 skupinou -OH ,
- 7.5 skupinou -COOR^{16} , kde R^{16} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů,
- 7.6 skupinou -NO_2 ,
- 7.7 skupinou $\text{-S(O)}_y\text{-R}^{14}$, kde y znamená nulu, 1 nebo 2, R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $\text{-N(R}^{13})_2$, kde R^{13} znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, -C(O)- alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, -C(O)- fenylovou skupinu, -C(O)-NH- alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, -C(O)-O- fenylovou skupinu, -C(O)-NH- fenylovou skupinu, -C(O)-O- alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu $\text{-S(O)}_y\text{-R}^{14}$, kde R^{14} a y mají významy uvedené výše, a kde alkylová skupina nebo fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán, tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů,

10.09.02

- 7.8 -O-fenylovou skupinou, přičemž fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
- 7.9 zbytkem zvoleným ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, thiofen, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin nebo thiomorfolin,
- 7.10. cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů, nebo
- 7.11 skupinou =O,
8. skupinu $-N(R^{17})_2$, kde R^{17} znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, $-C(O)-$ -fenylovou skupinu, $-C(O)-NH$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů v alkylové části, $-C(O)-O$ -fenylovou skupinu, $-C(O)-NH$ -fenylovou skupinu, $-C(O)-O$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} a y mají významy uvedené výše, a kde alkylová skupina nebo fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán, tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů,
9. skupinu $-NH-C(O)-R^{15}$, kde R^{15} znamená
 - 9.1 zbytek zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazoli-

din, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,

příčemž uvedený zbytek je nesubstituovaný nebo mono- až pentasubstituovaný nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, skupinou $-CF_3$, benzylovou skupinou nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, příčemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

9.2 alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, příčemž alkylová skupina je mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, příčemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

9.3 cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů,

9.4 skupinu $-N(R^{13})_2$, kde má R^{13} významy definované výše v 1.7.7, s tou výhradou, že skupina $-N(R^{13})_2$ neznamená skupinu $-NH_2$, nebo

9.5 fenylovou skupinu, příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, skupinou $-CN$, skupinou $-CF_3$, alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, příčemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo dva substituenty fenylové skupiny tvoří dioxolanový kruh,

10. skupinu $-C(O)-R^{12}$, kde R^{12} znamená fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina je mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
11. skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde R^{12} nabývá významů definovaných výše v 10.,
12. $-O$ -alkyl- O -alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí,
13. $-O$ -alkylcykloalkylovou skupinu obsahující nula až 4 uhlíkové atomy v alkylové části a 3 až 7 uhlíkových atomů v cykloalkylové části, nebo
14. skupinu $-alkyl-N(R^{13})_2$ obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, kde R^{13} nabývá významů uvedených výše v 1.7.7,

R^5 znamená

1. atom vodíku,
2. alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.4,
3. skupinu $-C(O)-R^9$, kde R^9 znamená skupinu $-NH_2$, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.4, nebo skupinu $-N(R^{13})_2$, kde R^{13} nabývá významů uvedených výše v 1.7.7, nebo
4. skupinu $-S(O)_2-R^9$, kde R^9 nabývá významů definovaných výše v 3., nebo

R^4 a R^5 společně s atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří heterocyklus, nebo

10.09.02

R^3 a R^5 společně s atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří heterocyklus obsahující v kruhu další atom kyslíku, a

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu, nebo

v případě b)

substituenty R^1 , R^2 a R^4 mají nezávisle jeden na druhém významy uvedené výše pod 1.1 až 1.18 v případě a),

R^3 znamená

1. skupinu $-CF_3$,
2. skupinu $-CF_2-CF_3$,
3. skupinu $-CN$,
4. skupinu $-COOH$,
5. skupinu $-NO_2$,
6. skupinu $-NH_2$,
7. -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až penta-substituovaná nezávisle
 - 7.1 fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná atomem halogenu nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,
 - 7.2 atomem halogenu,
 - 7.3 skupinou $-NH_2$,
 - 7.4 skupinou $-OH$,
 - 7.5 skupinou $-COOR^{16}$, kde R^{16} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů,
 - 7.6 skupinou $-NO_2$,
 - 7.7 skupinou $-S(O)_y-R^{14}$, kde y znamená nulu, 1 nebo 2, R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až

pentasubstituovaná tak, jak je definováno pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-N(R^{13})_2$, kde

R^{13} znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, $-C(O)-$ alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-C(O)-$ fenylovou skupinu, $-C(O)-NH-$ alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-C(O)-O-$ fenylovou skupinu, $-C(O)-NH-$ fenylovou skupinu, $-C(O)-O-$ alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} a y mají významy uvedené výše, a kde alkylová skupina nebo fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán, tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů,

7.8 $-O-$ fenylovou skupinou, přičemž fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

7.9 zbytkem zvoleným ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,

7.10. cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů, nebo

7.11 skupinou $=O$,

8. skupinu $-N(R^{13})_2$, kde R^{13} nabývá významů uvedených výše v 1.7.7,
9. skupinu $-NH-C(O)-R^{15}$, kde R^{15} znamená
 - 9.1 zbytek zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,
příčemž uvedený zbytek je nesubstituovaný nebo mono- až pentasubstituovaný nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, skupinou $-CF_3$, benzylovou skupinou nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
 - 9.2 alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
 - 9.3 cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů,
 - 9.4 skupinu $-N(R^{13})_2$, kde má R^{13} významy definované výše v 1.7.7, nebo
 - 9.5 fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, -O-alkylovou skupinou

obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, skupinou -CN, skupinou -CF₃, alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo dva substituenty fenylové skupiny tvoří dioxolanový kruh,

10. skupinu -S(O)_y-R¹⁴, kde R¹⁴ a y nabývají významů uvedených výše v 1.7.7,
11. skupinu -C(O)-R¹², kde R¹² znamená fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina je mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
12. skupinu -C(O)-O-R¹², kde R¹² nabývá významů definovaných výše v 11.,
13. alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
14. -O-alkyl-O-alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí,
15. -O-alkylcykloalkylovou skupinu obsahující nula až 4 uhlíkové atomy v alkylové části a 3 až 7 uhlíkových atomů v cykloalkylové části, nebo
16. skupinu -alkyl-N(R¹³)₂ obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, kde R¹³ nabývá významů uvedených výše v 1.7.7,

R⁵ nabývá významů definovaných výše pro R⁵ v případě a),

R⁶, R⁷ a R⁸ nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém v případě a)

B₆, B₇, B₈ a B₉ znamenají každý atom uhlíku,

substituenty R¹, R² a R³ nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná fenylovou skupinou, skupinu -CF₂-CF₃, skupinu -CF₃, skupinu -N(R¹⁸)₂, kde

R¹⁸ nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, -C(O)-fenylovou skupinu, -C(O)-pyridylovou skupinu, -C(O)-NH-fenylovou skupinu, -C(O)-O-fenylovou skupinu, -C(O)-O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo -C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, přičemž alkylová skupina, pyridylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R¹⁸ společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, skupinu -S(O)_y-R¹⁴, kde

y znamená nulu, 1 nebo 2,

R¹⁴ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu -N(R¹⁸)₂, kde R¹⁸ nabývá významů definovaných výše, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

skupinu -C(O)-O-R¹², kde

R¹² nabývá významů definovaných výše,

R^4 znamená kyanoskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je substituovaná fenylovou skupinou;

skupinu $-CF_2-CF_3$, skupinu $-CF_3$, skupinu $-N(R^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, $-C(O)$ -fenylovou skupinu, $-C(O)$ -pyridylovou skupinu, $-C(O)$ -NH-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo $-C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, přičemž alkylová skupina, pyridylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů,

skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde

y znamená nulu, 1 nebo 2,

R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-N(R^{18})_2$, kde R^{18} nabývá významů definovaných výše, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde

R^{12} nabývá významů definovaných výše,

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

R^5 nabývá významů uvedených výše, nebo

v případě b)

substituenty R^1 , R^2 a R^4 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná fenylovou skupinou, skupinu $-CF_2-CF_3$, skupinu $-CF_3$, skupinu $-N(R^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, $-C(O)$ -fenylovou skupinu, $-C(O)$ -pyridylovou skupinu, $-C(O)$ -NH-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo $-C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, přičemž alkylová skupina, pyridylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů,

skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde

y znamená nulu, 1 nebo 2,

R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-N(R^{18})_2$, kde R^{18} nabývá významů definovaných výše, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde

R^{12} nabývá významů definovaných výše,

R^3 znamená kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je substituovaná fenylovou skupinou;

skupinu $-CF_2-CF_3$, skupinu $-CF_3$, skupinu $-N(R^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, $-C(O)$ -fenylovou skupinu, $-C(O)$ -pyridylovou skupinu, $-C(O)$ -NH-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo $-C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, přičemž alkylová skupina, pyridylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů,

skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde

y znamená nulu, 1 nebo 2,

R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-N(R^{18})_2$, kde R^{18} nabývá významů definovaných výše, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

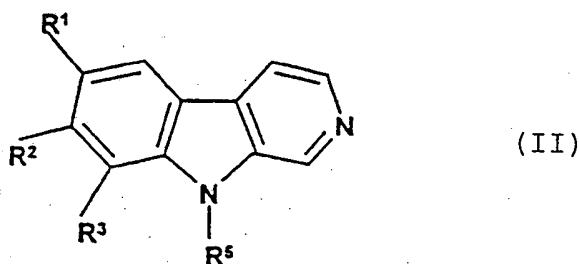
skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde

R^{12} nabývá významů definovaných výše,

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

R^5 nabývá významů uvedených výše.

Ještě výhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce II



nebo/a stereoizomerní formy sloučenin obecného vzorce II
nebo/a fyziologicky tolerovatelné soli sloučenin obecného vzorce II, ve kterém

R^1 a R^2 znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nitroskupinu, skupinu $-CF_3$, skupinu $-CF_2-CF_3$, skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde

y znamená 1 nebo 2,

R^{14} znamená aminoskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11,

skupinu $-N(R^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkyl-
-C(O)-alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 7 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí, -C(O)-
-fenylovou skupinu, -C(O)-pyridylovou skupinu, -C(O)-
-NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, -C(O)-O-fenylovou skupinu, -C(O)-O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo alkylovou skupinu

10.09.02

obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž pyridylová skupina, alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů,

R^3 znamená kyanoskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkových atomů, nitroskupinu, skupinu -CF₃, skupinu -CF₂-CF₃, skupinu -S(O)_y-R¹⁴, kde

y znamená 1 nebo 2,

R^{14} znamená aminoskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11,

skupinu -N(R¹⁸)₂, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkyl-, -C(O)-alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 7 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí, -C(O)-fenylovou skupinu, -C(O)-pyridylovou skupinu, -C(O)-NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, -C(O)-O-fenylovou skupinu, -C(O)-O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž pyridylová skupina, alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, a

R^5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů,

příčemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.4,

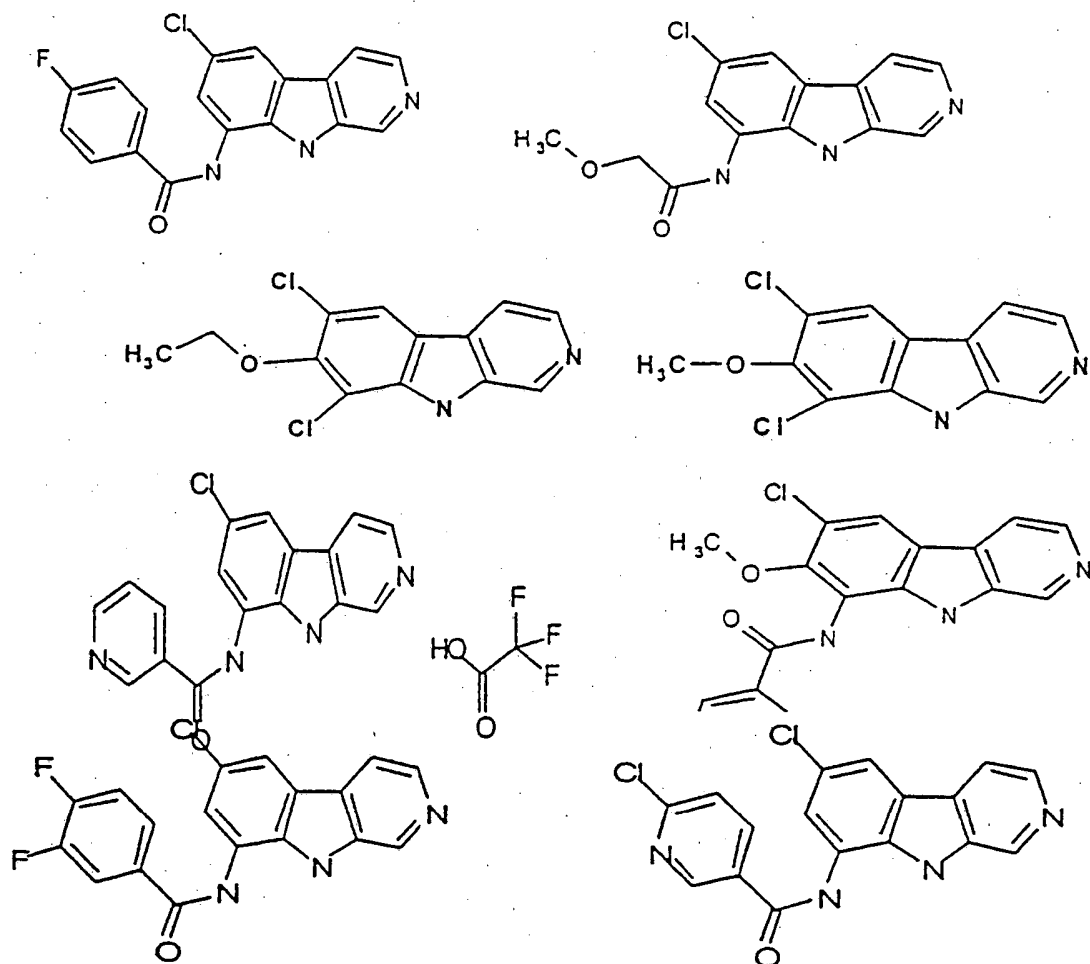
skupinu $-C(O)-R^9$ nebo skupinu $-S(O)_2-R^9$, kde

R^9 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.4, nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo skupinu $-N(R^{18})_2$, kde R^{18} nabývá významů uvedených výše.

Nejvýhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém

- R^1 znamená atom bromu, skupinu $-CF_3$ nebo atom chloru,
- R^2 znamená atom vodíku nebo O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy,
- R^3 znamená skupinu $-N(R^{18})_2$, kde
 R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, N-C(O)-pyridylovou skupinu, -C(O)-fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, -C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo -C(O)-O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle atomem halogenu nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy, a
- R^5 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo skupinu $-S(O)_2-CH_3$.

Specificky výhodné sloučeniny a všechny jejich farmaceuticky přijatelné soli, které ilustrují sloučeniny podle vynálezu, zahrnují následující:



Obzvláště výhodné jsou sloučeniny:

N-(6-chlor-9H-β-karbolin-8-yl)-nikotinamid a rovněž tak bismesylátová sůl, bistrifluoracetátová sůl a bishydrochloridová sůl N-(6-chlor-9H-β-karbolin-8-yl)-nikotinamidu, N-(6-chlor-9H-β-karbolin-8-yl)-3,4-difluor-benzamid a rovněž tak hydrochloridová sůl N-(6-chlor-9H-β-karbolin-8-yl)-3,4-difluor-benzamidu, N-(6-chlor-7-methoxy-9H-β-karbolin-8-yl)-nikotinamid a rovněž tak bistrifluoracetátová sůl a bishydrochloridová sůl N-(6-chlor-7-methoxy-9H-β-karbolin-8-yl)-nikotinamid a 6-chlor-N-(6-chlor-9H-β-karbolin-8-yl)-nikotinamid.

10.09.02

Termín „alkylová skupina“ sám o sobě nebo jako část jiného substituentu, pokud není uvedeno jinak, znamená uhlovodíkový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, jako jsou methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, terciární butylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina, heptylová skupina, nonylová skupina, oktylová skupina, dekanylová skupina nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů, jako jsou cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklohexylová skupina nebo cykloheptylová skupina.

Termín „alkoxyskupina“ sám o sobě nebo jako část jiného substituentu, pokud není uvedeno jinak, znamená -O-alkylovou skupinu nebo substituovanou -O-alkylovou skupinu.

Termín „heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů“ znamená zbytek monocyklického nasyceného systému obsahujícího 5 až 7 kruhových členů, který obsahuje jako členy kruhu 1, 2 nebo 3 heteroatomy. Příklady heteroatomů jsou atom dusíku, atom kyslíku a atom síry. Příklady termínu „heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů“ jsou pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin.

Termín „arylová skupina“ sám o sobě nebo jako část jiného substituentu, pokud není uvedeno jinak, označuje organický zbytek odvozený od aromatické molekuly pomocí odstranění jednoho atomu vodíku, jako jsou fenylová skupina, pyridylová skupina, thiazolylová skupina, morfolinylová skupina a naftylová skupina.

Termín „substituovaná alkylová skupina“ znamená alkylový zbytek substituovaný na jednom či více místech jedním nebo více zbytky zvolenými ze skupiny zahrnující atomy halogenu, nitroskupinu, sulfoskupinu, aminoskupinu, substituované aminoskupiny, karboxylovou skupinu, alkoxyskupinu, -O-arylovou skupinu, substituovanou -O-arylovou skupinu a hydroxylovou skupinu.

Termín „substituovaná arylová skupina“ znamená arylový zbytek substituovaný na jednom či více místech jedním nebo více zbytky zvolenými ze skupiny zahrnující atomy halogenu, alkylové skupiny, substituované alkylové skupiny, nitroskupinu, sulfoskupinu, aminoskupinu, alkoxyskupinu, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu a hydroxylovou skupinu, výhodně je arylový zbytek substituovaný v pozicích 1 až 3 jednou až třemi skupinami.

Termín „substituovaná aminoskupina“ označuje skupinu $-N(R^{13})_2$, kde

R^{13} znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, sulfoskupinu, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, $-C(O)-$ alkylovou skupinu, $-C(O)-NH$ -arylovou skupinu, $-C(O)-O$ -arylovou skupinu, $-C(O)-O$ -alkylovou skupinu nebo $-C(O)-O$ -arylovou skupinu, kde každá alkylová skupina nebo arylová skupina může být nezávisle substituovaná.

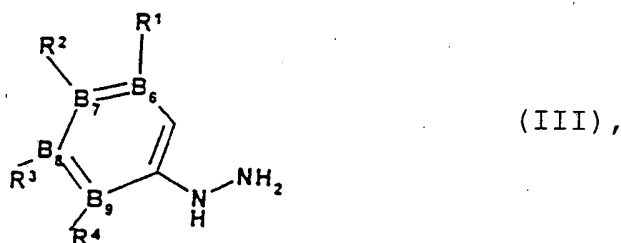
Termín „sulfoskupina“ označuje skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} znamená alkylovou skupinu, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, aminoskupinu, nebo substituovanou aminoskupinu a y znamená nulu, jedna nebo dvě.

Termín „atom halogenu“ znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu.

Termín „alkylová skupina obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy“ znamená uhlovodíkový zbytek, jehož uhlíkový řetězec je přímý nebo rozvětvený a obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy.

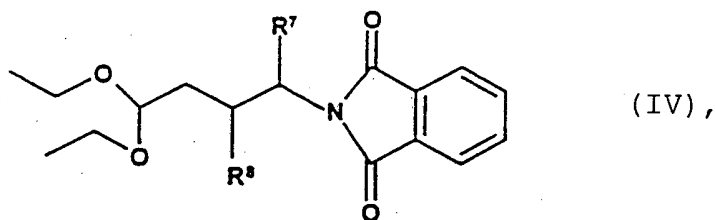
Předkládaný vynález se dále týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I nebo/a stereoisomerních forem sloučenin obecného vzorce I nebo/a fyziologicky tolerovatelných solí sloučenin obecného vzorce I, který zahrnuje

a) reakci sloučeniny obecného vzorce III

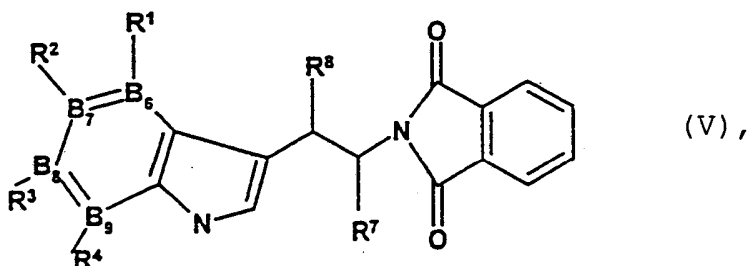


ve kterém má každý ze symbolů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , B_6 , B_7 , B_8 a B_9 významy definované u obecného vzorce I,

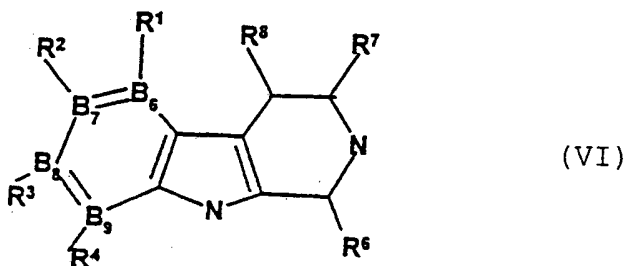
se sloučeninou obecného vzorce IV



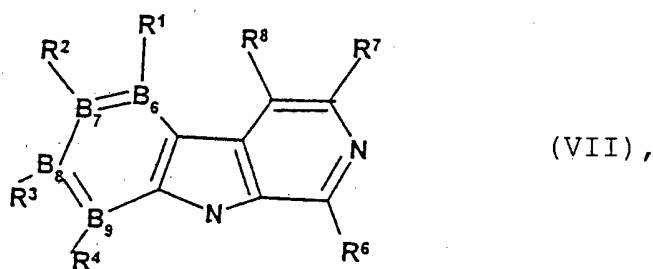
v přítomnosti kyseliny, konverzi na sloučeninu obecného vzorce V



a reakci s hydrátem hydrazinu a později s formaldehydem (R^6 znamená atom vodíku) nebo $R^6\text{CHO}$ za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



a oxidaci za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII



kde R^1 až R^4 a B_6 až B_9 mají významy uvedené pro obecný vzorec I a R^5 znamená atom vodíku, nebo

- b) reakci sloučeniny obecného vzorce VII se sloučeninou obecného vzorce VIII



ve kterém

Y znamená atom halogenu nebo skupinu $-\text{OH}$ a

R^5 nabývá významů uvedených pro obecný vzorec I,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, nebo

- c) přeměnu sloučeniny obecného vzorce I, která se díky své chemické struktuře vyskytuje v enantiomerních formách, připravené způsobem a) nebo b), na čisté enantiomery pomocí tvorby soli s enantiomericky čistými kyselinami či bázemi, chromatografie na chirálních stacionárních fázích

nebo derivatizace pomocí chirálních enantiomericky čistých sloučenin, jako jsou aminokyseliny, separace diastereomerů takto získaných a odstraněním chirálních pomocných skupin, nebo

- d) izolaci sloučenin obecného vzorce I připravených způsobem a), b) nebo c), buď ve volné formě nebo, v případě přítomnosti kyselinových či bazických skupin, jejich konverzi na fyziologicky tolerovatelné soli.

Příprava fyziologicky tolerovatelných solí sloučenin obecného vzorce I schopných tvořit soli, včetně jejich stereoisomerních forem, se provádí způsoby o sobě známými. S bazickými činidly, jako jsou hydroxidy, uhličitany, hydrogenuhličitany, alkoxidy a také amoniak či organické báze, například trimethyl- nebo triethylamin, ethanolamin nebo triethanolamin nebo alternativně bazické aminokyseliny, například lysin, ornithin nebo arginin, tvoří karboxylové kyseliny stabilní soli alkalických kovů, kovů alkalických zemin nebo popřípadě substituované ammoniové soli. Pokud sloučeniny obecného vzorce obsahují bazické skupiny lze také připravit stabilní adiční soli s kyselinou pomocí silných kyselin. K tomuto účelu jsou vhodné jak anorganické, tak organické kyseliny, jako jsou kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina methansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina 4-brombenzensulfonová, kyselina cyklohexylamidodisulfonová, kyselina trifluormethylsulfonová, kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina vinná, kyselina jantarová nebo kyselina trifluorooctová.

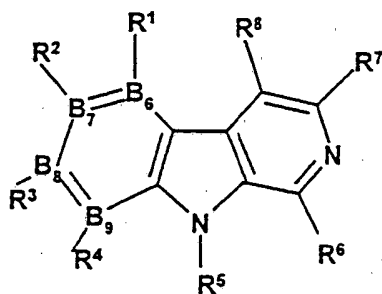
Předkládaný vynález se také týká léčiv, které obsahují účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo/a fyziologicky tolerovatelné soli sloučeniny obecného vzorce I nebo/a popřípadě stereoisomerní formy sloučeniny obecného vzorce I, společně s farmaceuticky vhodným a

fyziologicky tolerovatelnou pomocnou látkou, přísadou nebo/a jinou účinnou látkou a pomocnou látkou.

Díky farmakologickým vlastnostem jsou sloučeniny podle vynálezu vhodné k prevenci a léčení všech poruch, u nichž hraje roli léčení zvýšené aktivity I κ B kinázy. Toto například zahrnuje astma, reumatoidní artritidu (v případě zánětu), osteoartritidu, Alzheimerovu chorobu, karcinomatózní poruchy (posílení cytotoxické léčby), srdeční infarkt nebo atherosklerózu.

Léčiva podle vynálezu se obecně podávají orálně nebo parenterálně nebo rektálně, inhalačně či transdermálně.

Předkládaný vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I



(I)

nebo/a stereoizomerních forem sloučenin obecného vzorce I nebo/a fyziologicky tolerovatelných solí sloučenin obecného vzorce I, k přípravě léčiva k prevenci a léčení poruch, u nichž hraje roli léčení zvýšené aktivity I κ B kinázy, přičemž

B₆, B₇, B₈ a B₉ se nezávisle zvolí ze skupiny zahrnující atom uhlíku a atom dusíku, přičemž B₆, B₇, B₈ a B₉ neznamenaají dohromady více než dva atomy dusíku současně; přičemž

substituenty R¹, R², R³, R⁴ a R⁸ nezávisle jeden na druhém znamenají

1. atom vodíku,
2. atom halogenu,

3. skupinu -OH,
4. skupinu -CN,
5. sulfoskupinu,
6. skupinu -NO₂,
7. skupinu -NH₂,
8. alkoxyskupinu,
9. substituovanou aminoskupinu,
10. skupinu -NH-C(O)-R¹⁵, kde
R¹⁵ znamená heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu nebo substituovanou alkylovou skupinu,
11. skupinu -COOH,
12. skupinu -O-R¹⁰, kde
R¹⁰ znamená alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu,
13. skupinu -C(O)-R¹², kde
R¹² znamená alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu,
14. skupinu -C(O)-O-R¹², kde
R¹² nabývá významů uvedených výše,
15. arylovou skupinu,
16. -O-arylovou skupinu,
17. substituovanou arylovou skupinu,
18. substituovanou -O-arylovou skupinu,
19. alkylovou skupinu,
20. substituovanou alkylovou skupinu,
21. skupinu -CF₃ nebo
22. skupinu -CF₂-CF₃,

s tou výhradou, že alespoň jeden ze substituentů R¹, R², R³, R⁴ a R⁸ neznámá atom vodíku,

R⁵ znamená

1. atom vodíku,
2. alkylovou skupinu,

3. alkylovou skupinu substituovanou na jednom či více místech jedním nebo více zbytky, atomy halogenu, aminoskupinami nebo hydroxylovými skupinami,
4. skupinu $-C(O)-R^9$, nebo
5. skupinu $-S(O)_2-R^9$, kde R^9 znamená
 - a) alkylovou skupinu,
 - b) alkylovou skupinu substituovanou na jednom či více místech jedním nebo více zbytky, atomy halogenu, aminoskupinami nebo hydroxylovými skupinami,
 - c) arylovou skupinu,
 - d) arylovou skupinu substituovanou na jednom či více místech jedním nebo více zbytky, atomy halogenu, aminoskupinami nebo hydroxylovými skupinami,
 - e) skupinu $-NH_2$,
 - f) alkoxylovou skupinu nebo
 - g) substituovanou aminoskupinu, a

R^6 a R^7 znamenají nezávisle jeden na druhém

1. atom vodíku,
2. atom halogenu,
3. skupinu $-OH$,
4. methylovou skupinu,
5. alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle
 - 5.1 arylovou skupinou,
 - 5.2 atomem halogenu,
 - 5.3 skupinou $-NO_2$,
 - 5.4 sulfoskupinou,
 - 5.5 skupinou $-COOH$,
 - 5.6 skupinou $-NH_2$,
 - 5.7 $-O$ -alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo

- 5.8 skupinou -OH, nebo
6. skupinu $N(R^{13})_2$, kde
- R^{13} znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, arylovou skupinu, -C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo substituovanou arylovou skupinu nebo alkylovou skupinu, přičemž
- alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno pod 5.1 až 5.8, nebo
- R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán, tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů.

Výhodné je použití sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

symboly B_6 , B_7 , B_8 a B_9 znamenají každý atom uhlíku,

substituenty R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^8 nezávisle jeden na druhém znamenají

1. atom vodíku,
2. atom halogenu,
3. skupinu -CN,
4. skupinu -COOH,
5. skupinu -NO₂,
6. skupinu -NH₂,
7. -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle
 - 7.1 fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná atomem halogenu nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,
 - 7.2 atomem halogenu,
 - 7.3 skupinou -NH₂,
 - 7.4 skupinou -OH,

- 7.5 skupinou $-\text{COOR}^{16}$, kde R^{16} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů,
- 7.6 skupinou $-\text{NO}_2$,
- 7.7 skupinou $-\text{S}(\text{O})_y-\text{R}^{14}$, kde y znamená nulu, 1 nebo 2 a R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná, jak je definováno pro substituenty pod 7.1 až 7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$, kde
 R^{13} znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, $-\text{C}(\text{O})-$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-\text{C}(\text{O})$ -fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-\text{C}(\text{O})$ -O-fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -NH-fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu $-\text{S}(\text{O})_y-\text{R}^{14}$, kde R^{14} a y mají významy uvedené výše, a kde alkylová skupina nebo fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 7.1 až 7.11, nebo
 R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán, tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů,
- 7.8 -O-fenylovou skupinou, přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 7.1 až 7.11,
- 7.9 zbytkem zvoleným ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, mor-

folin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,

7.10 cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů, nebo

7.11 skupinou $=O$,

8. skupinu $-N(R^{13})_2$, kde R^{13} má významy definované výše v 7.7,

9. skupinu $-NH-C(O)-R^{15}$, kde R^{15} znamená

9.1 zbytek zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,

příčemž uvedený zbytek je nesubstituovaný nebo mono- až pentasubstituovaný nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 7.1 až 7.11, skupinou $-CF_3$, benzylovou skupinou nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.11,

9.2 alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.11, nebo $-O$ -alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.11,

9.3 cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů,

- 9.4 skupinu $-N(R^{13})_2$, kde má R^{13} významy definované výše v 7.7, nebo
- 9.5 fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.11, -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, skupinou -CN, skupinou $-CF_3$, alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.11, nebo dva substituenty fenylové skupiny tvoří dioxolanový kruh,
10. skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} a y mají významy definované výše v 7.7,
11. skupinu $-C(O)-R^{12}$, kde R^{12} znamená fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.11,
12. skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde R^{12} nabývá významů definovaných výše v 11.,
13. alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.11,
14. -O-alkyl-O-alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí,
15. -O-alkylcykloalkylovou skupinu obsahující nula až 4 uhlíkové atomy v alkylové části a 3 až 7 uhlíkových atomů v cykloalkylové části,
16. skupinu $-alkyl-N(R^{13})_2$ obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, kde R^{13} nabývá významů uvedených výše v 7.7,
17. skupinu $-CF_3$ nebo

18. skupinu $-\text{CF}_2-\text{CF}_3$,

s tou výhradou, že alespoň jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^8 neznamená atom vodíku,

R^5 znamená

1. atom vodíku,
2. alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.4,
3. skupinu $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^9$, kde R^9 znamená skupinu $-\text{NH}_2$, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.4, nebo skupinu $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$, kde R^{13} nabývá významů uvedených výše v 7.7, nebo
4. skupinu $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^9$, kde R^9 nabývá významů definovaných výše v 3., nebo

R^4 a R^5 společně s atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří heterocyklus, nebo

R^3 a R^{15} společně s atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří heterocyklus obsahující v kruhu další atom kyslíku, a

R^6 a R^7 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Výhodnější je použití sloučenin obecného vzorce I k přípravě léčiv k prevenci a léčení poruch, u nichž hraje roli léčba zvýšené aktivity I κ B kinázy, kde

B_6 , B_7 , B_8 a B_9 znamenají každý atom uhlíku,

substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, -O-fenylovou skupinu, skupinu $-CF_2-CF_3$, skupinu $-CF_3$, skupinu $-N(R^{13})_2$, kde

R^{13} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, $-C(O)$ -fenylovou skupinu, $-C(O)$ -pyridylovou skupinu, $-C(O)$ -NH-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, $-C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina, pyridylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.11, nebo

R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde

y znamená nulu, 1 nebo 2,

R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 7.1 až 7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-N(R^{13})_2$, kde R^{13} nabývá významů definovaných výše, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.11, nebo

skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde

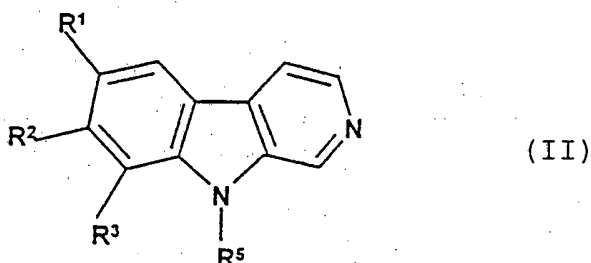
R^{12} nabývá významů definovaných výše,

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, aminoskupinu, skupinu $-N(R^{13})_2$, kde R^{13} nabývá významů uvedených výše,

s tou výhradou, že alespoň jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^8 neznamená atom vodíku, a

R^5 nabývá významů uvedených výše.

Ještě výhodnější je použití sloučenin obecného vzorce II



nebo/a stereoizomerních forem sloučenin obecného vzorce II nebo/a fyziologicky tolerovatelných solí sloučenin obecného vzorce II, k přípravě léčiva k prevenci a léčení poruch, u nichž hraje roli léčba zvýšené aktivity I κ B kinázy, kde

R^1 , R^2 a R^3 znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nitroskupinu, skupinu $-CF_3$, skupinu $-CF_2-CF_3$, skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde y znamená 1 nebo 2,

R^{14} znamená aminoskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 7.1 až 7.9,

skupinu $-N(R^{13})_2$, kde

R^{13} nezávisle jeden na druhém znamená -C(O)-pyridylovou skupinu, atom vodíku, alkyl-C(O)-alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 7 uhlíkových atomů v každé

z alkylových částí, -C(O)-fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, -C(O)-NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, -C(O)-O-fenylovou skupinu nebo -C(O)-O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, přičemž pyridylová skupina, alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.11, nebo

R¹³ společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů,

s tou výhradou, že alespoň jeden ze substituentů R¹, R² a R³ neznámá atom vodíku, a

R⁵ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.4,

skupinu -C(O)-R⁹ nebo skupinu -S(O)₂-R⁹, kde

R⁹ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.4, nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.11, nebo skupinu -N(R¹³)₂, kde R¹³ nabývá významů uvedených výše.

Nejvýhodnější je použití sloučenin obecného vzorce II k přípravě léčiv k prevenci a léčení poruch, u nichž hraje roli léčba zvýšené aktivity IκB kinázy, kde

R^1 , R^2 a R^3 znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nitroskupinu, skupinu $-CF_3$, nebo skupinu $-N(R^{13})_2$, kde

R^{13} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, -C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, -C(O)-pyridylovou skupinu, -C(O)-fenylovou skupinu nebo -C(O)-O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle atomem halogenu nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, a

R^5 znamená atom vodíku, skupinu $-C(O)-CH_3$, methylovou skupinu, skupinu $-S(O)_2-CH_3$, -C(O)-morfolinylovou skupinu, skupinu $-CH_2-CH_2-OH$ nebo $-CH_2-C(O)-NH_2$,

s tou výhradou, že ne více než dva ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 na R^5 znamenají atom vodíku.

Nejvíce výhodné je použití sloučenin obecného vzorce II k přípravě léčiv k prevenci a léčení poruch, u nichž hraje roli léčba zvýšené aktivity I κ B kinázy, kde

R^1 znamená atom bromu, skupinu $-CF_3$ nebo atom chloru,

R^2 znamená atom vodíku nebo O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy,

R^3 znamená atom vodíku, atom bromu, atom chloru nebo skupinu $-N(R^{13})_2$, kde

R^{13} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, -C(O)-fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, -C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo

-C(O)-O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle atomem halogenu nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy,
a

R⁵ znamená atom vodíku, skupinu -C(O)-CH₃, methylovou skupinu nebo skupinu -S(O)₂-CH₃,

s tou výhradou, že ne více než dva ze substituentů R¹, R², R³ na R⁵ znamenají atom vodíku.

Specificky výhodné je použití sloučenin obecného vzorce II k přípravě léčiv k prevenci a léčení poruch, u nichž hraje roli léčba zvýšené aktivity IκB kinázy, kde

R¹ znamená atom chloru,
R² a R³ znamenají každý atom vodíku a
R⁵ znamená skupinu -C(O)-CH₃, nebo

R¹ znamená atom bromu,
R² a R³ znamenají každý atom vodíku a
R⁵ znamená skupinu -C(O)-CH₃, nebo

R¹ znamená atom chloru,
R³ znamená skupinu -N-C(O)-CH₂-O-CH₃ a
R² a R⁵ znamenají každý atom vodíku, nebo

R¹ znamená atom chloru,
R³ znamená -N-C(O)-para-fluorfenylovou skupinu a
R² a R⁵ znamenají každý atom vodíku, nebo

R¹ a R³ znamenají každý atom chloru,
R² znamená skupinu -C(O)-CH₃ a
R⁵ znamená atom vodíku, nebo

- R^1 a R^3 znamenají každý atom chloru,
 R^5 znamená atom vodíku a
 R^2 znamená skupinu $-C(O)-CH_2-CH_3$.

Díky farmakologickým vlastnostem jsou sloučeniny podle vynálezu vhodné k prevenci a léčení všech poruch, u nichž hraje roli léčba zvýšené aktivity I κ B kinázy. Mezi poruchy, u nichž hraje roli léčba zvýšené aktivity I κ B kinázy, například patří léčení kloubních zánětů, včetně artritidy, reumatoidní artritidy a dalších artritických stavů, jako jsou reumatoidní spondylitida, dnavá artritida, traumatická artritida, zarděnková artritida, psoriatická artritida a osteoartritida. Dále jsou sloučeniny použitelné při léčení akutní synovitidy, tuberkulózy, atherosklerózy, svalových degeneračních onemocnění, kachexie, Reiterova syndromu, endotoxémie, sepse, septického šoku, endotoxického šoku, gramnegativní sepse, dny, toxického šokového syndromu, chronických plicních zánětlivých onemocnění včetně astmatu a syndromu respirační tísně dospělých (adult respiratory distress syndrome), silikózy, plicní sarkoidózy, resorpčního kostního onemocnění, reperfúzního poškození, karcinóz, leukémie, sarkomů, nádorů lymfatických uzlin, kožních karcinóz, lymfomu, apoptózy, reakce štěpu proti hostiteli, odmítání alotransplantátu a lepry. Dále jsou sloučeniny použitelné při léčení infekcí, jako jsou virové infekce, například HIV, cytomegalovirus (CMV), influenzavirus, adenovirus a skupina virů Herpes, parazitických infekcí, například malárie, jako je mozková malárie, a kvasinkových a houbových infekcí, například, houbové meningitidy, horečky a myalgií kvůli infekci, AIDS, s AIDS spjatý komplex (ARC), sekundární kachexie v souvislosti s infekcí nebo malignitou, sekundární kachexie v souvislosti se syndromem získaného selhání imunity (AIDS) nebo rakovinou, tvorby keloidní nebo jizevnaté tkáně, pyrézy, diabetu a zánětlivých onemocnění střev, jako jsou Crohnova choroba a ulcerativní kolitida. Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné také při léčení onemocnění nebo poranění mozku, u nichž se vyskytuje nadměrná

exprese TNF α , jako jsou roztroušená skleróza a poranění hlavy. Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné také při léčení psoriázy, Alzheimerovy choroby, karcinomatózních poruch (posílení cytotoxické terapie), srdečního infarktu, chronické obstruktivní choroby plicní (COPD) a syndromu akutní respirační tísně (ARDS).

Vynález se také týká způsobu přípravy léčiva, který zahrnuje vpravení alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I do vhodné podávací formy s použitím farmaceuticky vhodné a fyziologicky tolerovatelné pomocné látky a, pokud je to vhodné, dalších vhodných účinných sloučenin, přísad a pomocných látek.

Vhodnými pevnými formami nebo formami farmaceutických přípravků jsou například granule, prášky, potažené tablety, tablety, (mikro)kapsle, čípky, sirupy, šťávy, suspenze, emulze, kapky nebo injektovatelné roztoky a přípravky s protrahovaným uvolňováním účinné sloučeniny, v kterýchžto přípravcích se použijí běžné pomocné látky, jako jsou excipienty, desintegrační činidla, pojiva, potahová činidla, bobtnací činidla, glidanty nebo lubrikanty, ochucovací prostředky, sladidla a solubilizační činidla. Často používanými pomocnými látkami, které lze uvést jsou uhličitán hořečnatý, oxid titaničitý, laktóza, mannitol a další cukry, talek, laktoprotein, želatina, škrob, celulóza a její deriváty, živočišné a rostlinné oleje, jako jsou rybí tuk, slunečnicový olej, podzemnicový olej nebo sezamový olej, polyethylenglykol a rozpouštědla, jako jsou například sterilní voda a mono- nebo polyhydrické alkoholy, jako je glycerol.

Farmaceutické prostředky se výhodně připravují a podávají v dávkovacích jednotkách, přičemž každá jednotka obsahuje jako účinnou složku určitou dávku sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu. V případě pevných dávkovacích jednotek, jako jsou tablety, kapsle, potažené tablety nebo čípky, může tato

10.09.02

dávka činit až přibližně 1000 mg, výhodně přibližně od 50 mg do 300 mg a v případě injekčních roztoků v ampulkové formě až přibližně 300 mg, výhodně přibližně od 10 mg do 100 mg.

K léčení dospělého pacienta o hmotnosti přibližně 70 kg se, v závislosti na účinnosti sloučeniny obecného vzorce I, předepisují denní dávky pohybující se přibližně v rozmezí 20 mg až 1000 mg účinné sloučeniny, výhodně přibližně od 100 mg do 500 mg. Za určitých okolností však mohou být vhodné i vyšší či nižší denní dávky. Podávání denní dávky lze provádět jak pomocí jediného podání ve formě jedné dávkovací jednotky nebo také více menších dávkovacích jednotek, tak i vícenásobným podáváním rozdělených dávek v určitých intervalech.

Následující příklady provedení vynálezu slouží k ilustraci předkládaného vynálezu, aniž by tento vynález v některém ohledu omezovaly. Konečné produkty jsou zpravidla určovány pomocí hmotově spektroskopických metod (FAB-, ESI-MS). Teploty jsou udávány ve stupních Celsia, RT znamená pokojovou teplotu, tj. 22° C až 26° C. Použité zkratky jsou buď vysvětleny nebo odpovídají běžným konvencím.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

7-brom- β -karbolin

Roztok norharmanu (600 mg, 3,57 mmol) v tetrahydrofuranu (THF; 50 ml) byl podroben působení bromu (0,40 ml, 7,80 mmol) při pokojové teplotě, za míchání. Po osmnáctihodinovém míchání při pokojové teplotě byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku a výsledné reziduum bylo podrobeno působení ultrazvuku v 10% vodném roztoku Na₂CO₃ (100 ml). Produkt byl filtrován a promyt vodou za zisku 905 mg surového produktu.

Surový produkt byl krystalizován z xylenu za zisku 580 mg 7-brom- β -karbolinu ve dvou porcích.

Příklad 2

1-acetyl-7-brom- β -karbolin

Roztok sloučeniny z příkladu 1 (25 mg, 0,1 mmol) v dimethylformamidu (DMF; 2 ml) byl podroben působení 0,10 ml 1M vodného roztoku NaOH (0,10 mmol). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 30 minut byl přidán acetanhydrid (0,010 ml, 0,095 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 18 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs byla separována v ethylacetátu (EtOAc) a 5% kyselině citrónové a organická vrstva byla promyta vodou, sušena (solanka; MgSO_4) a koncentrována za vzniku 23 mg surového produktu. Surový produkt byl chromatografován (7:3 hexan-aceton) na silikagelu za vzniku 10 mg 1-acetyl-7-brom- β -karbolinu.

Příklad 3

7-fluor- β -karbolin

Směs 5-fluortryptamin-hydrochloridu (200 mg, 0,93 mmol) v ethylacetátu (4 ml) a vodě (2 ml) byla podrobena působení hydrátu glyoxalové kyseliny (90 mg, 0,98 mmol). Bylo upraveno pH vodné vrstvy na 5 (pomocí 5% NaHCO_3 a poté 1M HCl) a směs byla důkladně míchána při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Poté byl směs zředěn hexanem (4 ml) a produkt byl filtrován a promyt vodou a směsí (1:1) hexan-ethylacetát.

Surový produkt uvedený výše byl v 6N HCl (3 ml) podroben trojnásobnému působení koncentrované HCl (0,050 ml) každých 15 minut za zahřívání pod zpětným chladičem. Po zahřívání pod zpětným chladičem, celkově činícím 45 minut, byla reakční směs koncentrována za vzniku rezidua. Toto reziduum bylo

10.09.02

suspendováno v xylenech s triethylaminem (0,40 ml, 2,9 mmol) a 10% palladiem na uhlí (Pd/C, 200 mg). Směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny a poté horká filtrována přes celit. Filtrát byl koncentrován a reziduum chromatografováno (5:95 methanol-chloroform) na silikagelu za vzniku 25 mg 7-fluor- β -karbolinu.

Příklad 4

7-isopropyl- β -karbolin-hydrochlorid

Směs 4-isopropylfenylhydrazin-hydrochloridu (600 mg, 3,55 mmol) a 4-ftalimidobutanal-diethyl-acetalu (1,15 g, 3,95 mmol) v ethanolu (EtOH, 30 ml) byla zahřívána při 60° C až 65° C po dobu 1 hodiny s vodou (0,050 ml). Poté byla směs podrobena působení koncentrované HCl (0,50 ml) a zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 14 hodin. Po koncentraci reakční směsi, bylo reziduum rozděleno v methylenchloridu a nasyceném vodném roztoku NaHCO₃. Vodný roztok byl extrahován methylenchloridem (třikrát) a smíchané organické roztoky byly sušeny (MgSO₄) a koncentrovány za vzniku, po provedení chromatografie (4:1 hexan-ethylacetát) na silikagelu, 146 mg produktu.

Tento výše uvedený produkt byl podroben působení hydrazinhydrátu (1 ml) v ethanolu (4 ml) a vodě (1 ml) a míchán při pokojové teplotě po celou noc. Po koncentraci reakční směsi na vodnou směs byl produkt extrahován methylenchloridem (třikrát). Smíchaný organický roztok byl sušen (MgSO₄) a koncentrován. Reziduum bylo opětovně rozpuštěno v methylenchloridu a bylo podrobeno působení 1M HCl v etheru. Byl sebrán precipitát, který byl promyt etherem a hexanem a sušen za vzniku 102 mg 6-isopropyltryptamin-hydrochloridové soli. Tento tryptamin uvedený výše byl přeměněn na 7-isopropyl- β -karbolin způsobem použitým v příkladu 3. Hydrochloridová sůl byla získána podrobením roztoku 7-brom- β -karbolinu v methylenchloridu působení 1M HCl v etheru a koncentrací.

Reziduum bylo triturováno směsí (1:1) methylenchlorid-hexan za vzniku 15 mg 7-isopropyl- β -karbolin-hydrochloridu.

Příklad 5

7-kyano- β -karbolin

Tmavý roztok sloučeniny z příkladu 1 (190 mg, 0,62 mmol) a CuCN (110 mg, 1,22 mmol) v N-methyl-2-pyrrolidonu (1,5 ml) bylo zahříváno uzavřené reakční zkumavce při 200° C po dobu 48 hodin. Směs byla filtrována a filtrát byl zředěn vodou (50 ml). Hnědá pevná látka, která se vysrážela, byla vyfiltrována, promyta vodou, nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a poté methanolem. Tento materiál byl rozpuštěn v dimethylsulfoxidu (DMSO) a zředěn vodným roztokem HCl. Tento homogenní tmavý roztok byl odbarven dřevěným uhlím, filtrován a koncentrován za vzniku koncentrovaného roztoku v dimethylsulfoxidu. Tento dimethylsulfoxidový roztok byl rozdělen ve směsi (1:1) ethanol-tetrahydrofuran a nasyceném roztoku NaHCO₃. Organický roztok byl sušen (MgSO₄) a koncentrován za vzniku 8 mg 7-kyano- β -karbolinu.

Příklad 6

7-nitro- β -karbolin-hydrochlorid

Norharman (100 mg, 0,60 mmol) byl podroben působení koncentrované kyseliny dusičné (1,0 ml) a výsledná suspenze byla zahřívána na 65° C dokud směs nebyla homogenní (3 až 4 minuty). Roztok byl opatrně nalit do vody (20 ml) a precipitát byl filtrován a promyt vodou a poté methanolem. Pevná látka byla suspendována v nasyceném vodném roztoku NaHCO₃ a důkladně promíchána před filtrováním a promytím vodou. Pevná látka byla zpracována v horkém methanolu a tento roztok byl podroben působení 1M HCl v etheru (5 ml). Roztok byl koncentrován a reziduum bylo triturováno etherem za vzniku 58 mg 7:3 směsi

10.09.02

7-nitro- β -karbolin-hydrochloridu a 9-nitro- β -karbolin-hydrochloridu.

Příklad 7

7-karboxy- β -karbolin-trifluoracetát

Surový produkt z příkladu 5 (z 210 mg z příkladu 1, 0,85 mmol) byl podroben působení 6M HCl v uzavřené reakční zkumavce po dobu 15 h při 110° C. Reakční směs byla odpařována za vzniku koncentrovaného roztoku produktu v N-methyl-2-pyrrolidonu. Část (polovina) byla purifikována preparativní HPLC (chromatografie s vysokou rozlišovací schopností) s použitím C₁₈-zhuštěného sloupce a elucí gradientem (5:95 až 50:50) směsi voda-acetonitril (s 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Čisté frakce byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 11 mg 7-karboxy- β -karbolin-trifluoracetátu.

Příklad 8

7,9-dibrom- β -karbolin-hydrochlorid

Roztok produktu z příkladu 1 (140 mg, 0,58 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml) byl podroben působení bromu (0,50 ml). Po 10 minutách při pokojové teplotě byla reakční směs zředěna chloroformem a produkt byl filtrován. Vyfiltrovaný produkt byl zpracován v methanolu a podroben působení 1M HCl v etheru a koncentrován. Reziduum bylo triturováno etherem za vzniku 160 mg 7,9-dibrom- β -karbolin-hydrochloridu.

Příklad 9

7,9-dichlor- β -karbolin

K suspenzi norharmanu (84 mg, 0,50 mmol) ve vodě (3 ml) byl při pokojové teplotě přidán 1M vodný roztok HCl (1,1 ml,

1,1 mmol). K tomuto homogennímu roztoku byl po částech přidán N-chlorsuccinimid (747 mg, 5,58 mmol) a výsledný roztok byl míchán při teplotě 60° C až 70° C po dobu 3 hodin. Reakční směs byla rozdělena v ethanolu a nasyceném vodném roztoku NaHCO₃ a organická vrstva byla sušena (solanka, MgSO₄) a poté koncentrována. Reziduum bylo chromatografováno (2:3 tetrahydrofuran-hexan) na silikagelu za vzniku 24 mg 7,9-dichlor-β-karbolinu po tritraci směsí (1:1) methylenchlorid-hexan a poté hexanem.

Příklad 10

1-acetyl-7-brom-β-karbolin

K suspenzi NaH (95%, 14 mg, 0,60 mmol) v N,N-dimethylformamidu (DMF, 1,0 ml) byl při teplotě 5° C až 10° C přidán produkt z příkladu 1 (74 mg, 0,30 mmol). Výsledná směs byla míchána po dobu 15 minut při 5° C až 10° C před přidáním methansulfonylchloridu (0,030 ml, 0,38 mmol). Reakční směs byla ponechána zahřát se na pokojovou teplotu a míchána po dobu 2 hodin před rozdělením v nasyceném vodném roztoku NaHCO₃ a ethanolu. Po míchání směsi po celou noc byla organická vrstva promyta vodou, sušena (solanka, MgSO₄) a koncentrována. Reziduum bylo purifikováno chromatografií (1:1 hexan-ethylacetát) na silikagelu za vzniku 23 mg 1-acetyl-7-brom-β-karbolinu.

Příklad 11

7-brom-1-methyl-β-karbolin

K suspenzi NaH (95%, 6 mg, 0,24 mmol) v N,N-dimethylformamidu (2,0 ml) byl při teplotě 5° C až 10° C přidán produkt z příkladu 1 (50 mg, 0,20 mmol). Výsledná směs byla míchána po dobu 15 minut při 5° C až 10° C před přidáním methyljodidu (0,030 ml, 0,20 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 12 hodin při teplotě 0° C až 5° C před rozdělením ve

vodě a ethylacetátu. Organická vrstva byla promyta vodou, sušena (solanka, MgSO_4) a koncentrována. Reziduum bylo purifikováno chromatografií (gradient, 1:3 hexan-ethylacetát až ethylacetát) na silikagelu za vzniku 10 mg 7-brom-1-methyl- β -karbolinu.

Příklad 12

7-chlor- β -karbolin

K roztoku norharmanu (2,0 g, 11,9 mmol) ve vodě (89 ml) a 1M vodném roztoku HCl (29,8 ml, 29,8 mmol) byl po částech přidán N-chlorsuccinimid (3,17 g, 23,8 mmol). Výsledný roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu 6 hodin a poté při teplotě 0°C až 5°C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zředěna vodou (100 ml) a opatrně bazifikována pevným K_2CO_3 (4,3 g). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny byl produkt sebrán a promyt vodou. Surový produkt byl zahříván pod zpětným chladičem v chloroformu po dobu 1 hodiny a po ochlazení na 15°C filtrován za vzniku 2,05 g 7-chlor- β -karbolinu.

Příklad 13

1-acetyl-7-chlor- β -karbolin

K roztoku produktu z příkladu 12 (104mg, 0,50 mmol) v N,N-dimethylformamidu (DMF, 2,0 ml) byl při teplotě 3°C až 5°C přidán NaH (95%, 15 mg, 0,625 mmol). Výsledná směs byla míchána po dobu 15 minut před přidáním acetanhydridu (0,083 ml, 0,875 mmol). Reakční směs byla ponechána zahřát se na pokojovou teplotu a míchána po dobu 3 hodin před nalitím do vody (25 ml). Suspenze byla míchána po dobu 12 hodin a produkt byl sebrán za vzniku, po provedení chromatografie (1:3 hexan-ethylacetát) na silikagelu, 82 mg 1-acetyl-7-chlor- β -karbolinu.

Příklad 14**7-chlor-9-nitro- β -karbolin**

Směs produktu z příkladu 12 (500 mg, 2,48 mmol) v koncentrované kyselině dusičné (20 ml) byla míchána při pokojové teplotě po dobu 22 hodin. Reakční směs byla opatrně nalita do studené (3° C až 5° C) vody (50 ml) a po míchání po dobu 2 hodin byl sebrán precipitát. Tato pevná látka byla suspendována v nasyceném vodném roztoku NaHCO₃ (50 ml) a míchána při pokojové teplotě po dobu 12 hodin. Produkt byl filtrován a promyt vodou za vzniku 550 mg 7-chlor-9-nitro- β -karbolinu.

Příklad 15**9-amino-7-chlor- β -karbolin**

K suspenzi produktu z příkladu 14 (548 mg, 2,22 mmol) v ethanolu (14 ml) byl při teplotě 65° C až 70° C přidán dihydrát chloridu cíničitého (2,5 g, 11,1 mmol). Poté byl po kapkách přidán 6M vodný roztok HCl (14 ml). Směs byla míchána při 70° C až 80° C po dobu 3,5 hodiny a poté byla pomalu rozdělena do nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (150 ml) a ethylacetátu (100 ml). Vodná fáze byla extrahována (dvakrát) a smíchané organické roztoky byly sušeny (solanka, NaSO₄) a koncentrovány za vzniku 484 mg 9-amino-7-chlor- β -karbolinu.

Příklad 16**9-amino-7-chlor- β -karbolin-trifluoracetát**

K roztoku produktu z příkladu 15 (35 mg, 0,16 mmol) v pyridinu (0,80 ml) byl přidán acetanhydrid (0,018 ml, 0,19 mmol). Výsledná směs byla ponechána stát při pokojové teplotě po dobu 12 hodin před tím, než byla nalita do vody (15 ml). Surový produkt byl filtrován a purifikován preparativní HPLC

(chromatografie s vysokou rozlišovací schopností) s použitím C_{18} -zhuštěného sloupce a elucí gradientem (5:95 až 60:40) směsi voda-acetonitril (s 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Čisté frakce byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 18 mg 9-amino-7-chlor- β -karbolin-trifluoracetátu.

Příklad 17

7-brom-1-karbonyl-(4'-morfolin)- β -karbolin

Roztok produktu z příkladu 1 (125 mg, 0,51 mmol) v N,N-dimethylformamidu (2 ml) byl podroben působení 0,55 ml 1M vodného roztoku NaOH (0,55 mmol). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 30 minut byl přidán 4-morfolinkarbonyl-chlorid (0,060 ml, 0,51 mmol) a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Reakční směs byla rozdělena v ethylacetátu a 5% kyselině citrónové a organická vrstva byla promyta vodou, sušena (solanka, $MgSO_4$) a koncentrována. Reziduum bylo chromatografováno (7:3 hexan-aceton) na silikagelu za vzniku 105 mg 7-brom-1-karbonyl-(4'-morfolin)- β -karbolinu.

Příklad 18

1-(2'-ethylacetát)-7-chlor- β -karbolin

K suspenzi NaH (95%, 28 mg, 1,15 mmol) v N,N-dimethylformamidu (1,0 ml) byl při teplotě 5° C až 10° C přidán produkt z příkladu 12 (202 mg, 1,0 mmol) v N,N-dimethylformamidu (3 ml). Výsledná směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě 5° C až 10° C před přidáním ethylbromacetátu (0,116 ml, 1,05 mmol). Reakční směs byla ponechána míchat se po dobu 1,5 hodiny a poté byla reakční směs zředěna nasyceným vodným roztokem $NaHCO_3$ (30 ml). Produkt byl extrahován ethylacetátem (30 ml, dvakrát 15 ml) a smíchané organické extrakty byly sušeny (solanka, $MgSO_4$) poté koncentrovány. Reziduum bylo purifikováno chromatografií (1:3 hexan-ethylace-

tát) na silikagelu za vzniku 270 mg 1-(2'-ethylacetát)-7-chlor- β -karbolinu.

Příklad 19

1-(2'-ethanoyl)-7-chlor- β -karbolin

K roztoku produktu z příkladu 18 (50 mg, 0,17 mmol) v tetrahydrofuranu (1,7 ml) byl při teplotě 5° C až 10° C přidán 1M LAH v tetrahydrofuranu (0,17 ml, 0,17 mmol). Výsledná směs byla míchána po dobu 2 hodin při teplotě 5° C až 10° C před přidáním ethylacetátu (0,10 ml). Směs byla následně zředěna ethylacetátem (5 ml) a pomalu podrobena působení nasyceného vodného roztoku NaHCO₃. Po zředění vodou (10 ml) a solankou (10 ml) byla směs extrahována ethylacetátem. Organický roztok byl sušen (solanka; MgSO₄) a poté koncentrován za vzniku 42 mg 1-(2'-ethanoyl)-7-chlor- β -karbolinu.

Příklad 20

1-(2'-acetyl)-7-chlor- β -karbolin

K roztoku produktu z příkladu 18 (107 mg, 0,37 mmol) v methanolu (MeOH, 3,7 ml) byla při pokojové teplotě přidána voda (3,7 ml) následovaná působením 1M vodného roztoku NaOH (0,41 ml, 0,41 mmol). Výsledná směs byla míchána po dobu 2 hodin a těkavé látky byly odstraněny při sníženém tlaku. Směs byla následně zředěna vodou (5 ml) a pH bylo upraveno na 5 až 6. Precipitát byl filtrován a promyt vodou za vzniku 96 mg 1-(2'-acetyl)-7-chlor- β -karbolinu.

Příklad 21

8-methoxy- β -karbolin

Produkt byl připraven z 6-methoxytryptaminu způsobem popsaným v příkladu 3.

Příklad 22

struktura - viz. tabulka 1

K roztoku produktu z příkladu 20 (59 mg, 0,23 mmol) v N,N-dimethylformamidu (2,8 ml) byl při pokojové teplotě přidán p-nitrofenol (40 mg, 0,29 mmol) následovaný 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidem (48 mg, 0,25 mmol). Výsledná směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1,5 hodiny a poté byl přidán hydrogenuhličitan amonný (55 mg, 0,69 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 18 hodin při pokojové teplotě a poté nalita do vody (20 ml). Vodná směs byla bazifikována přibližně na pH 10 pomocí K_2CO_3 . Precipitát byl filtrován a promyt vodou za vzniku 47 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 23

8-hydroxy-2-methyl- β -karbolin

Roztok harminu (616 mg, 2,9 mmol) v dichlorethanu (20 ml) byl podroben působení 2,0 ml 1M BBr_3 (4 mmol) v dichlorethanu. Reakční směs byla míchána při 60° C po dobu 48 hodin a poté vychlazená na 0° C před působením methanolu (5 ml). Reakční směs byla koncentrována a reziduum bylo triturováno methanolem za vzniku 413 mg 8-hydroxy-2-methyl- β -karbolinu.

Příklad 24

6,8-dibrom-7-methoxy- β -karbolin

Roztok produktu z příkladu 30 (90 mg, 0,45 mmol) v kyselině octové (8 ml) byl podroben působení bromu (0,025

ml, 0,48 mmol). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 18 hodin a poté koncentrována. Reziduum bylo rozděleno v ethylacetátu a vodném roztoku NaHCO_3 . Organická vrstva byla sušena (solanka, MgSO_4) a koncentrována. Reziduum bylo purifikováno pomocí chromatografie (5:4 hexan-aceton) na silikagelu za vzniku 3 mg 6,8-dibrom-7-methoxy- β -karbolinu.

Příklad 25

struktura - viz. tabulka 1

Roztok produktu z příkladu 23 (60 mg, 0,30 mmol) v N,N-dimethylformamidu (3 ml) byl podroben působení K_2CO_3 (100 mg) a terc.butyl-bromacetátu (0,040 ml, 0,27 mmol). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 18 hodin byla reakční směs rozdělena v ethylacetátu a vodě. Organická vrstva byla sušena (solanka; MgSO_4) a poté koncentrována. Reziduum bylo podrobena chromatografii (1:1 hexan-ethylacetát) na silikagelu za vzniku 20 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 26

struktura - viz. tabulka 1

Roztok produktu z příkladu 23 (50 mg, 0,25 mmol) v N,N-dimethylformamidu (3 ml) byl podroben působení K_2CO_3 (100 mg) a benzylbromidu (0,030 ml, 0,25 mmol). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 18 hodin byla reakční směs rozdělena v ethylacetátu a vodě. Organická vrstva byla sušena (solanka; MgSO_4) a poté koncentrována. Reziduum bylo podrobena chromatografii (1:1 hexan-ethylacetát) na silikagelu za vzniku 12 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 27

7-ethoxy-2-methyl- β -karbolin

10.09.02

Roztok produktu z příkladu 23 (60 mg, 0,30 mmol) v N,N-dimethylformamidu (3 ml) byl podroben působení K_2CO_3 (100 mg) a ethyljodidu (0,029 ml, 0,36 mmol). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 18 hodin byla reakční směs rozdělena v ethylacetátu a vodě. Organická vrstva byla sušena (solanka; $MgSO_4$) a poté koncentrována. Reziduum bylo podrobena chromatografii (1:1 hexan-aceton) na silikagelu za vzniku 20 mg 7-ethoxy-2-methyl- β -karbolinu.

Příklad 28

7-brom-2-methyl- β -karbolin

Sloučenina byla připravena z hármanu způsobem popsaným v příkladu 1.

Příklad 29

struktura - viz. tabulka 1

Roztok produktu z příkladu 23 (60 mg, 0,30 mmol) v N,N-dimethylformamidu (3 ml) byl podroben působení K_2CO_3 (100 mg) a acetanhydridu (0,034 ml, 0,36 mmol). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 18 hodin byla reakční směs rozdělena v ethylacetátu a vodě. Organická vrstva byla sušena (solanka; $MgSO_4$) a poté koncentrována. Reziduum bylo podrobena chromatografii (1:1 hexan-aceton) na silikagelu za vzniku 18 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 30

7-methoxy- β -karbolin

Sloučenina byla připravena z 5-methoxytryptaminu způsobem popsaným v příkladu 3.

10.09.02

Příklad 31

8-fluor- β -karbolin

Sloučenina byla připravena z 6-fluortryptaminu způsobem popsaným v příkladu 3.

Příklad 32

7-brom-2-methyl-8-methoxy- β -karbolin

Sloučenina byla připravena z harminu způsobem popsaným v příkladu 1.

Příklad 33

7-hydroxy- β -karbolin

Sloučenina byla připravena z produktu z příkladu 30 způsobem popsaným v příkladu 23.

Příklad 34

7-chlor-8-fluor- β -karbolin

Sloučenina byla připravena z produktu z příkladu 31 způsobem popsaným v příkladu 12.

Příklad 35

7-methoxy-1-methyl- β -karbolin

Sloučenina byla připravena z produktu z příkladu 30 způsobem popsaným v příkladu 11.

10.09.02

Příklad 36 - 9-chlor-8-methoxy- β -karbolin-trifluoracetát a

Příklad 37 - 7,9-dichlor-8-methoxy- β -karbolin-trifluoracetát

Roztok produktu z příkladu 21 (195 mg, 1,0 mmol) v 1M HCl (3 ml) byl po částech podroben působení N-chlorsuccinimidu (270 mg, 2 mmol) a výsledný roztok byl míchán při teplotě 60° C až 70° C po dobu 3 hodin. Reakční směs byla podrobena odpařování a surový produkt byl purifikován pomocí preparativní HPLC s použitím C₁₈-zhuštěného sloupce a elucí gradientem (5:95 až 50:50) směsi voda-acetonitril (s 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Čisté frakce každého z produktů byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 79 mg 9-chlor-8-methoxy- β -karbolin-trifluoracetátu a 51 mg 7,9-dichlor-8-methoxy- β -karbolin-trifluoracetátu.

Příklad 38

7,9-dichlor-8-hydroxy- β -karbolin

Směs produktu z příkladu 37 (590 mg, 2,21 mmol) v methylenchloridu (25 ml) byla při teplotě 35° C působení roztoku BBr₃ v methylenchloridu (1M, 6 ml, 6 mmol). Po zahřívání pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin byla reakční směs podrobena působení methanolu (5 ml) a poté koncentrována. Reziduum bylo suspendováno v 60% roztoku NaHCO₃, produkt byl filtrován a promyt vodou za vzniku 500 mg 7,9-dichlor-8-hydroxy- β -karbolinu.

Příklad 39

7,9-dichlor-8-ethoxy- β -karbolin

Směs produktu z příkladu 38 (35 mg, 0,14 mmol), K₂CO₃ (100 mg a ethyljodidu (0,014 ml, 0,17 mmol) v acetonu (5 ml) byla míchána v uzavřené reakční zkumavce při pokojové teplotě po dobu 3 dní. Po koncentraci reakční směsi bylo reziduum rozděleno v ethylacetátu a vodě. Organická vrstva byla sušena (MgSO₄) a koncentrována za vzniku surového produktu. Surový

10.09.02

produkt byl podroben chromatografii (5% methanol v chloroformu) na silikagelu za vzniku 8 mg 7,9-dichlor-8-ethoxy- β -karbolinu.

Příklad 40

7-chlor-8-fluor- β -karbolin-trifluoracetát

Roztok produktu z příkladu 31 (78 mg, 0,42 mmol) v 1M HCl (1 ml) byl po částech podroben působení N-chlorsuccinimidu (115 mg, 0,9 mmol) a výsledná směs byla míchána při teplotě 60° C až 70° C po dobu 3 hodin. Reakční směs byla odpařena a surový produkt byl purifikován pomocí preparativní HPLC s použitím C₁₈-zhuštěného sloupce a elucí gradientem (5:95 až 50:50) směsi voda-acetonitril (s 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Čisté frakce s produktem byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 33 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 41 - 1-hydroxy-7-trifluormethyl- β -karbolin a

Příklad 42 - 7-trifluormethyl- β -karbolin

Roztok 3-hydroxy-2-piperidonu (96 mg, 0,83 mmol) v methylenchloridu (5 ml) byl při pokojové teplotě podroben působení Dess Martinova činidla (352 mg, 0,85 mmol) a výsledná směs byla míchána po dobu 1 hodiny. Po filtraci soli z reakční směsi, byl keton v roztoku podroben působení 4-trifluormethyl-fenyl-hydrazinu (145 mg, 0,83 mmol). Po 15 minutách byl přidán hexan (20 ml) a hydrazon byl shromážděn pomocí filtrace. Tento surový hydrazon byl zahříván při teplotě 95° C v kyselině mravenčí (70%, 10 ml) po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla podrobena odpařování a reziduum bylo podrobeno chromatografii (ethylacetát) na silikagelu za vzniku 60 mg dihydro-1-hydroxy-7-trifluormethyl- β -karbolinu.

Část dihydro-1-hydroxy-7-trifluormethyl- β -karbolinu (6 mg) v xylenech (1 ml) byla podrobena působení paladia na uhlí

10.09.02

(10%, 7 mg) a směs byla zahřívána při 50° C po dobu 1 týdne. Reakční směs byla po filtraci přes celit koncentrována a reziduum bylo podrobeno chromatografii (1:1 hexan-ethylacetát) na silikagelu za vzniku 1 mg 1-hydroxy-7-trifluormethyl- β -karbolinu.

Část dihydro-1-hydroxy-7-trifluormethyl- β -karbolinu (25 mg) v tetrahydrofuranu (1 ml) byla podrobena působení roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu (1M, 0,5 ml). Reakční směs byla míchána při teplotě 60° C po dobu 6 hodin před tím, než byla podrobena působení vody (5 ml) a extrahována ethylacetátem (třikrát 10 ml). Smíchané organické vrstvy byly sušeny (MgSO_4) a koncentrovány za vzniku tetrahydro-7-trifluormethyl- β -karbolinu. Tato látka byla zpracována v xylenech (5 ml) a podrobena působení palladia na uhlí (10%, 15 mg). Směs byla míchána při teplotě 150° C po dobu 48 hodin před tím, než byla filtrována přes celit a koncentrována. Reziduum bylo podrobeno chromatografii (ethylacetát) na silikagelu za vzniku 5 mg 7-trifluormethyl- β -karbolinu.

Příklad 43

7-chlor-9-(methylamino)- β -karbolin

Roztok produktu z příkladu 15 (50 mg, 0,23 mmol) ve směsi AcOH /methanol (1%, 3 ml) byl podroben působení natriumkyano-borohydridu (30 mg, 0,46 mmol) následovaného formaldehydem (37%, 0,017 ml, 0,23 mmol). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 36 hodin a poté zředěna nasyceným roztokem NaHCO_3 (9 ml). Po míchání po dobu 15 minut byl surový produkt filtrován a promyt vodou. Surový produkt byl purifikován způsobem popsáným v příkladu 46. Čisté frakce s produktem byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 13 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 44

7-chlor-9-(dimethylamino)- β -karbolin-trifluoracetát

Roztok produktu z příkladu 15 (50 mg, 0,23 mmol) ve směsi AcOH/methanol (1%, 3 ml) byl podroben působení natriumkyano-borohydridu (30 mg, 0,46 mmol) následovaného formaldehydem (37%, 0,060 ml, 0,69 mmol). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 36 hodin a poté zředěna nasyceným roztokem NaHCO₃ (9 ml). Po míchání po dobu 15 minut byl surový produkt filtrován a promyt vodou. Surový produkt byl purifikován způsobem popsáným v příkladu 46. Čisté frakce s produktem byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 40 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 45**7-chlor-9-(methylsulfonylamino)- β -karbolin-trifluoracetát**

Roztok produktu z příkladu 15 (30 mg, 0,14 mmol) v pyridinu (0,5 ml) byl podroben působení methansulfonylchloridu (0,024 ml, 0,30 mmol) ve dvou porcích po 30 h. Reakční směs byla zředěna vodou (5 ml) a surový produkt byl sebrán a promyt vodou (několikrát). Surový produkt byl purifikován způsobem popsáným v příkladu 46. Čisté frakce s produktem byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 16 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 46**7-chlor-9-(propionylamino)- β -karbolin-trifluoracetát**

Roztok produktu z příkladu 15 (30 mg, 0,14 mmol) v pyridinu (1,0 ml) byl podroben působení propionylchloridu (0,015 ml, 0,17 mmol). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 4 hodin byla reakční směs zředěna vodou (9 ml) a nasyceným roztokem NaHCO₃ (1 ml). Surový produkt byl sebrán a promyt

vodou (několikrát). Surový produkt byl purifikován pomocí preparativní HPLC s použitím C₁₈-zhuštěného sloupce a elucí gradientem (5:95 až 50:50) směsi voda-acetonitril (s 0,1 % kyseliny trifluoroctové). Čisté frakce s produktem byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 21 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 47

7-chlor-9-(benzoylamino)- β -karbolin-trifluoracetát

Roztok produktu z příkladu 15 (30 mg, 0,14 mmol) v pyridinu (1,0 ml) byl podroben působení benzoylchloridu (0,020 ml, 0,17 mmol). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 4 hodin byla reakční směs zředěna vodou (9 ml) a nasyceným roztokem NaHCO₃ (1 ml). Surový produkt byl sebrán a promyt vodou (několikrát). Surový produkt byl purifikován způsobem popsaným v příkladu 46. Čisté frakce s produktem byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 12 mg 7-chlor-9-(benzoylamino)- β -karbolin-trifluoracetátu.

Příklad 48

7-chlor-9-(acetylmethylamino)- β -karbolin-trifluoracetát

Roztok produktu z příkladu 43 (19 mg, 0,082 mmol) v pyridinu (0,40 ml) byl podroben působení acetanhydridu (0,037 ml, 0,36 mmol) ve dvou porcích po 48 h. Reakční směs byla následně koncentrována do sucha a reziduum souběžně odpařováno s AcOH za sníženého tlaku. Surový produkt byl purifikován způsobem popsaným v příkladu 46. Čisté frakce s produktem byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 9 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 49

7-chlor-9-(4-fluorbenzoylamino)- β -karbolin-trifluoracetát

Roztok produktu z příkladu 15 (30 mg, 0,14 mmol) v pyridinu (1,0 ml) byl podroben působení 4-fluorbenzoylchloridu (0,018 ml, 0,17 mmol). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 18 hodin byla reakční směs zředěna vodou (10 ml). Surový produkt byl purifikován způsobem popsáním v příkladu 46. Čisté frakce s produktem byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 13 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 50

Studený (3° C až 5° C) roztok produktu z příkladu 15 (30 mg, 0,14 mmol) a pyridinu (0,014 ml, 0,17 mmol) v tetrahydrofuranu (0,7 ml) byl podroben působení fenylchlorformiátu (0,018 ml, 0,145 mmol). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin byla reakční směs rozdělena v ethylacetátu a pufru (pH 7,2). Organická vrstva byla sušena (solanka, Na₂SO₄) a koncentrována za vzniku 43 mg fenylkarbamátu. K roztoku fenylkarbamátu (30 mg, 0,089 mmol) v dimethylsulfoxidu (0,5 ml) byl přidán 2-methoxyethylamin (0,010 ml, 0,10 mmol). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 30 minut byla surová reakční směs purifikována způsobem popsáním v příkladu 46. Čisté frakce s produktem byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 21 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 51

7-chlor-9-(methoxyacetylamino)-β-karbolin-trifluoracetát

Roztok produktu z příkladu 15 (35 mg, 0,16 mmol) v pyridinu (1,0 ml) byl podroben působení methoxyacetylchloridu (0,016 ml, 0,18 mmol). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin byla reakční směs zředěna vodou (10 ml). Surový produkt byl purifikován způsobem popsáním v příkladu 46. Čisté frakce s produktem byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 32 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 52

7-chlor-9-(3-methoxybenzoxylamino)- β -karbolinu

Roztok produktu z příkladu 15 (30 mg, 0,14 mmol) v pyridinu (1,0 ml) byl podroben působení m-anisoylchloridu (0,027 ml, 0,19 mmol) ve dvou porcích po 6 h. Reakční směs byla následně zředěna vodou (10 ml) a surový produkt byl purifikován způsobem popsáním v příkladu 46. Čisté frakce s produktem byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 33 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 53

7-chlor-9-(4-methoxybenzoxylamino)- β -karbolin-trifluoracetát

Roztok produktu z příkladu 15 (30 mg, 0,14 mmol) v pyridinu (1,0 ml) byl podroben působení p-anisoylchloridu (37 mg, 0,22 mmol) ve dvou porcích po 24 h. Reakční směs byla následně zředěna vodou (10 ml) a surový produkt byl purifikován způsobem popsáním v příkladu 46. Čisté frakce s produktem byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 24 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 54

7-chlor-9-(methylkarbamylamino)- β -karbolin-trifluoracetát

Roztok produktu z příkladu 15 (30 mg, 0,14 mmol) v pyridinu (1,0 ml) byl podroben působení p-anisoylchloridu (0,017 ml, 0,21 mmol) ve dvou porcích po 4 h. Reakční směs byla následně zředěna vodou (10 ml) a surový produkt byl purifikován způsobem popsáním v příkladu 46. Čisté frakce s produktem byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 35 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 55**7-chlor-9-(isovalerylamino)- β -karbolin-trifluoracetát**

Roztok produktu z příkladu 15 (35 mg, 0,16 mmol) v pyridinu (1,0 ml) byl podroben působení isovalerylchloridu (0,033 ml, 0,28 mmol) ve dvou porcích po 24 h. Reakční směs byla následně zředěna vodou (10 ml) a surový produkt byl purifikován způsobem popsáním v příkladu 46. Čisté frakce s produktem byly smíchány a lyofilizovány za vzniku 52 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 60**N-(6-chlor-9H- β -karbolin-8-yl)-nikotinamid**

K roztoku norharmanu (2,0 g, 11,9 mmol) ve vodě (89 ml) a 1M vodném roztoku HCl (29,8 ml, 29,8 mmol) byl po částech přidán N-chlorsuccinimid (3,17 g, 23,8 mmol). Výsledný roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu 6 hodin a poté při teplotě 0° C až 5° C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zředěna vodou (100 ml) a opatrně bazifikována pevným uhličitanem draselným (4,3 g). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny byl produkt sebrán a promyt vodou. Surový produkt v chloroformu byl zahříván pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny a po ochlazení na 15° C filtrován za vzniku 2,05 g 7-chlor- β -karbolinu.

Směs 7-chlor- β -karbolinu (500 mg, 2,48 mmol) v koncentrované kyselině dusičné (20 ml) byla míchána při pokojové teplotě po dobu 22 hodin. Reakční směs byla opatrně nalita do studené (3° C až 5° C) vody (50 ml) a po míchání po dobu 2 hodin byl sebrán precipitát. Pevná látka byla suspendována v nasyceném vodném roztoku NaHCO₃ (50 ml) a míchána při pokojové teplotě po dobu 12 hodin. Produkt byl

filtrován a promyt vodou za vzniku 550 mg 7-chlor-9-nitro- β -karbolinu.

K suspenzi 7-chlor-9-nitro- β -karbolinu (548 mg, 2,22 mmol) v ethanolu (14 ml) byl při teplotě 65° C až 70° C přidán dihydrát chloridu cíničitěho (2,5 g, 11,1 mmol). Poté byl po kapkách přidán 6M vodný roztok HCl (14 ml). Směs byla míchána při 70° C až 80° C po dobu 3,5 hodiny a poté byla pomalu rozdělena do nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (150 ml) a ethylacetátu (100 ml). Vodná fáze byla extrahována (dvakrát) a smíchané organické roztoky byly sušeny (solanka, NaSO₄) a koncentrovány za vzniku 484 mg 9-amino-7-chlor- β -karbolinu.

Ke studenému (3° C až 5° C) roztoku 9-amino-7-chlor- β -karbolinu (2,75 g, 12,7 mmol) v pyridinu (150 ml) byl přidán hydrochlorid nicotinychloridu (2,82 g, 15,8 mmol). Reakční směs byla ponechána ohřát se na pokojovou teplotu a míchána 20 hodin předtím, než byla reakční směs zředěna vodou (100 ml) a 1M NaOH (25 ml). Po míchání po dobu 1 hodiny při pokojové teplotě byla směs nalita do vody (200 ml). Směs byla ponechána stát po dobu 1 hodiny a poté byl produkt filtrován za vzniku 3,80 g sloučeniny uvedené v názvu, a to, po promytí vodou a sušení za sníženého tlaku při pokojové teplotě.

Příklad 68

N-(6-chlor-7-methoxy-9H- β -karbolin-8-yl)-nikotinamid

Směs 6-methoxytryptaminu (9,10 g, 47,8 mmol) v ethylacetátu (40 ml) a pufru NaOAc (40 ml) o pH 4,5 byla podrobena působení hydrátu kyseliny glyoxalové (5,30, 57,6 mmol). Směs byla důkladně míchána po dobu 2 dní a poté zředěna hexanem (40 ml). Produkt byl filtrován a promyt vodou a směsí (1:1) hexan-ethylacetát. Surový produkt byl po filtraci horkého methanolového roztoku krystalizován z methanolu.

Surový produkt (11,5 g) uvedený výše v 6N HCl (100 ml) byl třikrát podroben působení koncentrované HCl (5,0 ml), pokaždé 15 minut běhe zahřívání pod zpětným chladičem. Po zahřívání pod zpětným chladičem po celkovou dobu 1 hodiny byla reakční směs koncentrována za vzniku rezidua. Toto reziduum bylo suspendováno a podrobeno působení ultrazvuku v 10% vodném roztoku Na_2CO_3 (300 ml) a filtrováno za vzniku volného aminu (7,20 g). Výše uvedený amin byl zahříván pod zpětným chladičem v xylenech (200 ml) a pyridinu (100 ml) s 10% palladiem na uhlí (3 g) po dobu 5 hodin. Horká reakční směs byla filtrována přes celit a filtrát byl koncentrován za vzniku 6,38 g 8-methoxy- β -karbolinu.

Ke směsi 8-methoxy- β -karbolinu (1,0 g, 5 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) byl přidán N-chlorsuccinimid (0,70 g, 5,2 mmol). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 4 hodin předtím, než byla koncentrována a reziduum promyto směsí 1:1:1 10% Na_2CO_3 , hexanu a ethylacetátu (400 ml). Výsledné reziduum bylo triturováno xyleny za vzniku 677 mg 7-chlor-8-methoxy- β -karbolinu.

Roztok 7-chlor-8-methoxy- β -karbolinu (677 mg, 2,9 mmol) v kyselině trifluoroctové (10 ml) byl podroben působení NaNO_3 (260 mg, 3,06 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin při pokojové teplotě a poté koncentrována. Surový produkt byl podroben chromatografii na silice za použití eluce gradientem 5% až 10% methanolu v chloroformu za vzniku 463 mg 7-chlor-8-methoxy-9-nitro- β -karbolinu.

Roztok 7-chlor-8-methoxy-9-nitro- β -karbolinu (460 mg, 1,66 mmol) v ethanolu (25 ml) byl podroben působení $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (450 mg, 2,00 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 5 hodin při teplotě 65°C a poté koncentrována. Surový produkt byl podroben chromatografii na silice za použití eluce gradientem 5% až 10% methanolu v chloroformu za vzniku 410 mg 7-chlor-8-methoxy-9-nitro- β -karbolinu.

Roztok 7-chlor-8-methoxy-9-nitro- β -karbolinu (21 mg, 0,085 mmol) v pyridinu (1 ml) byl podroben působení hydrochloridu nicotinychloridu (54 mg, 0,30 mmol) a 4-dimethylaminopyridinu (5 mg). Po míchání při teplotě 95° C až 100° C po dobu 7 hodin byla reakční směs koncentrována, reziduum bylo suspendováno pomocí 10% Na₂CO₃ a poté podrobena chromatografii na sílice za použití eluce gradientem 5% až 10% methanolu v chloroformu za vzniku 4,7 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 82

N-(6-chlor-9H- β -karbolin-8-yl)-3,4-difluor-benzamid

Ke studenému (3° C až 5° C) roztoku 9-amino-7-chlor- β -karbolinu (2,50 g, 11,5 mmol, připraveného v příkladu 60 výše) v pyridinu (130 ml) byl přidán 3,4-difluorbenzoylchlorid (1,67 g, 13,25 mmol). Reakční směs byla ponechána ohřát se na pokojovou teplotu a míchána 20 hodin předtím, než byla reakční směs zředěna vodou (60 ml) a 1M NaOH (15 ml). Po míchání po dobu 3 hodin při pokojové teplotě bylo pomocí 1M HCl upraveno pH směsi na 8 až 9 a poté byla směs nalita do vody (250 ml). Směs byla ponechána stát po dobu 30 minut a poté byl produkt filtrován za vzniku 3,95 g sloučeniny uvedené v názvu, a to, po promytí vodou a sušení za sníženého tlaku při teplotě 55° C až 60° C.

Příklad 83

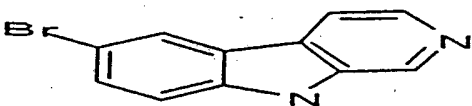
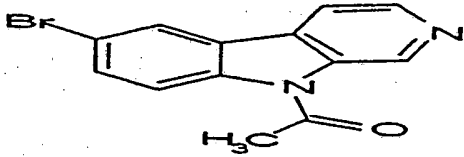
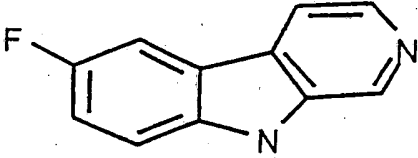
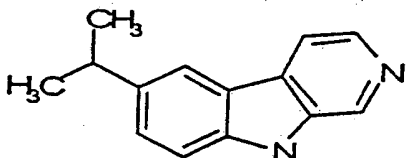
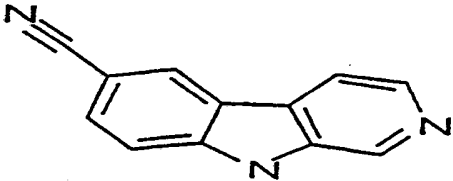
6-chlor-N-(6-chlor-9H- β -karbolin-8-yl)-nikotinamid

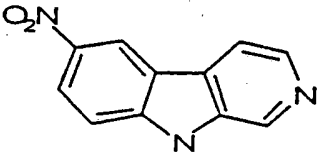
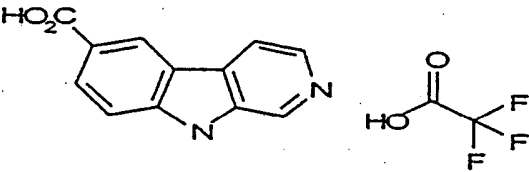
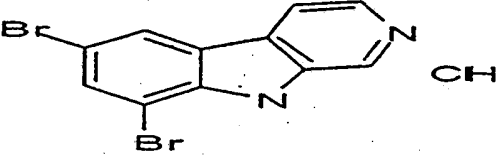
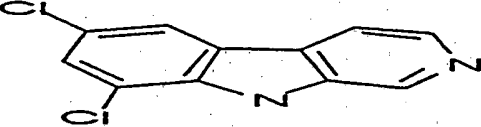
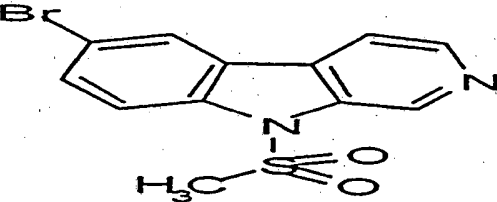
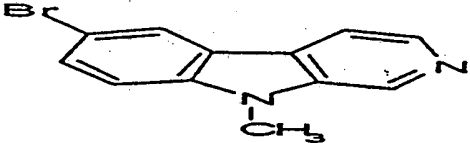
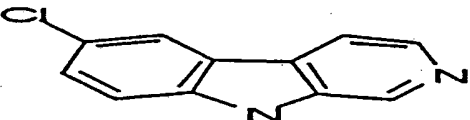
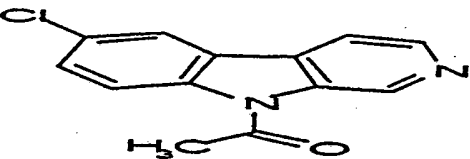
Ke studenému (3° C až 5° C) roztoku 9-amino-7-chlor- β -karbolinu (1,40 g, 6,45 mmol, připraveného v příkladu 60 výše) v pyridinu (72 ml) byl přidán 6-chlornikotinylchlorid (1,30 g, 7,42 mmol). Reakční směs byla ponechána ohřát se na pokojovou teplotu a míchána 16 hodin předtím, než byla reakční směs

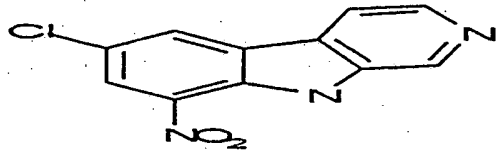
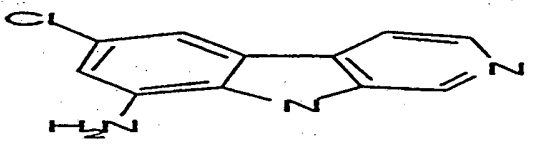
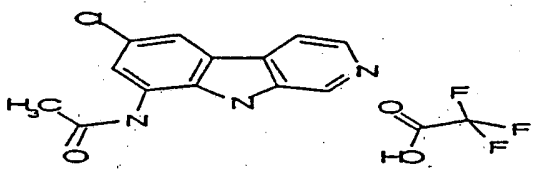
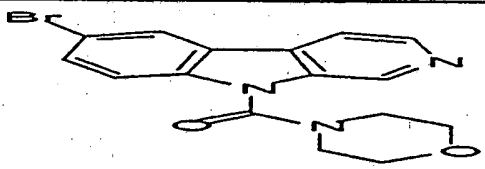
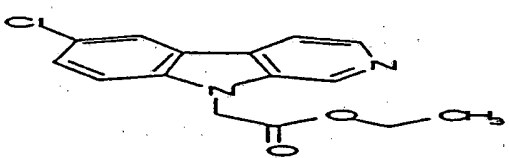
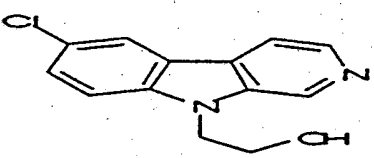
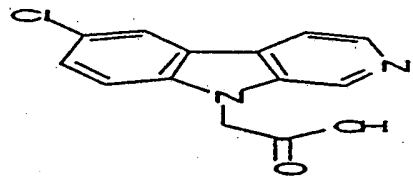
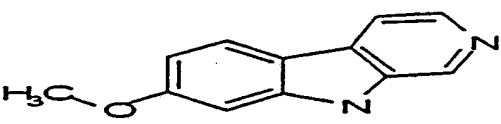
zředěna vodou (60 ml) a 1M NaOH (8 ml). Po míchání po dobu 40 hodin při pokojové teplotě byla směs nalita do vody (200 ml). Směs byla ponechána stát po dobu 30 minut a poté byl produkt filtrován za vzniku 2,20 g sloučeniny uvedené v názvu, a to, po promytí vodou a sušení za sníženého tlaku při pokojové teplotě.

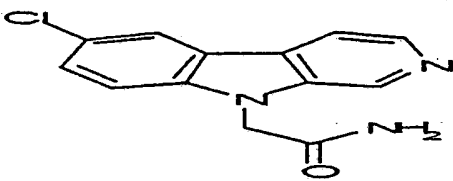
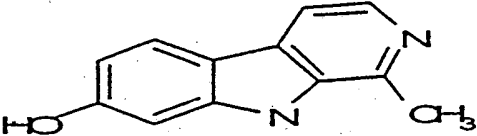
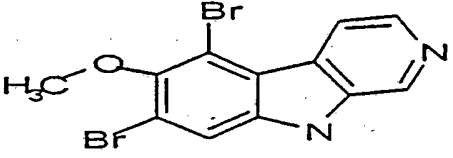
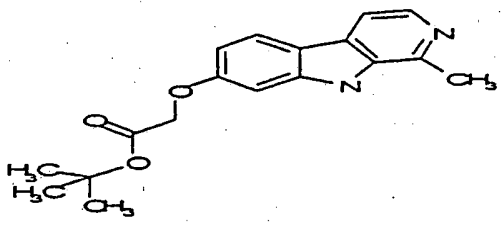
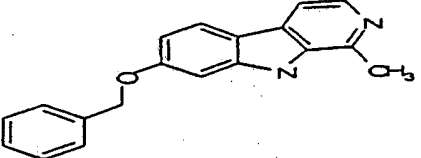
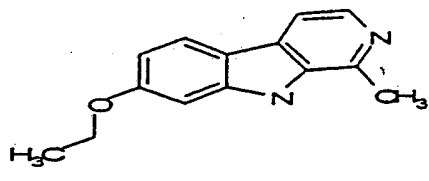
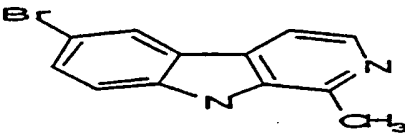
Tabulka 1 ukazuje strukturu sloučenin připravených podle předešlých příkladů provedení vynálezu.

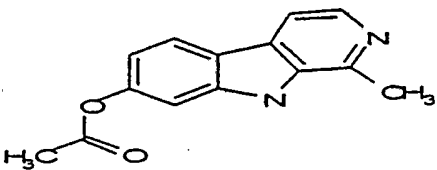
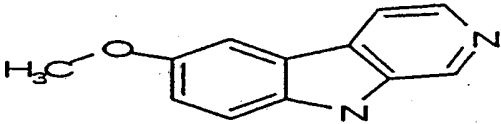
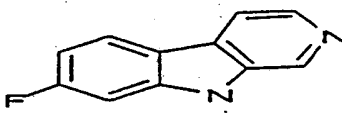
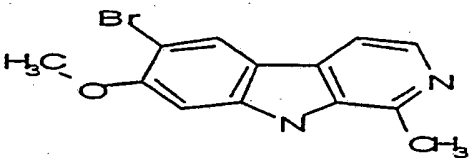
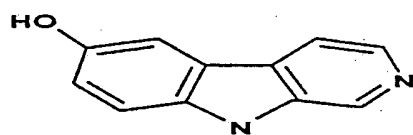
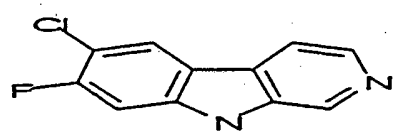
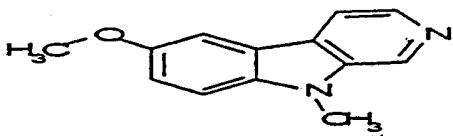
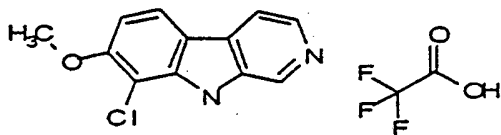
Tabulka 1

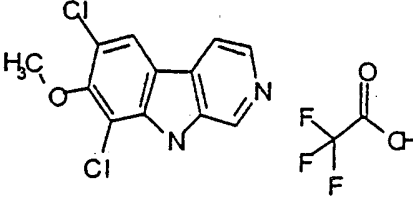
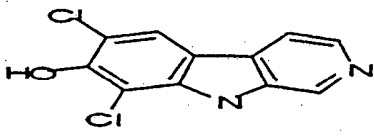
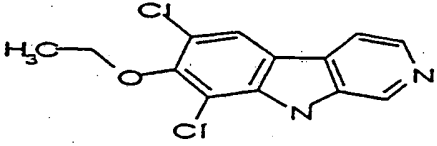
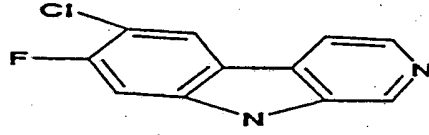
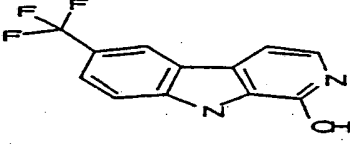
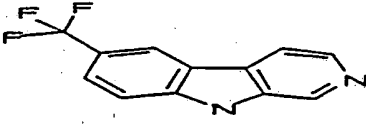
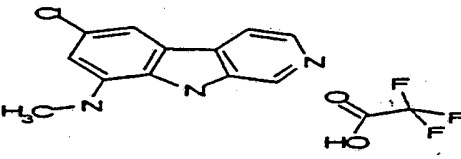
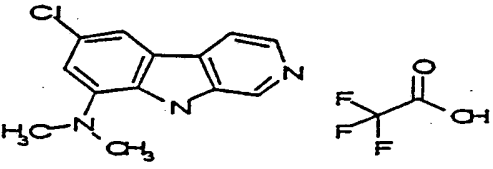
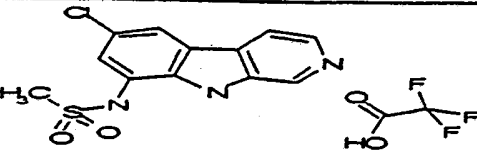
Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
1		$C_{11}H_7BrN_2$	248
2		$C_{13}H_9BrN_2O$	290
3		$C_{11}H_7FN_2$	187
4	 CH	$C_{14}H_{15}N_2$	211
5		$C_{12}H_7N_3$	194

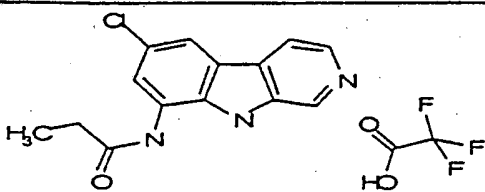
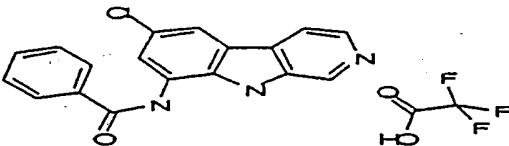
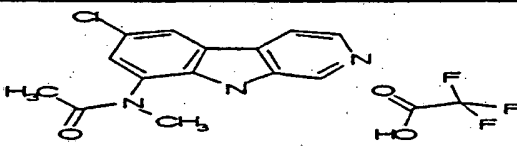
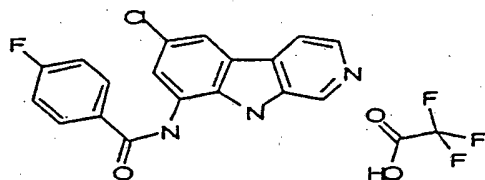
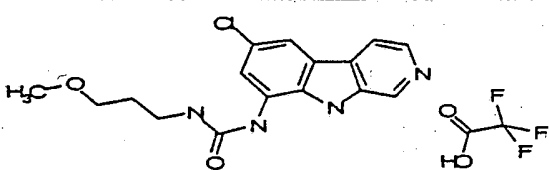
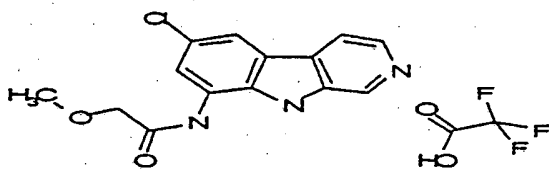
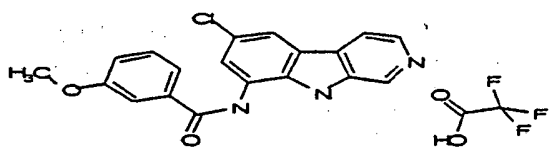
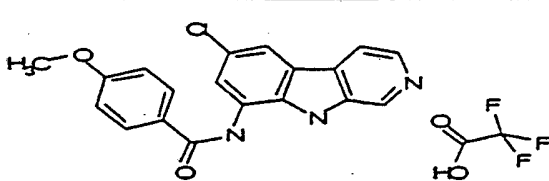
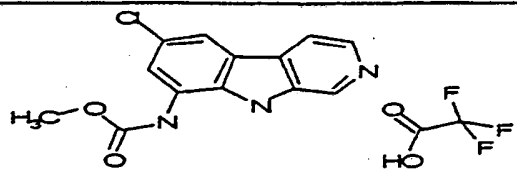
Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
6	 H-Cl	$C_{11}H_8ClN_3O_2$	214
7		$C_{14}H_9F_3N_2O_4$	213
8	 CH	$C_{11}H_7Br_2ClN_2$	327
9		$C_{11}H_6Cl_2N_2$	238
10		$C_{12}H_9BrN_2O_2S$	326
11		$C_{12}H_9BrN_2$	262
12		$C_{11}H_7ClN_2$	204
13		$C_{13}H_9ClN_2O$	246

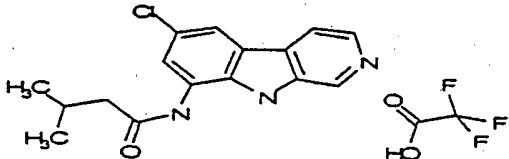
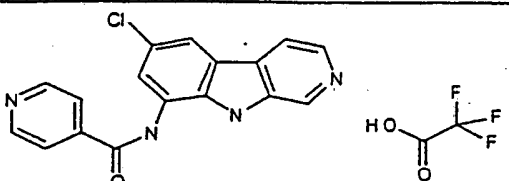
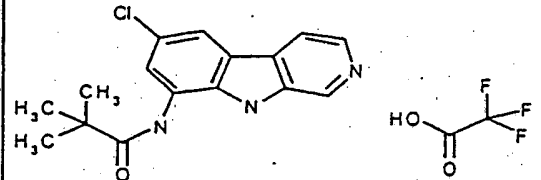
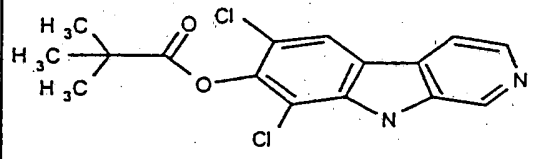
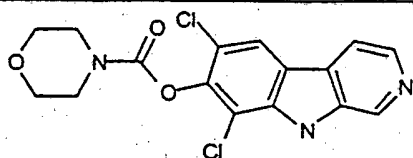
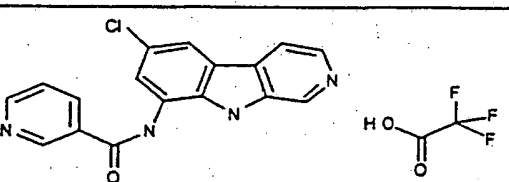
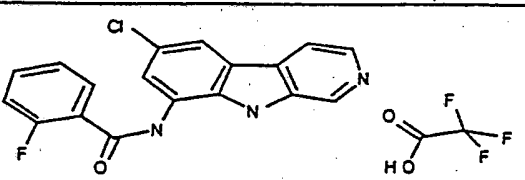
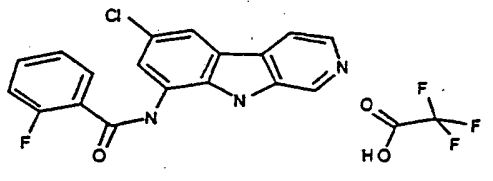
Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS. (M+H)
14		$C_{11}H_6ClN_3O_2$	249
15		$C_{11}H_8ClN_3$	219
16		$C_{15}H_{11}ClF_3N_3O_3$	261
17		$C_{16}H_{14}BrN_3O_2$	361
18		$C_{15}H_{13}ClN_2O_2$	290
19		$C_{13}H_{11}ClN_2O$	248
20		$C_{13}H_9ClN_2O_2$	262
21		$C_{12}H_{10}N_2O$	199

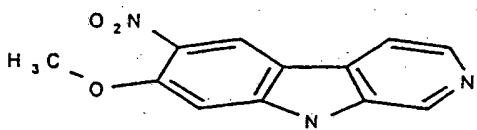
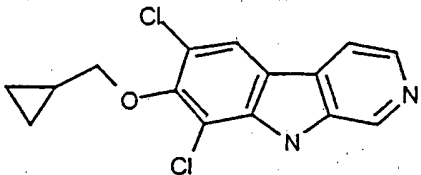
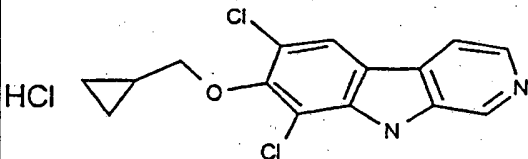
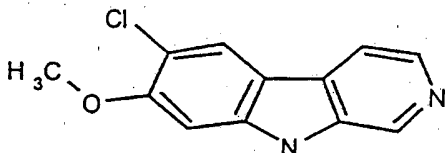
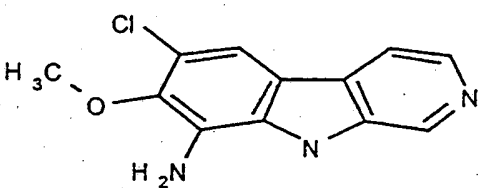
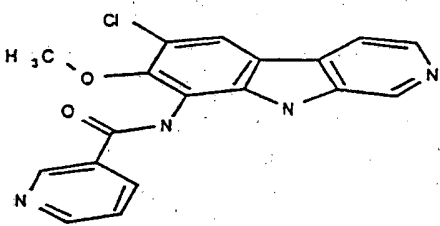
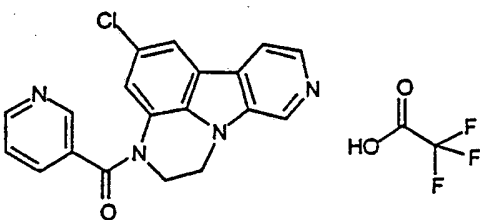
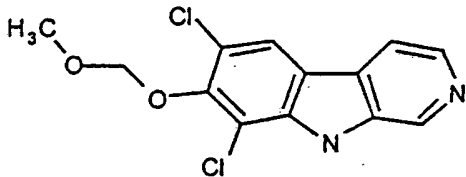
Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
22		$C_{13}H_{10}ClN_3O$	261
23		$C_{12}H_{10}N_2O$	199
24		$C_{12}H_8Br_2N_2O$	257
25		$C_{18}H_{20}N_2O_3$	313
26		$C_{19}H_{16}N_2O$	289
27		$C_{14}H_{14}N_2O$	227
28		$C_{12}H_9BrN_2$	262

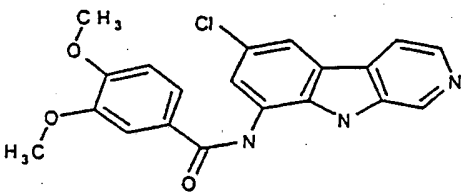
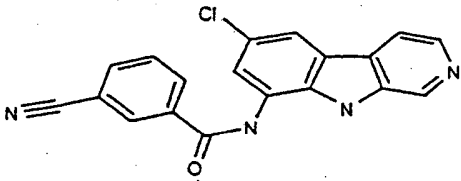
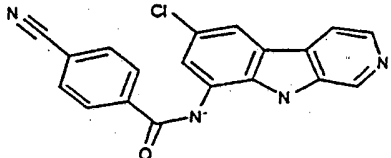
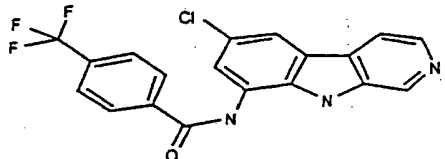
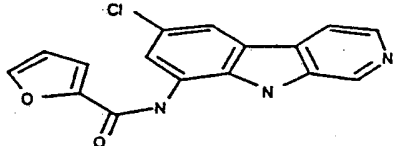
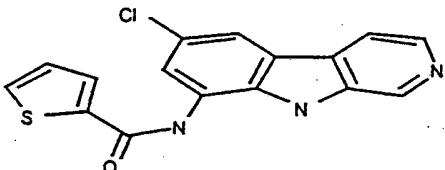
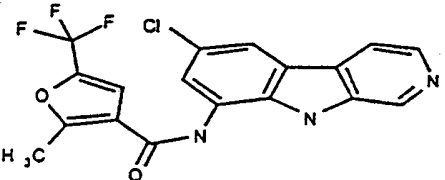
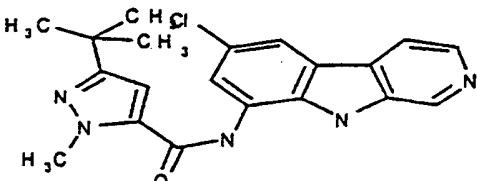
Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
29		$C_{14}H_{12}N_2O_2$	241
30		$C_{12}H_{10}N_2O$	199
31		$C_{11}H_7FN_2$	187
32		$C_{13}H_{11}BrN_2O$	292
33		$C_{11}H_8N_2O$	185
34		$C_{11}H_6ClFN_2$	222
35		$C_{13}H_{12}N_2O$	213
36			348

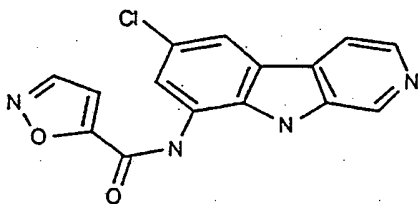
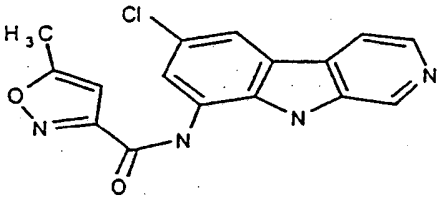
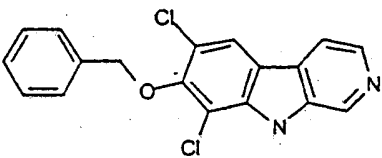
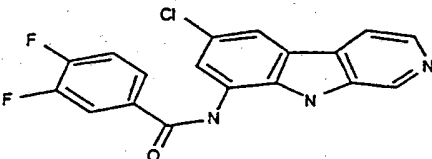
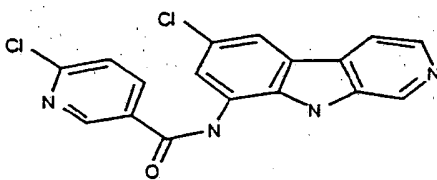
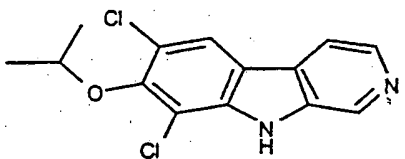
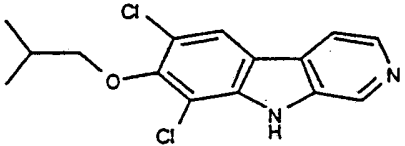
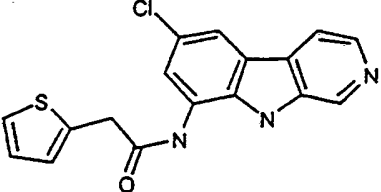
Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
37			382
38			254
39			282
40			222
41			253
42			237
43			347
44			361
45			411

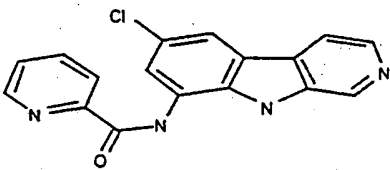
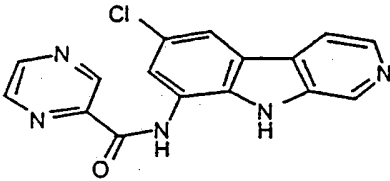
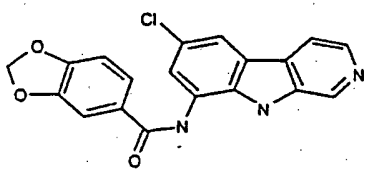
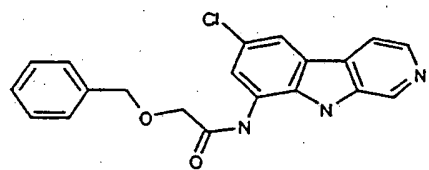
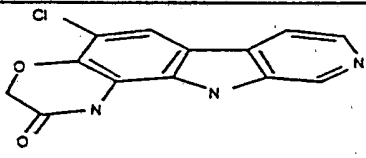
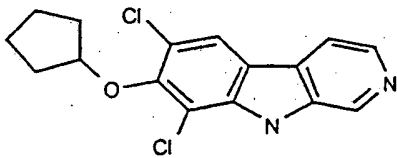
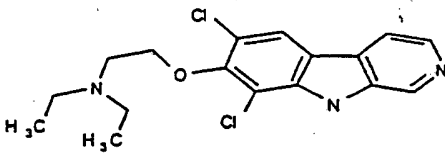
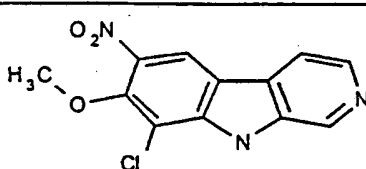
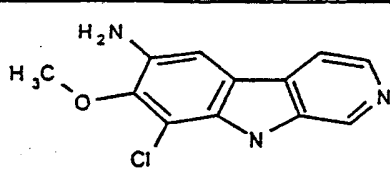
Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
46			389
47			437
48			388
49			454
50			448
51			404
52			467
53			467
54			391

Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
55			416
56		$C_{19}H_{12}ClF_3N_4O_3$	323
57		$C_{18}H_{17}ClF_3N_3O_3$	302
58		$C_{16}H_{14}Cl_2N_2O_2$	338
59		$C_{16}H_{13}Cl_2N_3O_3$	367
60		$C_{19}H_{12}ClF_3N_4O_3$	323
61		$C_{20}H_{12}ClF_4N_3O_3$	340
62		$C_{20}H_{12}ClF_4N_3O_3$	340

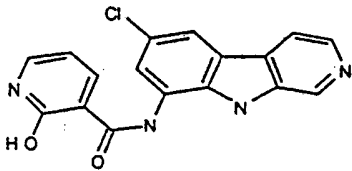
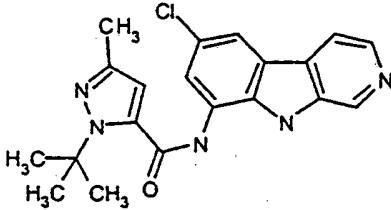
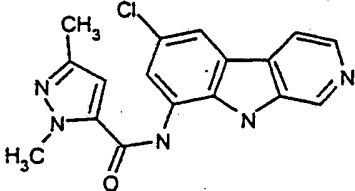
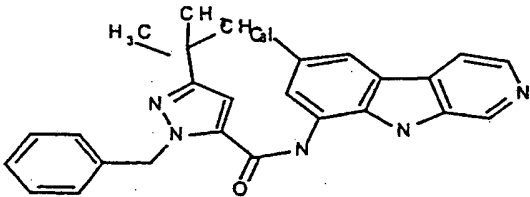
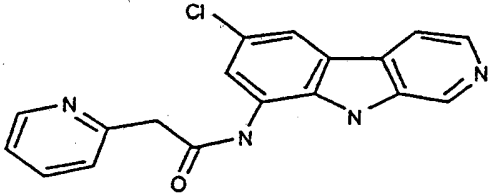
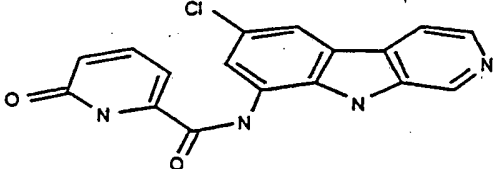
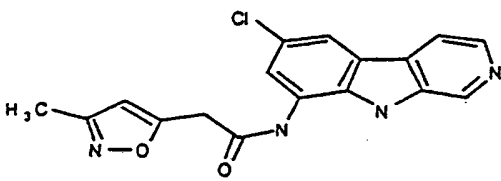
Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
63		$C_{12}H_9N_3O_3$	244
64		$C_{15}H_{12}Cl_2N_2O$	308
65		$C_{15}H_{13}Cl_3N_2O$	
66		$C_{12}H_9ClN_2O$	234
67		$C_{12}H_{10}ClN_3O$	249
68		$C_{18}H_{13}ClN_4O_2$	353
69		$C_{21}H_{14}ClF_3N_4O_3$	349
70		$C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_2$	298

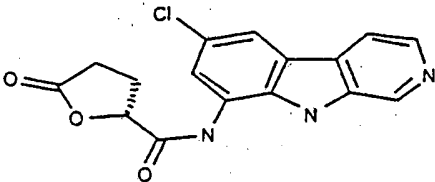
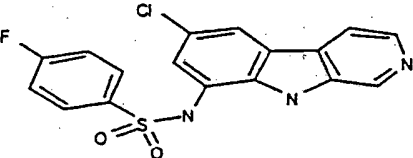
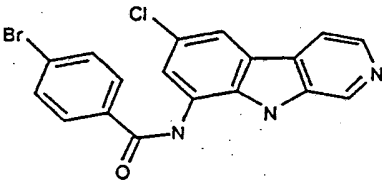
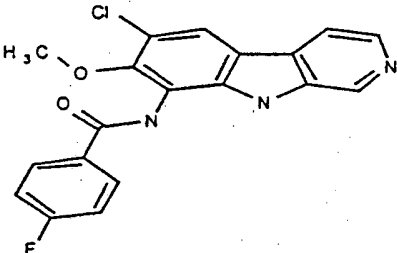
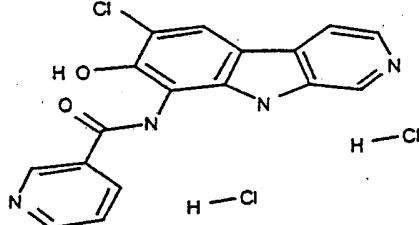
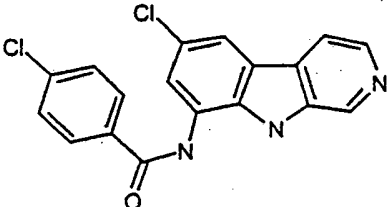
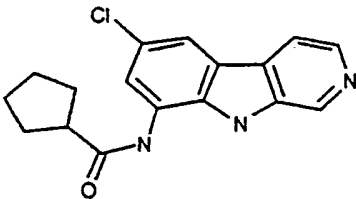
Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
71		$C_{20}H_{16}ClN_3O_3$	383
72		$C_{19}H_{11}ClN_4O$	348
73		$C_{19}H_{11}ClN_4O$	348
74		$C_{19}H_{11}ClF_3N_3O$	391
75		$C_{16}H_{10}ClN_3O_2$	313
76		$C_{16}H_{10}ClN_3OS$	329
77		$C_{18}H_{11}ClF_3N_3O_2$	395
78		$C_{20}H_{20}ClN_5O$	383

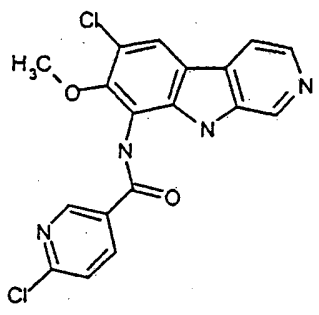
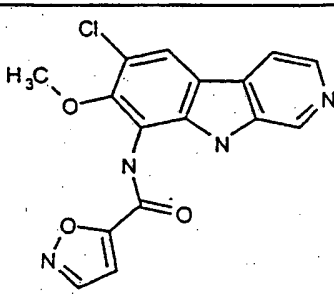
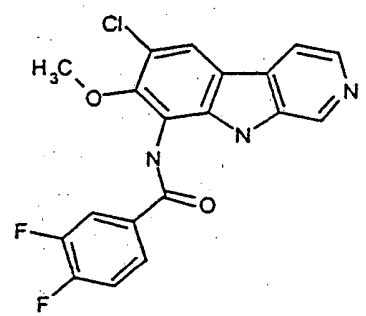
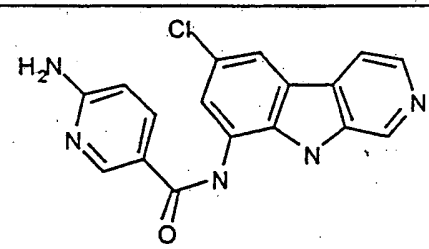
Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
79		$C_{15}H_9ClN_4O_2$	314
80		$C_{16}H_{11}ClN_4O_2$	328
81		$C_{18}H_{12}Cl_2N_2O$	344
82		$C_{18}H_{10}ClF_2N_3O$	359
83		$C_{17}H_{10}Cl_2N_4O$	358
84		$C_{14}H_{12}Cl_2N_2O$	296
85		$C_{15}H_{14}Cl_2N_2O$	310
86		$C_{17}H_{12}ClN_3OS$	343

Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
87		$C_{17}H_{11}ClN_4O$	323
88		$C_{16}H_{10}ClN_5O$	323
89		$C_{19}H_{12}ClN_3O_3$	367
90		$C_{20}H_{16}ClN_3O_2$	366
91		$C_{13}H_8ClN_3O_2$	274
92		$C_{16}H_{14}Cl_2N_2O$	322
93		$C_{17}H_{19}Cl_2N_3O$	353
94		$C_{12}H_8ClN_3O_3$	279
95		$C_{12}H_{10}ClN_3O$	248

Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
96		$C_{18}H_{18}Cl_2N_2O$	350
97		$C_{18}H_{15}Cl_3N_4O$	337
98		$C_{15}H_{17}Cl_3N_4O$	290
99		$C_{16}H_{13}ClN_4O_2$	330
100		$C_{19}H_{14}ClN_3O_2$	353
101		$C_{13}H_8Cl_2N_2O_2$	296
102		$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_3$	338
103		$C_{16}H_{13}ClN_4O_2$	330

Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
104		$C_{17}H_{11}ClN_4O_2$	340
105		$C_{20}H_{20}ClN_5O$	383
106		$C_{17}H_{14}ClN_5O$	341
107		$C_{26}H_{24}ClN_5O$	359
108		$C_{18}H_{13}ClN_4O$	338
109		$C_{17}H_{11}ClN_4O_2$	340
110		$C_{17}H_{13}ClN_4O_2$	342

Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
111		$C_{16}H_{12}ClN_3O_3$	331
112		$C_{17}H_{11}ClFN_3O_2S$	377
113		$C_{18}H_{11}BrClN_3O$	401
114		$C_{19}H_{13}ClFN_3O_2$	371
115		$C_{17}H_{13}Cl_3N_4O_2$	339
116		$C_{18}H_{11}Cl_2N_3O$	357
117		$C_{17}H_{16}ClN_3O$	314

Příklad	Struktura	Empirický vz.	MS (M+H)
118		$C_{18}H_{12}Cl_2N_4O_2$	388
119		$C_{16}H_{11}ClN_4O_3$	343
120		$C_{19}H_{12}ClF_2N_3O_2$	390
121		$C_{17}H_{12}ClN_5O$	339

Farmakologické příklady

I κ B-kinázová ELISA

Při analýze in vitro se k detekci a stanovení inhibičního účinku vůči I κ B α -kinázovému komplexu u farmakologických činidel, u nichž se tento účinek předpokládá, používá biotinylovaný polypeptid obsahující jak Ser³², tak Ser³⁶, I κ B α a specifická protilátka vázající se pouze k fosforylované formě polypeptidu, která je buď monoklonální nebo polyklonální (jako komerčně dostupné protilátky anti-fosfoserin³² I κ B α od New England Biolabs, Beverly, MA, USA, kat. #9240). Jakmile se vytvoří komplex protilátka-fosfo-polypeptid, lze komplex detekovat mnohými analytickými metodami využívajícími například radioaktivity, luminiscence, fluorescence nebo optické absorbance. Při použití metody ELISA lze komplex imobilizovat buď pomocí desky vázající biotin (jako je např. deska potažená Neutravidinem) a poté detekovat pomocí sekundární protilátkou konjugovanou k HRP, nebo pomocí desky vázající protilátku (jako je deska potažená Proteinem-A) a poté detekovat pomocí proteinu vázajícího biotin konjugovaného k HRP (jako je Streptavidin-HRP). Hladinu účinku lze korelovat se standardní křivkou za použití syntetického fosfopeptidu odpovídajícího substrátovému polypeptidu.

Experiment

I κ B α -kinázový komplex byl připraven nejprve rozředěním 10 ml frakce S100 extraktu buněk HeLa S3 pomocí 40 ml 50mM kyseliny 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonové (HEPES) o pH 7,5. Poté byl přidán 40% síran amonný a byla provedena inkubace na ledu po dobu 30 minut. Vysrážená peleta byla opětovně rozpuštěna pomocí 5 ml SEC pufru (50 mmol HEPES o pH 7,5, 1 mmol dithiothreitolu (DTT), 0,5 mmol kyseliny ethylen-diamintetraoctové (EDTA), 10 mmol 2-glycerofosfátu), vyčištěna odstředováním při 20000 x g po dobu 15 minut a filtrací přes

0,22 μ m filtrační jednotku. Vzorek byl naplněn do 320 ml sloupce Superose-6 FPLC (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Švédsko), vyváženého pomocí SEC pufru, pracujícího při rychlosti toku 2 ml/min při 4° C. K aktivaci byly použity frakce obsahující markery o molekulové hmotnosti 670000. Pool obsahující kinázu byl poté aktivován inkubací s 100 nmol MEKK1 Δ , 250 μ mol MgATP, 10 mmol MgCl₂, 5 mmol DTT, 10 mmol 2-glycerofosfátu, 2,5 μ mol Microcystin-LR, po dobu 45 minut při 37° C. Aktivovaný enzym byl až do dalšího použití uchováván při teplotě -80° C. Na jamku devadesátijamkové desky byly sloučeniny v různých koncentracích v 2 μ l dimethylsulfoxidu předinkubovány po dobu 30 minut při 25° C se 43 μ l aktivovaného enzymu zředěného [1:25] analyzačním pufrem (50 mmol HEPES o pH 7,5, 5 mmol dithiothreitolu (DTT), 10 mmol MgCl₂, 10 mmol 2-glycerofosfátu, 2,5 μ mol Mycrocystin-LR). Do každé jamky bylo přidáno 5 μ l peptidového substrátu (biotin-(CH₂)₆-DRHDSGLDSMKD-CONH₂) ve 200 μ mol zásobního roztoku, vše bylo inkubováno po dobu 1 hodiny a poté podrobena působení 150 μ l 50 mmol HEPES o pH 7,5, 0,1% BSA, 50 mmol EDTA, plus [1:200] protilátky. Tyto kinázové reakční vzorky a fosfopeptidové kalibrační standardy (biotin-(CH₂)₆-DRHDS[PO₃]GLDSMKD-CONH₂, postupně zředěné v analyzačním pufru) ve 100 μ l na jamku byly přeneseny na desku s Protein-A (Pierce Chemical Co., Rockford, IL, USA) a inkubovány po dobu 2 hodin za protřepávání. Následně po 3 promytích fosfátem pufovaným roztokem chloridu sodného (PBS) bylo po 30 min. přidáno 100 μ l Streptavidinu (0,5 μ g/ml) konjugovaného s HRP (křenová peroxidáza) zředěného 50mM HEPES/0,1% BSA. Po pěti promytích pomocí PBS bylo přidáno 100 μ l TMB substrátu (Kirkegaard & Perry Laboratories, Gaithersburg, MD, USA) a byl zastaven vznik zbarvení přidáním 100 μ l 0,18M H₂SO₄. Signály absorbance byly zaznamenávány při 450 nm. Standardní kalibrační křivky byly přizpůsobeny pomocí lineární regrese za použití rovnice dávka-odpověď se čtyřmi parametry. Na základě těchto standardních křivek byly vypočteny hladiny kinázové aktivity, za účelem stanovení

inhibičního účinku farmakologických činidel, u nichž se tento účinek předpokládá.

Následující tabulka 3 ukazuje výsledky.

Sloučenina podle příkladu 121 vykazuje IC_{50} ve výši 1,7.

Tabulka 3

Inhibice kinázy při koncentraci látky IC_{50} v μM

Příklad	IkB-kináza IC_{50}	Příklad	IkB-kináza IC_{50}	Příklad	IkB-kináza IC_{50}	Příklad	IkB-kináza IC_{50}
1	0,4	31	3,3	61	0,94	91	2,3
2	0,4	32	4,6	62	0,38	92	0,4
3	1	33	1,5	63	1,3	93	1,3
4	2,5	34	1	64	0,11	94	0,64
5	1	35	3,5	65	0,10	95	1,0
6	3	36	1,4	66	0,7	96	1,3
7	65	37	0,15	67	0,5	97	0,69
8	0,2	38	11	68	0,16	98	0,9
9	0,2	39	0,1	69	3,0	99	0,09
10	0,4	40	2	70	0,36	100	1,5
11	0,7	41	2,2	71	3,0	101	1,8
12	0,4	42	0,8	72	0,58	102	0,8
13	0,5	43	1	73	0,4	103	0,31
14	4	44	2	74	3,8	104	1,0
15	0,8	45	8,3	75	0,29	105	0,4
16	0,3	46	0,3	76	0,9	106	0,6
17	5	47	0,6	77	4,4	107	0,4
18	23	48	4	78	2,3	108	2,1
19	3	49	0,22	79	0,18	109	2,1
20	14	50	10	80	0,31	110	0,3
21	1,8	51	0,6	81	0,25	111	0,54
22	15	52	0,6	82	0,15	112	0,93
23	22	53	1,4	83	0,06	113	0,64
24	4,6	54	0,7	84	0,1	114	2,1
25	31	55	0,8	85	0,2	115	4,6
26	12	56	0,27	86	0,7	116	1,8
27	4,5	57	4,3	87	0,75	117	0,67
28	11	58	0,33	88	0,28	118	0,12
29	40	59	3,2	89	0,57	119	0,6
30	5,2	60	0,052	90	1,4	120	0,4

Myší heterotopický srdeční transplantační model

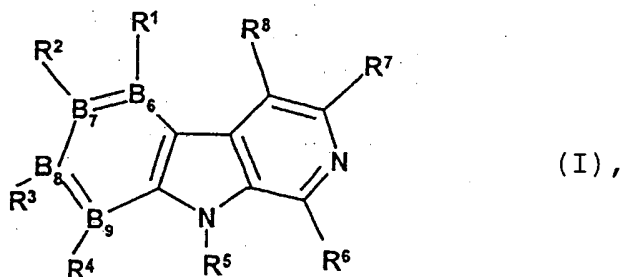
U myšího heterotopického srdečního transplantačního modelu napříč všemi histokompatibilitními bariérami (BALB/c->C57BL/6 nebo B6/129) je přežití štěpu obvykle omezeno na $7,3 \pm 0,4$ dne (průměr $\pm$ směrodatná odchylka, alloštěpy n0) (viz. například Hancock WW, Sayegh MH, Zheng XG, Peach R, Linsley PS, Turka LA, Costimulatory function and expression of CD40-ligand, CD80 a CD86 or in vascularized murine cardiac allograft rejection, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 93, 1996, str. 13967 až 13972; a Hancock W. W., Buelow R., Sayegh M. H., Turka L. A., Antibody-induced transplant arteriosclerosis is prevented by graft expression of anti-oxidant and anti-apoptotic genes. Nature Med. 4, 1998, str 1392 až 1396).

Byl testován účinek orálního podávání sloučenin podle příkladů 49 a 60 pomocí 25 mg/kg/den po dobu 14 dní, počínajících při transplantaci na uvedeném zvířecím modelu. Zatímco štěpy u zvířat užívajících nosič, tj. methylcelulózu, byly odmítnuty po 7 dnech ($6,7 \pm 0,8$), štěpy u myši ošetřované sloučeninou 49 přežívaly přibližně 15 dní ($15,3 \pm 0,6$), a štěpy u zvířat užívajících sloučeninu 60 přežívaly po dobu 20 dní (20 ± 1). Aktuálně použité imunosupresivní terapie byly u transplantací omezeny účinností nebo/a značnou toxicitou. Působení na I κ B-kinázu pomocí těchto činidel významně prodlužuje přežití alloštěpu, aniž by s tím byla spojena toxicita.

2002-3031

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



nebo/a stereoizomerní forma sloučeniny obecného vzorce I
nebo/a fyziologicky tolerovatelná sůl sloučeniny obecného
vzorce I, ve kterém

B₆, B₇, B₈ a B₉ se nezávisle zvolí ze skupiny zahrnující atom
uhlíku a atom dusíku, přičemž B₆, B₇, B₈ a B₉ neznamenají
dohromady více než dva atomy dusíku současně; přičemž

v případě a)

substituenty R¹, R² a R³ nezávisle jeden na druhém znamenají

- 1.1 atom vodíku,
- 1.2 atom halogenu,
- 1.3 skupinu -CN,
- 1.4 skupinu -COOH,
- 1.5 skupinu -NO₂,
- 1.6 skupinu -NH₂,
- 1.7 -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových
atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná
nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle
 - 1.7.1 fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná
nebo mono- až pentasubstituovaná atomem
halogenu nebo -O-alkylovou skupinou obsahu-
jící 1 až 4 uhlíkové atomy,
 - 1.7.2 atomem halogenu,
 - 1.7.3 skupinou -NH₂,

- 1.7.4 skupinou -OH,
- 1.7.5 skupinou -COOR¹⁶, kde R¹⁶ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů,
- 1.7.6 skupinou -NO₂,
- 1.7.7 skupinou -S(O)_y-R¹⁴, kde y znamená nulu, 1 nebo 2 a R¹⁴ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná, jak je definováno pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu -N(R¹³)₂, kde R¹³ znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, -C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, -C(O)-fenylovou skupinu, -C(O)-NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, -C(O)-O-fenylovou skupinu, -C(O)-NH-fenylovou skupinu, -C(O)-O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu -S(O)_y-R¹⁴, kde R¹⁴ a y mají významy uvedené výše, a kde alkylová skupina nebo fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo R¹³ společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán, tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, morfolin, pyridin, pyrazin, pyridazin, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin nebo thiomorfolin,

- 1.7.8 -O-fenylovou skupinou, přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
- 1.7.9 zbytkem zvoleným ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,
- 1.7.10 cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů, nebo
- 1.7.11 skupinou =O,
- 1.8 skupinu $-N(R^{13})_2$, kde R^{13} má významy definované výše v 1.7.7,
- 1.9 skupinu $-NH-C(O)-R^{15}$, kde R^{15} znamená
 - 1.9.1 zbytek zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin, přičemž uvedený zbytek je nesubstituovaný nebo mono- až pentasubstituovaný nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, skupinou $-CF_3$, benzylovou skupinou nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
 - 1.9.2 alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše

pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

- 1.9.3 cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů,
- 1.9.4 skupinu $-N(R^{13})_2$, kde má R^{13} významy definované výše v 1.7.7, nebo
- 1.9.5 fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, skupinou -CN, skupinou $-CF_3$, alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo dva substituenty fenylové skupiny tvoří dioxolanový kruh,
- 1.10 skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} a y mají významy definované výše v 1.7.7,
- 1.11 skupinu $-C(O)-R^{12}$, kde R^{12} znamená fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
- 1.12 skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde R^{12} nabývá významů definovaných výše v 1.11,
- 1.13 alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

- 1.14 -O-alkyl-O-alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí,
- 1.15 -O-alkylcykloalkylovou skupinu obsahující nula až 4 uhlíkové atomy v alkylové části a 3 až 7 uhlíkových atomů v cykloalkylové části,
- 1.16 skupinu -alkyl-N(R¹³)₂ obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, kde R¹³ nabývá významů uvedených výše v 1.7.7,
- 1.17 skupinu -CF₃ nebo
- 1.18 skupinu -CF₂-CF₃,

R⁴ znamená

1. alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až penta-substituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
2. skupinu -CF₃,
3. skupinu -CF₂-CF₃,
4. skupinu -CN,
5. skupinu -S(O)_y-R¹⁴, kde R¹⁴ a y mají významy definované výše v 1.7.7,
6. -O-alkyl-O-alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí,
7. -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až penta-substituovaná nezávisle
 - 7.1 fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná atomem halogenu nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,
 - 7.2 atomem halogenu,
 - 7.3 skupinou -NH₂,
 - 7.4 skupinou -OH,
 - 7.5 skupinou -COOR¹⁶, kde R¹⁶ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů,

- 7.6 skupinou $-\text{NO}_2$,
- 7.7 skupinou $-\text{S}(\text{O})_y-\text{R}^{14}$, kde y znamená nulu, 1 nebo 2, R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$, kde R^{13} znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, $-\text{C}(\text{O})$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-\text{C}(\text{O})$ -fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-\text{C}(\text{O})$ -O-fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -NH-fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu $-\text{S}(\text{O})_y-\text{R}^{14}$, kde R^{14} a y mají významy uvedené výše, a kde alkylová skupina nebo fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán, tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, jak je definováno výše,
- 7.8 -O-fenylovou skupinou, přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
- 7.9 zbytkem zvoleným ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, thiofen, 2-isoxa-

zolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin nebo thiomorfolin,

7.10. cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů, nebo

7.11 skupinou =O,

8. skupinu $-N(R^{17})_2$, kde R^{17} znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, $-C(O)-$ -fenylovou skupinu, $-C(O)-NH$ -fenylovou skupinu, $-C(O)-NH$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů v alkylové části, $-C(O)-O$ -fenylovou skupinu, $-C(O)-O$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} a y mají významy uvedené výše, a kde alkylová skupina nebo fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán, tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, jak je definováno výše,

9. skupinu $-NH-C(O)-R^{15}$, kde R^{15} znamená

9.1 zbytek zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,

příčemž uvedený zbytek je nesubstituovaný nebo mono- až pentasubstituovaný nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, skupinou $-CF_3$, benzylovou skupinou nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až

- trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
- 9.2 alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
 - 9.3 cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů,
 - 9.4 skupinu $-N(R^{13})_2$, kde má R^{13} významy definované výše v 1.7.7, s tou výhradou, že skupina $-N(R^{13})_2$ neznamena skupinu $-NH_2$, nebo
 - 9.5 fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, skupinou $-CN$, skupinou $-CF_3$, alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo dva substituenty fenylové skupiny tvoří dioxolanový kruh,
 10. skupinu $-C(O)-R^{12}$, kde R^{12} znamená fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina je mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
 11. skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde R^{12} nabývá významů definovaných výše v 10.,

12. -O-alkylcykloalkylovou skupinu obsahující nula až 4 uhlíkové atomy v alkylové části a 3 až 7 uhlíkových atomů v cykloalkylové části, nebo
13. skupinu -alkyl-N(R¹³)₂ obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, kde R¹³ nabývá významů uvedených výše v 1.7.7,

R⁵ znamená

1. atom vodíku,
2. alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.4,
3. skupinu -C(O)-R⁹, kde R⁹ znamená skupinu -NH₂, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.4, nebo skupinu -N(R¹³)₂, kde R¹³ nabývá významů uvedených výše v 1.7.7, nebo
4. skupinu -S(O)₂-R⁹, kde R⁹ nabývá významů definovaných výše v 3., nebo

R⁴ a R⁵ společně s atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří heterocyklický zbytek zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, piperidin, tetrahydropyridin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, imidazolin, isoxazolidin, thiofen, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, nebo thiomorfolin, nebo

R³ a R⁵ společně s atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří heterocyklus obsahující další atom kyslíku v kruhu zvoleném ze skupiny zahrnující morfolin, isoxazolidin a 2-isoxazolin,

R⁶ znamená atom vodíku a

R^7 a R^8 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu, nebo

v případě b)

substituenty R^1 , R^2 a R^4 mají nezávisle jeden na druhém významy uvedené výše pod 1.1 až 1.18 v případě a),

R^3 znamená

1. skupinu $-CF_3$,
2. skupinu $-CF_2-CF_3$,
3. skupinu $-CN$,
4. skupinu $-COOH$,
5. skupinu $-NO_2$,
6. skupinu $-NH_2$,
7. -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až penta-substituovaná nezávisle
 - 7.1 -O-fenylovou skupinou, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
 - 7.2 atomem halogenu,
 - 7.3 skupinou $-NH_2$,
 - 7.4 skupinou $-OH$,
 - 7.5 skupinou $-COOR^{16}$, kde R^{16} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů,
 - 7.6 skupinou $-NO_2$,
 - 7.7 skupinou $-S(O)_y-R^{14}$, kde y znamená nulu, 1 nebo 2, R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-N(R^{13})_2$, kde

R^{13} znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, $-C(O)-$ alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-C(O)-$ fenylovou skupinu, $-C(O)-NH-$ alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-C(O)-O-$ fenylovou skupinu, $-C(O)-NH-$ fenylovou skupinu, $-C(O)-O-$ alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} a y mají významy uvedené výše, a kde alkylová skupina nebo fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán, tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, jak je definováno výše v případě a),

7.8 zbytkem zvoleným ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,

8. skupinu $-N(R^{13})_2$, kde R^{13} nabývá významů uvedených výše v 1.7.7,

9. skupinu $-NH-C(O)-R^{15}$, kde R^{15} znamená

9.1 zbytek zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazoli-

din, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,

příčemž uvedený zbytek je nesubstituovaný nebo mono- až pentasubstituovaný nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, skupinou $-CF_3$, benzylovou skupinou nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, příčemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

9.2 alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, příčemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, příčemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

9.3 cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů,

9.4 skupinu $-N(R^{13})_2$, kde má R^{13} významy definované výše v 1.7.7, nebo

9.5 fenylovou skupinu, příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, skupinou $-CN$, skupinou $-CF_3$, alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, příčemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo dva substituenty fenylové skupiny tvoří dioxolanový kruh,

10. skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} a y nabývají významů uvedených výše v 1.7.7,
11. skupinu $-C(O)-R^{12}$, kde R^{12} znamená fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
12. skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde R^{12} nabývá významů definovaných výše v 11.,
13. alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
14. $-O$ -alkyl- O -alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí,
15. skupinu $-alkyl-N(R^{13})_2$ obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, kde R^{13} nabývá významů uvedených výše v 1.7.7,

R^5 nabývá významů definovaných výše pro R^5 v případě a),

R^6 znamená atom vodíku a

R^7 a R^8 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu.

2. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde v případě a)

B_6 , B_7 , B_8 a B_9 znamenají každý atom uhlíku,

substituenty R^1 , R^2 a R^3 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, $-O$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná fenylovou skupinou,

skupinu $-\text{CF}_2-\text{CF}_3$, skupinu $-\text{CF}_3$, skupinu $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -pyridylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -NH-fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -O-fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo $-\text{C}(\text{O})$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, přičemž alkylová skupina, pyridylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, morfolin, pyridin, pyrazin, pyridazin, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin nebo thiomorfolin,

skupinu $-\text{S}(\text{O})_y-\text{R}^{14}$, kde

y znamená nulu, 1 nebo 2,

R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, kde R^{18} nabývá významů definovaných výše, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

skupinu $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{12}$, kde

R^{12} nabývá významů definovaných výše,

R^4 znamená kyanoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je substituovaná fenylovou skupinou;

skupinu $-CF_2-CF_3$, skupinu $-CF_3$, skupinu $-N(R^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, $-C(O)$ -fenylovou skupinu, $-C(O)$ -pyridylovou skupinu, $-C(O)$ -NH-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo $-C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, přičemž alkylová skupina, pyridylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, jak je definováno výše s tou výhradou, že R^{18} neznámá skupinu NH_2 ,

skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde

y znamená nulu, 1 nebo 2,

R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-N(R^{18})_2$, kde R^{18} nabývá významů definovaných výše, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde

R^{12} nabývá významů definovaných výše,

R^6 znamená atom vodíku a

R^7 a R^8 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

R^5 nabývá významů uvedených v nároku 1, nebo

v případě b)

substituenty R^1 , R^2 a R^4 znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná fenylovou skupinou, skupinu $-CF_2-CF_3$, skupinu $-CF_3$, skupinu $-N(R^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, $-C(O)$ -fenylovou skupinu, $-C(O)$ -pyridylovou skupinu, $-C(O)$ -NH-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo $-C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, přičemž alkylová skupina, pyridylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, jak je definováno výše v případě a),

skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde

y znamená nulu, 1 nebo 2,

R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-N(R^{18})_2$, kde R^{18} nabývá významů definovaných výše, přičemž

alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde

R^{12} nabývá významů definovaných výše,

R^3 znamená kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, skupinu $-CF_2-CF_3$, skupinu $-CF_3$, skupinu $-N(R^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, $-C(O)$ -fenylovou skupinu, $-C(O)$ -pyridylovou skupinu, $-C(O)-NH$ -fenylovou skupinu, $-C(O)-O$ -fenylovou skupinu, $-C(O)-O$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo $-C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, přičemž alkylová skupina, pyridylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, jak je definováno výše v případě a),

skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde

y znamená nulu, 1 nebo 2,

R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-N(R^{18})_2$, kde R^{18} nabývá významů definovaných výše, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde

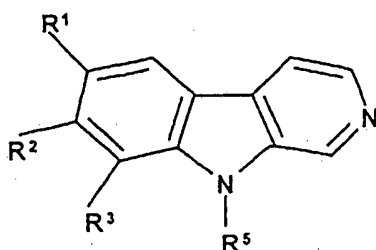
R^{12} nabývá významů definovaných výše,

R^6 znamená atom vodíku,

R^7 a R^8 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

R^5 nabývá významů uvedených v nároku 1.

3. Sloučenina obecného vzorce II



(II)

nebo/a stereoizomerní forma sloučeniny obecného vzorce II
nebo/a fyziologicky tolerovatelná sůl sloučeniny obecného
vzorce II, ve kterém

R^1 a R^2 znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nitroskupinu, skupinu $-CF_3$, skupinu $-CF_2-CF_3$, skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde

y znamená 1 nebo 2,

R^{14} znamená aminoskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11 v nároku 1,

skupinu $-N(R^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkyl-
-C(O)-alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 7 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí, -C(O)-
-fenylovou skupinu, -C(O)-pyridylovou skupinu, -C(O)-
-NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové

atomy v alkylové části, -C(O)-O-fenylovou skupinu, -C(O)-O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž pyridylová skupina, alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, pyridin, imidazolin, pyrazolidin, morfolin, pyrazin, pyridazin, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin nebo thiomorfolin,

s tou výhradou, že R^1 a R^2 neznamenaají společně atom vodíku,

R^3 znamená kyanoskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkových atomů, nitroskupinu, skupinu -CF₃, skupinu -CF₂-CF₃, skupinu -S(O)_y- R^{14} , kde

y znamená 1 nebo 2,

R^{14} znamená aminoskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11 v nároku 1,

skupinu -N(R^{18})₂, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkyl-, -C(O)-alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 7 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí, -C(O)-O-fenylovou skupinu, -C(O)-pyridylovou skupinu, -C(O)-O-fenylovou skupinu, -C(O)-NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, -C(O)-O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo alkylovou skupinu

obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž pyridylová skupina, alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, jak je definováno výše, a

R^5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.4,

skupinu $-C(O)-R^9$ nebo skupinu $-S(O)_2-R^9$, kde

R^9 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.4, nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo skupinu $-N(R^{18})_2$, kde R^{18} nabývá významů uvedených výše.

4. Sloučenina obecného vzorce II podle nároku 3, kde

R^1 znamená atom bromu, skupinu $-CF_3$ nebo atom chloru,

R^2 znamená atom vodíku nebo O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy,

R^3 znamená skupinu $-N(R^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, N-C(O)-pyridylovou skupinu, -C(O)-fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, -C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové

atomy v alkylové části nebo $-C(O)-O$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle atomem halogenu nebo $-O$ -alkylovou skupinou obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy, a

R^5 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo skupinu $-S(O)_2-CH_3$.

5. Sloučenina obecného vzorce II podle libovolného z nároků 3 nebo 4, kde

R^1 znamená atom chloru,

R^3 znamená skupinu $-N-C(O)-CH_2-O-CH_3$ a

R^2 a R^5 znamenají atom vodíku, nebo

R^1 znamená atom chloru,

R^3 znamená $-N-C(O)$ -pyridylovou skupinu, přičemž pyridylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem chloru,

R^2 znamená atom vodíku nebo skupinu $-O-CH_3$ a

R^5 znamená atom vodíku, nebo

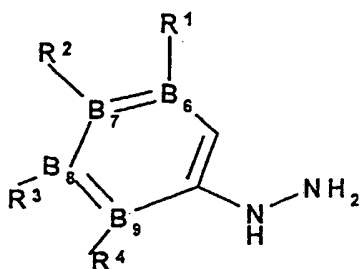
R^1 znamená atom chloru,

R^3 znamená $-N-C(O)$ -fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina je mono- nebo disubstituovaná atomem fluoru, a

R^2 a R^5 znamenají každý atom vodíku.

6. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle libovolného z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že

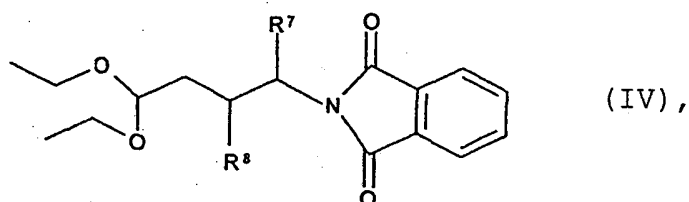
a) se podrobí reakci sloučenina obecného vzorce III



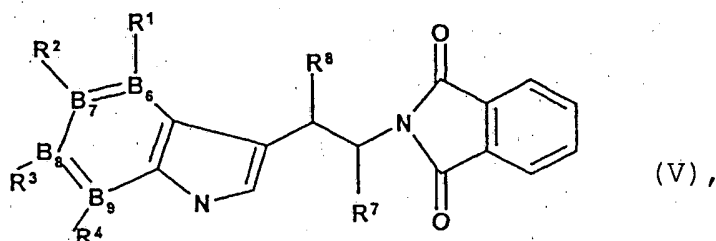
(III),

ve kterém má každý ze symbolů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , B_6 , B_7 , B_8 a B_9 významy definované u obecného vzorce I,

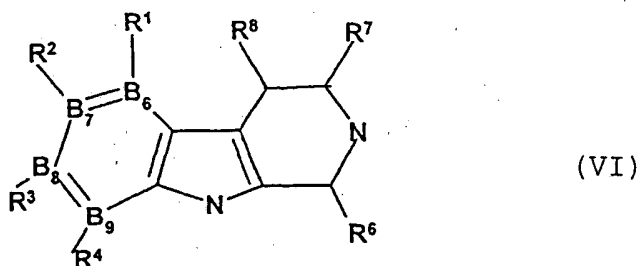
se sloučeninou obecného vzorce IV



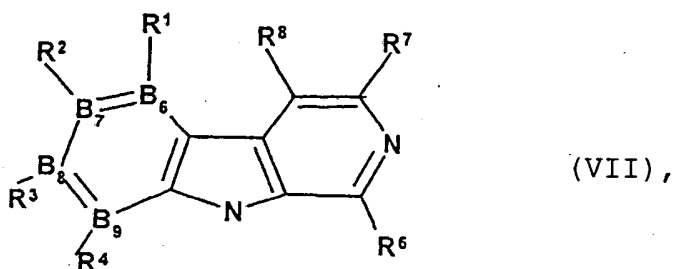
v přítomnosti kyseliny, konvertuje se na sloučeninu obecného vzorce V



a podrobí se reakci s hydrátem hydrazinu a později s formaldehydem (R^6 znamená atom vodíku) nebo $R^6\text{CHO}$ za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



a oxiduje se za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII



kde R^1 až R^4 a B_6 až B_9 mají významy uvedené pro obecný vzorec I a R^5 znamená atom vodíku, nebo

- b) se sloučenina obecného vzorce VII podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce VIII



ve kterém

Y znamená atom halogenu nebo skupinu -OH a

R^5 nabývá významů uvedených pro obecný vzorec I,

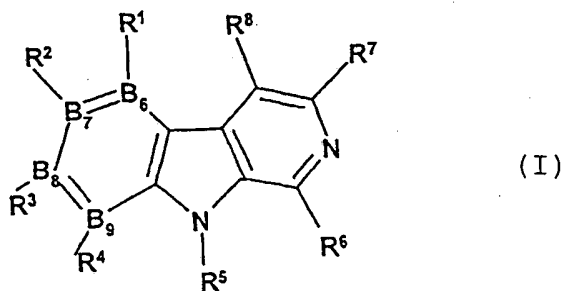
za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, nebo

- c) se sloučenina obecného vzorce I, která se díky své chemické struktuře vyskytuje v enantiomerních formách, připravená způsobem a) nebo b), přemění na čisté enantiomery pomocí tvorby soli s enantiomericky čistými kyselinami či bázemi, chromatografie na chirálních stacionárních fázích nebo derivatizace pomocí chirálních enantiomericky čistých sloučenin, jako jsou aminokyseliny, separace diastereomerů takto získaných a odstraněním chirálních pomocných skupin, nebo
- d) se sloučenina obecného vzorce I připravená způsobem a), b) nebo c), izoluje buď ve volné formě nebo se, v případě přítomnosti kyselinových či bazických skupin, konvertuje na fyziologicky tolerovatelné soli.

7. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I podle libovolného z nároků 1 až 5 nebo/a fyziologicky tolerovatelné soli sloučenin obecného vzorce I nebo/a popřípadě stereoisomerní formy sloučenin obecného vzorce I,

společně s farmaceuticky vhodnou a fyziologicky tolerovatelnou pomocnou látkou, přísadou nebo/a dalšími účinnými sloučeninami a pomocnými látkami.

8. Použití sloučeniny obecného vzorce I



nebo/a stereoizomerní formy sloučenin obecného vzorce I nebo/a fyziologicky tolerovatelné soli sloučenin obecného vzorce I, k přípravě léčiv k prevenci a léčení poruch ze skupiny kloubních zánětů, včetně artritidy, reumatoidní artritidy a dalších artritických stavů, jako jsou reumatoidní spondylitida, dnová artritida, traumatická artritida, zarděnková artritida, psoriatická artritida, osteoartritida, akutní synovitidy, tuberkulózy, atherosklerózy, svalových degeneračních onemocnění, kachexie, Reiterova syndromu, endotoxémie, sepse, septického šoku, endotoxického šoku, gramnegativní sepse, dny, toxického šokového syndromu, chronických plicních zánětlivých onemocnění včetně astmatu a syndromu respirační tísně dospělých, silikózy, plicní sarkoidózy, resorpčních kostních onemocnění, reperfučního poškození, karcinóz, leukémie, sarkomů, nádorů lymfatických uzlin, kožních karcinóz, lymfomu, apoptózy, reakce štěpu proti hostiteli, odmítání alotransplantátu, lepry, infekcí, například virových infekcí, například HIV, cytomegalovirových, influenzavirových, adenovirových a skupiny virů Herpes, parazitických infekcí, například malárie, jako je mozková malárie, a kvasinkových a houbových infekcí, například, houbové meningitidy, horečky a myalgií kvůli infekci, AIDS, tj. syndromu získaného selhání imunity, s AIDS spjatého komplexu, sekundární kachexie v souvislosti s infekcí nebo malignitou, sekundární kachexie

v souvislosti se syndromem získaného selhání imunity nebo rakovinou, tvorby keloidní nebo jizevnaté tkáně, pyrézy, diabetu a zánětlivých onemocnění střev, jako jsou Crohnova choroba a ulcerativní kolitida, onemocnění nebo poranění mozku, u nichž se vyskytuje nadměrná exprese $\text{TNF}\alpha$, jako jsou roztroušená skleróza a poranění hlavy, nebo psoriázy, Alzheimerovy choroby, karcinomatózních poruch, tj. posílení cytotoxické terapie, srdečního infarktu, chronické obstruktivní choroby plicní a syndromu akutní respirační tísně, přičemž

B_6 , B_7 , B_8 a B_9 se nezávisle zvolí ze skupiny zahrnující atom uhlíku a atom dusíku, přičemž B_6 , B_7 , B_8 a B_9 neznamenaají dohromady více než dva atomy dusíku současně; přičemž

v případě a)

substituenty R^1 , R^2 a R^3 nezávisle jeden na druhém znamenají

- 1.1 atom vodíku,
- 1.2 atom halogenu,
- 1.3 skupinu $-\text{CN}$,
- 1.4 skupinu $-\text{COOH}$,
- 1.5 skupinu $-\text{NO}_2$,
- 1.6 skupinu $-\text{NH}_2$,
- 1.7 $-\text{O}$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle
 - 1.7.1 fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná atomem halogenu nebo $-\text{O}$ -alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,
 - 1.7.2 atomem halogenu,
 - 1.7.3 skupinou $-\text{NH}_2$,
 - 1.7.4 skupinou $-\text{OH}$,

- 1.7.5 skupinou $-\text{COOR}^{16}$, kde R^{16} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů,
- 1.7.6 skupinou $-\text{NO}_2$,
- 1.7.7 skupinou $-\text{S}(\text{O})_y-\text{R}^{14}$, kde y znamená nulu, 1 nebo 2 a R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná, jak je definováno pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$, kde R^{13} znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, $-\text{C}(\text{O})$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-\text{C}(\text{O})$ -fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-\text{C}(\text{O})$ -O-fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -NH-fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu $-\text{S}(\text{O})_y-\text{R}^{14}$, kde R^{14} a y mají významy uvedené výše, a kde alkylová skupina nebo fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán, tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, morfolin, pyridin, pyrazin, pyridazin, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin nebo thiomorfolin,

- 1.7.8 -O-fenylovou skupinou, přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
- 1.7.9 zbytkem zvoleným ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,
- 1.7.10 cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů, nebo
- 1.7.11 skupinou =O,
- 1.8 skupinu $-N(R^{13})_2$, kde R^{13} má významy definované výše v 1.7.7,
- 1.9 skupinu $-NH-C(O)-R^{15}$, kde R^{15} znamená
 - 1.9.1 zbytek zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin, přičemž uvedený zbytek je nesubstituovaný nebo mono- až pentasubstituovaný nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, skupinou $-CF_3$, benzylovou skupinou nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
 - 1.9.2 alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše

pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

1.9.3 cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů,

1.9.4 skupinu $-N(R^{13})_2$, kde má R^{13} významy definované výše v 1.7.7, nebo

1.9.5 fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, skupinou -CN, skupinou $-CF_3$, alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo dva substituenty fenylové skupiny tvoří dioxolanový kruh,

1.10 skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} a y mají významy definované výše v 1.7.7,

1.11 skupinu $-C(O)-R^{12}$, kde R^{12} znamená fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

1.12 skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde R^{12} nabývá významů definovaných výše v 1.11,

1.13 alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

- 1.14 -O-alkyl-O-alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí,
- 1.15 -O-alkylcykloalkylovou skupinu obsahující nula až 4 uhlíkové atomy v alkylové části a 3 až 7 uhlíkových atomů v cykloalkylové části,
- 1.16 skupinu -alkyl-N(R¹³)₂ obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, kde R¹³ nabývá významů uvedených výše v 1.7.7,
- 1.17 skupinu -CF₃ nebo
- 1.18 skupinu -CF₂-CF₃,

R⁴ znamená

- 1. alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až penta-substituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.10,
- 2. skupinu -CF₃,
- 3. skupinu -CF₂-CF₃,
- 4. skupinu -CN,
- 5. skupinu -S(O)_y-R¹⁴, kde R¹⁴ a y mají významy definované výše v 1.7.7,
- 6. skupinu -NH₂,
- 7. -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až penta-substituovaná nezávisle
 - 7.1 fenylovou skupinou, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná atomem halogenu nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,
 - 7.2 atomem halogenu,
 - 7.3 skupinou -NH₂,
 - 7.4 skupinou -OH,
 - 7.5 skupinou -COOR¹⁶, kde R¹⁶ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů,
 - 7.6 skupinou -NO₂,

- 7.7 skupinou $-S(O)_y-R^{14}$, kde y znamená nulu, 1 nebo 2, R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-N(R^{13})_2$, kde R^{13} znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, $-C(O)-$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-C(O)$ -fenylovou skupinu, $-C(O)-NH$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-C(O)-O$ -fenylovou skupinu, $-C(O)-NH$ -fenylovou skupinu, $-C(O)-O$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} a y mají významy uvedené výše, a kde alkylová skupina nebo fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán, tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, jak je definováno výše,
- 7.8 $-O$ -fenylovou skupinou, přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
- 7.9 zbytkem zvoleným ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, thiofen, 2-isoxa-

- zolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin nebo thiomorfolin,
- 7.10. cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů, nebo
- 7.11 skupinou =O,
8. skupinu $-N(R^{17})_2$, kde R^{17} znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, $-C(O)-$ -fenylovou skupinu, $-C(O)-NH$ -fenylovou skupinu, $-C(O)-NH$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů v alkylové části, $-C(O)-O$ -fenylovou skupinu, $-C(O)-O$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} a y mají významy uvedené výše, a kde alkylová skupina nebo fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán, tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, jak je definováno výše,
9. skupinu $-NH-C(O)-R^{15}$, kde R^{15} znamená
- 9.1 zbytek zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,
- příčemž uvedený zbytek je nesubstituovaný nebo mono- až pentasubstituovaný nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, skupinou $-CF_3$, benzylovou skupinou nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, příčemž alkylová skupina je mono- až

- trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
- 9.2 alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
 - 9.3 cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů,
 - 9.4 skupinu $-N(R^{13})_2$, kde má R^{13} významy definované výše v 1.7.7, s touto výhradou, že skupina $-N(R^{13})_2$ neznamená skupinu $-NH_2$, nebo
 - 9.5 fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, skupinou $-CN$, skupinou $-CF_3$, alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo dva substituenty fenylové skupiny tvoří dioxolanový kruh,
 10. skupinu $-C(O)-R^{12}$, kde R^{12} znamená fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina je mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
 11. skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde R^{12} nabývá významů definovaných výše v 10.,
 12. -O-alkyl-O-alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí,

13. -O-alkylcykloalkylovou skupinu obsahující nula až 4 uhlíkové atomy v alkylové části a 3 až 7 uhlíkových atomů v cykloalkylové části, nebo
14. skupinu -alkyl-N(R¹³)₂ obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, kde R¹³ nabývá významů uvedených výše v 1.7.7,

R⁵ znamená

1. atom vodíku,
2. alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.4,
3. skupinu -C(O)-R⁹, kde R⁹ znamená skupinu -NH₂, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 7.1 až 7.4, nebo skupinu -N(R¹³)₂, kde R¹³ nabývá významů uvedených výše v 1.7.7, nebo
4. skupinu -S(O)₂-R⁹, kde R⁹ nabývá významů definovaných výše v 3., nebo

R⁴ a R⁵ společně s atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří heterocyklický zbytek zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, piperidin, tetrahydropyridin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, imidazolin, isoxazolidin, thiofen, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, nebo thiomorfolin, nebo

R³ a R⁵ společně s atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří heterocyklus obsahující další atom kyslíku v kruhu zvoleném ze skupiny zahrnující morfolin, isoxazolidin a 2-isoxazolin,

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu, nebo

v případě b)

substituenty R^1 , R^2 a R^4 mají nezávisle jeden na druhém významy uvedené výše pod 1.1 až 1.18 v případě a),

R^3 znamená

1. skupinu $-\text{CF}_3$,
2. skupinu $-\text{CF}_2\text{CF}_3$,
3. skupinu $-\text{CN}$,
4. skupinu $-\text{COOH}$,
5. skupinu $-\text{NO}_2$,
6. skupinu $-\text{NH}_2$,
7. -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je mono- až pentasubstituovaná nezávisle
 - 7.1 -O-fenylovou skupinou, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
 - 7.2 atomem halogenu,
 - 7.3 skupinou $-\text{NH}_2$,
 - 7.4 skupinou $-\text{OH}$,
 - 7.5 skupinou $-\text{COOR}^{16}$, kde R^{16} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů,
 - 7.6 skupinou $-\text{NO}_2$,
 - 7.7 skupinou $-\text{S(O)}_y\text{R}^{14}$, kde y znamená nulu, 1 nebo 2, R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno pro

substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-N(R^{13})_2$, kde

R^{13} znamená nezávisle jeden na druhém atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, $-C(O)-$ alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-C(O)-$ fenylovou skupinu, $-C(O)-NH-$ alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, $-C(O)-O-$ fenylovou skupinu, $-C(O)-NH-$ fenylovou skupinu, $-C(O)-O-$ alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} a y mají významy uvedené výše, a kde alkylová skupina nebo fenylová skupina je v každém případě nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán, tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, jak je definováno výše v případě a),

- 7.8 zbytkem zvoleným ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,
8. skupinu $-N(R^{13})_2$, kde R^{13} nabývá významů uvedených výše v 1.7.7,
9. skupinu $-NH-C(O)-R^{15}$, kde R^{15} znamená
 - 9.1 zbytek zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, furan, morfolin, pyridin, pyridazin, pyrazin, oxolan, imidazo-

lin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin, thiofen nebo thiomorfolin,

příčemž uvedený zbytek je nesubstituovaný nebo mono- až pentasubstituovaný nezávisle tak, jak je uvedeno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, skupinou $-CF_3$, benzylovou skupinou nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, příčemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

9.2 alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, příčemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, příčemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,

9.3 cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů,

9.4 skupinu $-N(R^{13})_2$, kde má R^{13} významy definované výše v 1.7.7, nebo

9.5 fenylovou skupinu, příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, skupinou $-CN$, skupinou $-CF_3$, alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, příčemž alkylová skupina je mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo dva substituenty fenylové skupiny tvoří dioxolanový kruh,

10. skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde R^{14} a y nabývají významů uvedených výše v 1.7.7,
11. skupinu $-C(O)-R^{12}$, kde R^{12} znamená fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
12. skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde R^{12} nabývá významů definovaných výše v 11.,
13. alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11,
14. $-O$ -alkyl- O -alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí,
15. skupinu $-alkyl-N(R^{13})_2$ obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, kde R^{13} nabývá významů uvedených výše v 1.7.7,

R^5 nabývá významů definovaných výše pro R^5 v případě a),

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu.

9. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 8, kde
v případě a)

B_6 , B_7 , B_8 a B_9 znamenají každý atom uhlíku,

substituenty R^1 , R^2 a R^3 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, $-O$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná fenylovou skupinou,

skupinu $-\text{CF}_2-\text{CF}_3$, skupinu $-\text{CF}_3$, skupinu $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -pyridylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -NH-fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -O-fenylovou skupinu, $-\text{C}(\text{O})$ -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo $-\text{C}(\text{O})$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, přičemž alkylová skupina, pyridylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, imidazolin, pyrazolidin, morfolin, pyridin, pyrazin, pyridazin, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin nebo thiomorfolin,

skupinu $-\text{S}(\text{O})_y-\text{R}^{14}$, kde

y znamená nulu, 1 nebo 2,

R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, kde R^{18} nabývá významů definovaných výše, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

skupinu $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{12}$, kde

R^{12} nabývá významů definovaných výše,

R^4 znamená kyanoskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je substituovaná fenylovou skupinou;

skupinu $-CF_2-CF_3$, skupinu $-CF_3$, skupinu $-N(R^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, $-C(O)$ -fenylovou skupinu, $-C(O)$ -pyridylovou skupinu, $-C(O)$ -NH-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo $-C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, přičemž alkylová skupina, pyridylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, jak je definováno výše,

skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde

y znamená nulu, 1 nebo 2,

R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-N(R^{18})_2$, kde R^{18} nabývá významů definovaných výše, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde

R^{12} nabývá významů definovaných výše,

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

R^5 nabývá významů uvedených v nároku 1, nebo

v případě b)

substituenty R^1 , R^2 a R^4 znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná fenylovou skupinou, skupinu $-CF_2-CF_3$, skupinu $-CF_3$, skupinu $-N(R^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, -C(O)-fenylovou skupinu, -C(O)-pyridylovou skupinu, -C(O)-NH-fenylovou skupinu, -C(O)-O-fenylovou skupinu, -C(O)-O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo -C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, přičemž alkylová skupina, pyridylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, jak je definováno výše v případě a),

skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde

y znamená nulu, 1 nebo 2,

R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-N(R^{18})_2$, kde R^{18} nabývá významů definovaných výše, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde
 R^{12} nabývá významů definovaných výše,

R^3 znamená kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, skupinu $-CF_2-CF_3$, skupinu $-CF_3$, skupinu $-N(R^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, $-C(O)$ -fenylovou skupinu, $-C(O)$ -pyridylovou skupinu, $-C(O)$ -NH-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo $-C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů v alkylové části, přičemž alkylová skupina, pyridylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, jak je definováno výše v případě a),

skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde

y znamená nulu, 1 nebo 2,

R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až pentasubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11, aminoskupinu nebo skupinu $-N(R^{18})_2$, kde R^{18} nabývá významů definovaných výše, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

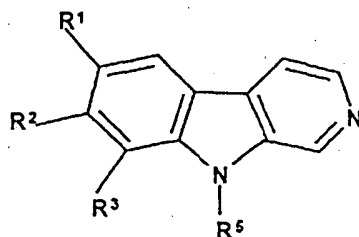
skupinu $-C(O)-O-R^{12}$, kde

R^{12} nabývá významů definovaných výše,

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

R^5 nabývá významů uvedených v nároku 1.

10. Použití sloučeniny obecného vzorce II



(II)

nebo/a stereoizomerní formy sloučenin obecného vzorce II
nebo/a fyziologicky tolerovatelné soli sloučenin obecného
vzorce II podle nároku 8 nebo 9, kde

R^1 a R^2 znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku, atom
halogenu, kyanoskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu
obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nitroskupinu, skupinu
-CF₃, skupinu -CF₂-CF₃, skupinu -S(O)_y-R¹⁴, kde

y znamená 1 nebo 2,

R¹⁴ znamená aminoskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1
až 7 uhlíkových atomů nebo fenylovou skupinu, která
je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná
tak, jak je definováno výše pro substituenty pod
1.7.1 až 1.7.11 v nároku 1,

skupinu -N(R¹⁸)₂, kde

R¹⁸ nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkyl-
-C(O)-alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 7
uhlíkových atomů v každé z alkylových částí, -C(O)-
-fenylovou skupinu, -C(O)-pyridylovou skupinu, -C(O)-
-NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové
atomy v alkylové části, -C(O)-O-fenylovou skupinu,
-C(O)-O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové
atomy v alkylové části nebo alkylovou skupinu
obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž
pyridylová skupina, alkylová skupina nebo fenylová

skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, zvolený ze skupiny zahrnující pyrrolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, pyridin, imidazolin, pyrazolidin, morfolin, pyrazin, pyridazin, imidazolin, isoxazolidin, 2-isoxazolin, isothiazolidin, 2-isothiazolin nebo thiomorfolin,

R^3 znamená kyanoskupinu, aminoskupinu, -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkových atomů, nitroskupinu, skupinu $-CF_3$, skupinu $-CF_2-CF_3$, skupinu $-S(O)_y-R^{14}$, kde

y znamená 1 nebo 2,

R^{14} znamená aminoskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná tak, jak je definováno výše pro substituenty pod 1.7.1 až 1.7.11 v nároku 1,

skupinu $-N(R^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, alkyl-, $-C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 7 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí, $-C(O)$ -fenylovou skupinu, $-C(O)$ -pyridylovou skupinu, $-C(O)$ -O-fenylovou skupinu, $-C(O)$ -NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, $-C(O)$ -O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž pyridylová skupina, alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo

R^{18} společně s atomem dusíku, ke kterému je vázán tvoří heterocyklus obsahující 5 až 7 kruhových atomů, jak je definováno výše, a

R^5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.4,

skupinu $-C(O)-R^9$ nebo skupinu $-S(O)_2-R^9$, kde

R^9 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, $-O$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, přičemž alkylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.4, nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná nezávisle tak, jak je definováno výše pod 1.7.1 až 1.7.11, nebo skupinu $-N(R^{18})_2$, kde R^{18} nabývá významů uvedených výše.

11. Použití sloučeniny obecného vzorce II podle nároku 10, kde

R^1 znamená atom bromu, skupinu $-CF_3$ nebo atom chloru,

R^2 znamená atom vodíku nebo O -alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy,

R^3 znamená skupinu $-N(R^{18})_2$, kde

R^{18} nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku, $N-C(O)$ -pyridylovou skupinu, $-C(O)$ -fenylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, $-C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části nebo $-C(O)-O$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylové části, přičemž alkylová skupina nebo fenylová skupina je nesubstituovaná nebo mono- až trisubstituovaná

nezávisle atomem halogenu nebo -O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy, a

R⁵ znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo skupinu -S(O)₂-CH₃.

12. Použití sloučeniny obecného vzorce II podle libovolného z nároků 10 nebo 11, kde

R¹ znamená atom chloru,

R³ znamená skupinu -N-C(O)-CH₂-O-CH₃ a

R² a R⁵ znamenají atom vodíku, nebo

R¹ znamená atom chloru,

R³ znamená -N-C(O)-pyridylovou skupinu, přičemž pyridylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem chloru,

R² znamená atom vodíku nebo skupinu -O-CH₃ a

R⁵ znamená atom vodíku, nebo

R¹ znamená atom chloru,

R³ znamená -N-C(O)-fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina je mono- nebo disubstituovaná atomem fluoru, a

R² a R⁵ znamenají každý atom vodíku.

13. Použití sloučeniny obecného vzorce I a II podle libovolného z nároků 8 až 12, při kterém je poruchou léčení astmatu, osteoartritidy, reumatické artritidy, v případě zánětu, Alzheimerovy choroby, karcinomatózních onemocnění, tj. k posílení cytotoxické léčby, a srdečního infarktu.