

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 16.10.2000

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 19.10.1999

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1999/60160356

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 11.09.2002
(Věstník č. 9/2002)

(86) PCT číslo: PCT/US00/28625

(87) PCT číslo zveřejnění: WO01/29025

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1390

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 401/14 A 61 P 35/00
C 07 D 413/14
C 07 D 401/04
C 07 D 417/14
C 07 D 407/14
C 07 D 409/14
A 61 K 31/4709
A 61 K 31/404

(71) Přihlašovatel:

MERCK & CO., INC., Rahway, NJ, US;

(72) Původce:

Arrington Kenneth L., Rahway, NJ, US;
Bilodeau Mark T., Rahway, NJ, US;
Fraley Mark E., Rahway, NJ, US;
Hartman George D., Rahway, NJ, US;
Hoffman William F., Rahway, NJ, US;
Hungate Randall W., Rahway, NJ, US;
Kim Yuntae, Rahway, NJ, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Inhibitory tyrosinkinázy

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká sloučenin, které inhibují, regulují a/nebo modulují přenos signálu tyrozinkinázy, dále farmaceutických prostředků, které obsahují tyto sloučeniny, a způsobů jejich použití pro léčbu onemocnění a stavů závislých na tyrozinkináze, jako jsou angiogeneze, rakovina, nádorové bujení, ateroskleróza, makulární degenerace způsobená věkem, diabetická retinopatie, zánětlivá onemocnění a podobně u savců.

Inhibitory tyrozinkinázy

Oblast techniky

Vynález se týká sloučenin, které inhibují, regulují a/nebo modulují přenos signálu tyrozinkinázy, farmaceutického prostředku, který obsahuje tyto sloučeniny a způsobu jejich použití pro léčbu onemocnění závislých na tyrozinkináze a stavů, jako je angiogeneze, rakovina, nádorové bujení, ateroskleróza, skvrnová degenerace způsobená věkem, diabetická retinopatie, zánětlivá onemocnění a podobně u savců.

Tato přihláška nárokuje prioritu uvedenou pod 35 U.S.C. §119(e) z U.S. prozatimní přihlášky 60/160,356 podané 19. října 1999.

Dosavadní stav techniky

Tyrozinkinázy jsou třídou enzymů, které katalyzují přenos koncového fosfátu adenosintrifosfátu na tyrozinové zbytky v proteinových substrátech. Předpokládá se, že tyrozinkynázy fosforylací substrátu hrají důležitou roli při přenosu signálu mnoha buněčných funkcí. I když je přesný mechanismus přenosu signálu ještě nejasný, zjistilo se, že tyrozinkynázy jsou důležitými faktory, která mají podíl na proliferaci buněk, karcinogenezi a diferenciaci buněk.

Tyrozinkinázy se mohou dělit na receptorový nebo nereceptorový typ. Tyrozinkinázy receptorového typu mají extracelulární, membránovou a

intracelulární část, zatímco tyrozinkinázy nereceptorového typu jsou zcela intracelulární.

Tyrozinkinázy receptorového typu se skládají z velkého množství transmembránových receptorů s diverzním biologickým účinkem. V podstatě bylo nalezeno okolo dvaceti různých podskupin tyrozinkináz receptorového typu. Jedna podskupina tyrozinkinázy, která se označuje jako podskupina HER, se skládá z EGFR, HER2, HER3 a HER4. Ligandy této podskupiny receptorů zahrnují epitelový růstový faktor, TGF- α , amfiregulin, HB-EGF, betacelulin a heregulin. Další podskupinou těchto tyrosinkináz receptorového typu je podskupina insulínu, která zahrnuje INS-R, IGF-IR a IR-R. Podskupina PDGF zahrnuje receptory PDGF- α a β , CSFIR, c-kit a FLK-II. Potom existuje skupina FLK, která se skládá z doménového receptoru kinázy (KDR), fetální jaterní kinázy-1 (FLK-1), fetální jaterní kinázy-4 (FLK-4) a fms jako tyrosinkinázy-1 (flt-1). Skupiny PDGF a FLK se posuzují společně v důsledku podobností těchto dvou skupin. Podrobný popis tyrosinkináz receptorového typu je uveden v díle od Plowman et al., *DN&P* 7(6):334-339, 1994, na kterou se vynález odkazuje.

Nereceptorový typ tyrozinkinázy se také skládá z mnoha podskupin zahrnující Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack a LIMK. Každá z těchto podskupin je podrozdělená na různé receptory. Například podskupina Src je jedna z největších a zahrnuje Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr a Yrk. Podskupina Src enzymů byla spojena s onkogenezí. Podrobnější popis nereceptorového typu tyrozinkináz je uveden v díle od Bolen *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993), kterou vynález zahrnuje do referencí.

Oba typy tyrozinkináz receptorový a nereceptorový jsou implikovány do buněčných signálních cest, které způsobují mnoho patogeních stavů zahrnující rakovinu, lupénku a hyperimunitní reakce.

Bylo dokázáno, že některé tyrozinkinázy receptorového typu a růstové faktory, které se na ně váží, hrají důležitou roli v angiogenezi, avšak některé mohou podporovat angiogenezi nepřímo (Mustonen and Alitalo, *J.Cell Biol.* 129:895-898, 1995). Jednou takovou tyrosinkinázou receptorového typu je fetální jaterní kináza 1 nebo-li FLK-1. Lidským analogem FLK-1 je doménový receptor kinázy (KDR), který je také znám jako receptor 2 růstového faktoru vaskulární endotelové buňky nebo-li VEGFR-2, protože váže VEGF s vysokou afinitou. Konečně myší verze tohoto receptoru byla označená jako NYK (Oelrichs et al., *Oncogene* 8(1):11-15, 1993). VEGF a KDR jsou ligand-receptorovým párem, který hraje důležitou roli při proliferaci vaskulárních endotelových buněk a při tvorbě a růstu krevních cév, označované jako vaskulogeneze a nebo angiogeneze.

Angiogeneze je charakterizována nadbytečnou aktivitou vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF). VEGF ve skutečnosti obsahuje skupinu ligandů (Klagsburn and D'Amore, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7:259-270, 1996). VEGF váže receptor tyrozinkinázy napínající membránu s vysokou afinitou (KDR) a příbuzný fms jako tyrozinkynázu-1, také známý jako Flt-1 nebo receptor-1 růstového faktoru vaskulární endotelové buňky (VEGFR-1). Experimenty buněčné kultury a vyčerpaného genu zjišťují, že každý receptor přispívá k různým aspektům angiogeneze. KDR způsobuje mitogenickou funkci VEGF, zatímco Flt-1 se projevuje tím, že moduluje takové nemitogenické funkce, které jsou spojené s buněčnou přilnavostí. Inhibice KDR tedy moduluje hladinu mitogenické aktivity VEGF. V podstatě se ukázalo, že nádorový růst je citlivý na anti-angiogenní účinky antagonistů receptoru VEGF (Kim et al., *Nature* 362, pp, 841-844, 1993).

Masivní nádory se mohou proto léčit inhibitory tyrozinkinázy, protože tyto tumory závisí na angiogenezi tvorby krevních cév, která nutně podporuje jejich růst. Tyto masivní nádory zahrnují hystiocytický lymfom, rakoviny mozku, močopohlavní trakt, lymfatický systém, žaludek, hrtan a plíce, včetně

plicního adenokarcinomu a rakoviny malých plicních buněk. Další příklady zahrnují rakoviny, u nichž se pozoruje nadbytečná exprese nebo aktivace onkogenů aktivujících Raf (např. K-ras, erb-B). Tyto rakoviny zahrnují krcinom slinivky a prsu. Podle toho jsou inhibitory těchto tyrozinkináz výhodné pro prevenci a léčbu proliferativních onemocnění závislých na těchto enzymech.

Angiogenní účinky VEGF nejsou omezeny na nádory. VEGF má u většiny z angiogenních účinků vzniklých v a nebo blízko sítnice příčinu v diabetické retinopatii. Tento vaskulární růst na sítnici způsobuje vizuální degeneraci kulminující se slepotou. Oční VEGF mRNA a proteinu se zvyšuje při stavech jako je retinální žilní okluze u primátů a snižuje se hladina pO_2 u myši, což způsobuje neovaskularizaci. Nitrooční injekce monoklonálních protilátek anti-VEGF nebo imunofuze receptoru VEGF inhibují oční neovaskularizaci u obou modelů (u primátů i hlodavců). Bez ohledu na způsob indukce VEGF u diabetické retinopatie člověka je inhibice oční VEGF výhodná pro léčbu tohoto onemocnění.

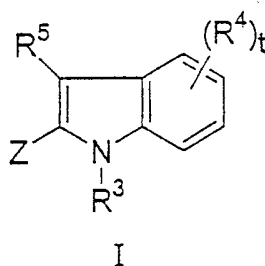
Expres VEGF se také značně zvýší v hypoxických oblastech (místa s nedostatkem kyslíku) nádorů zvířat a lidí, které sousedí s oblastmi nekróz (míst odumírající tkáně). VEGF se také reguluje expresí onkogenů ras, raf, src a mutantu p53 (všechny jsou relevantní k uvedené rakovině). Monoklonální protilátky anti-VEGF inhibují růst lidských nádorů u holé myši. Ačkoliv ty samé nádorové buňky pokračují s expresí VEGF v kultuře, protilátky nesnižují jejich rychlost mitózy. Tedy VEGF odvozený z nádoru nemá funkci autokrinního mitogenního faktoru. Avšak VEGF přispívá k růstu nádoru *in vivo* podporou angiogeneze pomocí mitogenních a chemotaktických účinků na parakrinní vaskulární endoteliální buňky. Tyto monoklonální protilátky také inhibují růst typicky méně dobře vaskularizovaných lidských nádorů tlustého střeva u athymické myši a snižují počet nádorů vznikajících z naočkovaných buněk.

Virová exprese útvaru Flk-1, Flt-1, homologu receptoru KDR myši vázaný na VEGF eliminuje cytoplazmatické domény tyrozinkinázy, ale udržuje ukotvení membrány, virtuálně odstraňuje růst transplantovatelného glioblastomu u myši pravděpodobně dominantním negativním mechanismem tvorby heterodimeru s receptory VEGF endotelové buňky napínající membránu. Zárodečné kmenové buňky, které normálně rostou jako masivní nádory u holé myši, neprodukují detekovatelné nádory, pokud obě alely VEGF jsou vyčerpány. Dohromady tyto údaje prokazují roli VEGF při růstu masivních nádorů. Inhibice KDR nebo Flt-1 je prokázána v patologické angiogenezi a tyto receptory jsou výhodné při léčbě onemocnění, při kterých je angiogeneze částí celkové patologie, např. zánět, diabetická retinální vaskularizace a také různé formy rakoviny, protože je známo, že nádorový růst je závislý na angiogenezi (Weidner et al., N.Engl. J. Med., 324, pp 1-8, 1991).

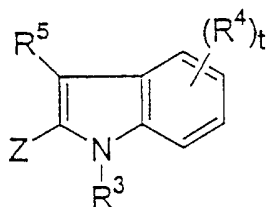
Podle toho je identifikace malých sloučenin, které specificky inhibují, regulují a/nebo modulují přenos signálu tyrozinkinázy, žádoucí a je předmětem tohoto vynálezu.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin, které jsou schopné inhibice, modulace a/nebo regulace přenosu signálu tyrozinkinázy receptorového a nereceptorového typu. Provedení předkládaného vynálezu představuje sloučenina vzorce (I) a její farmaceuticky přijatelné soli a stereoizomery:



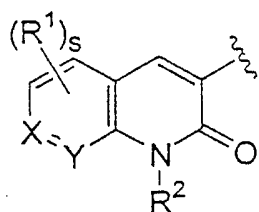
Sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné pro inhibici kináz a jsou zobrazeny sloučeninou vzorce (I):



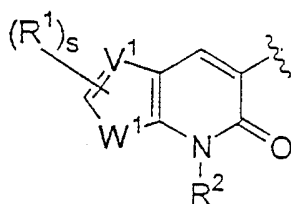
I

nebo farmaceuticky přijatelnou solí nebo jejím stereoizomerem, kde

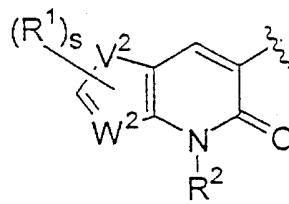
Z je:



nebo



nebo



W¹ je: atom S, O nebo vazba N-R;

V¹ je: atom N nebo C;

W² je: atom N nebo C;

V² je: atom S, O nebo vazba N-R;

a je: 0 nebo 1;

b je: 0 nebo 1;

m je: 0,1 nebo 2;

s je: 1 nebo 2;

t je: 1,2 nebo 3;

X=Y je: vazba C=N, N=C nebo C=C;

R je: atom H nebo skupina C₁-C₆ -alkyl;

R¹ a R⁵ jsou nezávisle zvoleny ze skupin:

- 1) H,
- 2) (C=O)_aO_bC₁-C₁₀ -alkyl,
- 3) (C=O)_aO_b -aryl,
- 4) (C=O)_aO_bC₂-C₁₀ -alkenyl,
- 5) (C=O)_aO_bC₂-C₁₀ -alkinyl,
- 6) CO₂H,
- 7) halogen,
- 8) OH,
- 9) O_bC₁-C₆ -perfluoralkyl,
- 10) (C=O)_aNR⁷R⁸,
- 11) CN,
- 12) (C=O)_aO_bC₃-C₈ -cykloalkyl a
- 13) (C=O)_aO_b -heterocyklyl,

uvedená skupina alkyl, aryl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl a heterocyklyl je případně substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými z R⁶;

R² a R³ jsou nezávisle zvoleny ze skupin:

- 1) H,

- 2) $(\text{C}=\text{O})\text{O}_a\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl,
- 3) $(\text{C}=\text{O})\text{O}_a$ -aryl,
- 4) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl,
- 5) SO_2R^a a
- 6) aryl;

R^4 je zvolen ze skupin:

- 1) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl,
- 2) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -aryl,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alkenyl,
- 4) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alkinyl,
- 5) CO_2H ,
- 6) halogen,
- 7) OH ,
- 8) $\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_6$ -perfluoroalkyl,
- 9) $(\text{C}=\text{O})_a\text{NR}^7\text{R}^8$,
- 10) CN ,
- 11) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_3\text{-C}_8$ -cykloalkyl a
- 12) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -heterocyklyl,

uvedené skupiny alkyl, aryl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl a heterocyklyl jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^6 ;

R^6 je skupina:

- 1) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl,

- 2) $(C=O)_aO_b$ -aryl,
- 3) C_2-C_{10} -alkenyl,
- 4) C_2-C_{10} -alkinyl,
- 5) $(C=O)_aO_b$ -heterocyklyl,
- 6) CO_2H ,
- 7) halogen,
- 8) CN ,
- 9) OH ,
- 10) $O_bC_1-C_6$ -perfluoroalkyl,
- 11) $O_a(C=O)_bNR^7R^8$,
- 12) oxo,
- 13) CHO ,
- 14) $(N=O)R^7R^8$ nebo
- 15) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ -cykloalkyl,

uvedené skupiny alkyl, aryl, alkenyl, alkinyl, heterocyklyl a cykloalkyl jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a} ;

R^{6a} je zvolen skupin:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_{10})$ -alkyl, kde r a s jsou nezávisle 0 nebo 1,
- 2) $O_r(C_1-C_3)$ -perfluoroalkyl, kde r je 0 nebo 1,
- 3) (C_0-C_6) -alkylen- $S(O)_mR^a$, kde m je 0,1 nebo 2,
- 4) oxo,
- 5) OH ,
- 6) halogen,

- 7) CN,
- 8) (C₂-C₁₀)-alkenyl,
- 9) (C₂-C₁₀)-alkinyl,
- 10) (C₃-C₆)-cykloalkyl,
- 11) (C₀-C₆)-alkylen-aryl,
- 12) (C₀-C₆)-alkylen-heterocyklyl,
- 13) (C₀-C₆)-alkylen-N(R^b)₂,
- 14) C(O)R^a,
- 15) (C₀-C₆)-alkylen-CO₂R^a,
- 16) C(O)H a
- 17) (C₀-C₆)-alkylen-CO₂H,

uvedené skupiny alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, aryl a heterocyklyl jsou případně substituované až třemi substituenty zvolenými ze skupin R^b, OH, (C₁-C₆)-alkoxy, halogen, CO₂H, CN, O(C=O)C₁-C₆ -alkyl, oxo a N(R^b)₂;

R⁷ a R⁸ jsou nezávisle zvolené ze skupin:

- 1) H,
- 2) (C=O)O_bC₁-C₁₀ -alkyl,
- 3) (C=O)O_bC₃-C₈ -cykloalkyl,
- 4) (C=O)O_b -aryl,
- 5) (C=O)O_b -heterocyklyl,
- 6) C₁-C₁₀ -alkyl,
- 7) aryl,
- 8) C₂-C₁₀ -alkenyl,
- 9) C₂-C₁₀ -alkinyl,

- 10) heterocyklyl,
- 11) C₃-C₈ -cykloalkyl,
- 12) SO₂R^a a
- 13) (C=O)N(R^b)₂,

uvedené skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, alkenyl a alkinyl jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a} nebo

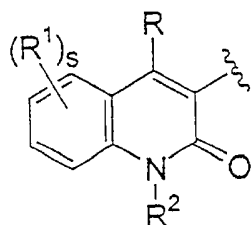
R⁷ a R⁸ monou společně a tomem dusíku, na který jsou vázány, tvořit monocyklický nebo bicyklický heterocykl s 5-7 členy v každém kruhu, které navíc k atomu dusíku případně obsahují jeden nebo dva další heteroatomy zvolené z atomu N, O a S, uvedený monocyklický nebo bicyklický heterocykl je případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a};

R^a je skupina (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₆)-cykloalkyl, aryl nebo heterocyklyl; a

R^b je skupina H, (C₁-C₆)-alkyl, aryl, heterocyklyl, (C₃-C₆)-cykloalkyl, (C=O)OC₁-C₆ -alkyl, (C=O)C₁-C₆ -alkyl nebo S(O)₂R^a.

Dalším provedením vynálezu je sloučenina vzorce (I), kde

Z je:



Další provedení předkládaného vynálezu představuje sloučenina vzorce (I) se skupin Z definovanou způsobem uvedeným bezprostředně výše, kde

s je: 1 a

t je: 1 nebo 2;

R¹ a R⁵ jsou nezávisle zvolené ze skupin:

- 1) H,
- 2) (C=O)_aO_bC₁-C₆ -alkyl,
- 3) (C=O)_aO_b -aryl,
- 4) (C=O)_aO_bC₂-C₆ -alkenyl,
- 5) (C=O)_aO_bC₂-C₆ -alkinyl,
- 6) CO₂H,
- 7) halogen,
- 8) OH,
- 9) O_bC₁-C₃ -perfluoroalkyl,
- 10) (C=O)_aNR⁷R⁸,
- 11) CN,

12) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl a

13) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -heterocyklyl,

uvedené skupiny alkyl, aryl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl a heterocyklyl jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^6 ;

R^4 je zvolen ze skupin:

- 1) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl,
- 2) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -aryl,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyl,
- 4) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkinyl,
- 5) CO_2H ,
- 6) halogen,
- 7) OH ,
- 8) $\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_3$ -perfluoroalkyl,
- 9) $(\text{C}=\text{O})_a\text{NR}^7\text{R}^8$,
- 10) CN ,
- 11) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl a
- 12) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -heterocyklyl,

uvedené skupiny alkyl, aryl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl a heterocyklyl jsou případně substituované jedním nebo více skupinami zvolenými ze zbytku R^6 ;

R^6 je skupina:

- 1) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl,
- 2) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -aryl,

- 3) C_2-C_6 -alkenyl,
- 4) C_2-C_6 -alkinyl,
- 5) $(C=O)_aO_b$ -heterocyklyl,
- 6) CO_2H ,
- 7) halogen,
- 8) CN ,
- 9) OH ,
- 10) $O_bC_1-C_3$ -perfluoroalkyl,
- 11) $O_a(C=O)_bNR^7R^8$,
- 12) oxo,
- 13) CHO ,
- 14) $(N=O)R^7R^8$ nebo
- 15) $(C=O)_aO_bC_3-C_6$ -cykloalkyl,

uvedené skupiny alkyl, aryl, alkenyl, alkinyl, heterocyklyl a cykloalkyl jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a} ,

R^{6a} je zvolen ze skupin:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_6)$ -alkyl, kde r a s jsou nezávisle 0 nebo 1,
- 2) $O_r(C_1-C_3)$ -perfluoroalkyl, kde r je 0 nebo 1,
- 3) (C_0-C_6) -alkylen- $S(O)_mR^a$, kde m je 0, 1 nebo 2,
- 4) oxo,
- 5) OH ,
- 6) halogen,
- 7) CN ,

- 8) (C₂-C₆)-alkenyl,
- 9) (C₂-C₆)-alkinyl,
- 10) (C₃-C₆)-cykloalkyl,
- 11) (C₀-C₆)-alkylen-aryl,
- 12) (C₀-C₆)-alkylen-heterocyklyl,
- 13) (C₀-C₆)-alkylen-N(R^b)₂,
- 14) C(O)R^a,
- 15) (C₀-C₆)-alkylen-CO₂R^a,
- 16) C(O)H a
- 17) (C₀-C₆)-alkylen-CO₂H,

uvedené skupiny alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, aryl a heterocyklyl jsou případně substituované až třemi substituenty zvolenými ze skupin R^b, OH, (C₁-C₆)-alkoxy, halogen, CO₂H, CN, O(C=O)C₁-C₆ -alkyl, oxo a N(R^b)₂; a

R⁷ a R⁸ jsou nezávisle zvolené ze skupin:

- 1) H,
- 2) (C=O)O_bC₁-C₆ -alkyl,
- 3) (C=O)O_bC₃-C₆ -cykloalkyl,
- 4) (C=O)O_b -aryl,
- 5) (C=O)O_b -heterocyklyl,
- 6) C₁-C₆ -alkyl,
- 7) aryl,
- 8) C₂-C₆ -alkenyl,
- 9) C₂-C₆ -alkinyl,
- 10) heterocyklyl,

25.08.02

- 11) C_3-C_6 -cykloalkyl,
- 12) SO_2R^a a
- 13) $(C=O)N(R^b)_2$

uvedené skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, alkenyl a lkinyl jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a} nebo

R^7 a R^8 mohou společně s atomem dusíku, na který jsou vázané, tvořit monocyklický nebo bicyklický heterocykl s 5-7 členy v každém kruhu, které navíc k atomu dusíku případně obsahují jeden nebo dva další heteroatomy zvolené z atomu N, O a S, uvedené monocyklické nebo bicyklické heterocykly jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a} .

Dalším provedením vynálezu je sloučenina popsaná bezprostředně výše, kde R^2 , R^3 a R^5 jsou dále definované jako atom H.

A ještě další provedení vynálezu je, když t je dále definované jako 1, s je 1 a R^1 je atom H.

Součástí předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce (I), která je dále definovaná způsobem uvedeným výše, a kde

R^4 je zvolen ze skupin:

- 1) OC_1-C_6 -alkylen NR^7R^8 ,
- 2) $(C=O)_aC_0-C_6$ -alkylen-Q, kde Q je skupina H, OH, CO_2H nebo OC_1-C_6 -alkyl,

- 3) $\text{OC}_0\text{-C}_6$ -alkylen-heterocykl, případně substituovaná jedním až třemi substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a} ,
- 4) $\text{C}_0\text{-C}_6$ -alkylen NR^7R^8 ,
- 5) $(\text{C=O})\text{NR}^7\text{R}^8$ a
- 6) $\text{OC}_1\text{-C}_3$ -alkylen- $(\text{C=O})\text{NR}^7\text{R}^8$.

Výhodným provedením vynálezu je sloučenina zvolená ze sloučenin:

- (a) 3-{5-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on;
- (b) 3-(5-{2-[(2-methoxyethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon;
- (c) 3-[6-(2-{(2-methoxyethyl)-[(2-methoxy-5-pyrimidinyl)-methyl]-amino}-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon;
- (d) 3-(5-{[(2S,4R)-4-methoxypyrrolidinyl]-methoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon;
- (e) 3-[5-({(2S,4R)-4-methoxy-1-[(2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-pyrrolidinyl}-methoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon;
- (f) ethylester kyseliny 1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-4-piperidinkarboxylové;
- (g) kyselina 1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-4-piperidinkarboxylová;
- (h) kyselina 3-[(2S,4R)-4-methoxy-2-({[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]-oxy}-methyl)-pyrrolidinyl]-propanová;
- (i) 3-[5-(4-methansulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on;
- (j) 3-[5-(4-methansulfonyl-1-oxy-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on;
- (k) 3-[5-(4-acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on;

- (l) *N*-cyklopropyl-*N*-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-1*H*-indol-5-yl-methyl]-methansulfonamid;
- (m) 3-[5-(1-piperazinylníkarbonyl)-1*H*-indol-2-yl]-2(1*H*)-chinolinon;
- (n) 3-{5-[4-methyl-1-piperazinylní)-karbonyl]-1*H*-indol-2-yl}-2(1*H*)-chinolinon;
- (o) 1-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1*H*-indol-5-yl]-karbonyl}-4-piperidinaminiumtrifluoracetát;
- (p) 1-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1*H*-indol-5-yl]-oxy)-acetyl)-piperazin-4-iumtrifluoracetát;
- (q) 3-{5-[2-(1,1-dioxido-4-thiomorfolinyl)-2-oxoethoxy]-1*H*-indol-2-yl}-2(1*H*)-chinolinon;
- (r) *N*-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1*H*-indol-5-yl]-methyl}-4-piperidinkarboxamid;
- (s) 3-{5-[1-(4-morfolinyl)-ethyl]-1*H*-indol-2-yl}-2(1*H*)-chinolinon;
- (t) 3-{5-[1-(1-pyrrolidinyl)-ethyl]-1*H*-indol-2-yl}-2(1*H*)-chinolinon;
- (u) 3-{5-[1-(4-acetyl-1-piperazinylní)-ethyl]-1*H*-indol-2-yl}-2(1*H*)-chinolinon;
- (v) 3-(5-{1-[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinylní)-ethyl]-1*H*-indol-2-yl}-2(1*H*)-chinolinon;
- (x) 4-amino-*N*-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1*H*-indol-5-yl]-1-piperidinkarboxamid; a
- (y) 4-amino-*N*-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1*H*-indol-5-yl]-methyl}-1-piperidinkarboxamid;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl nebo stereoizomer.

Součástí oblasti předkládaného vynálezu je také farmaceutický prostředek, který se skládá ze sloučeniny podle vzorce (I) uvedené výše a z farmaceuticky přijatelného nosiče. Předkládaný vynález také obsahuje způsob léčby nebo prevence rakoviny u savců, je-li taková léčba nutná, která se skládá z podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vzorce (I). Léčba je vhodná pro rakoviny, jako je například rakovina mozku,

močových a pohlavních cest, lymfatického systém, žaludku, hrtanu a plic. Další skupinou vhodných forem rakoviny jsou histiocytický lymfom, plicní adenokarcinom, rakovina malých plicních buněk, rakovina pankreatu, glioblastomy a rakovina prsu.

Vynález také zahrnuje způsob léčby nebo prevenci onemocnění s implikovanou angiogenezí, který se v případě nutnosti této léčby skládá z podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vzorce (I) savci. Taková onemocnění s implikovanou angiogenezí jsou oční onemocnění jako je retinální vaskularizace (sítnicové cévní zásobení), diabetická retinopatie (diabetické onemocnění sítnice), makulární (skvrnitá) degenerace způsobená věkem a podobně.

Součástí oblasti předkládaného vynálezu je způsob léčby nebo prevence zánětlivých onemocnění, který se v případě potřeby této léčby skládá z podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vzorce (I) savci. Příklady těchto zánětlivých onemocnění jsou reumatoidní artritida, lupénka, kontaktní dermatitida, opožděné hypersenzitivní reakce a podobně.

Vynález také zahrnuje způsob léčby nebo prevence onemocnění nebo stavů závislých na tyrosinkináze u savců, která se v případě potřeby této léčby skládá z podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vzorce (I) pacientům-savcům. Terapeutické množství se mění podle konkrétní nemoci a lze zjistit odborníky v oboru bez experimentů.

Způsob léčby nebo prevence retinální vaskularizace, který se v případě potřeby této léčby skládá z podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vzorce (I) savci, je také součástí předkládaného vynálezu. Způsoby léčby nebo prevence očních onemocnění, jako je diabetická retinopatie a skvrnitá degenerace způsobená věkem, jsou také součástí vynálezu. Oblast předkládaného vynálezu také zahrnuje způsob léčby nebo

prevence zánětlivých onemocnění, jako je reumatoidní artritida, lupénka, kontaktní dermatitida a opožděné hypersenzitivní reakce, a také léčbu nebo prevenci patologií kostí, jako je například osteosarkom (maligní kostní nádor), osteoartritida (zánět kostí a kloubů) a křivice.

Vynález také zahrnuje použití dosud nárokovaných sloučenin v kombinaci s druhou sloučeninou zvolenou z:

- 1) modulátoru estrogeního receptoru,
- 2) modulátoru androgeního receptoru,
- 3) modulátoru retinoidního receptoru,
- 4) cytotoxického prostředku,
- 5) antiproliferativního prostředku,
- 6) inhibitoru prenyl-proteinové transferázy,
- 7) inhibitoru reduktázy HMG-CoA,
- 8) inhibitoru HIV proteázy,
- 9) inhibitoru reverzní transkriptázy a
- 10) inhibitoru dalších angiogenezí.

Výhodné inhibitory angiogenezí jsou zvolené ze skupiny sestávající z inhibitoru tyrosinkinázy, inhibitoru epidermálně odvozeného růstového faktoru, inhibitoru růstového faktoru odvozeného od fibroblastu, inhibitoru růstového faktoru odvozeného od destiček, inhibitoru MMP (matrix metalloprotease), blokátoru integrinu, interferonu- α , interleukinu-12, polysulfátu pentozanu, inhibitoru cyklooxygenázy, karboxyamidotriazolu, kombretastatinu A-4, skvalaminu, 6-O-chloroacetylkarbonyl-fumagilolu, thalidomidu, angiostatinu, troponinu-1 a protilátky VEGF. Výhodné inhibitory estrogenového receptoru jsou tamoxifen a raloxifen.

Součástí širší nároků je také způsob léčby rakoviny, který se skládá z podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vzorce (I) v kombinaci s radiační léčbou a/nebo v kombinaci s sloučeninou zvolenou z:

- 1) modulatoru estrogenního receptoru,
- 2) modulatoru androgenního receptoru,
- 3) modulatoru retinoidního receptoru,
- 4) cytotoxického prostředku,
- 5) antiproliferativního prostředku,
- 6) inhibitoru fenyl-proteinové transferázy,
- 7) inhibitoru reduktázy HMG-CoA,
- 8) inhibitoru HIV proteázy,
- 9) inhibitoru reverzní transkriptázy a
- 10) inhibitoru dalších angiogenezí.

A ještě dalším provedením vynálezu je způsob léčby rakoviny, který se skládá z podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vzorce (I) v kombinaci s paclitaxelem nebo trastuzumabem.

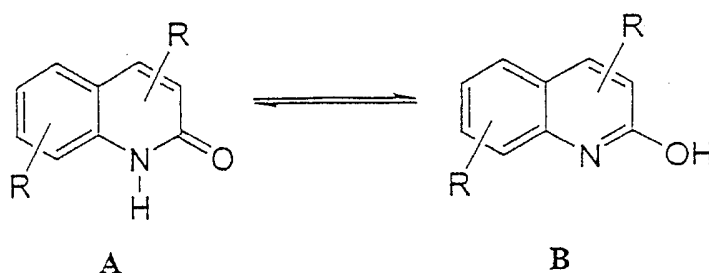
Součástí vynálezu je také způsob snížení nebo prevence poškození tkáně po mozkové ischemické příhodě, která se skládá z podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vzorce (I).

Tyto a další aspekty vynálezu budou zřejmé z následujících prací.

„Onemocnění nebo stavy závislé na tyrosinkináze“ uvádí patologické stavy, které jsou závislé na účinku jedné nebo více tyrosinkináz. Tyrosinkinázy se buď přímo nebo nepřímo účastní cest přenosu signálů mnoha buněčných činností zahrnující proliferaci, adhezi a migraci a diferenciaci. Onemocnění

spojená s činností tyrosinkinázy zahrnují proliferaci nádorových buněk, patologickou neovaskularizaci, která podporuje růst masivního nádoru, oční neovaskularizaci (diabeckou retinopatii, skvrnitou degeneraci způsobenou věkem a podobně) a záněty (lupénka, reumatoidní artritidu a podobně).

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou mít asymetrická centra, chirální osy a chirální roviny (jak je popsáno v: E.L.Eliel a S.H.Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, stránky 1119-1190) a vyskytují se jako racemáty, racemické směsi a jako individuální diastereomery se všemi možnými izomery a jejich směsi zahrnující optické izomery jsou součástí předkládaného vynálezu. Navíc uvedené sloučeniny mohou existovat jako tautomery a obě tautomerní formy jsou součástí vynálezu, i když je zobrazena pouze jedna tautomerní forma. Například kterýkoliv nárokem na sloučeninu pod označím A se rozumí, že zahrnuje její tautomerní formu B a obráceně a také jejich směsi.



Pokud se kterákoliv proměnná skupina (např. R^4 , R^6 , R^{6a} atd.) vyskytuje více než jedenkrát v kterékoliv části, definice jeho výskytu je nezávislá na každém jiném jeho výskytu. Také kombinace substituentů a proměnných skupin jsou dovoleny pouze tehdy, když takovou kombinací vzniknou stabilní sloučeniny. Čáry nakreslené od substituentů směrem ke kruhovým systémům znamenají, že vyznačená vazba může vzniknout na kterémkoliv ze substituovatelných atomů kruhu. Pokud je kruhový systém polycyklický, znamená to, že vazba vznikne na kterémkoliv z vhodných atomů uhlíku pouze na proximálním (bližším) kruhu.

Rozumí se, že substituenty a způsoby substituce na sloučeninách podle používaného vynálezu se mohou volit odborníkem v oboru tak, aby se získaly sloučeniny, které jsou chemicky stabilní a které se mohou snadno syntetizovat postupy, které jsou známé v oboru, a způsoby uvedenými níže a ze snadno dostupných výchozích surovin. Pokud je substituent sám substituován více než jednou skupinou tak dlouho než vznikne stabilní struktura, znamená to, že tyto mnohočetné skupiny mohou být na stejném uhlíku nebo na různých uhlících. Pojem „případně substituován jedním nebo více substituenty“ by mělo být ekvivalentní výrazu „případně substituován nejméně jedním substituentem“ a v takových případech bude mít výhodné provedení vynálezu 0 až tři substituenty.

Používaný výraz „alkyl“ zahrnuje rozvětvené nerozvětvené, cyklické, nasycené, alifatické uhlovodíkové skupiny, která mají stanovený počet atomů uhlíku. Například C_1-C_{10} v „ C_1-C_{10} -alkyl“ je definován tak, že zahrnuje skupiny, které mají 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 uhlíků v lineárním, rozvětveném nebo cyklickém uspořádání. Například „ C_1-C_{10} -alkyl“ konkrétně zahrnuje skupinu methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, *i*-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl atd. Termín „cykloalkyl“ znamená monocyklický, nasycený, alifatický uhlovodíkovou skupinu, která má specifický počet atomů uhlíku. Například „cykloalkyl“ zahrnuje cyklopropyl, methyl-cyklopropyl, 2,2-dimethyl-cyklobutyl, 2-ethyl-cyklopentyl, cyklohexyl, atd.

Pojem „alkoxy“ znamená buď cyklickou nebo acyklickou skupinu alkyl vyjádřenou počtem atomů uhlíku vázaných kyslíkovým můstkem. „Alkoxy“ proto zahrnuje definice skupin alkyl a cykloalkyl uvedené výše.

Pokud není stanoven počet atomů uhlíku, pojem „alkenyl“ znamená nearomatický uhlovodíkový radikál, nerozvětvený, rozvětvený nebo cyklický, který obsahuje 2 až 10 atomů uhlíku a nejméně jednu dvojnou vazbu mezi dvěma uhlíky. Výhodně je přítomna jedna dvojná vazba mezi dvěma uhlíky,

avšak mohou být přítomny až čtyři nearomatické dvojné vazby mezi uhlíky. Proto pojem „C₂-C₆ -alkenyl“ znamená alkenylový radikál, který má 2 až 6 atomů uhlíku. Alkenylové skupiny zahrnují skupiny ethenyl, propenyl, butenyl, 2-methylbutenyl a cyklohexenyl. Nerozvětvená, rozvětvená nebo cyklická část skupiny alkenyl může obsahovat dvojné vazby a může být substituovaná, pokud je substituovaná alkenylová skupina potřebná.

Pojem „alkinyl“ znamená nerozvětvený, rozvětvený nebo cyklický uhlovodíkový radikál, který obsahuje 2 až 10 atomů uhlíku a nejméně jednu trojnou vazbu mezi dvěma uhlíky. Mohou být přítomny až tři trojné vazby mezi uhlíky. Proto pojem „C₂-C₆ -alkinyl“ znamená alkinylový radikál, který má 2 až 6 atomů uhlíku. Alkinylové skupiny zahrnují skupiny ethinyl, propinyl, butinyl, 3-methylbutinyl atd. Nerozvětvená, rozvětvená nebo cyklická část alkinylové skupiny může obsahovat trojnou vazbu a může být substituovaná, pokud je substituovaná alkinylová skupina potřebná.

V určitých případech mohou být substituenty definované řadou uhlíků, která zahrnuje nulu, jako je (C₀-C₆)-alkylen-aryl. Pokud skupina aryl znamená skupinu fenyl, tato definice by zahrnovala samotnou skupinu fenyl a také skupiny -CH₂-fenyl, -CH₂CH₂-fenyl, CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)-fenyl atd.

Používaný pojem „aryl“ znamená kterýkoliv stabilní monocyklický nebo bicyklický uhlíkový kruh až se 7 atomy v každém kruhu, kde nejméně jeden kruh je aromatický. Příklady takových arylových částí zahrnují skupiny fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl, bifenyl, fenantryl, antryl nebo acenaftyl. V případech, kdy arylový substituent je bicyklický a jeden kruh je nearomatický, znamená to, že k vazbě dochází aromatickým kruhem.

Používaný pojem „heteroaryl“ znamená stabilní monocyklický nebo bicyklický kruh až se 7 atomy v každém kruhu, kde nejméně jeden kruh je aromatický a obsahuje 1 až 4 heteroatomy zvolené ze skupiny obsahující atom O, N a S.

Heteroarylové skupiny v rámci této definice zahrnují, ale nejsou tím omezeny, skupiny akrydiny, karbazoly, cinnoliny, quinoxaliny, pyrrazoly, indoly, benzotriazoly, furany, thieny, benzothieny, benzofurany, chinoliny, isochinoliny, oxazoly, isoxazoly, indoly, pyraziny, pyridaziny, pyridiny, pyrimidiny, pyrroly, tetrahydrochinolin. Z níže uvedené definice heterocyklu je patrné, že pojem „heteroaryl“ také zahrnuje N-oxidové deriváty některé skupiny heteroaryl s obsahem dusíku. V případech, kdy heteroarylový substituent je bicycklý a jeden kruh je nearomatický nebo neobsahuje žádný heteroatom, znamená to, že k vazbě dochází atomickým kruhem nebo pomocí kruhu obsahující heteroatom.

Jak bylo oceněno odborníky v oboru, používaný pojem „halo“ nebo „halogen“ zahrnuje skupiny chloro, bromo a jodo. Používaný výraz „heterocykl“ nebo „heterocyklyl“ znamená 5- až 10-členný aromatický nebo nearomatický heterocykl obsahující 1 až 4 heteroatomy zvolené ze skupiny, kterou tvoří atomy O, N a S, a zahrnuje bicycklé skupiny. Proto pojem „heterocyklyl“ zahrnuje výše uvedené heteroarylové skupiny a také jejich dihydro a tetrahydro analogy. Další příklady skupiny „heterocyklyl“ zahrnují, ale nejsou tím omezeny, následující skupiny: benzoimidazolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzothiofenyl, benzoxazolyl, karbazolyl, karbolinyl, cinoliny, furanyl, imidazolyl, indoliny, indoly, indolaziny, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isochinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naftopyridiny, oxadiazolyl, oxazolyl, oxazolin, isoxazolin, oxetanyl, pyranyl, pyraziny, pyrazolyl, pyridaziny, pyridopyridiny, pyridaziny, pyridyl, pyrimidyl, pyrroly, chinazoliny, chinolyl, chinoxaliny, tetrahydropyranyl, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, azetidiny, 1,4-dioxanyl, hexahydroazepiny, piperaziny, piperidiny, pyrrolidiny, morfoliny, thiomorfoliny, dihydrobenzoimidazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiofenyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrofuranyl, dihydroimidazolyl, dihydroindolyl, dihydroisoxazolyl, dihydroisothiazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrooxazolyl, dihydropyraziny, dihydropyrazolyl, dihydropyridiny, dihydropyrimidiny, dihydropyrroly, dihydrochinoliny, dihydrotetrazolyl, dihydrothiadiazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothienyl, dihydro-

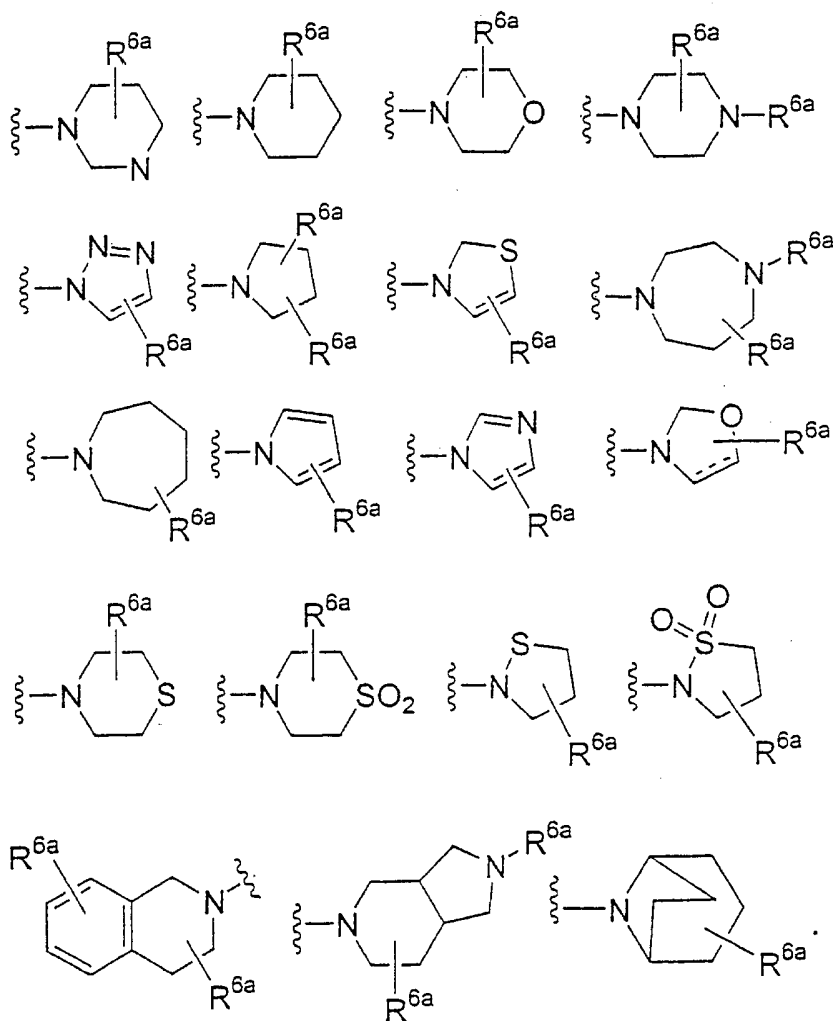
triazolyl, dihydroazetidyl, methylenedioxybenzoyl, tetrahydrofuranyl a tetrahydrothienyl a jejich N-oxidy. Heterocyklylový substituentu se váže atomem uhlíku nebo heteroatomem.

Substituenty alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklyl mohou být nesubstituované nebo substituované, pokud není konkrétně definováno jinak. Například skupina (C₁-C₆)-alkyl může být substituována jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupin OH, oxo, halogen, alkoxy, dialkylamino nebo heterocyklyl, jako je morfolyl, piperidyl atd. V případě disubstituované skupiny alkyl, například kde substituenty jsou skupiny oxo a OH, následující jsou zahrnuty v definici: $-(C=O)CH_2CH(OH)CH_3$, $-(C=O)OH$, $-CH_2(OH)CH_2CH(OH)$ atd.

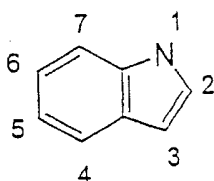
Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin podle vynálezu zahrnují obvyklé netoxické soli sloučenin podle vynálezu tvořené např. z netoxických anorganických nebo organických kyselin. Obvyklé netoxické soli zahrnují například soli odvozené z anorganických kyselin, jako jsou kyseliny chlorovodíková, bromovodíková, sírová, sulfamová, fosforečná, dusičná a podobně, a soli připravené z organických kyselin, jako jsou kyseliny octová, propionová, jantarová, glykolová, stearová, mléčná, jablečná, vinná, citronová, askorbová, pamoová, maleinová, hydroxymaleinová, fenylactová, glutamová, benzoová, salicylová, sulfanilová, 2-acetoxybenzoová, fumarová, toluensulfonová, methansulfonová, ethandisulfonová, oxalová, isethionová, trifluoroctová a podobně.

V určitých případech jsou skupiny R⁷ a R⁸ definované tak, že mohou společně s atomem dusíku, na který jsou vázané, tvořit monocyklický nebo bicyklický heterocykl s 5-7 členy v každém kruhu a navíc k atomu dusíku obsahovat jeden nebo dva další heteroatomy zvolené z atomů N, O a S, uvedený heterocykl může být případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny R^{6a}. Příklady heterocyklů, které mohou být takto vytvořeny, zahrnují bez omezení následující heterocykly za předpokladu, že

heterocykl je případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupin R^{6a} ;



Zbytek R^1 je výhodně atom H. Výhodná je také definice zbytku R^2 a R^3 jako atom H. Výhodné heterocyklylové substituenty jsou ty, které jsou uvedeny bezprostředně výše plus pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, tetramethylen-sulfon, butyrolakton, tetrahydrofuran, furan, indol a thiofen. Výhodně t je 1 a R^4 se přemístí do polohy 5 podle následujícího očíslovaného schema indolu.



Výhodně je zbytek R^4 definován jako skupina OC_1-C_6 -alkylen NR^7R^8 , $(C=O)_aC_0-C_6$ -alkylen-Q, kde Q je atom H, skupina OH, CO_2H nebo OC_1-C_6 -alkyl, OC_0-C_6 -alkylen-heterocyklyl, případně substituovaná jedním až třemi substituenty zvolenými ze skupin R^{6a} , C_0-C_6 -alkylen NR^7R^8 , $(C=O)NR^7R^8$ nebo OC_1-C_3 -alkylen- $(C=O)NR^7R^8$. Nejvýhodněji je zbytek R^4 skupina C_1-C_3 -alkylen NR^7R^8 . Výhodně jsou skupiny R^7 a R^8 definovány tak, že společně s atomem dusíku, na který jsou vázané, tvoří monocyklický 5-7-členný heterocykl, který navíc k atomu dusíku případně obsahuje jeden nebo dva další heteroatomy zvolené z atomu N, O a S, a uvedený heterocykl je případně substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a} .

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin podle vynálezu se mohou syntetizovat obvyklými chemickými metodami ze sloučenin podle vynálezu, které obsahují bazický nebo kyselý zbytek. Obecně soli bazických sloučenin se připravují buď chromatograficky iontovou výměnou nebo reakcí volné baze se stechiometrickým množstvím nebo s přebytkem anorganické nebo organické kyseliny, která tvoří žádanou sůl, ve vhodném rozpouštědle nebo v různých kombinacích rozpouštědel. Podobně se tvoří soli kyselých sloučenin reakcí s vhodnou anorganickou nebo organickou bází.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit s využitím reakcí uvedených v následujících schemech a dále jinými standardními postupy, které jsou známé v literatuře nebo jsou doloženy v experimentálních postupech. Tato schemata proto nejsou omezena seznamem sloučenin nebo žádnými konkrétními substituenty používanými pro ilustrativní účely. Číslování substituentů uvedené ve schemech není nutně v souladu s číslováním uvedeným v nárocích.

Schemata

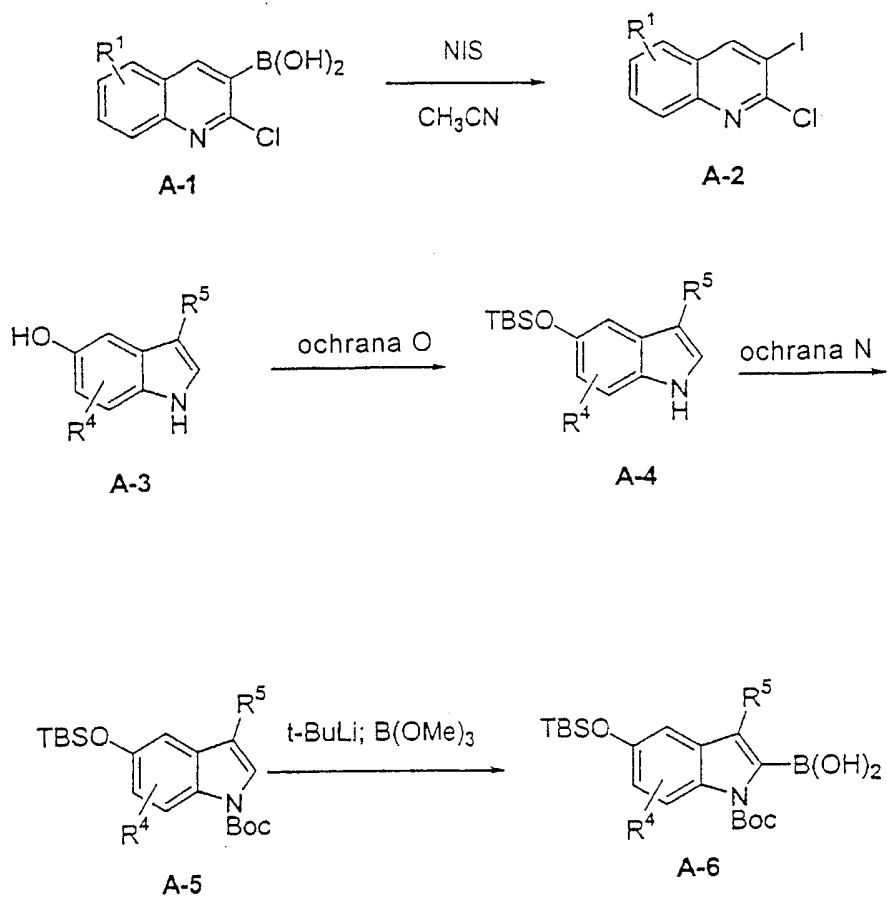
Jak je uvedeno ve schema **A**, chinolinový reagent **A-2** může být syntetizován obecným postupem uvedeným v Marsais, F; Godard, A.; Queguiner, G, *J.Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 1589-1594). Deriváty s různou substitucí mohou být vyrobeny modifikací tohoto postupu a použitím standartního protokolu syntézy známého v oboru. Ve schema 1 je také uvedena příprava indolového meziprojektu **A-6**.

Schema **B** zobrazuje možný protokol pro vazebnou reakci indolového a chinolinového meziprojektu za vzniku žádaných sloučenin

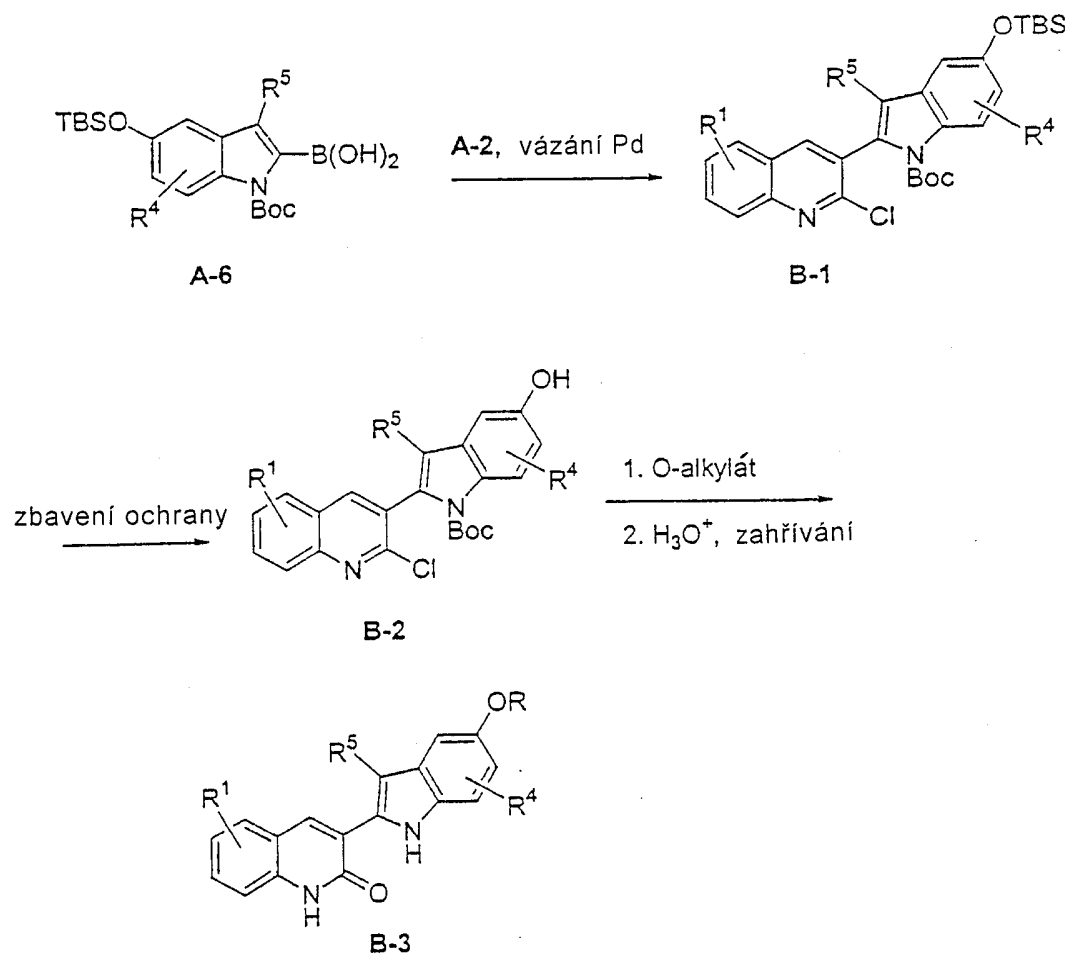
Schema **C** zobrazuje možnou cestu syntézy sloučeniny podle vynálezu, 3-(5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)-1H-chinolin-2-onu, **C-6**.

Schema **D** ukazuje syntézu jodo-naftyridinů a jodo-pyrido-pyridinů. Výsledné jodové sloučeniny se mohou vázat s vhodnou indolboronovou kyselinou, jak je uvedeno v jiných schemech, za vzniku žádaného produktu. Výchozí chlorosloučeniny se mohou připravit podle metody uvedené v D.J.Pokorny a W.W.Paudler v *J.Org.Chem.* 1972, 37, 3101.

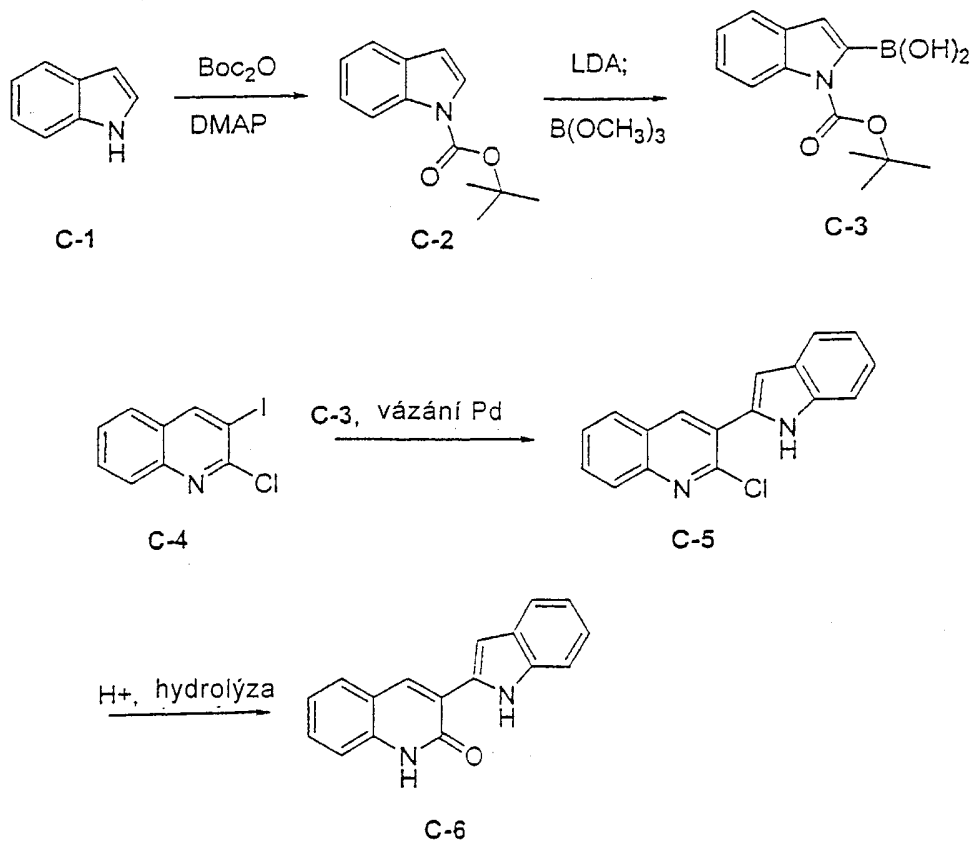
Schema A



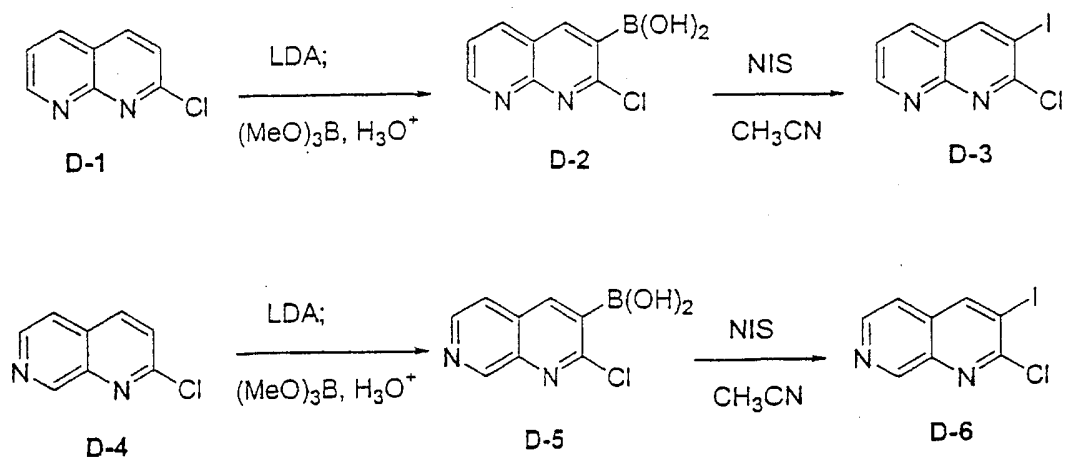
Schema B



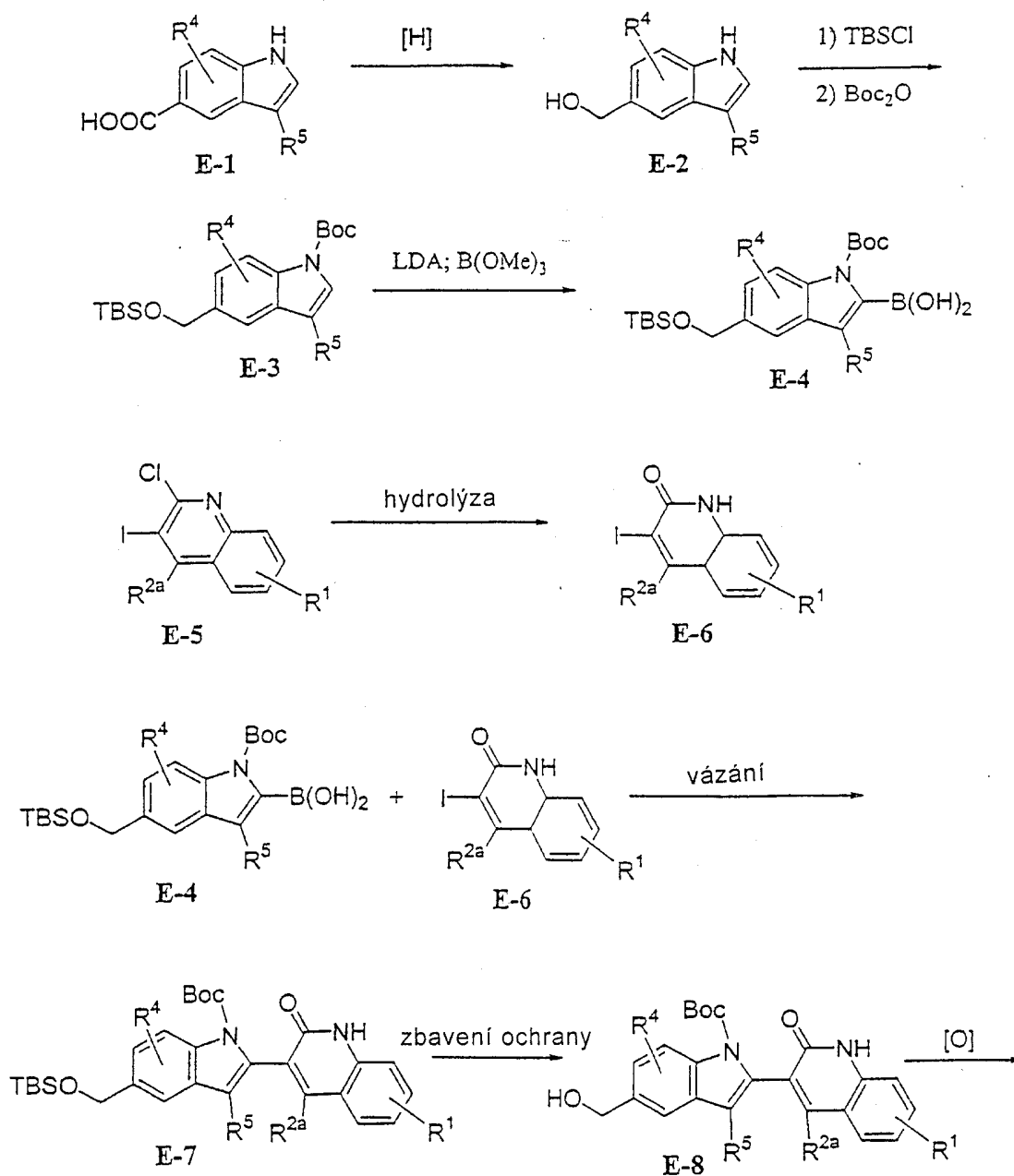
Schema C



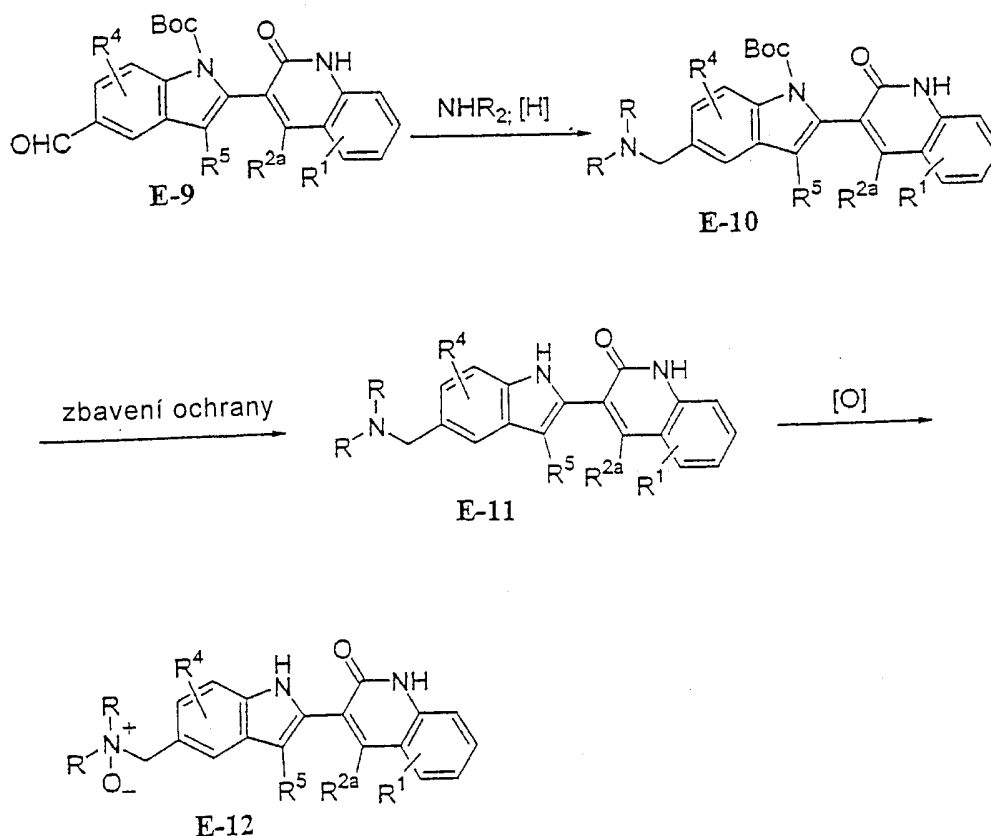
Schema D



Schema E



Schema E (pokračování)



Využitelnost

Připravené sloučeniny jsou výhodné jako farmaceutické prostředky pro savce, zvláště lidi, pro léčbu onemocnění způsobených tyrozinkinázou. Taková onemocnění zahrnují proliferaci nádorových buněk, patologickou neovaskularizaci (nebo angiogenezi), která podporuje růst pevného nádoru, oční neovaskularizaci (diabetickou retinopatii, skvrnitou degeneraci způsobenou věkem a podobně) a záněty (lupénku, reumatoidní artritidu a podobně).

Sloučeniny podle vytvořeného vynálezu se mohou podávat pacientům při léčbě rakovinového onemocnění. Připravené sloučeniny inhibují angiogenezi, přičemž působí proti růstu nádorů (J.Rak et al. *Cancer Research*, 55: 4575-4580, 1995). Vlastnosti zhotovených sloučenin působící proti angiogenezi jsou také výhodné pro léčbu určitých forem slepoty týkající se retinální vaskularizace.

Sloučeniny podle vynálezu jsou také výhodné pro léčbu určitých patologií týkající se kosti, jako je osteosarkom, osteoartritida a křivice, také známé jako onkogenní osteomalácie (Hasegawa et al., *Skeletal radiol.*, 28, pp. 41-45, 1999; Gerber et al., *Nature Medicine*, Vol. 5, No. 6, pp. 623-628, June 1999). A protože VEGF přímo podporuje osteoklastickou resorpci kosti pomocí KDR/Fik-1 vznikající ve zralých osteoblastech (*FEBS Let.* 473:161-164 (2000); *Endocrinology*, 141:1667 (2000)), připravené sloučeniny jsou také vhodné pro léčbu a prevenci stavů, které souvisejí s resorpcí kosti, jako je osteoporóza a Pagetova nemoc.

Nárokované sloučeniny se mohou také použít pro snížení nebo prevenci poškozené tkáně, která vzniká po mozkových ischemických příhodách, jako je mrtvice, pro snížení mozkového otoku, poškozené tkáně a poškození reperfúze po ischemii (*Drug news perspect* 11:265-270 (1998); *J.Clin.Invest.* 104:1613-1620 (1999)).

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat savcům, výhodně lidem buď samostatně nebo výhodně v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředidly, případně se známými adjuvans, jako je alum, ve farmaceutickém prostředku podle standardní farmaceutické praxe. Sloučeniny se mohou podávat orálně nebo parenterálně včetně intravenozního, intramuskulárního, intraperitoneálního, subkutánního, rektálního a topikálního způsobu podávání.

Pro orální použití chemoterapeutické sloučeniny podle vynálezu se může zvolená sloučenina podávat například ve formě tablet nebo kapslí nebo jako vodný roztok nebo suspenze. V případě tablet pro orální použití se obvykle přidávají obvykle používané nosiče zahrnující laktózu a kukuřičný škrob a lubrikační prostředky, jako je stearan hořečnatý. Pro orální podávání ve formě kapslí zahrnují výhodná ředidla laktózu a sušený kukuřičný škrob. Pokud se vodné suspenze požadují pro orální použití, je účinná složka kombinovaná s emulzním a suspenzačním prostředkem. Je-li to žádoucí, mohou se přidat určitá sladidla nebo vonné prostředky. Pro intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a intravenózní použití se obvykle připravují sterilní roztoky účinné složky a hodnota pH roztoku by měla být vhodně upravena a pufována. Pro intravenózní použití by se měla hlídat celková koncentrace rozpuštěných látek, aby se stále zajistil isotonický prostředek.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou také podávat společně s jinými dobře známými terapeutickými prostředky, které se vybírají pro svou zvláštní vhodnost proti stavům, které jsou léčeny. Například v případě poruch, které se týkají kostí, zahrnují kombinace, které by byly výhodné, sloučeniny s antiresorpčními bisfosfonáty, jako je alendronát a risedronát; integrované blokátory (definované níže), jako je $\alpha_v\beta_3$ antagonisty; konjugované estrogeny používané v léčbě hormonální náhrady, jako je PREMPRO®, PREMARIN® a ENDOMETRION®; modulátory selektivního receptoru estrogenu (SERM), jako je raloxifen, droloxifen, CP-336, 156 (Pfizer) a lysofoxifen; inhibitory katespinu K; a inhibitory protonové pumpy ATP.

Zhotovené sloučeniny jsou také výhodné v kombinaci se známými protirakovinovými prostředky. Tyto známé protirakovinové prostředky zahrnují následující:

Modulátory estrogenového receptoru, modulátory androgenového receptoru, modulátory retinoidního receptoru, cytotoxické prostředky, antiproliferativní prostředky, inhibitory prenyl-proteinové transferázy, inhibitory HMG-CoA

reduktázy, inhibitory HIV proteázy, inhibitory reverzní transkriptázy a jiné inhibitory angiogeneze.

Pojem „modulátory estrogenového receptoru“ představuje sloučeniny, které interferují nebo inhibují vazbu estrogenu na receptor bez ohledu na mechanismus. Příklady modulátorů estrogenového receptoru zahrnují, aniž by tím byly omezeny, tamoxifen, raloxifen, idoxifen, LY353381, LY117081, toremifen, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidiny)-ethoxy]-fenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl)-fenyl]-2,2-dimethylpropanoát, 4,4'-dihydroxy-benzofenon-2,4-dinitrofenylhydrazon a SH646.

Pojem „modulátory androgenového receptoru“ představuje sloučeniny, které interferují nebo inhibují vazbu androgenů na receptor bez ohledu na mechanismus. Příklady modulátorů androgenového receptoru zahrnují finasteridy a jiné inhibitory 5 α -reduktázy, nilutamidy, flutamidy, bicalutamidy, liarozoly a abirateronacetáty.

Pojem „modulátory retinoidového receptoru“ představují sloučeniny, které interferují nebo inhibují vazbu retinoidů na receptor bez ohledu na mechanismus. příklady těchto modulátorů retinoidových receptorů zahrnují bexaroten, tretinoin, kyselinu 13-cis-retinové, kyseliny 9-cis-retinové, α -difluoromethyl-ornitin, ILX23-7553, trans-N-(4'-hydroxyfenyl)-retinamid, N-4-karboxyfenyl retinamid.

Pojem „cytotoxické prostředky“ představují sloučeniny, které působují primárně smrt buňky přímou interferencí s funkcemi buňky nebo inhibují nebo interferují s myozou buňky, která zahrnuje alkylační prostředky, faktory tumorové nekrózy, interkalaktory, inhibitory mikrotubulinu a inhibitory topoisomerázy.

Příklady cytotoxických prostředků zahrnují tirapazimin, sertenef, katechin, ifosfamid, tasonermin, lonidamin, karboplatinu, altretamin, prednimustin, dibromodulkitol, ranimustin, fotemustin, nedaplatinu, oxaliplatinu, temozolomid, heptaplatinu, estramustin, improsulfan tolilát, trofosfamid, nimustin, dibrospidiumchlorid, pumitepa, lobaplatinu, satraplatinu, profiromycin, cisplatinu, irofulven, dexifosfamid, cis-amindichloro-(2-methylpyridin)-platina, benzyguanidin, glufosfamid, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platina(II)]-bis[diamin(chloro)-platnatý]-tetrachlorid, diarizidinylspermin, arseniktrioxid, 1-(11-dodecyl-amino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxantin, zorubicin, idarubicin, bisantren, mitoxantron, pirarubicin, pinafid, valrubicin, amrubicin, antineoplaston, 3'-de-amino-3'-morfolino-13-deoxo-10-hydroxykarminomycin, anamycin, galrubicin, elinafid, MEN10755 a 4-demethoxy-3-deamino-3-aziridiny-4-methylsulfonyl-daunorubicin.

Příklady inhibitorů mikrotubulinu zahrnují paclitaxel, vindesinsulfát, 3',4'-didehydro-4'-deoxy-8'-norvincal leukoblasin, docetaxol, rizoxin, dolastatin, mivobulin isethionát, auristatin, cemadotin, RPR 109881, BSM 184476, vinflumin, kryptofycin, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-methoxyfenyl)-benzen sulfonamid, anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-propyl-L-proplin-t-butylamid, TDX258 a BMS 188797.

Některé příklady inhibitorů topoizomerázy jsou topotekan, hykaptamin, irinotecan, rubitekan, 6-ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzylidenchartreusin, 9-methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]akridin-2-(6H)propananmin, 1-amino-9-ethyl-5-fluoro-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H, 12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizinol[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)dion, lurtotekan, 7-[2-(N-isopropylamino)-ethyl]-(20S)kamptotecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etoposidfosfát, teniposid, sobuzoxan, 2'-dimethylamino-2'-deoxy-etoposid, GL331, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]karbyzol-1-karboxamid, asulakrin, (5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N-[2-(dimethylamino)-aethyl]-N-methylamino]-ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxy-

fenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(methylenedioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]-fenatridinium, 6,9-bis-[(2-aminoethyl)-amino]-benzo[g]isoguinolin-5,10-dion, 5-(3-aminopropyl-amino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]-akridin-6-on, N-[1-[2-(diethylamino)-ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanten-4-ylmethyl]-formamid, N-(2-(dimethylamino)-ethyl)-akridin-4-karboxamid, 6-[[2-(dimethylamino)-ethyl]-amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on a dimesna.

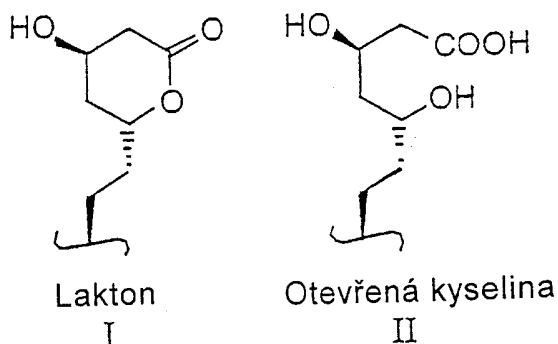
Pojem „antiproliferativní prostředky“ zahrnuje protismyslové oligonukleotidy RNA a DNA jako je G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM2231 a INX3001 a antimetabolity jako je enocitabin, karmofur, tegafur, pentostatin, doxifluridin, trimetrexát, fludarabin, kapecitabin, galocitabin, cytarabin ocfosfát, fosteabin natrium hydrát, raltitrexed, paltitrexid, emifur, tiazofurin, decitabin, noltrexed, pemetrexed, nelzarabin, 2'-deoxy-2'-methylidencytidin, 2-fluoromethylen-2'-deoxycytidin, N-[5-(2,3-dihydro-benzofuryl)-sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorofenyl)-urea, N6-[4-deoxy-4-[N2-[2(E), 4(E)-tetradekadienoyl]-glycylamino]-L-glycero-B-L-manoheptopyranosyl]-adenin, aplidin, ekteinascidin, troxacitabin, kyseлина 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutamová, aminopterin, 5-fluorouracil, alanosin, ester kyseliny 11-acetyl-8-(karbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diaza-tetracyklo(7,4,1,0,0)-tetradeka-2,4,6-trien-9-yl octové, swainsonin, lometrexol, dexrazoxan, methionináza, 2'-kyano-2'-deoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-arabino furanosyl cytosin a 3-aminopyridin-2-karboxaldehyd thiosemi-karbozon.

„Antiproliferativní prostředky“ také zahrnují monoklonální protilátky růstových faktorů, jiné než ty, které se nacházejí pod názvem „inhibitory angiogeneze“, jako je trastuzumab a tumorové subsresorové geny, jako je p53, který může být odvozen přenosem rekombinantního genu způsobeného virem (viz například U.S.Patent č. 6,0069,134).

Pojem „inhibitory HMG-CoA reduktázy“ představuje inhibitory 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reduktázy. Sloučeniny, které mají inhibiční účinky pro HMG-CoA reduktázu mohou být čitelně identifikovány za použití testů známých ze stavu techniky. Například, viz testy popsané nebo citované v U.S.Patent 4,231,938 v col. 6 a WO 84/02131 a stránkách 33-33. Pojmy „HMG-CoA reduktáza inhibitor“ a „inhibitor HMG-CoA reduktázy“ mají stejný význam, pokud se zde používají.

Příklady inhibitorů HMG-CoA reduktázy, které se mohou používat, zahrnují bez omezení lovastatin (MEVACOR®; viz US Patent č. 4,231, 938; 4,294,926; 4,319,039), simvastatin (ZOCOR®; viz US Patent č. 4,444,784; 4,820,850; 4,916,239), pravastatin (PRAVACHOL®; viz US Patent č. 4,346, 227; 4,537, 859; 4,410,629; 5,030, 447 a 5,180, 589), fluvastatin (LESCOL®; viz US Patent č. 5,354,772; 4,911,165; 4,929,437; 5,189,164; 5,118,853; 5,290,946; 5,356,896), atorvastatin (LIPITOR®; viz US Patent č. 5,273,995; 4,681,893; 5,489,691; 5,342,952) a cerivastatin (také známý jako rivastatin a BYCHOL®; viz US Patent č. 5,177,080). Strukturní vzorce těchto a dalších inhibitorů HMG-CoA reduktázy, které se mohou použít ve způsobech přípravy, popsány na stránce 87 M.popsány na stránce 87 od autora M.Yalpani v „Cholesterol Lowering Drugs“, *Chemistry & Industry*, str. 85-89 (5. února 1996) a US Patent č. 4,782,084 a 4,885,314. Zde používaný pojem inhibitor HMG-CoA reduktázy zahrnuje všechny farmaceuticky přijatelné formy laktonu a otevřené kyseliny (např. tam, kde je laktonový kruh otevřen za vzniku volné kyseliny) a také formy soli a esteru sloučenin, které mají inhibiční účinky HMG-CoA reduktázy, a proto je použití těchto solí, esterů, forem otevřené kyseliny a laktonu zahrnut do oblasti tohoto vynálezu. Zobrazení laktonové části a jeho odpovídající forma otevřené kyseliny je uvedeno níže jako strukturní vzorec I a II.

25.08.02



V inhibitech HMG-CoA reduktázy, kde může otevřená forma kyseliny existovat, se mohou z otevřené kyseliny výhodně vytvořit formy soli a esteru, a tyto formy jsou zahrnuty do významu zde používaného pojmu „inhibitor HMG-CoA reduktázy“. Výhodně je inhibitor HMG-CoA reduktázy zvolen ze lovastatinu a simvastatinu a nejvýhodněji ze simvastatinu. Pojem „farmaceuticky přijatelné soli“ s ohledem na inhibitor HMG-CoA reduktázy bude znamenat netoxické soli sloučenin používané v tomto vynálezu, které se obecně připraví reakcí volné kyseliny s vhodnou organickou nebo anorganickou bází, zvláště ty soli tvořené kationty jako je kationt sodný, draselný, hlinitý, vápenatý, lithný, hořečnatý, zinečnatý a tetramethyl-amonium, a také ty soli tvořené z aminů jako čpavek, ethylendiamin, N-methylglukamin, lysin, arginin, ornitin, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, chloroprokain, diethanolamin, prokain, N-benzylfenetylamin, 1-p-chloro-benzyl-2-pyrrolidin-1'-yl-methylbenzimidazol, diethylamin, piperazin a tris(hydroxymethyl)-aminomethan. Další příklad forem solí imhitorů HMG-CoA reduktázy mohou bez omezení zahrnovat acetát, benzensulfonát, benzoát, bikarbonát, bisulfát, bitartrát, borát, bromid, kalciumedetát, kamsylát, karbonát, chlorid, klavulanát, citrát, dihydrochlorid, edetát, edisylát, estolát, esylát, fumarát, gluceptát, glukonát, glutamát, glykollylarzanilát, hexylresorcinát, hydrobarmin, hydrobromid, hydrochlorid, hydroxynaftoát, jodid, isothionát, laktát, laktobionát, laurát, melát, maleát, mandelát, mesylát, methylsulfát, mukát, napsylát, nitrát, oleát, oxalát, pamaoát, palmitát, pantotenát, fosfát(difosfát, polygalkturonát, salicylát, stearát, subacetát, succinát, tannát, tartrát, teoklát, tosylát, triethiodid a valerát.

Esterové deriváty popsaných sloučenin inhibitoru HMG-CoA reductázy mohou působit jako prekurzory, které se při absorpci do řečiště krve teplokrevných živočichů mohou štěpit takovým způsobem, že se uvolní forma léčiva, čímž se získá lepší léčebný účinek.

Pojem „inhibitor fenyl-protein transferáza“ představuje sloučeninu, která inhibuje kterýkoliv nebo kteroukoliv kombinaci enzymu fenyl-proteinové transferázy, která zahrnuje farnesyl-protein transferázu (FPT-áza), geranylgeranyl-protein transferázu typu I (GGPT-áza I) a geranylgeranyl-protein transferázu typu II (GGPT-áza II, také nazývaná Rab GGPT-áza). Příklady sloučenin inhibujících fenyl-proteinové transferázu zahrnují (±)-6-[amino-(4-chlorofenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-methyl]-4-(3-chlorofenyl)-1-methyl-2-(1H)-chinolin, (-)-6-[amino-(4-chlorofenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-methyl]-4-(3-chlorofenyl)-1-methyl-2-(1H)-chinolinon, (+)-6-[amino-(4-chlorofenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-methyl]-4-(3-chlorofenyl)-1-methyl-2-(1H)-chinolinon, 5(S)-n-butyl-1-(2,3-dimethylfenyl)-4-[1-(4-kyanobenzyl)-5-imidazolylmethyl]-2-piperazinon, (S)-1-(3-chlorofenyl)-4-[1-(4-kyanobenzyl)-5-imidazolylmethyl]-5-[2-(ethansulfonyl)-methyl]-2-piperazinon, 5(S)-n-Butyl-1-(2-methylfenyl)-4-[1-(4-kyanobenzyl)-5-imidazolylmethyl]-2-piperazinon, 1-(3-chlorofenyl)-4-[1-(4-kyanobenzyl)-2-methyl-5-imidazolylmethyl]-2-piperazinon, 1-(2,2-difenylethyl)-3-[N-(1-(4-kyanobenzyl)-1H-imidazol-5-ylethyl)-karbamoyl]-piperidin, 4-{5-[4-hydroxy-methyl-4-(4-chloropyridin-2-ylmethyl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methylimidazol-1-ylmethyl}-benzonitril, 4-{5-[4-hydroxymethyl-4-(3-chlorobenzyl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methylimidazol-1-ylmethyl}-benzonitril, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-benzyl]-3H-imidazol-4-ylmethyl}-benzonitril, 4-{3-[4-(5-chloro-2-oxo-2H-[1,2']bipyridin-5'-ylmethyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzonitril, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-[1,2']bipyridin-5'-ylmethyl)-3H-imidazol-4-yl]-benzonitril, 4-{3-(2-oxo-1-fenyl-1,2-dihydropyridin-4-ylmethyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl}-benzonitril, 18,19-dihydro-19-oxo-5H,17H-6,10:12,16-dimethano-1H-imidazo[4,3-c]-[1,11,4]dioxazacyklo-nonadecin-9-karbonitril, (±)-19,20-dihydro-19-oxo-5H-18,21-ethano-12,14-etheno-6,10-metheno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k]-[1,6,9,12]oxatriaza-cyklooktadecin-9-karbonitril, 19,20-

dihydro-19-oxo-5H,17H-18,21-ethano-6,10:12,16-dimetheno-22H-imidazo[3,4-h][1,8,11,14]-oxatriazacykloeikosin-9-karbonitril a ($\pm$)-19,20-di-hydro-3-methyl-19-oxo-5H-18,21-etheno-12,14-etheno-6,10-metheno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k]-[1,6,9,12]oxatriazacyklooktadecin-9-karbonitril.

Další příklady inhibitorů prenyl-proteinové transferázy lze nalézt v následujících publikacích a patentech: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, U.S.Pat.č.5,420,245, U.S.Pat.č.5,523,430, U.S.Pat.č.5,532,359, U.S.Pat.č.5,510,510, U.S.Pat.č.5,589,485, U.S.Pat.č.5,602,098, EP 0618221, EP 0675112, EP 0604181, EP 0696593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, U.S.Pat.č. 5,661,152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, U.S.Pat.č. 5,571,792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436 U.S.Pat.č. 5,532,359. Pro příklad této role inhibitoru prenyl-proteinové transferázy v angiogenezi viz European J. of Cancer, Vol.35, No.9, pp 1394-1401 (1999).

Příklady inhibitorů HIV proteázy zahrnují amprenavir, abakavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, indinavir, nelfinavir, tipranavir, ritonavir, saquinavir, ABT-378, AG 1776 a BMS-232, 632. Příklady inhibitorů reverzní transkriptázy zahrnují delaviridin, efavirenz, GS-840, HB Y097, lamivudin, nevirapin, AZT, 3TC, ddC a ddl.

Pojem „inhibitory angiogeneze“ představují sloučeniny, které inhibují tvorbu nových krevních cév bez ohledu na mechanismus. Příklady inhibitorů

angiogeneze zahrnují však bez omezení inhibitory tyrozinkinázy, jako jsou inhibitory receptorů tyrozinkinázy Flt-1 (VEGFR1) a Flk-1/KDR (VEGFR20), inhibitory epidermálních, fibroblastových nebo destičkových růstových faktorů, inhibitory MMP (matrix metalloprotease), integrinové blokátory, interferon- α , interleukin-12, pentosan polysulfát, inhibitory cyklooxygenázy zahrnující nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID) jako aspirin a ibuprofen a také selektivní inhibitory cyklooxygenázy-2 jako celecoxib a rofecoxib (PNAS, Vol.89, p. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, p. 475 (1982); Arch.Ophthalmol., Vol.108, p. 573 (1990); Anat.Rec., Vol.238, p.68 (1994); FEBS Letters, Vol.372, p.83 (1995); Clin. Orthop.Vol.313, p. 76 (1995); J.Mol.Endocrinol., Vol. 16, p.107 (1996); Jpn.J.Pharmacol., Vol.75, p.105 (1997); Cancer Res., Vol.57, p. 1625 (1997); Cell, Vol.93, p. 705 (1998); Intl.J.Mol.Med., Vol.2, p.715 (1998); J.Biol.Chem., Vol.274, p.9116 (1999)), karboxyamidotriazol, kombretastin A-4, squalamin, 6-O-chloroacetyl-karbonyl)-fumagillol, thalidomid, angiostatin, troponin-1, antagonisty angiotensinu II (viz Fernandez et al., J.Lab.Clin.Med. 105:141-145 (1985)), a protilátky VEGF (viz Nature Biotechnology, Vol.17,pp.963-968 (říjen 1999); Kim et al., Nature 362, 841-844 (1993)).

Jiné příklady inhibitorů angiogeneze zahrnují bez omezení endostatin, ukrain, ranpirnázu, IM 862, 5-methoxy-4-[2-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-oxiranyl]-1-oxaspiro[2,5]okt-6-yl-(chloroacetyl)-karbamát, acetyldinanalín, 5-amino-1-[[3,5-dichloro-4-(4-chlorobenzoyl)-fenyl]-methyl]-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid, CM 101, squalamin, kombretastatin, RPI4610, NX31838, sulfatovaný fosfát mannopentaozy, 7,7-(karbonyl-bis[imino-N-methyl-4,2-pyrrolokarbonyl-imino[N-methyl-4,2-pyrrol]-karbonylimino]-bis(1,3-naftalendisulfonát a 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)-methylen]-2-indolinon (SU5416).

Výše používaný pojem „integrinové blokátory“ představuje sloučeniny, které selektivně antagonizují, inhibují nebo působí proti vazbě fyziologického ligandu na integrin $\alpha_v\beta_3$, sloučeniny, které selektivně antagonizují, inhibují nebo působí proti vazbě fyziologického ligandu na integrin $\alpha_v\beta_5$, sloučeniny,

které antagonizují, inhibují nebo působí proti vazbě fyziologického ligandu na oba integriny $\alpha_v\beta_3$ a $\alpha_v\beta_5$, a sloučeniny, které antagonizují, inhibují nebo působí proti účinkům zvláštního integrinu nebo integrinů, které se tvoří v kapilárním endoteliálních buňkách. Pojem také představuje antagonisty integrinů $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ a $\alpha_6\beta_4$. Pojem také představuje antagonisty kterékoliv kombinace integrinů $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ a $\alpha_6\beta_4$.

Některé specifické příklady inhibitorů tyrozinkinázy zahrnují N-(trifluoromethylfenyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamid, 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)-methylidenyl]-indolin-2-on, 17-(allylamino)-17-demethoxygeldanamycin, 4-(3-chloro-4-fluorofenylamino)-7-methoxy-6-[3-(4-morfolinyl)-propoxyl]-chinazolin, N-(3-ethinylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin, BIBX-1382, 2,3,9,10,11,12-hexahydro-10-(hydroxymethyl)-10-hydroxy-9-methyl-9,12-epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrrolo[3,4-i][1,6]benzo-diazocin-1-on, SH268, genistein, STI571, CEP 2563, 4-(3-chlorofenylamino)-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinmethansulfonát, 4-(3-bromo-4-hydroxyfenyl)-amino-6,7-dimethoxychinazolin, 4-(4'-hydroxyfenyl)-amino-6,7-dimethoxychinazolin, SU 6668, STI571A, N-4-chlorofenyl-4-(4-pyridylmethyl)-1-ftalazinamin a EMD 121974.

Připravené sloučeniny jsou také výhodné samotné nebo v kombinaci s antagonisty receptrou destičkového fibrinogenu (GP IIb/IIIa) jako je tirofiban pro inhibici metastázy rakovinových buněk. Nádorové buňky mohou značně aktivovat destičky tvorbou trombinu. Tato aktivace je spojena s uvolňováním VEGF. Uvolňování VEGF zvyšuje metastázi rostoucí extravazací (výronem krve do okolní tkáně) v místě styku tkáně s vaskulárním endotelem (Amirkhosravi, *Platelets* 10, 285-292, 1999). Avšak předkládané sloučeniny mohou inhibovat metastázu samostatně nebo v kombinaci s antagonisty GP IIb/IIIa). Příklady těchto antagonistů receptoru fibrinogenu zahrnují abciximab, apifibatid, sibrafiban, lamifiban, kromofiban a CT 50352.

Pokud se formuluje pevné dávka, tato kombinace produktů používá sloučeniny podle vynálezu, přičemž dávkování je popsáno níže, a jiné farmaceuticky účinné prostředky s povoleným dávkováním. Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou alternativně používat se známými farmaceuticky přijatelnými prostředky následně po sobě, pokud je kombinace sloučenin nevhodná.

Pojem „podávání“ a jeho varianty (např. „podávání“ sloučeniny) s ohledem na sloučeninu podle vynálezu znamená zavedení sloučeniny nebo prekursoru sloučeniny do systému zvířete v případě nutnosti léčby. Když se sloučenina podle vynálezu nebo její prekuroz připraví v kombinaci s jedním nebo více jinými účinnými prostředky (např. cytotoxický prostředek, atd.), rozumí se „podáváním“ a jeho variantami souběžné nebo následné zavádění sloučeniny nebo prekursoru a jiných prostředků.

Používaný pojem „prostředek“ zahrnuje produkt obsahující konkrétní složky v konkrétních množstvích a také kterýkoliv produkt, který vznikne přímo nebo nepřímo z kombinace konkrétních složek v konkrétních množstvích.

Používaný pojem „terapeuticky účinné množství“ znamená takové množství účinné sloučeniny nebo farmaceutického prostředku, který vyvolá biologickou nebo medicínální reakci tkáně, systému, zvířete nebo člověka, kterou zaznamená vědec, veterinář, lékař nebo jiný klinický lékař.

Pojem „léčená rakovina“ nebo „léčba rakoviny“ představuje podávání léčiva savcům postižených rakovinou a způsobuje zmírnění rakoviny usmrcováním rakovinových buněk, ale také způsobuje vznik inhibice růstu nebo metastáze rakoviny.

Předkládaný vynález také zahrnuje farmaceutický prostředek vhodný pro léčbu rakoviny, který obsahuje podávání terapeuticky účinného množství

sloučenin podle vynálezu s nebo bez farmaceuticky přijatelných nosičů nebo ředidel. Vhodné prostředky podle tohoto vynálezu zahrnují vodné roztoky, které obsahují sloučeniny podle tohoto vynálezu a farmakologicky přijatelné nosiče, např. fyziologický roztok při hodnotě pH např. 7,4. Roztoky se mohou zavádět do krevního řečiště pacienta jednorázovou lokální injekcí.

Podává-li se sloučenina podle tohoto vynálezu člověku, bude normální denní dávka stanovena lékařem a dávka se bude obecně lišit podle věku, hmotnosti a reakce individuálního pacienta a také podle vážnosti příznaků pacienta.

V příkladné aplikaci se podává vhodné množství sloučeniny savci, který je podroben rakovinové léčbě. Podávání se provádí v množství mezi asi 0,1 mg/kg na tělesnou hmotnost až 60 mg/kg tělesné hmotnosti na den, výhodně mezi 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti až 40 mg/kg tělesné hmotnosti na den.

TESTY

Sloučeniny podle vytvořeného vynálezu popsané v příkladech byly testovány testy popsány níže a byly zjištěny inhibiční účinky kinázy. Jiné testy jsou známé z literatury a mohou být snadno provedeny odborníky v oboru (viz například, Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J.Biol.Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Asprunk et al., *Dev.Biol.* 38:237-248; Gimbron et al., *J.Natl.Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538-549).

I. Test receptoru kinázy VEGF

Aktivita receptoru kinázy VEGF se měří množstvím radioaktivně značeného fosfátu zapojeného do substrátu kyseliny polyglutamové, tyrozinu, 4:1 (pEY). Fosforylovaný produkt pEY se zachytí na filtrační membráně a množství radioaktivně značeného fosfátu kvantifikuje scintilátorem.

Materiály

Receptor kinázy VEGF

Intercelulární domény tyrozinkinázy lidského KDR (Terman, B.I. et al. Oncogene (1991), vol.6, pp.1677-1683) a Flt-1 (Shibuya, M. et al. Oncogene (1990), vol.5, pp.519-524) byly klonovány jako fuzní proteiny genu glutamin S-transferázy (GST). Toho se dosáhlo klonováním cytoplazmatické oblasti KDR kinázy jako rámcová fuze na koncové skupině karboxy genu GST. Rozpustné fuzní proteiny oblasti rekombinantní GST-kinázy se vytvořily v buňkách (Invitrogen) infikovanými hmyzem Spodoptera frugiperda (Sf21) za použití vektoru exprese baculoviru (pAcG2T, Pharmingen).

Ostatní používaný materiál a prostředky byly následující:

Lyzní pufr: 50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1mM EDTA, 0,5% triton X-100, 10% glycerol, 10 mg/ml leupeptinu, 10 mg/ml pepstatinu a 10 mg/ml aprotininu a 1 mM fenylmethylsulfonylfluoridu (všechno Sigma).

25.05.02

Promývací pufr: 50 mM Tris pH 7,4; 0,5 M NaCl, 5 ml DTT, 1 mM EDTA, 0,05% triton X-100, 10% glycerol, 10 mg/ml leupeptinu, 10, mg/ml pepstatinu a 10 mg/ml aprotininu a 1 mM fenylmethylsulfonylfluoridu.

Dialýzní pufr: 50 mM Tris pH 7,4; 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1mM EDTA, 0,05% triton X-100, 50% glycerol, 10 mg/ml leupeptinu, 10 mg/ml pepstatinu a 10 mg/ml aprotininu a 1 mM fenylmethylsulfonylfluoridu.

Reakční pufr 10 X: 200 mM Tris, pH 7,4; 1,0 M NaCl, 50 mM MnCl₂, 10 mM DTT a 5 mg/ml bovinní sérum albumin (Sigma).

Enzymový ředicí pufr: 50 mM Tris, pH 7,4; 0,1 M NaCl, 1mM DTT, 10% glycerol, 100 mg/ml BSA.

Substrát 10 X: 750 µg/ml poly(kyseliny glutamová, tyrozin; 4:1) (Sigma).

Zastavovací roztok: 30% kyselina trichloroctová, 0,2 M pyrofosforečnanu sodného (oba Fischer).

Promývací roztok: 15% kyselina trichloroctová, 0,2 M pyrofosforečnanu sodného.

Filtrační destičky: Milipore#MAFC NOB, destičky o 96 jamkách, skelná vlákna GF/C.

Postup

A. Čištění proteinu

1. Buňky Sf21 byly infektovány rekombinantním virem při multiplinitě infekce 5 virových částic/buňku a růstu při 27°C během 48 hodin.
2. Všechny kroky byly prováděny při teplotě 4°C. Infikované bunky byly odděleny odstředěním pro 1000 x g a rozloženy při teplotě 4°C během 30 minut 1/10 objemu lyzního pufru s následným odstředěním při 100,000 x g během 1 hodiny. Supernatant potom prošel přes glutatio-novou kolonu Sepharose (Pharmacia) udržované v rovnováze lyzním pufrém a promyl pěti objemy stejného pufru a následně pěti objemy promývacího pufru. Rekombinantní protein GST-KDR byl eluován promývacím pufrém/10 mM redukovaným glutationem (Sigma) a dialyzován proti dialyznímu pufru.

B. Test kinázového receptoru VEGF

1. Přidá se 5 µl inhibitoru nebo kontroly k etestu v 50% DMSO.
2. Přidá se 35 µl reakční směsi obsahující 5 µl reakčního pufru 10X, 5 µl 25 mM ATP/10µCi [³³P]ATP (Amersham) a 5 µl substrátu 10X.
3. Reakce se zahájí přidáním 10 µl KDR (25 NM) v enzymovém ředicím pufru.
4. Míchá se a inkubuje při pokojové teplotě během 15 minut.
5. Zastaví se přidáním 50 µl zastavovacího roztoku.

6. Inkubuje se během 15 minut při teplotě 4°C.
7. Přenese se 90 µl poměrově na filtrační destičky.
8. Odsaje se a 3 krát promyje promývacím roztokem.
9. Přidá se 30 µl scintilačního kokteilu, destičky se uzavřou a počítají na scintilačním čítači Wallac Microbeta.

II. Test mitogeneze endoteliální buňky lidské pupeční žíly

Endotelové buňky lidské pupeční žíly (HUVEC) v kultuře prolifерují v reakci na léčbu VEGF a může se použít jako testovací systém pro kvantifikaci účinků inhibitorů KDR kinázy na stimulaci VEGF. V popsaném testu jsou monovrstevné klidné buňky HUVEC léčeny vehikulem nebo testovanou sloučeninou 2 hodiny před přidáním VEGF nebo bazického fibroblastového růstového faktoru (bFGF). Mitogenní reakce na VEGF nebo bFGF se stanoví měřením začlenění [³H]thymidinu do celulární DNA.

Materiály

Buňky HUVEC: Zmrzlé buňky HUVEC jako primární izolovaná kultura se získají od firmy Clonetics Corp. Buňky se udržují v endoteliálním růstovém prostředí (EGM; Clonetics) a používají se pro mitogenní testy popsané v částech 3-7 níže.

Destičky kultury: Polystyrenové destičky NUNCLON-96 jamek pro tkáňovou kulturu (NUNC#167008).

Prostředí testu: Modifikace Dulbecco prostředí Eagle obsahující 1 g/ml glukózy (DMEM; Mediatech) plus 10% hmotn. fetálního bovinního séra (Clonetics).

Testované sloučeniny: Pracovní zásoby testovaných sloučenin se zředí postupně ve 100% dimethylsulfoxidu (DMSO) na 400-násobně větší koncentraci než je jejich požadovaná konečná koncentrace. Konečná žředění na koncentraci 1X se provádí přímo testovaném prostředí bezprostředně před přidáním do buněk.

Růstové faktory 10X: Roztoky lidského VEGF₁₆₅ (500 ng/ml; R&D Systems) a bFGF (10 ng/ml; R&D Systems) se připraví testovaném prostředí.

[³H]Thymidin 10X: [Methyl-³H]thymidin (20 Ci/mmol; Dupont-NEN) se zředí na 80 μ Ci/ml DMEN s nízkou glukózou.

Promývací prostředí buňky: Vyrovnaný roztok soli podle Hanka (Mediatech) obsahující 1 mg/ml bovinního séra albumin (Boehringer-Mannheim).

Lyzní roztok buňky: 1N NaOH, 2% hmotn. Na₂CO₃.

Postup

1. Monovrstevné buňky HUVEC udržované v EGM se získají trypsinizací a umístí při hustotě 4000 buněk na 100 μ l prostředí testu na jamku do destiček o 96 jamkách. U buněk je zastaven růst během 24 hodin při teplotě 37°C ve zvlhčené atmosféře obsahující 5% CO₂.
2. Prostedí zastavující růst se nahradí 100 μ l prostředí testu obsahující buď vehikulum (0,25% hmotn. DMSO) nebo žádanou konečnou koncentrací testované sloučeniny. Všechna stanovení se provádějí třikrát. Buňky se potom inkubují při teplotě 37°C 5% CO₂ během 2 hodin, aby mohly sloučeniny vstoupit do buněk.

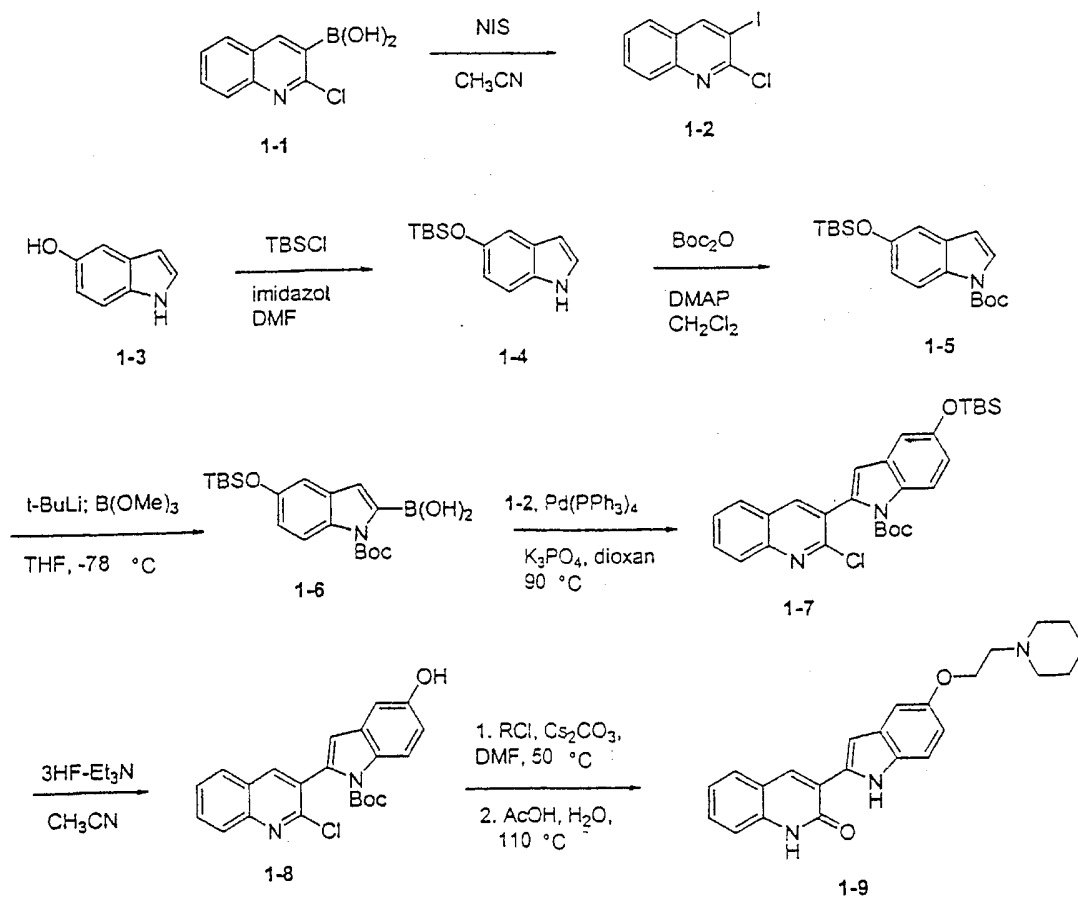
3. Po 2 hodinách předúpravy se buňky stimulovaly přidavkem 10 μ l/jamku buď prostředí testu, roztoku VEGF 10X nebo roztoku bFGF. Buňky se potom inkubovaly při teplotě 37°C a 5% CO₂.
4. Po 24. hodinách se za přítomnosti faktorů růstu přidá 10X[³H]thymidin (10 μ l/jamku).
5. Tři dny po přidavku [³H]thymidinu se prostředí odstraní odsátím a buňky se promyjí dvakrát promývacím prostředím buňky (400 μ l/jamku a následně 200 μ l/jamku). Promyté, přilnavé buňky se potom solubilizují přidavkem lyzního roztoku buňky (100 μ l/jamku) a zahřívá na 37°C během 30 minut. Buněčné lyzáty se převedou do 7 ml skleněných scintilačních zkumavek, které obsahují 150 μ l vody. Přidá se scintilační koktejl (5 ml/zkumavku) a radioaktivita spojená s buňkou se stanoví kapalnou scintilační spektroskopií.

Na základě předchozích testů jsou sloučeniny podle vzorce I inhibitory VEGF a proto jsou výhodné pro inhibici angiogeneze, pro léčbu očních poruch, např. diabetické retinopatie a pro léčbu rakovin, např. masivních nádorů. Připravené sloučeniny inhibují mitogenezi stimulovanou VEGF lidských vaskulárních endoteliálních buněk v kultuře s hodnotou IC₅₀ 0,01 až 5,0 μ M. Tyto sloučeniny mohou projevit selektivitu na uvedené tyrozinkinázy (např. FGFR1 a skupina Src; pro poměr mezi kinázami Src a VEGFR, viz Eliceiri et al., Molecular Cell, Vol.4, pp.915-924, prosinec 1999).

Příklady provedení vynálezu

Uvedené příklady mají za úkol pomoci lépe porozumět vynálezu. Zvláště používané materiály, vzorky a podmínky mají dále objasnit vynález, ale neomezovat jeho oblast.

SCHEMA 1



2-Chloro-3-jodo-chinolino (1-2)

Suspenze kyseliny 3-(2-chloro)-chinolinboronové (**1-1**, 5,05 g, 24,3 mmol, 1 ekv. připravená metodou podle Marsais, F; Godard, A; Queguiner, G. *J.Heterocyclic Chem.* **1989**, 26,1589-1594) a N-jodosuccinimidu (5,48 g, 24,4 mmol, 1,00 ekv.) v acetonitrilu (300 ml) se míchala při teplotě 23°C ve tmě po dobu 20. hodin. Reakční směs se zkoncentrovala na sušinu a výsledná žlutá pevná látka se rozdělila mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethan. Organická vrstva se promyla vodou, potom sušila nad síranem hořečnatým a zkoncentrovala za vzniku sloučeniny 2-chloro-3-jodo-chinolionu ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,67(s, 1H), 7,99(br d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,75 (br t, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,72(br d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,57(br t, 1H, $J=7,6$ Hz).

5-(terc.-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1H-indol (1-4)

Roztok 5-hydroxyindolu (**1-3**, 5,50 g, 41,3 mmol, 1 ekv.), terc.-butyl-dimethylsilylchloridu (7,47 g, 49,6 mmol, 1,20 ekv.) a imidazolu (7,03 g, 103 mmol, 2,50 ekv.) v *N,N*-dimethylformamidu (20 ml) se míchal při teplotě 23°C po dobu 20. hodin. Reakční směs se zkoncentrovala a zbytek se rozdělil mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyla vodou (3x), potom se sušila na síranem hořečnatým a zkoncentrovala. Zbytek se čistil rychlou kolonovou chromatografií (40% dichlormethanu v hexanu, potom 60% dichlormethanu v hexanu) za vzniku sloučeniny 5-(terc.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1H-indolu ve formě bezbarvého oleje, který při stání přechází na pevnou fázi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00(br s, 1H), 7,22(d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,17(t, 1H, $J=2,8$ Hz), 7,06(d, 1H, $J=2,3$ Hz), 6,76(dd, 1H, $J=8,6$; 2,3 Hz), 6,44(m, 1H), 1,00(s, 9H), 0,19(s, 6H).

terc.-Butyl-ester kyseliny 5-(terc.-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-indol-1-karboxyl-ové (1-5)

Roztok 5-(terc.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1H-indolu (**1-4**, 10,2 g, 41,3 mmol, 1 ekv.), di-terc.-butyldikarbonátu (14,4 g, 66,0 mmol., 1,60 ekv.) a 4-dimethylaminopyridinu (1,01 g, 8,25 mmol, 0,200 ekv.) v dichlormethanu (100 ml) se míchal při teplotě 23°C po dobu 20. hodin. Reakční směs se zkoncentrovala a zbytek se čistil rychlou kolonovou chromatografií (40% dichlormethanu v hexanu) za vzniku terc.-butyl-esteru kyseliny 5-(terc.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indol-1-karboxyl-ové (**1-5**) ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (br d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,54 (br d, 1H, $J=3,1$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,83 (dd, 1H, $J=9,0$; 2,4 Hz), 6,45 (d, 1H, $J=3,7$ Hz), 1,66 (s, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

Kyselina 1-(terc.-Butoxykarbonyl)-5-[[terc.-butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy]-1H-indol-2-ylboronové (1-6)

Roztok terc.-butyllithia v pentanu (1,7 M, 20,7 ml, 35,2 mmol, 1,20 ekv.) se přidal do roztoku terc.-butyl-esteru kyseliny 5-(terc.-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indol-karboxyl-ové (**1-5**, 10,2 g, 29,3 mmol, 1 ekv.) v tetrahydrofuranu (100 ml) při teplotě 78°C. Výsledný světle hnědý roztok se míchal při teplotě -78°C po dobu 30 minut, potom se přidal trimethylborát (6,67 ml, 58,7 mmol, 2,00 ekv.). Výsledná reakční směs se zahřála na 0°C, potom zředila nasyceným vodným roztokem chloridu amonného (100 ml) a ethyletherem (200 ml). Vodná fáze se okyselila vodným roztokem hydrogensíranu draselného. Organická fáze se oddělila, potom promyla solným roztokem, sušila nad síranem hořečnatým a zkoncentrovala. Výsledná žlutá pevná látka se rozplavila v hexanu za vzniku kyseliny 1-(terc.-butoxykarbonyl)-5-[[terc.-butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy]-1H-indol-2-ylboronové (**1-6**) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84(d, 1H, $J=8,9$ Hz), 7,37(s, 1H), 7,01(d, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,97(br s, 2H), 6,88(dd, 1H, $J=9,0, 2,4$ Hz), 1,73(s, 9H), 1,00(s, 9H), 0,20(s, 6H).

terc.-Butyl-5-[[terc.-butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy]-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-kyrboxylát (1-7)

Odkysličená směs kyseliny 1-(terc.-butoxykarbonyl)-5-[[terc.-butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy]-1H-indol-2-ylboronové (**1-6**, 4,10 g, 10,5 mmol, 1 ekv.), 2-chloro-jodo-chinolinu (**1-2**, 3,64 g, 12,6 mmol, 1,20 ekv.), fosforečnanu draselného (6,67 g, 31,4 mmol, 3,00 ekv.) a tetrakis-(trifenylfosfin)-paládía (0,605 g, 0,524 mmol, 0,050 ekv.) v dioxanu (100 ml) za zahřívání při teplotě 90°C po dobu 20. hodin. Reakční směs se ochladila, potom se rozdělila mezi směs vody a ethylacetát. Organická vrstva se oddělila, promyla solným roztokem, sušila nad síranem hořečnatým a zkoncentrovala. Zbytek se čistil rychlou kolonovou chromatografií (20% dichlormethanu v hexanu, stupňující na 90% dichlormethanu v hexanu) za vzniku terc.-butyl 5-[[terc.-butyl-(dimethyl)-silyl]oxy]-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylátu (**1-7**) ve formě hnědě zbarvené pěny.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16(s, 1H), 8,15(d, 1H, $J=9,0$ Hz), 8,07(d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,86(d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,77(br t, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,60(br t, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,03(d, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,92(dd, 1H, $J=9,0; 2,4$ Hz), 6,55(s, 1H), 1,26(s, 9H), 1,02(s, 9H), 0,23(s, 6H).

terc.-Butyl 2-chloro-3-chinoliny)-5-hydroxy-1H-indol-1-karboxylát (1-8)

Roztok terc.-butyl 5-[[terc.-butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy]-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylátu (**1-7**, 2,50 g, 4,91 mmol, 1 ekv.) a triethylamin-trihydrofluoridu (3,60 ml, 22,1 mmol, 4,50 ekv.) v acetonitrilu (100 ml) se míchal při teplotě 23°C po dobu 20 hodin. Reakční směs se zkoncentrovala a zbytek se rozdělil mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetát. Organická vrstva se promyla solným roztokem, sušila nad

síranem hořečnatým a zkoncentrovala na terc.-butyl 2-(2-chloro-3-chiniliny)-5-hydroxy-1H-indol-1-karboxylát (**1-8**) ve formě hnědě zbarvené pěny.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18(d, 1H, $J=9,0$ Hz), 8,17(s, 1H), 8,07(d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,86(d, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,77(br t, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,61(br t, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,03(d, 1H, $J=2,6$ Hz), 6,93(dd, 1H, $J=8,8$; 2,6 Hz), 6,55(s, 1H), 1,26(s, 9H).

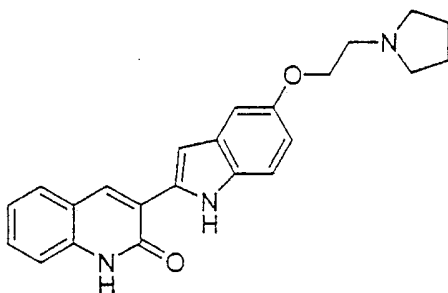
3-[5-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (**1-9**)

Směs terc.-butyl 2-(2-chloro-3-chinoliny)-5-hydroxy-1H-indol-1-karboxylátu (**1-8**, 395 mg, 1,00 mmol, 1 ekv.), 1-(2-chloroethyl)-piperidinhydrochloridu (276 mg, 1,50 mmol, 1,50 ekv.) a uhličitanu cesného (978 mg, 3,00 mmol, 3,00 ekv.) v *N,N*-dimethylformamidu (5 ml) se zahřívala při teplotě 50°C po dobu 2. hodin. reakční směs se zkoncentrovala a zbytek se rozdělil mezi vodu a ethylacetát. Organická vrstva se promyla vodou a potom solným roztokem, sušila nad síranem hořečnatým a zkoncentrovala za vzniku světle žluté pěny. Pěna se rozpustila ve směsi vody a kyseliny octové v poměru 1:1 (60 ml) a výsledný roztok se během 2. hodin zahříval na 110°C. Reakční směs se zkoncentrovala a zbytek se míchal ve vodném nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného, přičemž vznikla nahnědlá pevná látka. Nahnědlá pevná látka se zfiltrovala, potom suspendovala v horkém ethanolu (2 x 20 ml) a zfiltrovala za vzniku 3-[5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-onu (**1-9**) ve formě žluté pevné látky. Ethanolický filtrát se zkoncentroval a zbytek se čistil rychlou kolonovou chromatografií (5% ethanol nasycený amoniakem v ethylacetátu) za vzniku dalšího produktu (**1-9**).

^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,14(s, 1H), 11,41(s, 1H), 8,50(s, 1H), 7,33(br d, 1H), 7,73(br d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,51 (br t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,41(d, 1H, $J=8,6$ Hz), 7,37 (br d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,24(br t, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,21(br s, 1H), 7,06(br s, 1H), 6,76(dd, 1H, $J=8,6$; 2,2 Hz), 4,06(t, 2H, $J=5,9$ Hz), 2,67(t, 3H, $J=5,5$ Hz), 2,45(br m, 4H), 1,51(br m, 4H), 1,39(br m, 2H).

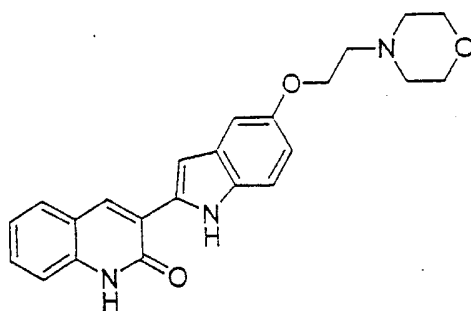
Sloučeniny **1-10** až **1-19** uvedené níže a sloučeniny **1-20** až **1-55** v tabulce 1 uvedené níže byly vyrobeny jednoduchými modifikacemi protokolů popsanych výše. Alkylhalidy používané v následujících příkladech byly buď komerčně dostupné nebo vyrobeny alkylací odpovídajícího aminu buď 1-bromo-2-chlorethanem za přítomnosti uhlčitánu draselného v acetonu metodou podle Miyahara, M; Sueyoshi, S; Kamiya, S. *Chem.Pharm.Bull.* **1985**, 33, 5557-5561 nebo 1-bromo-3-chlorpropanem v benzenu podle metody Adams a Whitmor *J.Am.Chem.Soc.* 1945, 67, 735. V některých případech se připravily komerčně dostupné mezyláty nebo alkoholy (MsCl, Et₃N) a použily místo odpovídajících alkylchloridů.

3-[5-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (**1-10**)



¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,14(s, 1H), 11,41(s, 1H), 8,50(s, 1H), 7,73(br d, 1H, J=7,7 Hz), 7,51(br t, 1H, J=7,2 Hz), 7,41(d, 1H, J=8,6 Hz), 7,37(br d, 1H, J=8,2 Hz), 7,24(br t, 1H, J=7,7 Hz), 7,21(d, 1H, J=1,3 Hz), 7,06(d, 1H, J=2,2 Hz), 6,76(dd, 1H, J=8,6; 2,2 Hz), 4,07(t, 2H, J=5,9 Hz), 2,81(t, 3H, J=5,9 Hz), 2,55(br m, 4H), 1,70(br m, 4H).

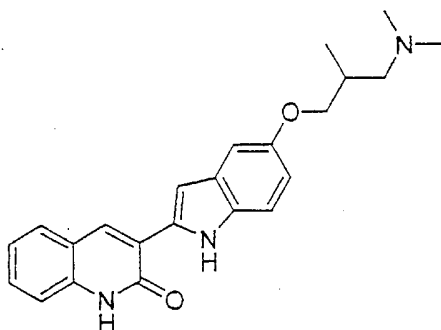
3-[5-(2-Morfolin-4-yl-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (**1-11**)



25.08.02

^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,15(s, 1H), 11,42(s, 1H), 8,51(s, 1H), 7,73(br d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,51(br t, 1H, $J=7,3$ Hz), 7,41(d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,37(br d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,24(br t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,21(br s, 1H), 7,07(dm 1H, $J=1,7$ Hz), 6,76(dd, 1H, $J=8,7$; 1,8 Hz), 4,09(t, 2H, $J=5,8$ Hz), 3,59(br t, 4H, $J=4,5$ Hz), 2,71(t, 3H, $J=5,7$ Hz), 2,50(br m, 4H).

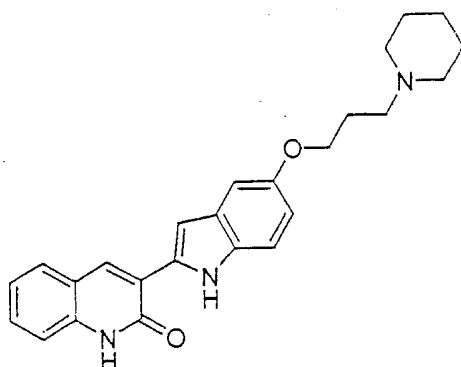
3-[5-(3-Dimethylamino-2-methyl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (1-12)



^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,15(s, 1H), 11,41(s, 1H), 8,50(s, 1H), 7,73(br d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,51(br t, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,41(d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,37(br d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,24 (br t, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,20(d, 1H, $J=1,1$ Hz), 7,03(d, 1H, $J=2,0$ Hz), 6,76(dd, 1H, $J=8,8$; 2,4 Hz), 3,95(dd, 1H, $J=9,3$; 4,4 Hz), 3,77(dd, 1H, $J=9,2$; 6,2 Hz), 2,31(m, 1H), 2,15(s, 6H), 2,10(m, 1H), 1,01(d, 3H, $J=6,0$ Hz).

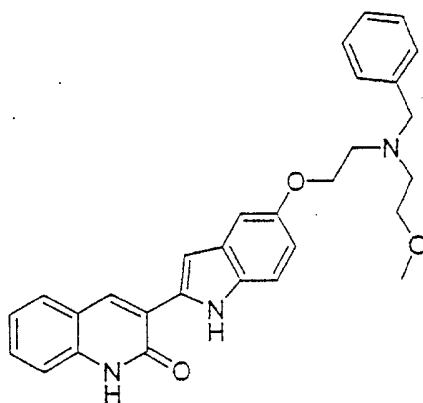
25.08.02

3-[5-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (1-13)



^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,15 (s, 1H), 11,41(s, 1H), 8,50(s, 1H), 7,73(br d 1H, $J=8,0$ Hz), 7,51(br t, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,41(d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,37(br d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,24(br t, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,21(br s, 1H), 7,04(d, 1H, $J=2,1$ Hz), 6,76(dd, 1H, $J=8,7$; 2,3 Hz), 3,99(t, 2H, $J=6,4$ Hz), 2,41(t, 2H, $J=7,1$ Hz), 2,34(br m, 4H), 1,87 (penet, 2H, $J=7,2$ Hz), 1,50(br m, 4H), 1,39 m, 2H).

3-(5-{2-[Benzyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-1H-chinolin-2-on (1-14)

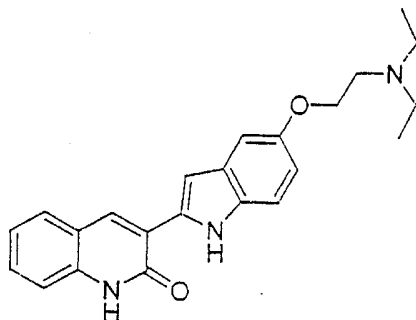


^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,15(s, 1H), 11,41(s, 1H), 8,50(s, 1H), 7,73(br d, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,51(br t, 1H, $J=7,1$ Hz), 7,40(d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,37(br d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,37(br d, 2H, $J=9,0$ Hz), 7,32(br t, 2H, $J=7,9$ Hz), 7,24(br t, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,24(br t, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,20(d, 1H, $J=2,0$ Hz), 7,02(d, 1H, $J=2,2$ Hz), 6,73(dd, 1H, $J=8,6$; 2,2 Hz), 4,05(t, 2H, $J=6,0$ Hz),

25.08.02

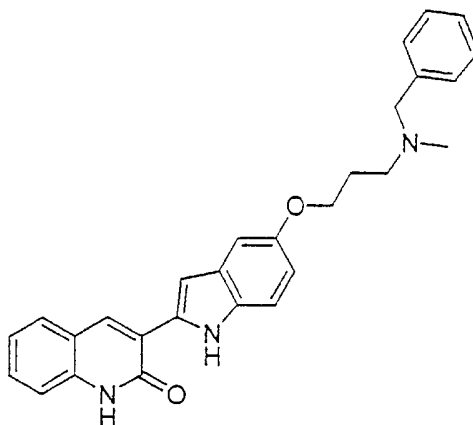
3,75(s, 2H), 3,46(t, 2H, J=6,0 Hz), 3,23(s, 3H), 2,89(t, 2H, J=6,2 Hz), 2,74 (t, 2H, J=6,2 Hz).

3-[5-(2-Dimethylamino-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (1-15)



^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,15(s, 1H), 11,41(s, 1H), 8,51(s, 1H), 7,73(br d, 1H, J=7,9 Hz), 7,51(br t, 1H, J=7,9 Hz), 7,41(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,37(br d, 1H, J=8,1 Hz), 7,24(br t, 1H, J=7,3 Hz), 7,21(br s, 1H), 7,05(d, 1H, J=2,2 Hz), 6,75(dd, 1H, J=8,8; 2,4 Hz), 4,02(t, 2H, J=6,4 Hz), 2,79(t, 2H, J=6,2 Hz), 2,57(q, 4H, J=7,1 Hz), 0,99(t, 6H, J=7,1 Hz).

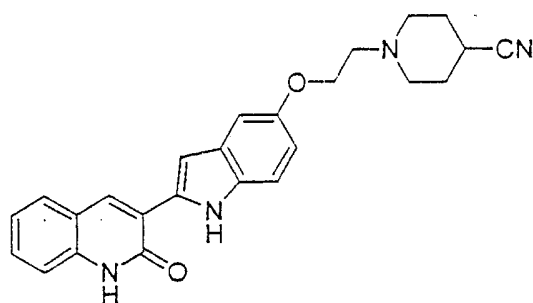
3-{5-[3-(Benzyl-methyl-amino)-propoxy]-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on (1-16)



^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,14(s, 1H), 11,42(s, 1H), 8,50(s, 1H), 7,73(br d, 1H, J=7,7 Hz), 7,51(br t, 1H, J=7,3 Hz), 7,41(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,37(br d, 1H, J=8,2 Hz), 7,32(br m, 5H), 7,24(br t, 1H, J=7,5 Hz), 7,22(br s, 1H), 7,04(d, 1H, J=1,7 Hz), 6,73(dd, 1H, J=8,6; 2,2 Hz), 4,03(br m, 2H), 3,50(br s, 2H), 2,70(br m, 2H), 2,16(br s, 3H), 1,94(br m, 2H).

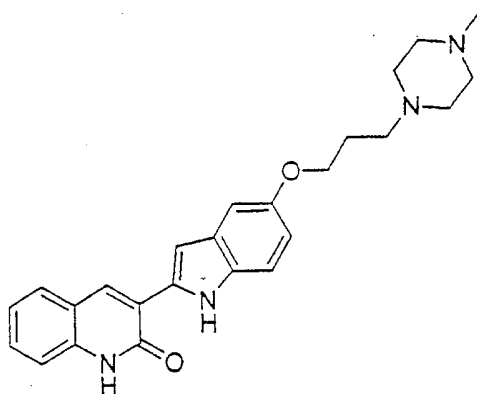
25.08.02

1-{2-[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-ethyl}-piperidin-4-karbonitril (1-17)



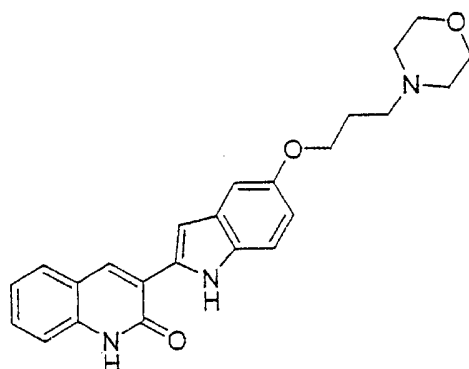
^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,14(s, 1H), 11,41 (s, 1H), 7,73(br d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,51(br t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,41(d, 1H, $J=8,6$ Hz), 7,37(br d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,24(br t, 1H, $J=7,1$ Hz), 7,21(d, 1H, $J=1,3$ Hz), 7,06(d, 1H, $J=2,2$ Hz), 6,76(dd, 1H, $J=8,6$; 2,4 Hz), 4,07(t, 2H, $J=5,7$ Hz), 2,86(m, 1H), 2,72(t, 2H, $J=5,7$ Hz), 2,67(m, 2H), 2,41(m, 2H), 1,87(m, 2H), 1,72(m, 2H).

3-{5-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on (1-18)



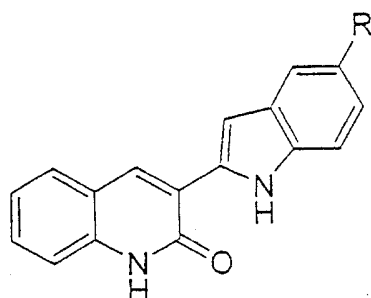
^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,15(s, 1H), 11,41(s, 1H), 8,49(s, 1H), 7,72(br d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,51(br t, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,40(d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,37(br d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,24(br t, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,20(br s, 1H), 7,03(br s, 1H), 6,75(dd, 1H, $J=8,8$; 1,8 Hz), 3,99(t, 2H, $J=6,4$ Hz), 2,44(t, 3H, $J=7,1$ Hz), 2,36(br m, 8H), 2,15(s, 3H), 1,87(m, 2H).

3-[5-(3-Morfolin-4-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolinon-2-on (1-19)

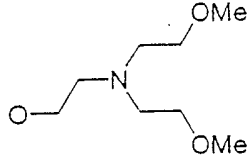
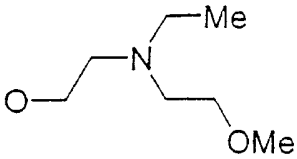
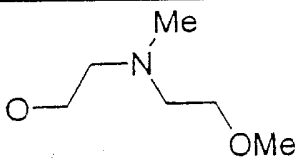
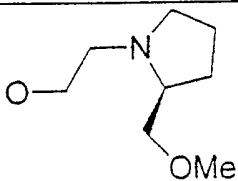
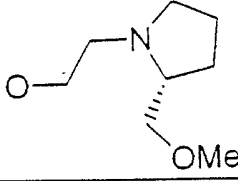
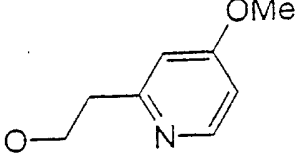
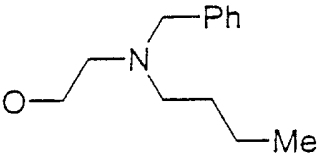
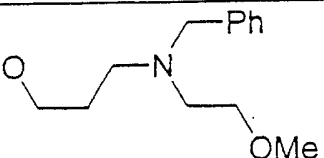


^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,14(s,1H), 11,41(s, 1H), 8,50(s, 1H), 7,73(br d, 1H, $J=7,1$ Hz), 7,51(br t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,41(d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,37(br d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,24(br t, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,21(d, 1H, $J=1,5$ Hz), 7,04(d, 1H, $J=2,2$ Hz), 6,76(dd, 1H, $J=8,6$; 2,2 Hz) 4,01(t, 2H, $J=6,4$ Hz), 3,58(t, 4H, $J=4,6$ Hz), 2,45(t, 2H, $J=7,1$ Hz), 2,38(br m, 4H), 1,89(penet, 2H, $J=7,0$ Hz).

Tabulka 1



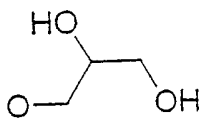
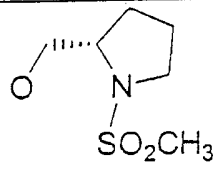
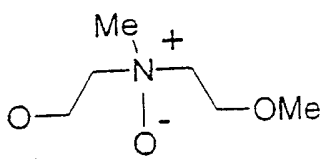
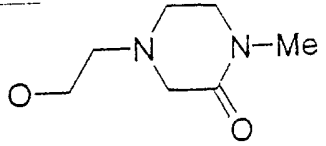
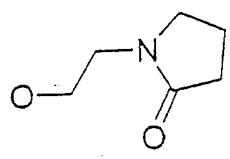
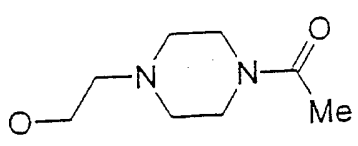
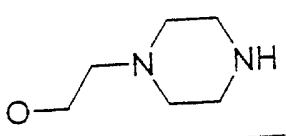
Tabulka 1

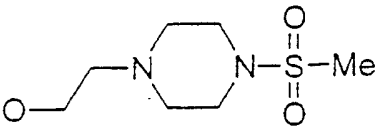
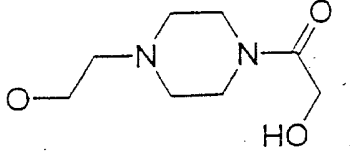
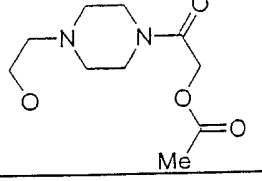
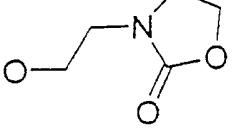
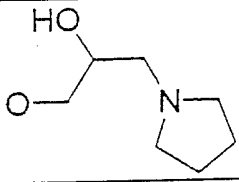
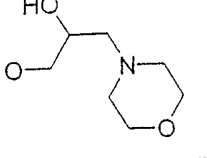
Sloučenina	Název	R
1-20	3-(5-{2-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-21	3-(5-{2-[ethyl-(2-methoxyethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-22	3-(5-{2-[(2-methoxyethyl)(methyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-23	3-(5-{2-[(2S)-2-(methoxymethyl)-pyrrolidinyl]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-24	3-(5-{2-[(2R)-2-(methoxymethyl)-pyrrolidinyl]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-25	3-{5-[(4-methoxy-2-pyridinyl)-methoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-26	3-(5-{2-[benzyl(butyl)amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-27	3-(5-{3-[benzyl-(2-methoxyethyl)-amino]-propoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	

25.06.02

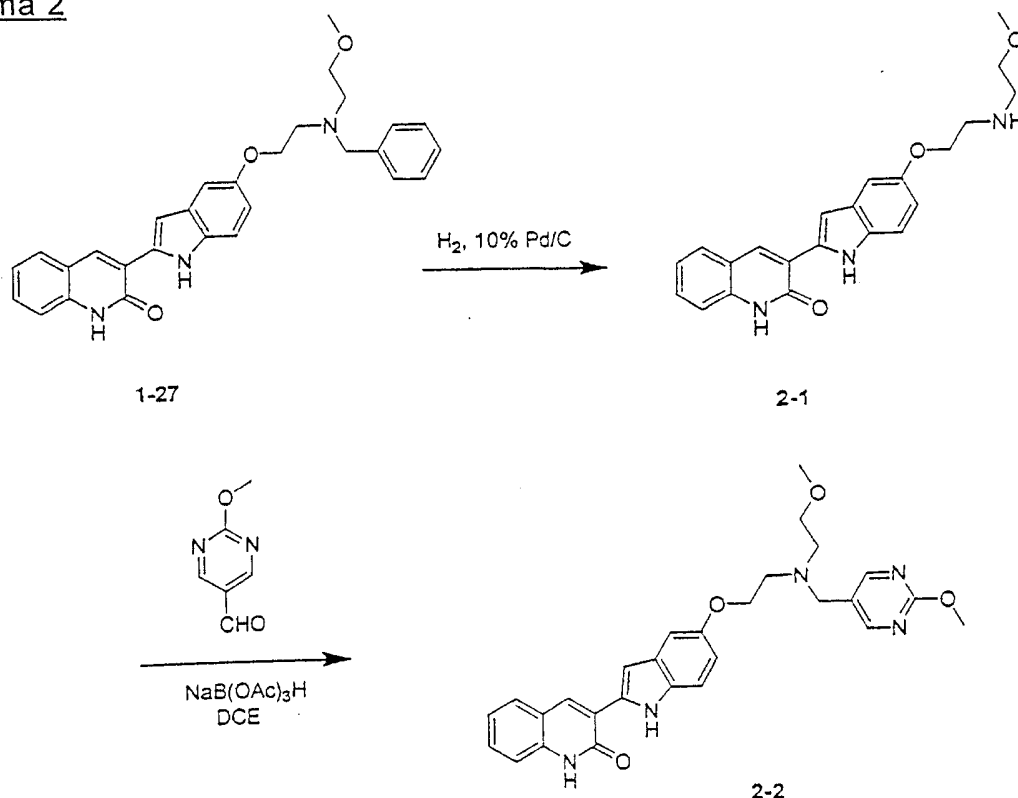
1-28	3-{5-[(4-ethoxy-2-pyridinyl)-methoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-29	3-{5-[2-(3-methoxy-1-pyrrolidinyl)-ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-30	3-{5-[2-(4-methoxy-1-piperidiny)-ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-31	3-{5-[2-(1-azepanyl)-ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-32	3-(methoxymethyl)-1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-piperidinium trifluoracetát	
1-33	3-(5-{2-[(2-methoxyethyl)(2-fenylethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-34	3-(5-{[(3R)-1-benzylpiperidiny]-oxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-35	3-(5-{[(2S)-1-benzylpyrrolidiny]-methoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-36	3-{5-[(2S)-pyrrolidinylmethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	

25.08.02

1-37	3-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	OMe
1-38	3-[5-(2-methoxyethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	OCH ₂ CH ₂ OMe
1-39	2-[5-(2,3-dihydroxypropoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	
1-40	3-(5-{[2S]-1-(methylsulfonyl)-pyrrolidinyl}-methoxy)-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-41	3-(5-{2-[(2-methoxyethyl)(methyl)nitronyl]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-42	3-{5-[2-(4-methyl-3-oxo-1-piperazinyl)-ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-43	3-{5-[2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-44	3-{5-[2-(4-acetyl-1-piperazinyl)-ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-45	3-{5-[2-(1-piperazinyl)-ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	

1-46	3-(5-{2-[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-47	3-{5-[2-(4-glykoloyl-1-piperazinyl)-ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-48	2-oxo-2-[4-(2-{[2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny]-1H-indol-5-yl}-oxy)-ethyl]-1-piperazinyl]-ethylacetát	
1-49	3-{5-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-50	3-{5-[2-hydroxy-3-(1-pyrrolidiny)-propoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-51	3-{5-[2-hydroxy-3-(4-morfoliny)-propoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-52	{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy}-octová kyselina	OCH ₂ CO ₂ H
1-53	{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy}-acetonitril	OCH ₂ CH
1-54	3-(5-hydroxy-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	OH
1-55	3-(1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	H

Schema 2



3-(5-{2-[(2-Methoxyethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon (**2-1**)

10% Pd/C (840 mg) se přidal do roztoku (150 ml) 3-(5-{2-[benzyl-(2-methoxyethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon, sloučeniny (**1-27**, 840 mg, 1,8 mmol) v EtOAc (150 ml, a výsledná směs se míchá 18 hodin pod vodíkovým balonem. Katalyzátor se odstraní filtrací a filtrát se zkoncentruje na žlutou pevnou látku, která se čistí chromatograficky a silikagelové koloně. Elucí EtOAc až 25% směsí NH_3 -EtOH/EtOAc vznikla sloučenina 3-(5-{2-[(2-methoxyethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon (**2-1**) ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11,05(s, 1H), 9,65(br s, 1H), 8,32(s, 1H), 7,67(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,51(t, 1H, $J=8$ Hz), 7,34(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,29(t, 1H, $J=8$ Hz), 7,24(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,09(s, 1H), 6,96(s, 1H), 6,90(dd, 1H, $J=8,2$ Hz), 4,15(t, 2H, $J=5$ Hz), 3,55(t, 2H, $J=5$ Hz), 3,38(s, 3H), 3,07(t, 2H, $J=5$ Hz), 2,91(t, 2H, $J=5$ Hz).

3-[5-(2-{(2-Methoxyethyl)-[(2-methoxy-5-pyrimidinyl)-methyl]-amino}-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon (2-2)

Roztok 3-(5-{2-[(2-methoxyethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinonu (**2-1**, 150 mg, 0,4 mmol), 2-methoxypyrimidin-5-karboxyaldehydu (110 mg, 0,8 mmol) a triacetoborohydridu sodného (168 mg, 0,8 mmol) v DCE (25 ml) se míchal 18 hodin za podmínek okolí. Reakční směs se zkoncentrovala a zbytek se rozdělil mezi EtOAc a nasycený roztok NaHCO₃. Organická vrstva se promyla solným roztokem, sušila nad MgSO₄ a zkoncentrovala. Zbytek se suspendoval v ethyletheru pomocí sonifikace, potom se zfiltraval a sušil vzduchem za vzniku sloučeniny 3-[5-(2-{(-methoxyethyl)-[(2-methoxy-5-pyrimidinyl)-methyl]-amino]-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon (**2-2**) ve formě žluté pevné látky.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,05(s, 1H), 9,60(s, 1H), 8,53(s, 2H), 8,33(s, 1H), 7,68(d, 1H, J=8 Hz), 7,52(t, 1H, J=8 Hz), 7,34(d, 1H, J=8 Hz), 7,27(t, 1H, J=8 Hz), 7,22(d, 1H, J=8 Hz), 7,05(s, 1H), 6,96(s, 1H), 6,86(dd, 1H, J=8,2 Hz), 4,13(t, 2H, J=6 Hz), 4,01(s, 3H), 3,80(s, 2H), 3,53(t, 2H, J=6 Hz), 3,34(s, 3H), 3,01 (t, 2H, J=6 Hz), 2,84(t, 2H, J=6 Hz).

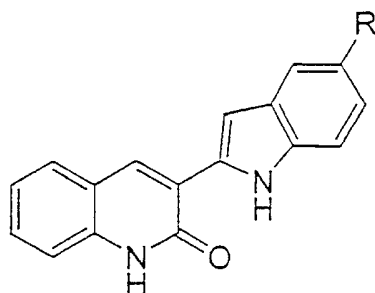
Sloučeniny 2-3 až 2-12 uvedené v tabulce 2 byly vyrobeny jednoduchou modifikací protokolů popsaných výše. Zvolená spektra NMR pro sloučeniny **2-3** a **2-4** jsou následující:

2-3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,05(s, 1H), 9,65(s, 1H), 8,54(dd, 1H, J=4,1 Hz), 8,33(s, 1H), 7,68(d, 1H, J=7 Hz), 7,52(t, 1H, J=8 Hz), 7,33(m, 3H), 7,28(t, 1H, J=7 Hz), 7,24(d, 1H, J=8 Hz), 7,03(d, 1H, J=2 Hz), 6,96(d, 1H, J=2 Hz), 6,85(dd, 1H, J=8,2 Hz), 4,13(t, 2H, J=6 Hz), 3,85(s, 2H), 3,53(t, 2H, J=6 Hz), 3,33(s, 3H), 3,03(t, 2H, J=6 Hz), 2,86(t, 2H, J=6 Hz).

2-4 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,05 (s, 1H), 9,40(br s, 1H), 8,53(d, 1H, J=5 Hz), 8,32(s, 1H), 7,68(d, 1H, J=8 Hz), 7,64(t, 1H, J=7 Hz), 7,56(d, 1H, J=8 Hz), 7,51(t, 1H, J=8 Hz), 7,34-7,21(m, 3H), 7,14(t, 1H, J=7 Hz), 7,05(s, 1H),

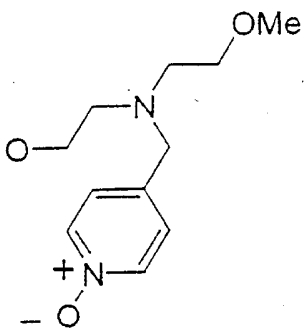
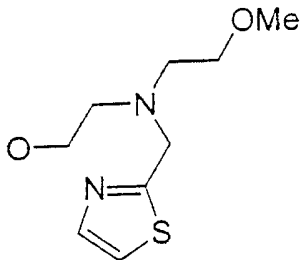
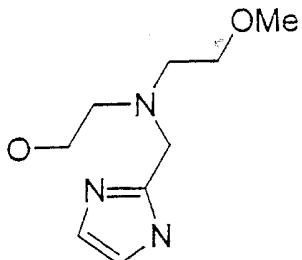
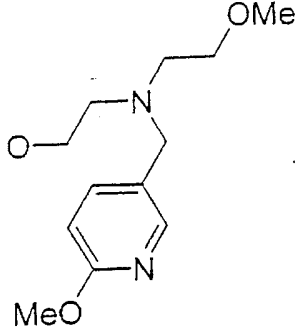
6,95(s, 1H), 6,85(d, 1H, J=8 Hz), 4,14(t, 2H, J=6 Hz), 3,99(s, 2H), 3,55 (t, 2H, J=6 Hz), 3,33(s, 3H), 3,09(t, 2H, J=6 Hz), 2,93(t, 2H, J=6 Hz).

Tabulka 2

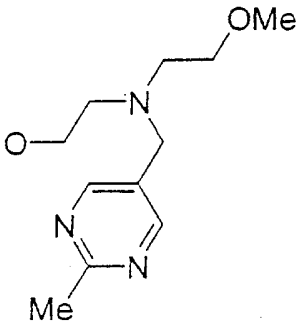
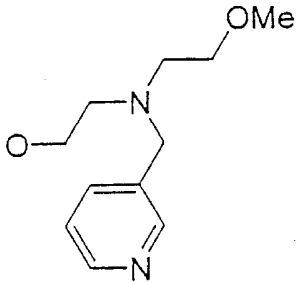
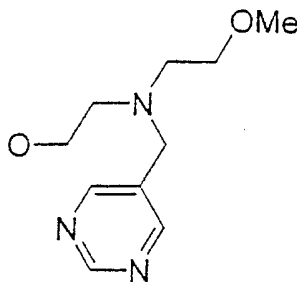


Sloučenina	Název	R
2-3	3-(5-{2-[(2-methoxyethyl)(4-pyridinylmethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
2-4	3-(5-{2-[(2-methoxyethyl)(2-pyridinylmethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
2-5	3-[5-(2-{(2-methoxyethyl)[(6-methyl-2-pyridinyl)-methyl]-amino}-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	

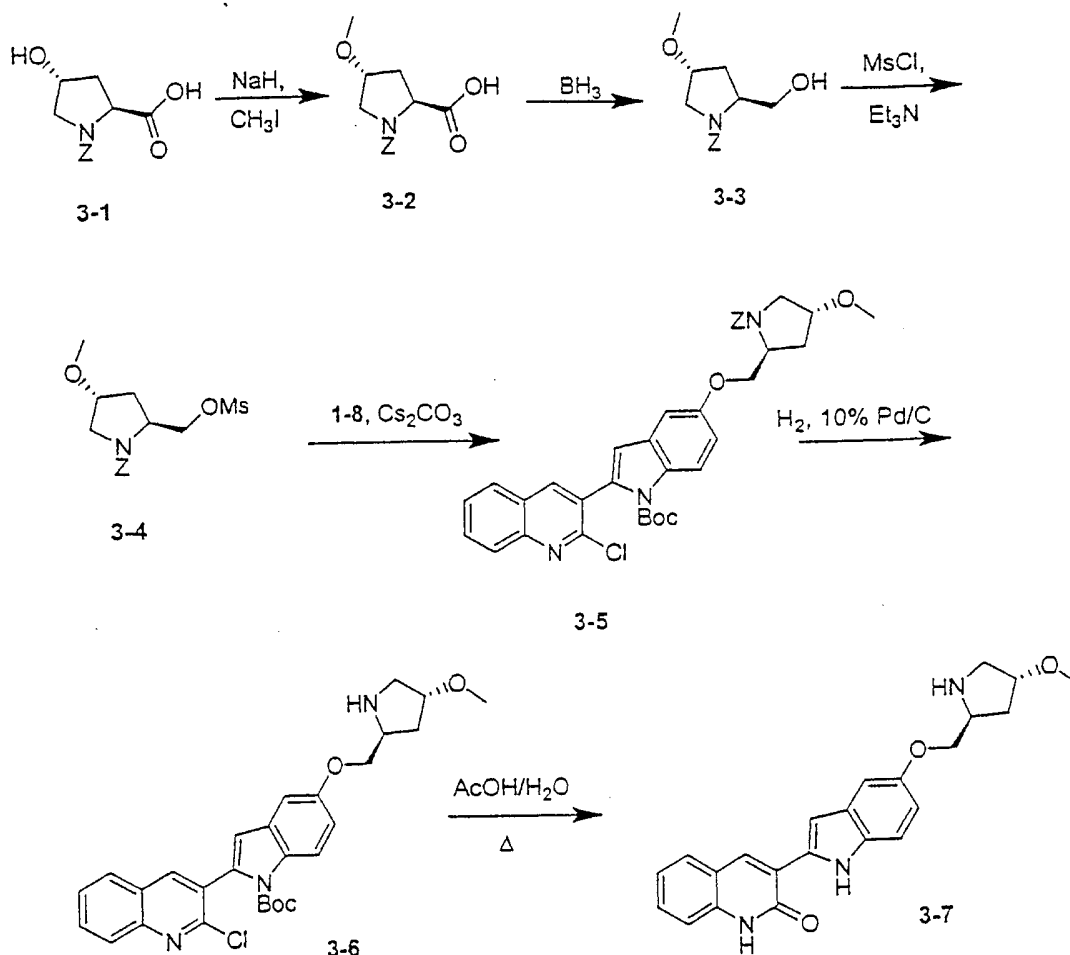
25.06.03

2-6	3-[5-(2-((2-methoxyethyl)[(1-oxido-4-pyridinyl)-methyl]-amino)-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	
2-7	3-(5-{2-[(2-methoxyethyl)(1,3-thiazol-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
2-8	3-(5-{2-[(1H-imidazol-2-ylmethyl)(2-methoxyethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
2-9	3-[5-(2-((2-methoxyethyl)[(6-methoxy-3-pyridinyl)-methyl]-amino)-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	

25.06.02

2-10	3-[5-(2-[(2-methoxyethyl)[(2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-amino]-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	
2-11	3-(5-{2-[(2-methoxyethyl)(3-pyridinylmethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
2-12	3-(5-{2-[(2-methoxyethyl)(5-pyrimidinylmethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	

Schema 3



(2S,4R)-1-[(benzyloxy)-karbonyl]-4-methoxy-2-pyrrolidinkarboxylová kyselina (3-2)

Hydrid sodný (543 mg, 22,6 mmol, 2,00 ekv.) se opatrně přidal do roztoku kyseliny (2S,4R)-1-[(benzyloxy)-karbonyl]-4-hydroxy-2-pyrrolidinkarboxylové (3-1, 3,00 g, 11,3 mmol, 1 ekv.) v THF (100 ml) při teplotě 0°C a výsledná směs se míchala 20 minut. Přidal se jodomethan (2,11 ml, 33,9 mmol, 3,00 ekv.) a směs se zahřívala 20 hodin na teplotu 23°C. Reakční směs se potom zředila nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a promyla ethylacetátem (2 x 100 ml). Vodná vrstva se potom okyselila 1N roztokem HCl na hodnotu pH = 3 a extrahovala ethylacetátem (100 ml). Tato organická vrstva

se potom sušila nad síranem sodným a zkoncentrovala za vzniku kyseliny (2S, 4R)-1-[(benzyloxy)-karbonyl]-4-methoxy-2-pyrrolidinkarboxylové (**3-2**) ve formě světle žlutého oleje.

^1H NMR (400 MHz), CDCl_3) hlavní rotamer: δ 7,40-7,25(br m, 5H), 5,20(s, 2H), 4,52(t, 1H, $J=7,4$ Hz), 4,00(m, 1H), 3,67(dd, 1H, $J=11,4$; 2,8 Hz), 3,57(dd, 1H, $J=11,4$; 4,6 Hz), 3,32(s, 3H), 2,34(m, 2H).

Benzyl (2S,4R)-2-(hydroxymethyl)-4-methoxy-1-pyrrolidinkarboxylát (**3-3**)

Roztok komplexu boran-tetrahydrofuran v THF (1M, 53,0 ml, 53,0 mmol, 3,50 ekv.) se přidal do roztoku kyseliny (2S,4R)-1-[(benzyloxy)-karbonyl]-4-methoxy-2-pyrrolidinkarboxylové (**3-2**, 4,23 g, 15,1 mmol., 1 kev.) v THF (200 ml) při teplotě 0°C . Výsledná směs se zahřívala 1 hodinu na 23°C . Přebytný boran se opatrně prudce schladil vodou. Směs se potom rozdělila mezi směs nasyceného roztoku uhličitanu sodného a solného roztoku v poměru 1:1 (300 ml) a ethylacetát (300 ml). Organická vrstva se sušila nad síranem sodným a zkoncentrovala se. Zbytek se čistil rychlou kolonovou chromatografií (100% hexan na začátku, postupně až 100% EtAOc) za vzniku benzyl (2S,4R)-2-(hydroxymethyl)-4-methoxy-1-pyrrolidinkarboxylátu (**3-3**) ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) hlavní rotamer: δ 7,37-7,25)br m, 5H), 5,18(d, 1H, $J=12,4$ Hz), 5,13(d, 1H, $J=12,2$ Hz), 4,51(dd, 1H, $J=8,3$; 2,2 Hz), 3,86(m, 1H), 3,78(dd, 1H, $J=11,7$; 2,2 Hz), 3,72(br d, 1H, $J=11,7$ Hz), 3,61 (ddd, 1H, $J=9,8$; 7,4; 2,2 Hz), 3,44(dd, 1H, $J=12,2$; 4,4 Hz), 3,30(s, 3H), 2,18(m, 1H), 1,64(m, 1H).

Benzyl (2S,4R)-4-methoxy-2-[(methylsulfonyl)-oxy]-methyl-1-pyrrolidinkarboxylát (**3-4**)

Methansulfonylchlorid (0,175 ml, 2,26 mmol, 1,2 mmol, 1,2 ekv.) se přidal do roztoku (2S,4R)-2-(hydroxymethyl)-4-methoxy-1-pyrrolidinkarboxylátu (**3-3**, 0,500 g, 1,88 mmol, 1 ekv.) a triethylaminu (0,394 ml, 2,83 mmol, 1,50 ekv.) v dichlormethanu (30 ml) při teplotě 0°C . Výsledná směs se zahřála na

25.06.02

teplotou 23°C a míchala 1 hodinu. Reakční směs se rozdělila mezi nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethan (2 x 40 ml). Spojené organické vrstvy se sušily nad síranem sodným a zkoncentrovaly. Zbytek se čistil rychle kolonovou chromatografií (100% hexan na začátku, postupně až 100% EtOAc) za vzniku benzyl (2S, 4R)-4-methoxy-2-[[[(methylsulfonyl)-oxy]-methyl]-1-pyrrolidinkarboxylátu (**3-4**) ve formě světle žlutého oleje.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) hlavní rotamer: δ 7,37-7,25(br m, 5H), 5,17(d, 1H, J=11,8 Hz), 5,10(d, 1H, J=11,8 Hz), 4,65(dd, 1H, J=8,3; 3,8 Hz), 4,24(br m, 2H), 3,95(m, 1H), 3,68(br d, 1H, J=12,0 Hz), 3,45(dd, 1H, J=12,0; 4,4 Hz), 3,30(s, 3H), 2,88(s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,12(m, 1H).

terc.-Butyl-5-(((2S,4R)-1-[(benzyloxy)-karbonyl]-4-methoxypyrrolidinyl)-methoxy)-2-(2-chloro-3-chinolinyl)-1H-indol-1-karboxylát (**3-5**)

Směs benzyl (2S,4R)-4-methoxy-2-[[[(methylsulfonyl)-oxy]-methyl]-1-pyrrolidinkarboxylátu (**3-4**, 380 mg, 1,11 mmol, 1 ekv.) 2-B (437 mg, 1,11 mmol, 1,00 ekv.) uhličitanu cesného (433 mg, 1,33 mmol, 1,20 ekv.) v DMF (5,0 ml) se zahřívala 3 hodiny při teplotě 70°C. Reakční směs se rozdělila mezi vodu a ethylacetát (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se sušily nad síranem sodným a zkoncentrovaly. Zbytek se čistil rychlou kolonovou chromatografií (100% hexan, postupně až 40% EtOAc v hexanu) za vzniku terc.-butyl 5-(((2S,4R)-1-[(benzyloxy)-karbonyl]-4-methoxypyrrolidinyl)-methoxy)-2-(2-chloro-3-chinolinyl)-1H-indol-1-karboxylátu (**3-5**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) hlavní rotamer: δ 8,17(m, 2H), 8,08(d, 1H, J=8,5 Hz), 7,87(br d, 1H, J=8,6 Hz), 7,78(t, 1H, J=8,4 Hz), 7,61(t, 1H, J=8,4 Hz), 7,38-7,22(br m, 5H), 7,10(br s, 1H), 6,94(br m, 1H), 6,56(s, 1H), 5,17(br s, 2H), 4,35(br m, 2H), 4,16(br m, 2H), 3,60(br m, 2H), 3,34(s, 3H), 2,88(s, 3H), 2,32(m, 1H), 2,23(m, 1H).

terc.-Butyl-2-(2-chloro-3-chinoliny)-5-[[{(2S,4R)-4-methoxypyrrolidinyl]-methoxy}-1H-indol-1-karboxylát (3-6)

Směs terc.-butyl 5-[[{(2S,4R)-1-[(benzyloxy)-karbonyl]-4-methoxypyrrolidinyl]-methoxy}-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylátu (3-5, 295 mg, 0,459 mmol, 1 ekv.) a 10% paládium na aktivním uhlí (200 mg, 0,188 mmol, 0,410 ekv.) v ethanolu (10 ml) se míchala 1,5 hodiny pod vodíkovým balonem. Katalyzátor se zfiltraval na celitové vložce a promyl ethanolem (20 ml). Filtrát se ukoncentroval a zbytek se čistil reverzní fází kapalinové chromatografie (H₂O/CH₃CN gradient w/0,1% TFA přítomno) za vzniku terc.-butyl 2-(2-chloro-3-chinoliny)-5-[[{(2S,4R)-4-methoxypyrrolidinyl]-methoxy}-1h-indol-1-karboxylátu (3-6).

¹H NMR (300 CD₃OD) δ 8,41(s, 1H), 8,23(d, 1H, J=9,3 Hz), 8,02(br t, 2H, J=7,1 Hz), 7,86(br t, 1H, J=7,9 Hz), 7,70(br t, 1H, J=8,1 Hz), 7,25(d, 1H, J=2,4 Hz), 7,86(br t, 1H, J=7,9 Hz), 7,70(br t, 1H, J=8,1 Hz), 7,25(d, 1H, J=2,4 Hz), 7,09(dd, 1H, J=9,0; 2,7 Hz), 6,73(s, 1H), 4,45(m, 1H), 4,23(br m, 3H), 3,51 (br d, 1H, J=12,7 Hz), 3,41(dd, 1H, J=12,7; 3,4 Hz), 3,40 (s, 3H), 2,47(m, 1H), 2,06(m, 1H).

3-(5-[[{(2S,4R)-4-methoxypyrrolidinyl]-methoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon (3-7)

Roztok terc.-butyl 2-(2-chloro-3-chinoliny)-5-[[{(2S,4R)-4-methoxypyrrolidinyl]-methoxy}-1H-indol-1-karboxylátu (6-6, 29 mg, 0,057 mmol) se zařival 1,5 hodiny ve směsi kyseliny octové a vody v poměru 8:1 (5 ml) při teplotě 90°C. reakční směs se ochladila a zkoncentrovala a zbytek se čistil reverzní fází kapalinové chromatografie (H₂O/CH₃CN gradient w/0,1% TFA přítomno) za vzniku 3-(5-[[{(2S,4R)-4-methoxypyrrolidinyl]-methoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinonu (3-7) ve formě žluté pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45(s, 1H), 7,75(d, 1H, J=7,8 Hz), 7,53(br t, 1H, J=7,8 Hz), 7,38(d, 1, J=8,9 Hz), 7,38(d, 1H, J=8,1 Hz), 7,29(br t, 1H, J=7,3 Hz), 7,19(s, 1H), 7,17(d, 1H, J=2,4 Hz), 6,89(dd, 1H, J=8,8; 2,4 Hz),

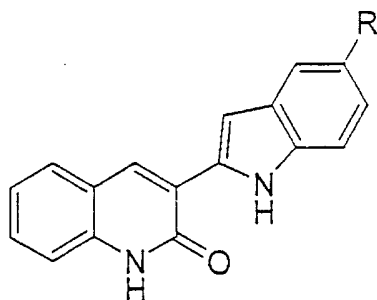
4,39(dd, 1H, $J=10,2$; 2,8 Hz), 4,25(m, 1H), 4,20(m, 1H), 4,14(m, 1H), 3,49(dd, 1H, $J=13,9$; 6,9 Hz), 3,41(dd, 1H, $J=12,6$; 3,6 Hz), 3,39(s, 3H), 2,45(br dd, 1H, $J=13,9$; 6,5 Hz), 2,05(m, 1H).

Sloučeniny **3-8** až **3-21** uvedené v tabulce 3 níže byly vyrobeny jednoduchou modifikací protokolů popsaných výše. Pro příklady **3-13** až **3-15** byla jako výchozí materiál použita kyselina (2R,4R)-1-[(bnezyloxy)-karbonyl]-4-hydroxy-2-pyrrolidinkarboxylová. Pro příklady **3-17** až **3-19** byl v prvním kroku sledu podle schema 3 použit TBSCl místo jodomethanu. Pro příklady **3-20** a **3-21** byla jako výchozí materiál použita kyselin 1-(terc.-butoxykarbonyl)-4-piperidinkarboxylová nebo 1-(terc.-butoxykarbonyl)-3-piperidinkarboxylová. Zvolená spektra NMR pro **3-8** a **3-9** jsou následující:

3-8, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,1(a, 1H), 9,27(br s, 1H), 8,62(s, 2H), 8,32(s, 1H), 7,68(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,51(t, 1H, $J=8$ Hz), 7,34(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,29(t, 1H, $J=7$ Hz), 7,19(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,07(d, 1H, $J=2$ Hz), 6,96(br s, 1H), 6,87(dd, 1H, $J=8,2$ Hz), 4,25(d, 1H, $J=14$ Hz), 4,05(m, 1H), 3,94(m, 1H), 3,58(d, 1H, $J=14$ Hz), 3,36-3,22(m, 2H), 3,30(s, 3H), 2,71(s, 3H), 2,38(m, 1H), 2,12(m, 1H), 1,96(m, 1H).

3-9, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,2(s, 1H), 11,4(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,13(d, 2H, $J=7$ Hz), 7,72(d, 1H, $J=7$ Hz), 7,51(t, 1H, $J=8$ Hz), 7,42-7,32(m, 4H), 7,24(t, 1H, $J=8$ Hz), 7,20(s, 1H), 7,05(s, 1H), 6,74(dd, 1H, $J=8,2$ Hz), 4,13(d, 1H, $J=14$ Hz), 4,04(m, 1H), 3,91(m, 2H), 3,54(d, 1H, $J=14$ Hz), 3,20(s, 3H), 3,20-3,13(m, 2H), 2,31(m, 1H), 2,01(m, 1H), 1,86(m, 1H).

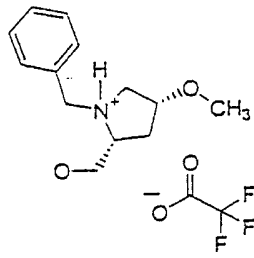
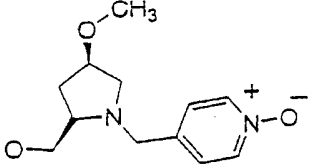
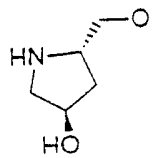
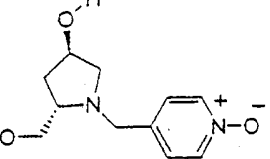
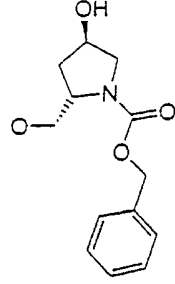
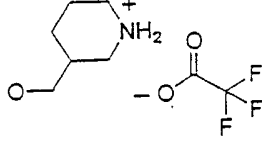
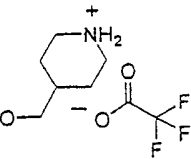
Tabulka 3



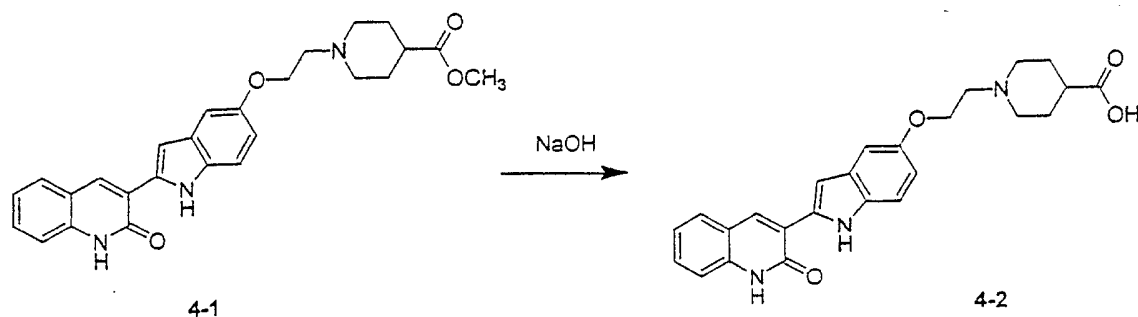
25.06.00

Sloučenina	Název	R
3-8	3-[5-((2S,4R)-4-methoxy-1-[(2-methyl-5-pyridinyl)-methyl]-pyrrolidinyl)-methoxy]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolin	
3-9	3-[5-((2S,4R)-4-methoxy-1-[(1-oxido-4-pyridinyl)-methyl]-pyrrolidinyl)-methoxy]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	
3-10	3-(5-([(2S,4R)-1-benzyl-4-methoxy-pyrrolidinyl]-methoxy)-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
3-11	benzyl(2S,4R)-4-methoxy-2-([(2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl)-oxy]-methyl)-1-pyrrolidin-karboxylát	
3-12	3-(5-([(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidinyl]-methoxy)-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
3-13	(2R,4R)-4-methoxy-2-([(2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl)-oxy]-methyl)-pyrrolidinium trifluoracetát	
3-14	3-(5-([(2R,4R)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidinyl]-methoxy)-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	

25.06.03

3-15	(2R,4R)-1-benzyl-4-methoxy-2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy)-methyl)-pyrrolidinium trifluoracetát	
3-16	3-[5-((2R,4R)-4-methoxy-1-[(1-oxidi-4-pyridinyl)-methyl]-pyrrolidinyl)-methoxy]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	
3-17	3-(5-[[2(2S,4R)-4-hydroxy-pyrrolidinyl]-methoxy]-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
3-18	3-[5-((2S,4R)-4-hydroxy-1-[(1-oxido-4-pyridinyl)-methyl]-pyrrolidinyl)-methoxy]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	
3-19	benzyl(2R,4R)-4-hydroxy-2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy)-methyl)-1-pyrrolidinkarboxylát	
3-20	3-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy)-methyl)-piperidinium trifluoracetát	
3-21	4-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy)-methyl)-piperidinium trifluoracetát	

Schema 4



Ethylester kyseliny 1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-4-piperidinkarboxylové (4-1)

Sloučenina (4-1) byla syntetizována podle protokolu popsaného ve schema 1 výše.

Kyselina 1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-4-piperidinkarboxylová (4-2)

Ethylester kyseliny 1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-4-piperidinkarboxylové (4-1, 138 mg, 0,30 mmol, 1 ekv.) se rozpustil v MeOH (20 ml). Přidal se 1N NaOH (6 ml, 20 ekv.) a roztok se zahříval 5 hodin na teplotu 50°C. Reakční směs se zkoncentrovala a zbytek se suspendoval ve 4 ml vody. Tato suspenze se neutralizovala 1N HCl za vzniku kyseliny 1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-4-piperidinkarboxylové (4-2) ve formě žluté pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45(s, 1H), 7,74(d, 1H, J=8 Hz), 7,53(t, 1H, J=8 Hz), 7,38(m, 2H), 7,28(t, 1H, J=8 Hz), 7,19(s, 1H), 7,16(s, 1H), 6,88(dd, 1H, J=9,2 Hz), 4,34(t, 2H, J=5 Hz), 3,53(m, 2H), 3,47(m, 2H), 3,07(m, 2H), 2,42(m, 1H), 2,11(m, 2H), 1,95(m, 2H).

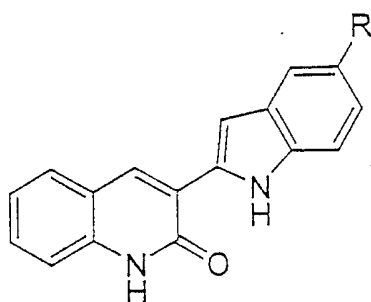
Sloučeniny **4-3** až **4-16** uvedené v tabulce 4 níže byly vyrobeny jednoduchou modifikací podmínek hydrolýzy popsané výše. Odpovídající esterové prekurzory byly vyrobeny alkylační chemií analogicky k alkylaci zobrazené ve schemech 1 a 3.

Zvolená spektra NMR pro sloučeniny **4-3** a **4-4** jsou následující:

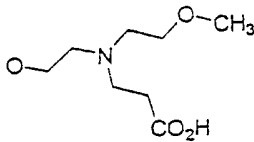
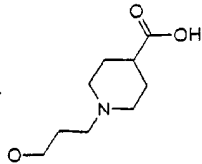
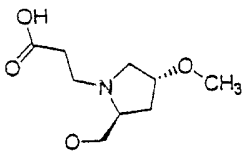
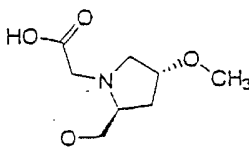
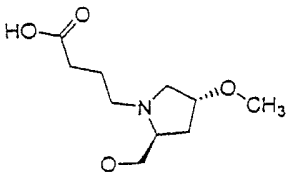
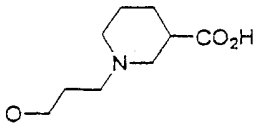
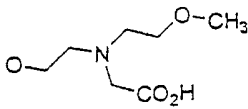
4-3, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44(s, 1H), 7,74(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,52(t, 1H, $J=7$ Hz), 7,34(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,28(t, 1H, $J=7$ Hz), 7,18(br s, 1H), 6,92(d, 1H, $J=8$ Hz), 4,36(t, 2H, $J=5$ Hz), 3,74(t, 2H, $J=5$ Hz), 3,62(t, 2H, $J=5$ Hz), 3,45(m, 4H), 3,36(s, 3H), 2,61(t, 2H, $J=5$ Hz).

4-4, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,1(s, 1H), 11,5(s, 1H), 8,50(s, 1H), 7,73(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,51(t, 1H, $J=8$ Hz), 7,42(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,37(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,25(t, 1H, $J=8$ Hz), 7,21(s, 1H), 7,05(s, 1H), 6,76(dd, 1H, $J=8,2$ Hz), 4,02(m, 2H), 3,15-2,75(m, 4H), 2,4-1,5(m, 9H).

Tabulka 4



Tabulka 4

Sloučenina	Název	R
4-3	N-(2-methoxyethyl)-N-(2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy)-ethyl)-beta-alanin	
4-4	kyselina 1-(3-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy)-propyl)-4-piperidinkarboxylová	
4-5	kyselina 3-[(2S,4R)-4-methoxy-2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy)methyl]-pyrrolidinyl]-propanová	
4-6	kyselina [(2S,4R)-4-methoxy-2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy)methyl]-pyrrolidinyl]-octová	
4-7	kyselina 4-[(2S,4R)-4-methoxy-2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy)methyl]-pyrrolidinyl]-butanová	
4-8	kyselina 1-(3-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy)-propyl)-3-piperidinkarboxylová	
4-9	kyselina [(2-methoxyethyl)(2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy)-ethyl)-amino]-octová	

4-10	kyselina 4-[(2-methoxyethyl)(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-amino]-butanová	
4-11	kyselina 1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-3-piperidinkarboxylová	
4-12	kyselina 1-(3-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy}-propyl)-2-piperidinkarboxylová	
4-13	kyselina 1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-4-piperidinkarboxylová	
4-14	2-karboxy-N-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-ethanaminium trifluoracetát	
4-15	N-(2-karboxyethyl)-N-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-cyklopropanaminium trifluoracetát	
4-16	N-cyklobutyl-N-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-beta-alanin	

(1H-Indol-5-yl)-methanol (5-2)

Do mechanicky míchaného roztoku kyseliny 1H-indol-5-karboxylové (5-1, 20,01 g, 124 mmol) v THF (500 ml) se při okolní teplotě pomalu přidával roztok 1M LAH v toluenu (186 ml, 186 mmol, 1,5 ekv.). Reakční směs se zahřívala 1 hodinu při refluxu, prudce schladila ledem, rozdělila mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok NaHCO_3 . Organická vrstva se promyla solným roztokem, oddělila, sušila (MgSO_4) a zkoncentrovala ve vakuu. Surový produkt při stání přechází za sníženého tlaku na pevnou fázi. Surová pevná látka se suspendovala v hexanu (200 ml) a ethylacetátu (10 ml), míchala přes noc, shromáždila filtrací a sušila vzduchem za vzniku žádaného produktu ve formě světle hnědé pevné látky.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24(br s, 1H), 7,62(s, 1H), 7,36(d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,23(d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,20(s, 1H), 6,54(s, 1H), 4,75(s, 2H), 1,68(s, 1H).

terc.-Butylester kyseliny 5-(terc.-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-indol-1-karboxylová (5-3)

Míchaný roztok (1H-indol-5-yl)-methanolu (5-2, 16,5 g, 112,1 mmol) v dichlormethanu (300 ml) se při teplotě okolí postupně upravil diisopropylethylaminem (39 ml, 224,2 mmol, 2 ekv.), terc.-butyldimethylsilylchloridem (18,6 g, 123,3 mmol, 1,1 ekv.) a 4-(N,N-dimethylamino)-pyridinem (1,37 g, 11,2 mmol, 0,1 ekv.). Reakční směs se míchala 30 minut při pokojové teplotě, zkoncentrovala ve vakuu, rozdělila mezi ethylacetát a 0,5N HCl. Organická vrstva se promyla solným roztokem, oddělila, sušila (MgSO_4), zkoncentrovala ve vakuu za vzniku surového silyletheru ve formě světle hnědé pevné látky. Surový produkt a di-terc.-butyldikarbonát (26,9; 123,3 mmol) se rozpustily v dichlormethanu (300 ml) a míchaly dvě hodiny při teplotě okolí za přítomnosti 4-(N,N-dimethylamino)-pyridinu (1,37 g, 11,2 mmol). Reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu, rozdělila mezi ethylacetát a 0,5N HCl. Organická vrstva se promyla solným roztokem, oddělila, sušila (MgSO_4) a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku surového oleje. Chromatograficky (SiO_2 ,

10% ethylacetát v hexanu) vznikl terc.-butylester kyseliny 5-(terc.-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-indol-1-karboxylové (**5-3**) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97(d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,47(d, 1H, $J=3,2$ Hz), 7,41(s, 1H), 7,15(d, 1H, $J=7,7$ Hz), 6,44(d, 1H, $J=3,6$ Hz), 4,72(s, 2H), 1,56(s, 9H), 0,84(s, 9H), 0,00(s, 6H).

Kyselina 5-(terc.-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-indol-1-terc.-butyloxykarbo-
nylindol-2-boronová (**5-4**)

Do míchaného roztoku terc.-butylesteru kyseliny 5-(terc.-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-indol-1-karboxylové (**5-3**, 38,6 g, 106,7 mmol) v tetrahydrofuranu (400 ml) se při teplotě -78°C pomalu přidával roztok lithium-diisopropylamidu v tetrahydrofuranu (2M, 80,1 ml, 160,1 mmol, 1,5 ekv.). Reakční směs se míchala při stejné teplotě 1 hodinu, upravila trimethylborátem, zahřála až na okolní teplotu a rozdělila mezi ethylacetát a 0,5N HCl. Organická vrstva se promyla solným roztokem, oddělila, sušila (MgSO_4) a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku surové pevné látky. Po rozmělnění pevné látky následovala filtrace a sušení vzduchem za vzniku žádané kyseliny boronové (**5-4**) ve formě bílého prášku.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96(d, 1H, $J=6,8$ Hz), 7,54(s, 1H), 7,47(s, 1H), 7,32(d, 1H, $J=6,8$ Hz), 7,10(s, 1H), 4,82(s, 2H), 1,74(s, 9H), 0,95(s, 9H), 0,11(s, 6H).

3-Jodo-1H-chinolin-2-on (**5-5**)

Do 250 ml baňky se navážil 2-chloro-3-jodchinolinon (**1-2**, 30,0 g) a suspendoval v 50% vodném roztoku kyseliny octové (125 ml). Směs se zahřála na 100°C nechala refluxovat 16 hodin, aby se analýzou TLC dokončil vznik surové reakční směsi. Směs se ochladila na okolní teplotu a následně zředila 200 ml vody. Vzniklá suspenze žádaného produktu se izolovala vakuovou filtrací s následným promytím vodou (50 ml). Voda a stopy kyseliny

octové se odstraňovaly ve vakuu 5 hodin za vzniku žádaného chinolinonu ve formě světle hnědého prášku (**5-5**).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 12,13(br s, 1H), 8,71(s, 1H), 7,65(d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,54(m 1H), 7,31(d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,20(m, 1H).

terc.-Butylester kyseliny 5-hydroxymethyl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-indol-1-karboxylové (**5-7**)

Míchaná směs jodochinolinonu (**5-5**, 10 g, 36,9 mmol, 1 ekv.), kyselina boronová (**5-4**, 7,5 g, 18,45 mmol, 0,5 ekv.) tetrakis(trifenylfosfin)paládia (1,71 g, 1,48 mmol, 0,04 ekv.) a chlorid lithného (4,69 g, 110,7 mmol, 3 ekv.) ve směsi dioxan/2M vodný roztok Na_2CO_3 se odplynula a zahřívala při teplotě 80°C tak dlouho, dokud se již kyselina boronová nedetekovala tenkovrstvou chromatografií. Do reakční směsi se přidávala další kyselina boronová (0,2 ekv. v čase), dokud se zcela nespotřeboval všechny jodochinolinon (**5-5**) (celkem bylo třeba 1,5 ekv. kyseliny boronové (**5-4**)). Reakční směs se rozdělila mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok NaHCO_3 . Organická vrstva se promyla solným roztokem, oddělila, sušila (MgSO_4) a zkoncentrovala ve vakuu. Surový olej (**5-6**) se rozpustil v tetrahydrofuranu (100 ml), převedl do lahvi PEG, upravil při teplotě 0°C směsí HF-pyridin (15 ml) a míchal 1 hodinu při okolní teplotě. Reakční směs se rozdělila mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok NaHCO_3 . Organická vrstva se promyla solným roztokem, oddělila, sušila (MgSO_4) a zkoncentroval ve vakuu. Surová pevná látka se rozmělnila ethylacetátem a hexanem, shromáždila filtrací a sušila vzduchem za vzniku žádaného produktu (**5-7**) ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,1(s, 1H), 8,07(s, 1H), 8,03(d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,74(d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,55(s, 1H), 7,52(t, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,35(d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,30(d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,22(t, 1H, $J=7,5$ Hz), 6,77(s, 1H), 5,21(t, 1H, $J=5,5$ Hz), 4,60(d, 2H, $J=5,5$ Hz), 1,35(s, 9H).

terc.-Butylester kyseliny 5-formyl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-indol-1-karboxylové (5-8)

Předem aktivovaný MnO_2 (34,5 g, 15 ekv.) a alkohol (5-7, 10,32 g, 1,0 ekv.) se navázily do 1l baňky a suspendovaly v suchém dichlormethanu (500 ml). Reakční směs se zahřívala na 45°C a reakce byla zcela ukončena po 1. hodině tenkovrstvou chromatografií. Směs se ochladila na okolní teplotu a oxid manganičitý se odstranil vakuovou filtrací. Výsledná vrstva oxidů na filtru se rozměnila horkým THF a rozpouštědlo se odfiltrovalo ve vakuu, aby se odstranil všechny produkt z oxidů. Výsledný filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku surového aldehydu ve formě žluté pevné látky. Pevná látka se rozměnila methanolem (10 ml) a ethylacetátem (15 ml) a následně se vakuovou filtrací izoloval čistý produkt. Světle žlutý aldehyd se sušil ve vakuu (5-8).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,15(s, 1H), 10,08(s, 1H), 8,26(d, 1H, $J=1,5$ Hz), 8,24(d, 1H, $J=8,5$ Hz), 8,15(s, 1H), 7,90(dd, 1H, $J=8,5$; 1,5 Hz), 7,77(d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,55(m, 1H), 7,37(d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,24(m, 1H), 7,01(s, 1H).

terc.-Butylester kyseliny 5-(4-methansulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-2-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-indol-1-karboxylové (5-9)

Do míchaného roztoku aldehydu (5-8, 2,01 g, 5,15 mmol, 1 ekv.) a soli kyseliny N-methansulfonylpiperazinoctové (4,62 g, 20,60 mmol, 4 ekv.) v dichlorethanu (400 ml) se při teplotě okolí přidala kyselina octová (1,2 ml). Reakční směs se upravila triacetoxyborohydridem sodným a míchala 3 hodiny. Reakce se zastavila při 76% konverzi a upravila MgSO_4 a dalším množstvím (1 g) hydridu. Po dalším míchání 1 hodinu byla reakce zcela dokončena. Reakční směs se rozdělila mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok NaHCO_3 . Organická vrstva se opět promyla nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 a potom solným roztokem, oddělila, sušila (Na_2SO_4) a zkoncentrovala ve vakuu. Surová pevná látka se rozpustila v dimethylformamidu a upravila aktivním uhlím. Filtrační roztok (celit) se

zkoncentroval na syrup, který se rychle rozplavil methanolem (100 ml). Výsledná pevná látka se shromáždila filtrací, opět rozpustila v dimethylformamidu, zkoncentrovala na syrup, rozplavila methanolem (100 ml), shromáždila filtrací a sušila ve vakuu za vzniku terc.-butylesteru kyseliny 5-(4-methansulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-2-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-indol-1-karboxylové (**5-9**) ve formě bílého prášku.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,06(s, 1H), 8,06(s, 1H), 8,04(d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,74(d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,55(s, 1H), 7,53(dt, 1H, $J=8,0$; 1,5 Hz), 7,35(d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,30(dd, 1H, $J=8,5$; 1,5 Hz), 7,22(t, 1H, $J=7,5$ Hz), 6,76(s, 1H), 3,62(s, 2H), 3,16(m, 4H), 2,87(s, 3H), 2,48(m, 4H), 1,35(s, 9H).

3-[5-(4-Methansulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (**5-10**)

Směs terc.-butylesteru kyseliny 5-(4-methansulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-indol-1-karboxylové (**5-9**), 1,02 g, 1,863 mmol), dimethylsulfidu (1,2 ml), vody (0,6 ml) a TFA (40 ml) v dichlormethanu (40 ml) se míchala 1,5 hodiny. Reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu, rozdělila mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok NaHCO_3 . Organická vrstva se promyla solným roztokem, oddělila, sušila (Na_2SO_4) a zkoncentrovala ve vakuu. Výsledná surová pevná látka se čistila reverzní fází kapalinové chromatografie (gradient $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ s 0,1% TFA) za vzniku soli kyseliny trifluoroctové (**5-10**). Všechny frakce obsahující žádaný produkt byly rozděleny mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok NaHCO_3 . Organická vrstva se promyla solným roztokem, oddělila, sušila (Na_2SO_4), a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku 3-[5-(4-methansulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-1-onu (**5-10**) ve formě jasně žluté pevné látky.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,07(s, 1H), 11,54(s, 1H), 8,53(s, 1H), 7,73(d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,52(t, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,47-7,46(m, 2H), 7,38(d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,29(br s, 1H), 7,25(t, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,08(d, 1H, $J=9,0$ Hz), 3,57(s, 2H), 3,11(m, 4H), 2,87(s, 3H), 2,48(m, 4H).

3-[5-(4-Methansulfonyl-1-oxy-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (5-11)

Roztok sloučeniny (**5-10**, 50 g, 0,11 mmol, 1 ekv.) v CH_2Cl_2 (125 ml) se při teplotě okolí upravil *m*CPBA (70%, 35 mg, 0,143 mmol). reakční směs se míchala 1 hodinu, zkoncentrovala ve vakuu. Výsledná surová pevná látka se čistila reverzní fází kapalinové chromatografie (gradient $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ s 0,1% TFA) za vzniku soli kyseliny trifluoroctové (**5-11**).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,57(s, 1H), 12,22(s, 1H), 11,86(s, 1H), 8,60(s, 1H), 7,79(bs, 1H), 7,74(d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,64(d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,54(m, 1H), 7,40(m, 2H), 7,28(m, 2H), 4,97(s, 2H), 3,85(t, 2H, $J=11,7$ Hz), 3,73(d, 2H, $J=13,2$ Hz), 3,61(d, 2H, $J=12,5$ Hz), 3,34(t, 2H, $J=11,9$ Hz), 3,04(s, 3H).

Sloučeniny **5-12** až **5-65** uvedené v tabulce 5 níže (s výjimkou **5-15**, **16**, **18**, **29**, **30** a **31**) byly vyrobeny jednoduchou modifikací protokolů popsanych výše. Zvolená spektra jsou následující:

5-14, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,18(s, 1H) 11,52(s, 1H), 8,52(s, 1H), 7,73(d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,52(dt, 1H, $J=8,5$; 1,0 Hz), 7,46(dm 1H, $J=9,0$ Hz), 7,45(s, 1H), 7,38(d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,29(s, 1H), 7,25(t, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,08(dd, 1H, $J=8,0$; 1,0 Hz), 3,55(s, 2H), 3,42(m, 4H), 2,38(m, 2H), 2,32(m, 2H), 1,97(s, 3H),

5-20, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,16(s, 1H), 11,53(s, 1H), 8,52(s, 1H), 7,73(d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,52(dt, 1H, $J=8,5$; 1,0 Hz), 7,46(d, 1H, $J=9,0$ Hz), 7,45(s, 1H), 7,38(d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,29(s, 1H), 7,25(t, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,08(dd, 1H, $J=8,0$; 1,0 Hz), 3,61(s, 2H), 3,42(m, 2H), 2,83(s, 3H), 2,54-2,50(m, 6H).

5-23, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,15(br s, 1H), 11,51(s, 1H), 8,53(s, 1H), 7,73(d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,52(dt, 1H, $J=8,5$; 1,0 Hz), 7,45(d, 1H, $J=9,0$ Hz), 7,44(s, 1H), 7,38(d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,29(s, 1H), 7,25(t, 1H, $J=7,5$ Hz),

7,08(dd, 1H, J=8,0; 1,0 Hz), 3,48(s, 2H), 2,68(m, 4H), 2,52(s, 1H), 2,30(m, 4H).

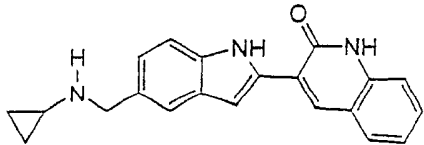
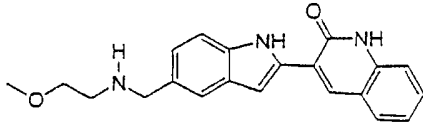
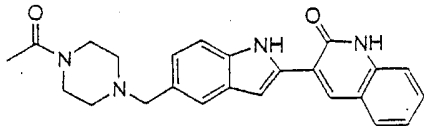
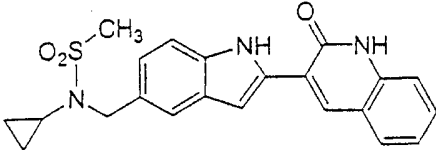
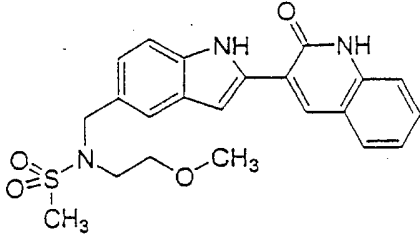
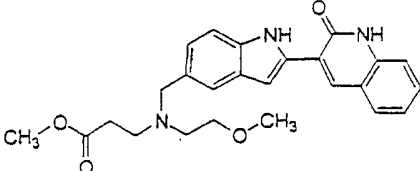
5-37, ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,16(br s, 1H), 11,53(s, 1H), 8,52(s, 1H), 7,73(d, 1H, J=7,5 Hz), 7,52(dt, 1H, J=8,5; 1,0 Hz), 7,47(d, 1H, J=9,0 Hz), 7,46(s, 1H), 7,38(d, 1H, J=8,0 Hz), 7,29(d, 1H, J=1,0 Hz), 7,25(t, 1H, J=7,5 Hz), 7,08(dd, 1H, J=8,0; 1,0 Hz), 4,51(t, 1H, J=5,5 Hz), 4,06(d, 1H, J=5,5 Hz), 3,55(s, 2H), 3,46(m, 2H), 3,32(m, 2H), 2,36(m, 4H).

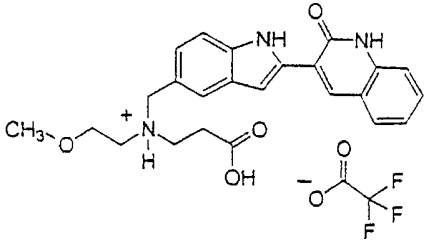
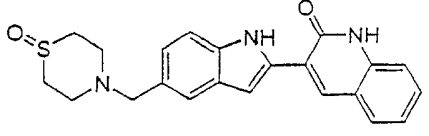
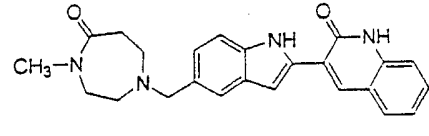
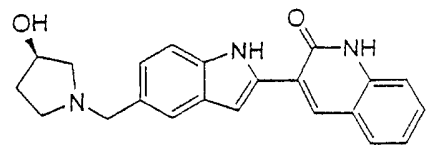
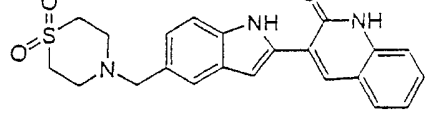
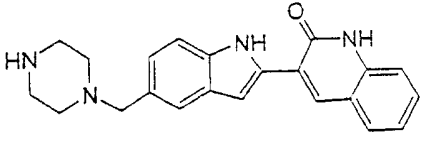
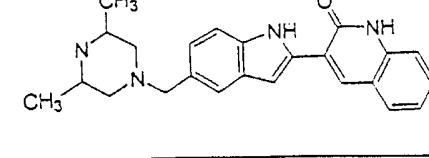
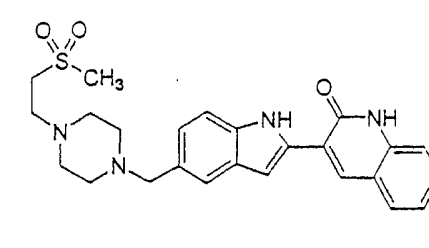
Sulfonamidy (**5-15** a **16**) byly vyrobeny z odpovídajících sekundárních aminů (reakcí **5-12** a nebo **13** s methansulfonylchloridem a diisopropylethylaminem v dichlormethanu při okolní teplotě).

Karboxylové kyseliny (**5-18**, **29**, **30** a **31**) byly syntetizovány z výchozích esterů (**5-17**, **26**, **27** a nebo **28**) hydrolýzou (NaOH/EtOH při teplotě 90°C). Výchozí ester (**5-28**, 57 mg, 124 mmol) se rozpustil v EtOH (1 ml) a 1N NaOH (1 ml). Směs se zahřála na teplotu 90°C. Reakce se monitorovala LC/MS. Výchozí materiál se všechno během 7. hodin míchání převedl na produkt. Reakční směs zkondenzovala a zbytek se rozpustil v kyselině trifluoroctové. Přebytek kyseliny trifluoroctové se odstranil na rotovapu. Zbytek se rozplavil ve vodě a materiál se odstředil. Voda dekantovala a pevná látka se analyzovala HPLC na čistotu. Produkt (**5-31**) se izoloval ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,06(s, 1H), 11,77(s, 1H), 8,58(s, 1H), 7,74(d, 1H), 7,60-7,52(m, 3H), 4,3(bs, 1H), 2,24(m, 4H), 2,15(m, 4H), 1,12(bs, 3H).

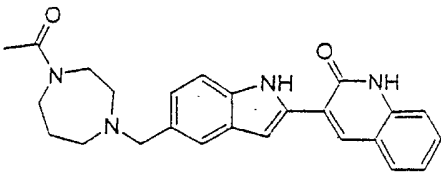
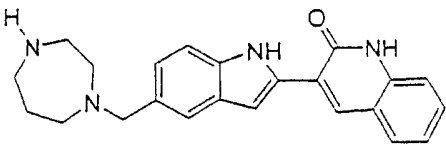
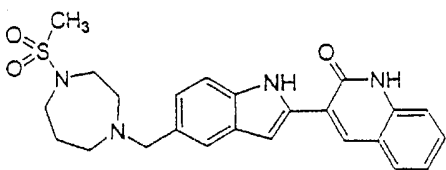
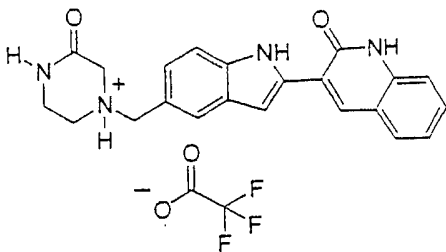
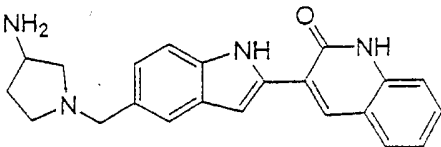
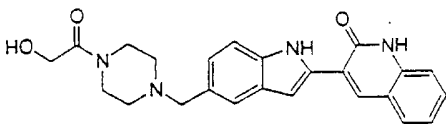
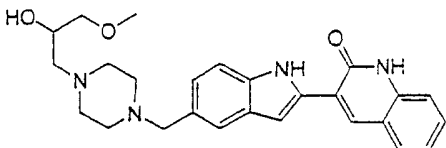
Tabulka 5

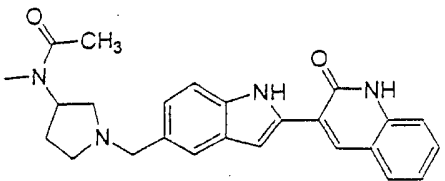
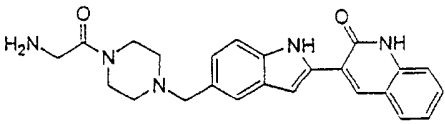
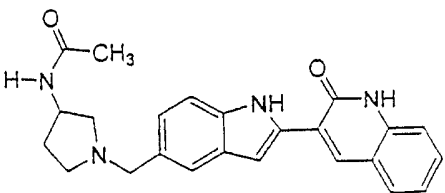
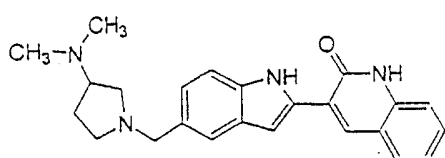
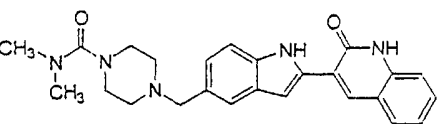
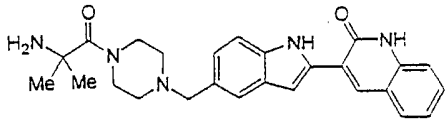
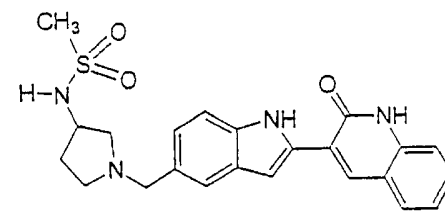
Sloučenina	Strukturní vzorec	Název sloučeniny
5-12		3-(5-cyklopropylaminomethyl-1H-indol-2-yl)-1H-chinolin-2-on
5-13		3-{5-[(2-methoxy-ethylamino)-methyl]-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on
5-14		3-[5-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-methyl]-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on
5-15		N-cyklopropyl-N-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-methansulfonamid
5-16		N-(2-methoxy-ethyl)-N-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-methan-sulfonamid
5-17		methylester kyseliny 3-((2-methoxy-ethyl)-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-amino)-propionové

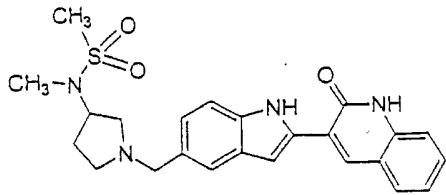
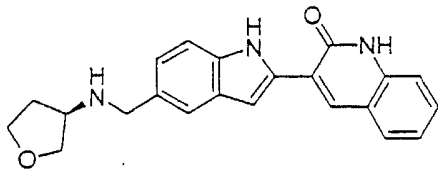
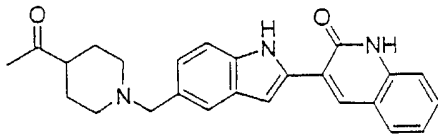
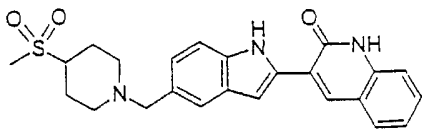
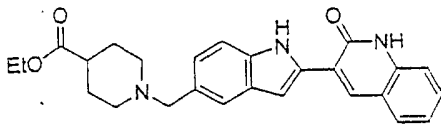
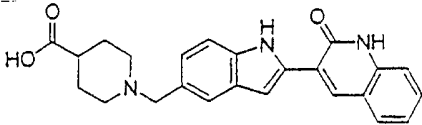
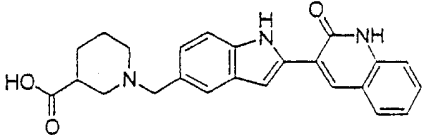
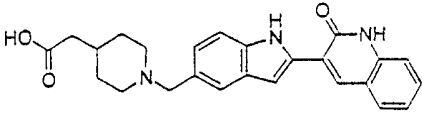
5-18		(2-karboxy-ethyl)-(2-methoxy-ethyl)-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-1H-indol-5-yl-methyl]-amonium trifluoracetát
5-19		3-[5-(1-oxo-1,4-thiomorfolin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-20		3-[5-(4-methyl-5-oxo[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-21		3-[5-(3-(R)-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-22		3-[5-(1,1-dioxo-1,4-thiomorfolin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-23		3-(5-piperazin-1-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-1H-chinolin-2-on
5-24		3-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-25		3-{5-[4-(2-methansulfonyl-ethyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on

5-26		ethylester kyseliny 3-{4-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-propionové
5-27		methylester kyseliny 2-methyl-3-{4-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-propionové
5-28		methylester kyseliny 3-{4-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-butyrové
5-29		4-(2-karboxy-ethyl)-1-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-piperazin-1-ium 2,2,2-trifluoracetát
5-30		4-(2-karboxy-propyl)-1-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-2-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-piperazin-1-ium 2,2,2-trifluoracetát
5-31		4-(2-karboxy-1-methyl-ethyl)-1-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-piperazin-1-ium 2,2,2-trifluoracetát

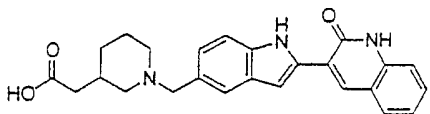
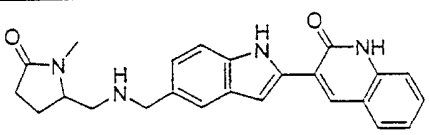
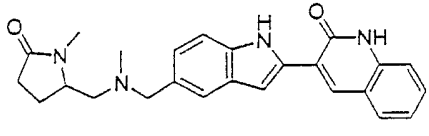
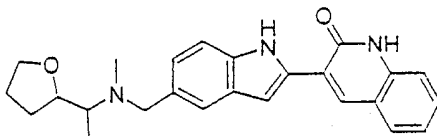
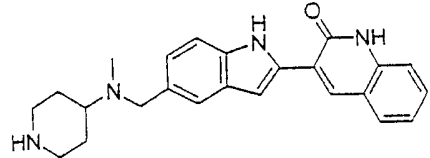
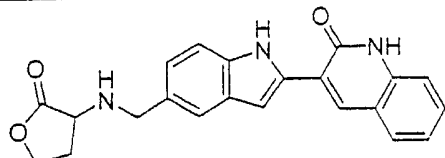
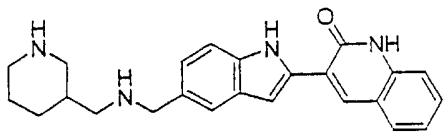
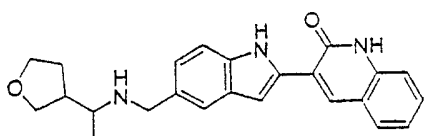
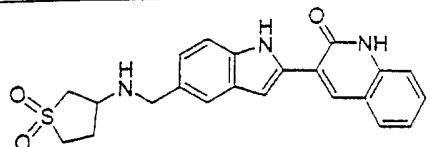
25.08.02

5-32		3-[5-(4-acetyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-33		3-(5-[1,4]diazepan-1-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-1H-chinolin-2-on
5-34		3-[5-(4-methansulfonyl[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-35		3-oxo-1-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-piperazin-1-ium 2,2,2-trifluoracetát
5-36		3-[5-(3-amino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-37		3-{5-[4-(2-hydroxy-ethanoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on
5-38		3-{5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on

5-39		N-methyl-N-{1-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl}-acetamid
5-40		3-(5-{[4-(aminoacetyl)-1-piperazin-2-yl]-methyl}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon
5-41		N-{1-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl}-acetamid
5-42		3-[5-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-43		dimethylamid kyseliny 4-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-piperazin-1-karboxylové
5-44		3-{5[4-(2-amino-2-methyl-propanoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on
5-45		N-{1-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl}-methansulfonamid

5-46		N-methyl-N-{1-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl}-methansulfonamid
5-47		3-(5-[[3-(3R)-tetrahydro-3-furanyl]amino]-methyl)-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon
5-48		3-(5-[[4-(4-oxo-4H-piperidin-1-yl)-methyl]-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon
5-49		3-(5-[[4-(methylsulfonyl)-1-piperidinyl]-methyl]-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon
5-50		ethyl-1-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-methyl]-4-piperidinkarboxylát
5-51		kyselina 1-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-methyl]-4-piperidinkarboxylová
5-52		kyselina 1-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-methyl]-3-piperidinkarboxylová
5-53		kyselina (1-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-methyl]-4-piperidinyl)-octová

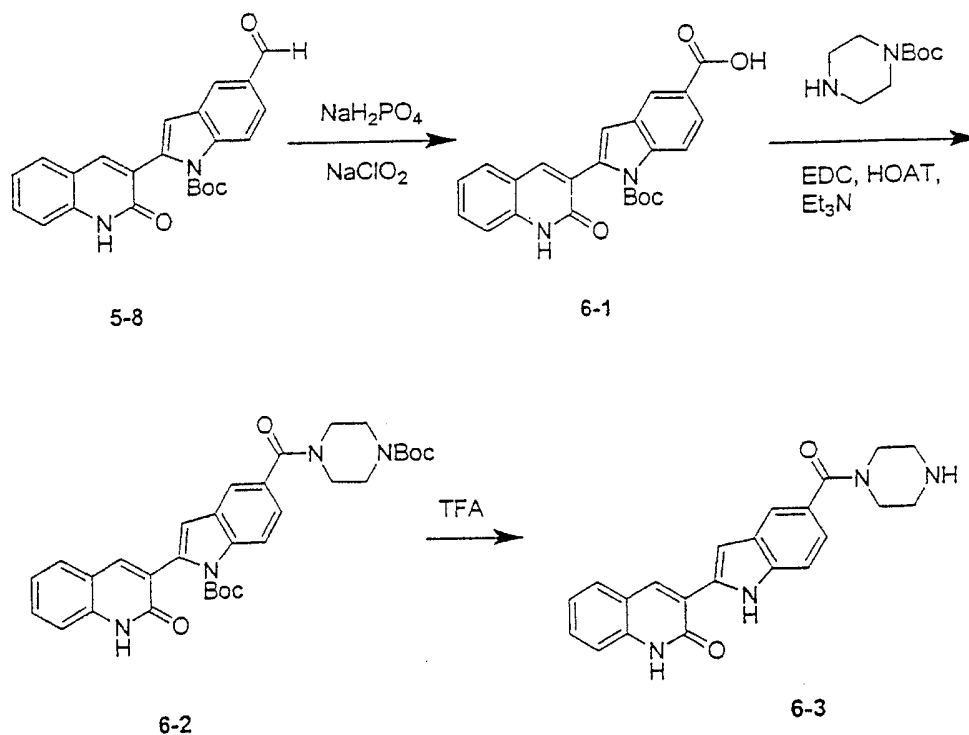
25.08.02

5-54		kyselina (1-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]-methyl}-3-piperidinyloctová
5-55		3-[5-({[(1-methyl-5-oxo-2-pyrrolidinyloctová
5-56		3-[5-({methyl-[(1-methyl-5-oxo-2-pyrrolidinyloctová
5-57		3-(5-{[methyl-(1-tetrahydro-2-furanyloctová
5-58		3-(5-{[methyl-(4-piperidinyl)-amino]-methyl}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon
5-59		3-(5-{[2-oxotetrahydro-3-furanyloctová
5-60		3-(5-{[(3-piperidinylmethyl)-amino]-methyl}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon
5-61		3-(5-{[(1-tetrahydro-3-furanyloctová
5-62		3-(5-{[(1,1-dioxidotetrahydro-3-thienyl)-amino]-methyl}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon

25.06.03

5-63		3-(5-{{{(3R,4R)-4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-3-thienyl}-amino}-methyl}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-quinolinone
5-64		3-(5-{{{(tetrahydro-2-furanyl)-methyl}-amino}-methyl}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-quinolinone
5-65		3-(5-{{{(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-methyl}-amino}-methyl}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-quinolinone

Schema 6



Kyselina 2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-karboxylová (6-1)

Roztok 2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-karbaldehydu (**5,8**, 500 mg, 1,29 mmol, 1 ekv.) ve směsi THF a t-BuOH v poměru 4:1 reagoval s 2-methylbutenen (8 ml), vodným roztokem monobazického fosforečnanu sodného (0,14 M, 355,2 mg, 2,57 mmol, 2,00 ekv.) a chloritanem sodným (232,8 mg, 2,57 mmol, 2,00 ekv.). Přidal se další pevný monobazický fosforečnan sodný (380 mg, 2,76 mmol, 2,14 ekv.) a chloritan sodný (300 mg, 3,32 mmol, 2,57 ekv.) ve dvou stejných dávkách po 2,5 hodinách. Reakční směs se zkoncentrovala a zbytek se rozpustil v EtOAc (60 ml), potom se dvakrát promyl směsí vodného 10% roztoku kyselého siřičitanu sodného a 10% roztoku hydrosíranu sodného (2 x 50 ml) v poměru 25:1. Organická fáze se sušila nad síranem sodným, zkoncentrovala a sloučila se sraženinou ve vodné vrstvě, která se zfiltrovala a sušila, za vzniku kyseliny 2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-karboxylové (**6-1**) ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,13(s, 1H), 8,27(s, 1H), 8,14(m, 3H), 7,95(d, 1H, J=7,8 Hz), 7,76(d, 1H, J=7,8 Hz), 7,54(t, 1H, J=7,8 Hz), 7,36(d, 1H, J=7,8 Hz), 7,24(t, 1H, J=7,8 Hz), 1,36(s, 9H).

terc.-Butyl-5-[[4-terc.-butoxykarbonyl]-1-piperaziny]-karbonyl}-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylát (6-2)

Roztok kyseliny 2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-karboxylové (**6-1**, 130 mg, 0,321 mmol, 1 ekv.), terc.-butyl-1-piperazin-karboxylátu (71,8 mg, 0,39 mmol, 1,20 ekv.), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochloridu (73,5 mg, 0,39 mmol, 1,20 ekv.), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolu (52,5 mg, 0,39 mmol, 1,20 ekv.) a triethylaminu (112 µl, 0,80 mmol, 2,50 ekv.) v DMF (5 ml) se míchal 20 hodin. Roztok se rozdělil mezi EtOAc (3 x 100 ml) a vodu (120 ml). Spojené organické vrstvy se promyl solným roztokem (200 ml), sušily nad síranem sodným, potom zkoncentrovaly za vzniku terc.-butyl 5-[[4-(terc.-butoxykarbonyl)-1-piperaziny]-karbonyl}-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylátu (**6-2**).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,30(d, 1H, $J=8,6$ Hz), 7,95(s, 1H), 7,69(s, 1H), 7,62(d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,51(t, 1H, $J=7,1$ Hz), 7,41(d, 1H, $J=6,6$ Hz), 7,40(d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,15(t, 1H, $J=7,2$ Hz), 6,73(s, 1H), 3,55-3,35(br m, 8H), 1,48(s, 9H), 1,39(s, 9H).

3-[5-(1-Piperazinylnkarbonyl)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon (6-3)

Roztok terc.-butyl 5-[[4-(terc.-butoxykarbonyl)-1-piperazinyln]-karbonyl]-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-1-karboxylátu (**6-2**, 213 mg, 0,373 mmol, 1 ekv.) ve směsi CH_2Cl_2 a kyseliny trifluoroctové (40 ml) v poměru 1:1 reagoval se třemi kapkami DMSO a H_2O a výsledná směs se zahřívala při refluxu 45 minut. Roztok se zkoncentroval a zbytek se sušil azeotropickým odstraňováním vody za přítomnosti směsi toluenu a methanolu (100 ml) v poměru 90:10. Potom se čistil reverzní fází kapalinové chromatografie (gradient $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ s 0,1% TFA) za vzniku 3-[5-(1-piperazinylnkarbonyl)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinonu (**6-3**) ve formě soli TFA (hnědá pevná látka).

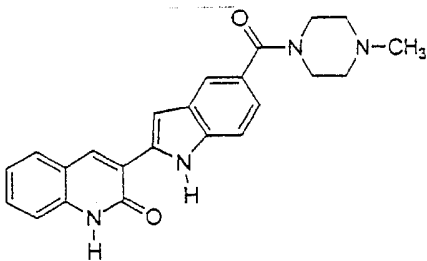
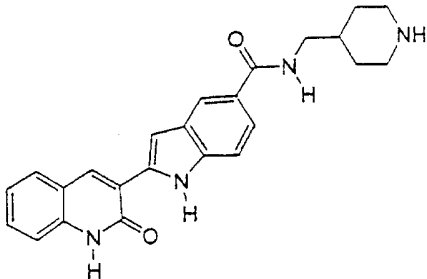
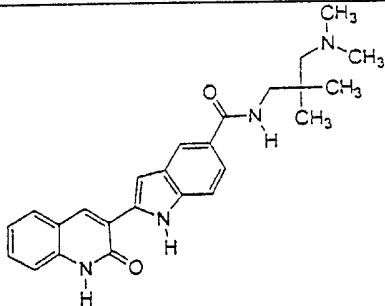
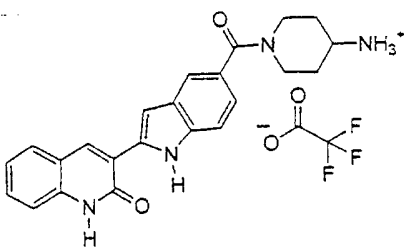
^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,21(s, 1H), 11,83(s, 1H), 8,59(s, 1H), 7,75(d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,74(s, 1H), 7,59(d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,54(t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,42(s, 1H), 7,39(d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,25(m, 2H), 3,86-3,15(br m, 8H).

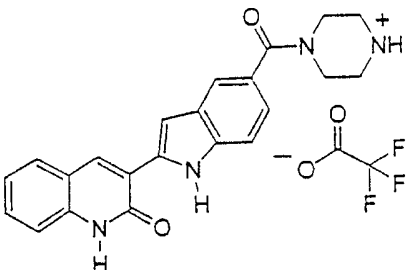
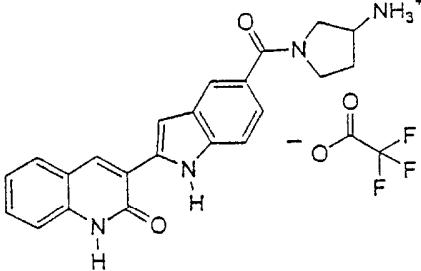
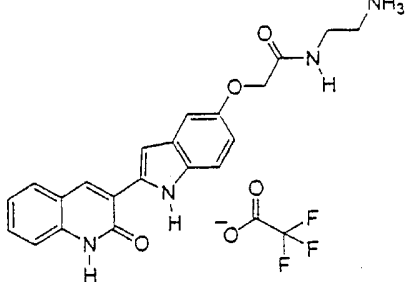
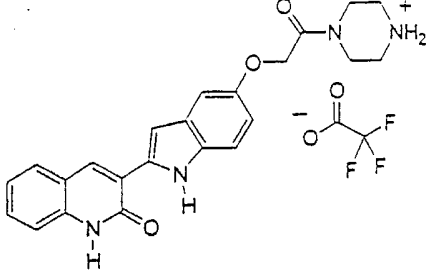
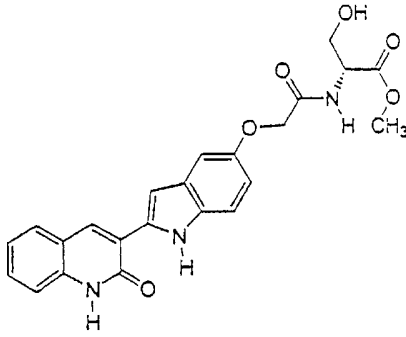
Sloučeniny **6-4** až **6-22** uvedené v tabulce 6 níže byly vyrobeny jednoduchou modifikací protokolů popsaných výše. Zvolená spektra jsou následující:

6-4, ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,21(s, 1H), 11,77(s, 1H), 8,58(s, 1H), 7,75(d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,63(s, 1H), 7,55(m, 2H), 7,39(s, 1H), 7,38(d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,60(t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,15(d, 1H, $J=8,3$ Hz), 3,53(br m, 4H), 2,33(br m, 4H), 2,21(s, 3H).

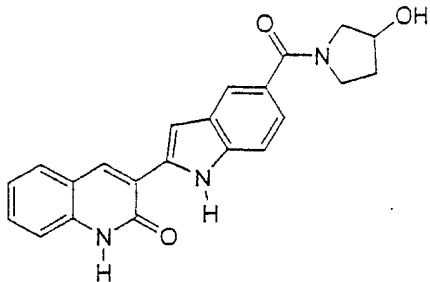
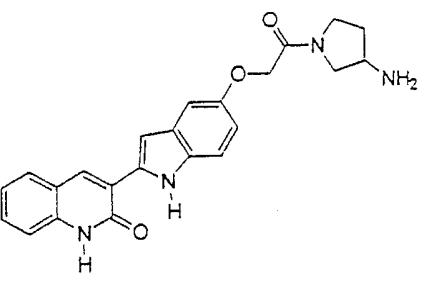
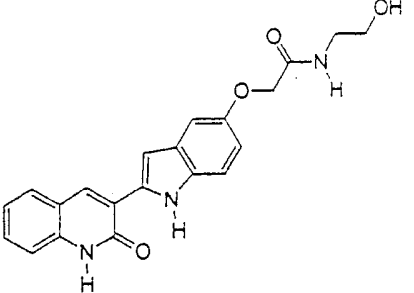
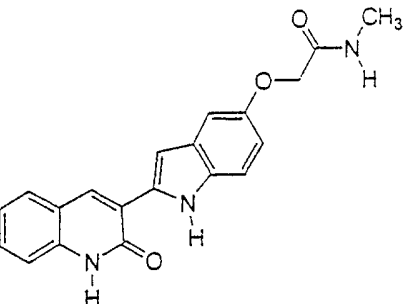
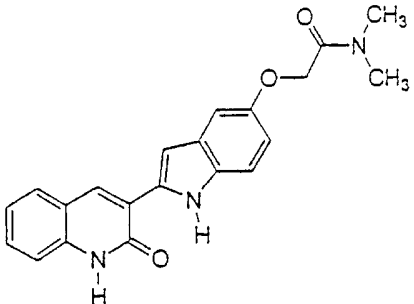
6-5, ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,79(s, 1H), 8,58(s, 1H), 8,36(br t, 1H, $J=6$ Hz), 8,13(s, 1H), 7,75(d, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,65(d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,55(d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,53(t, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,40(s, 1H), 7,38(d, 1H, $J=8,3$ Hz), 3,17(br t, 2H, $J=5,7$ Hz), 3,07(br d, 2H, $J=12,9$ Hz), 2,59(m, 2H), 1,71(br m, 3H), 1,17(m, 2H).

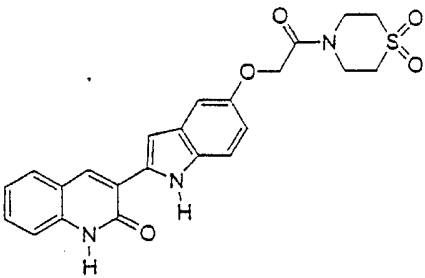
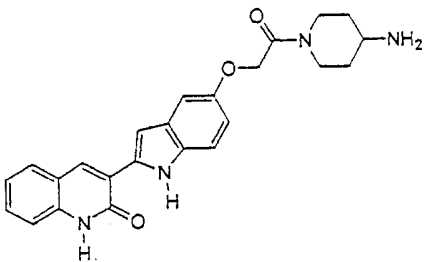
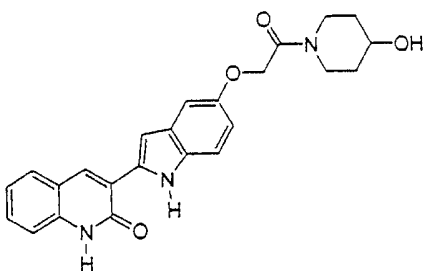
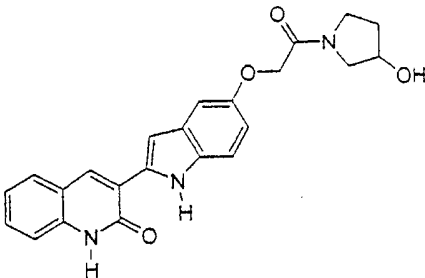
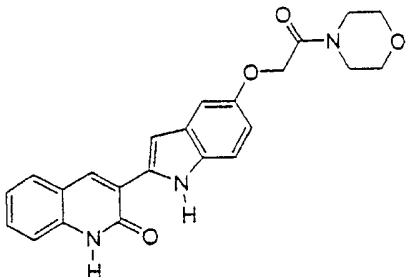
Tabulka 6

Sloučenina	Strukturní vzorec	Název sloučeniny
6-4		3-{5-[(4-methyl-1-piperazinyl)-karbonyl]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon
6-5		2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-N-(4-piperidinyl-methyl)-1H-indol-5-karboxamid
6-6		N-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-karboxamid
6-7		1-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-karbonyl]-4-piperidinaminium trifluoracetát

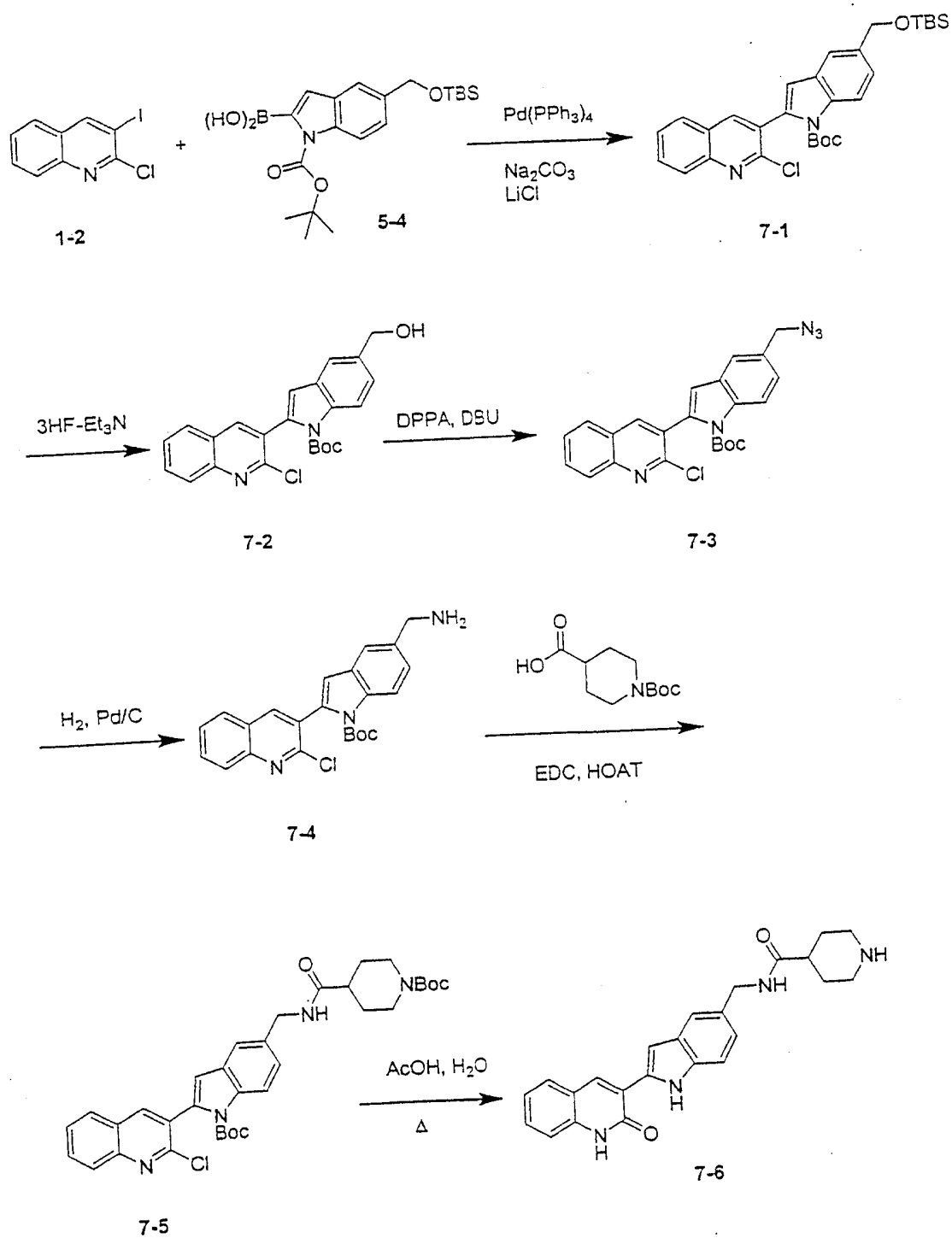
6-8		1-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-carbonyl)-piperazin-4-ium trifluoroacetát
6-9		1-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-carbonyl)-3-pyrrolidinaminium trifluoroacetát
6-10		2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy)-acetyl)-amino]-ethanaminium trifluoroacetát
6-11		1-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy)-acetyl)-piperazin-4-ium trifluoroacetát
6-12		methyl(2R)-3-hydroxy-2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy)-acetyl)-amino]-propanoát

25.08.02

6-13		3-{5-[(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-karbonyl]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon
6-14		3-{5-[2-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-2-oxoethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon
6-15		N-(2-hydroxyethyl)-2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy}-acetamid
6-16		N-methyl-2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy}-acetamid
6-17		N,N-dimethyl-2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-oxy}-acetamid

6-18		3-{5-[2-(1,1-dioxido-4-thiomorfolinyl)-2-oxoethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon
6-19		3-{5-[2-(4-amino-1-piperidiny)-2-oxoethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon
6-20		3-{5-[2-(4-hydroxy-1-piperidiny)-2-oxoethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon
6-21		3-{5-[2-(3-hydroxy-1-pyrrolidiny)-2-oxoethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon
6-22		3-{5-[2-(4-morfolinyl)-2-oxoethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon

Schema 7



terc.-Butyl-5-({[terc.-butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy}-methyl)-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylát (7-1)

Kyselina 1-(terc.-butoxykarbonyl)-5-({[butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy}-methyl)-1H-indol-2-yl-boronová (**5-4**, 5,60 g, 13,8 mmol, 2,00 ekv.) se přidávala ve 4 stejných částech 8 hodin do deoxygenovaného roztoku 2-chloro-3-isochinolinonu (**1-2**, 2,00 g, 6,91 mmol, 1 ekv.), chloridu lithného (0,878 g, 20,7 mmol, 3,00 ekv.), tetrakis-(trifenylfosfin)paládía (0,400 g, 0,346 mmol, 0,0500 ekv.) a vodného roztoku uhličitanu sodného (2M, 10,4 ml, 20,7 mmol, 3,00 ekv.) v dioxanu (50 ml) při teplotě 80°C a výsledná směs se zahřívala dalších 12 hodin. Reakční směs se ochladila a potom rozdělila mezi solný roztok a ethylacetát (2 x 200 ml). Spojené organické vrstvy se sušily nad síranem sodným a zkoncentrovaly. Zbytek se čistil rychlou kolonovou chromatografií (100% hexan na počátku, postupně až 50% EtOAc v hexanu) za vzniku terc.-butyl 5-({[terc.-butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy}-methyl)-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylátu (**7-1**) ve formě bezbarvého oleje.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,25(d, 1H, J=8,0 Hz), 8,18(s, 1H), 8,07(d, 1H, J=8,2 Hz), 7,87(d, 1H, J=8,0 Hz), 7,77(br t, 1H, J=8,0 Hz), 7,61(br t, 1H, J=8,0 Hz), 7,58(s, 1H), 7,45(d, 1H, J=8,0 Hz), 6,65(s, 1H), 4,87(s, 2H), 1,27(s, 9H), 0,97(s, 9H), 0,13(s, 6H).

terc.-Butyl-2-(2-chloro-3-chinoliny)-5-(hydroxymethyl)-1H-indol-1-karboxylát (7-2)

Roztok terc.-butyl 5-({[terc.-butyl-(dimethyl)-silyl]-oxy}-methyl)-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylátu (**7-1**, 2,50 g, 4,78 mmol, 1 ekv.) a triethylamin trihydrofluoridu (3,89 ml, 23,9 mmol, 5,00 ekv.) v acetonitrilu (100 ml) se zahříval 3 hodiny při teplotě 50°C. Reakční směs se opatrně rozdělila mezi nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetát (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se sušily nad síranem sodným a zkoncentrovaly za vzniku terc.-butyl 2-(2-chloro-3-chinoliny)-5-(hydroxymethyl)-1H-indol-1-karboxylátu (**7-2**) ve formě světle hnědé pěny.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,31(d, 1H, $J=8,5$ Hz), 8,19(s, 1H), 8,08(d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,87(d, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,78(br t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,63(s, 1H), 7,62(br t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,41(d, 1H, $J=8,5$ Hz), 6,66(s, 1H), 4,82(d, 2H, $J=4,9$ Hz), 1,81 (br s, 1H), 1,27(s, 9H).

terc.-Butyl-5-(azidomethyl)-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylát (7-3)

1,8-Diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (0,400 ml, 2,69 mmol, 1,10 ekv.) se po kapkách přidával 2 minuty do roztoku terc.-butyl 2-(2-chloro-3-chinoliny)-5-(hydroxymethyl)-1H-indol-1-karboxylátu (7-2, 1,00 g, 2,45 mmol, 1 ekv.) a difenylfosforylazidu (0,580 ml, 2,69 mmol, 1,10 ekv.) v THF (20ml) při teplotě 0°C . Výsledná směs se zahřála na teplotu 23°C a míchala 20 hodin. Reakční směs se rozdělila mezi nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetát (2 x 75 ml). Spojené organické vrstvy se sušily nad síranem sodným a zkoncentrovaly. Zbytek se čistil rychlou kolonovou chromatografií (100% hexan, postupně až 50% EtOAc v hexanu) za vzniku terc.-butyl 5-(azidomethyl)-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylátu (7-3) ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,34(d, 1H, $J=8,5$ Hz), 8,19(s, 1H), 8,08(d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,88(d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,79(br t, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,62(br t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,58 (s, 1H), 7,36(dd, 1H, $J=8,6$; 1,5 Hz), 6,68(s, 1H), 4,46(s, 2H), 1,27(s, 9H).

terc.-Butyl-5-(aminomethyl)-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylát (7-4)

Směs terc.-butyl 5-(azidomethyl)-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylátu (7-3, 730 mg, 1,68 mmol) v EtOAc (50 ml) a 10% Pd/C (146 mg) se míchala 2 hodin pod vodíkovým balonem při teplotě 23°C . Katalyzátor se zfiltraval a promyl EtOAc (50 ml). Spojený filtrát se zkoncentroval za vzniku terc.-butyl 5-(aminomethyl)-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylátu (7-4) ve formě bílé pěny.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8,18(s, 1H), 8,07(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7,86(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7,78(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7,61(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7,56(s, 1H), 7,35(dd, 1H, $J=8,2\text{Hz}$), 6,64(s, 1H), 4,00(s, 2H), 1,27(s, 9H).

terc.-Butyl-5-[(1-terc.-butoxykarbonyl)-4-piperidiny]-karbonyl-amino)-methyl]-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylát (7-5)

Roztok terc.-butyl-5-(aminomethyl)-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylátu (7-4, 204 mg, 0,5 mmol, 1 ekv.). HOAT (68 mg, 0,5 mmol, 1 ekv.), triethylamin (101 mg, 1,0 mmol, 2 ekv.), EDC (144 mg, 0,75 mmol, 1,5 ekv.) a kyseliny 1-BOC-piperidin-4-karboxylové (126 mg, 0,55 mmol, 1,1 ekv.) v DMF (5 ml) se míchal 18 hodin za podmínek okolí. Reakční směs se zkoncentrovala a zbytek se rozdělil mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok NaHCO_3 . Organická vrstva se promyla solným roztokem, sušila nad síranem hořečnatým a zkoncentrovala za vzniku terc.-butyl 5-[(1-(terc.-butoxykarbonyl)-4-piperidiny]-karbonyl-amino)-methyl]-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylátu (7-5) ve formě bílé pěny.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8,16(s, 1H), 8,05(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7,85(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7,76(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7,59(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7,49(s, 1H), 7,28(dd, 1H, $J=8,2\text{Hz}$), 6,61(s, 1H), 4,48(s, 2H, $J=5\text{Hz}$), 4,12(m, 2H), 2,72(m, 2H), 2,26(m, 1H), 1,84(m, 2H), 1,65(m, 2H), 1,42(s, 9H), 1,25(s, 9H).

N-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-methyl]-4-piperidin karboxamid (7-6)

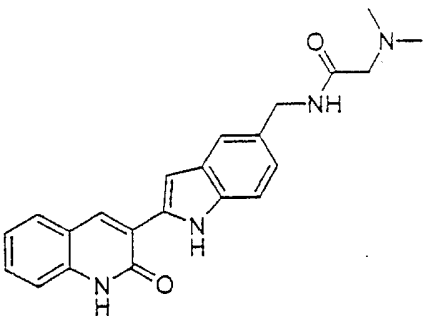
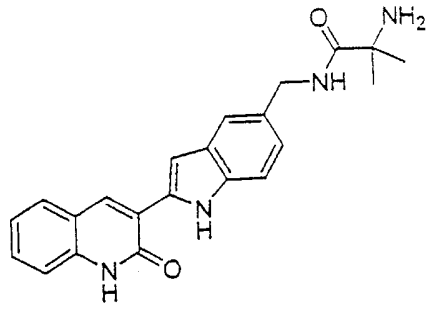
Roztok terc.-butyl 5-[(1-terc.-butoxykarbonyl)-4-piperidiny]-karbonyl-amino)-methyl]-2-(2-chloro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylátu (7-5, 310 mg, 0,5 mmol) v 50% vodném roztoku kyseliny octové (20 ml) se zahřívá 18 hodin na 100°C . Reakční směs se zkoncentrovala a zbytek se rozpustil ve směsi methanolu a vodného roztoku 1N NaOH v poměru 1:1. Roztok se míchal 2 hodiny za podmínek okolí. Reakční směs se zkoncentrovala a zbytek se čistil

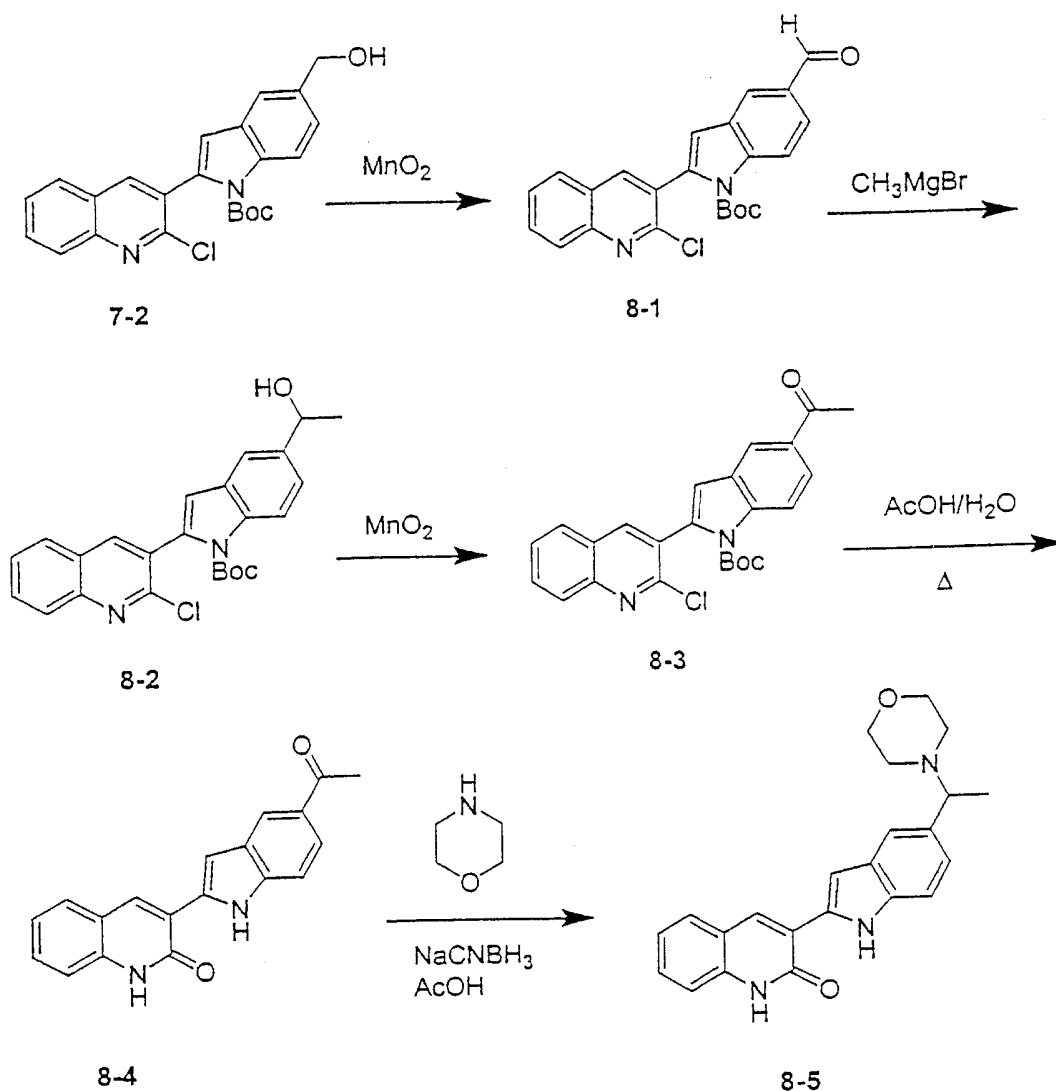
reverzní fází kapalinové chromatografie (gradient $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ w/0,1% TFA) za vzniku soli kyseliny trifluoroctové N-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-methyl]-4-piperidinykarboxamidu (**7-6**) ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,20 (s, 1H), 11,58(s, 1H), 8,53(b s, 2H), 8,41(t, 1H, $J=5$ Hz), 7,72(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,52(t, 1H, $J=8$ Hz), 7,46(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,42(s, 1H), 7,38(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,29(s, 1H), 7,25(t, 1H, $J=8$ Hz), 7,01(dd, 1H, $J=8,2$ Hz), 4,33(d, 2H, $J=5$ Hz), 3,32(m, 2H), 2,90(m, 2H), 2,48(m, 1H), 1,89(m, 2H), 1,78(m, 2H).

Sloučeniny **7-7** a **7-8** uvedené v tabulce 7 níže byly vyrobeny jednoduchou modifikací protokolů popsaných výše.

Tabulka 7

Sloučenina	Strukturní vzorec	Název sloučeniny
7-7		2-(dimethylamino)-N-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-methyl]-acetamid
7-8		2-amino-2-methyl-N-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-methyl]-propanamid

Schema 8terc.-Butyl 2-(2-chloro-3-chinolinyl)-5-formyl-1H-indol-1-karboxylát (8-1)

Směs terc.-butyl 2-(2-chloro-3-chinolinyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-indol-1-karboxylátu (7-2, 800 mg, 1,96 mmol, 1 ekv.) a MnO_2 (850 mg, 9,8 mmol, 5,00 ekv.) v dichlormethanu (100 ml) se zahřívala 1,5 hodin při refluxu. Přidal se další MnO_2 (700 mg, 8,05 mmol, 4,10 ekv.) a směs se dále zahřívala 1 hodinu. Katalyzátor se zfiltraval a promyl dichlormethanem (100 ml). Spojený filtrát se zkoncentroval za vzniku terc.-butyl 2-(2-chloro-3-chinolinyl)-5-formyl-1H-indol-1-karboxylátu (8-1) ve formě bílé pěny.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10,11 (s, 1H), 8,47(d, 1H, $J=8,8$ Hz), 8,22(s, 1H), 8,16(d, 1H, $J=1,0$ Hz), 8,09(d, 1H, $J=8,6$ Hz), 7,95(dd, 1H, $J=8,8$; 1,7 Hz), 7,89(d, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,81(br t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,64(br t, 1H, $J=7,5$ Hz), 6,80(s, 1H), 1,27 (s, 9H).

terc.-Butyl-2-(2-chloro-3-chinolinyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-indol-1-karboxylát (8-2)

Roztok bromidu methylhořečnatého v THF (3 M, 0,85 ml, 2,56 mmol, 1,3 ekv.) se přidal do roztoku 2-(2-chloro-3-chinolinyl)-5-formyl-1H-indol-1-karboxylátu (**8-1**, 800 mg, 2,0 mmol, 1 ekv.) v THF (25 ml) při teplotě 0°C a výsledný roztok se míchal 30 minut. Reakční směs se rozdělila mezi roztok fosforečnanového pufru o hodnotě $\text{pH}=7$ a ethylacetát (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se sušily nad síranem sodným a zkoncentrovaly. Zbytek se čistil rychlou kolonovou chromatografií (100% hexanm postupně až 70% EtOAc v hexanu) za vzniku terc.-butyl 2-(2-chloro-3-chinolinyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-indol-1-karboxylátu (**8-2**) ve formě bílé pěny.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,29(d, 1H, $J=8,8$ Hz), 8,18(s, 1H), 8,08(d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,87(d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,78(br t, 1H, $J=7,1$ Hz), 7,64(s, 1H), 7,61(br t, 1H, $J=7,1$ Hz), 7,42(dd, 1H, $J=8,6$; 1,5 Hz), 6,66(s, 1H), 5,05(m, 1H), 1,58(d, 3H, $J=6,6$ Hz), 1,27(s, 9H).

terc.-Butyl 5-acetyl-2-(2-chloro-3-chinolinyl)-1H-indol-1-karboxylát (8-3)

Směs 2-(2-chloro-3-chinolinyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-indol-1-karboxylátu (**8-2**, 840 mg, 1,99 mmol, 1 ekv.) a MnO_2 (863 mg, 9,93 mmol, 5,00 ekv.) v dichlormethanu (30 ml) se zahříval 1 hodinu při refluxu. Přidal se další MnO_2 (500 mg, 5,75 mmol, 2,89 ekv.) směs se dále zahřívala 1 hodinu. Katalyzátor se zfiltraval a promyl dichlormethanem (100 ml). Spojený filtrát se zkoncentroval za vzniku terc.-butyl 5-acetyl-2-(2-chloro-3-chinolinyl)-1H-indol-1-karboxylátu (**8-3**) ve formě bílé pěny.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,38(d, 1H, $J=8,8$ Hz), 8,27(d, 1H, $J=0,7$ Hz), 8,21(s, 1H), 8,09(d, 1H, $J=8,3$ Hz), 8,04(dd, 1H, $J=8,8$; 1,2 Hz), 7,89(d, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,80(br t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,63(br t, 1H, $J=7,5$ Hz), 6,76(s, 1H), 2,70(s, 3H), 1,27(s, 9H).

3-(5-Acetyl-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon (8-4)

Roztok terc.-butyl 5-acetyl-2-(2-chloro-3-chinolinyl)-1H-indol-1-karboxylátu (8-3, 400 mg, 0,95 mmol) se zahříval 20 hodin ve směsi kyseliny octové a vody v poměru 3:1 při refluxu. Reakční směs se ochladila, potom zkoncentrovala na sušinu. Zbytek se suspendoval v ethyletheru (50 ml) pomocí sonifikace, potom zfiltraval a sušil vzduchem za vzniku 3-(5-acetyl-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinonu (8-4) ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,22(s, 1H), 11,94(s, 1H), 8,59(s, 1H), 8,31(s, 1H), 7,76(d, 2H, $J=7,9$ Hz), 7,60(d, 1H, $J=8,6$ Hz), 7,55(t, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,49(s, 1H), 7,39(d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,26(t, 1H, $J=7,5$ Hz), 2,62(s, 3H).

3-{5-[1-(4-Morfolinyl)-ethyl]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon (8-5)

Směs 3-(5-acetyl-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinonu (8-4, 50,0 mg, 0,165 mmol, 1 ekv.), morfolinu (0,070 ml, 0,83 mmol, 5,0 ekv.) kyseliny octové (0,050 ml, 0,83 mmol, 5,0 ekv.), kyanoborohydridu sodného (52 mg, 0,83 mmol, 5,0 ekv.) a aktivovaných práškových (3 angstrom) molekulárních sít v bezvodém 20% dioxanu v methanolu (15 ml) se zahřívala 8 hodin na teplotu 50°C. Přidal se další morfolin (0,070 ml, 0,83 mmol, 5,0 ekv.), kyselina octová (0,050 ml, 0,83 mmol, 5,0 ekv.) a kyanoborohydrid sodný (52 mg, 0,83 mmol, 5,0 ekv.) a to se opakovalo (3 x) každých 8-12 hodin během dvou dnů. Reakční směs se rozdělila mezi směs nasyceného roztoku uhličitanu sodného a solného roztoku v poměru 1:1 a ethylacetát (100 ml). Organická vrstva se sušila nad síranem sodným a zkoncentrovala. Zbytek se čistil reverzní fází kapalinové chromatografie (gradient $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ w/0,1% TFA) za vzniku 3-{5-[1-(4-

morfolinyl)-ethyl]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon (**8-5**) ve formě žluté pevné látky.

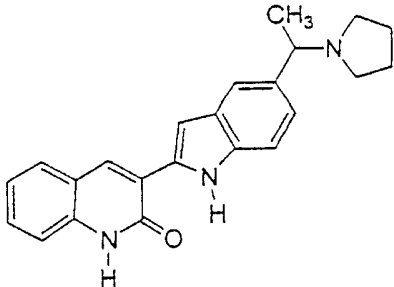
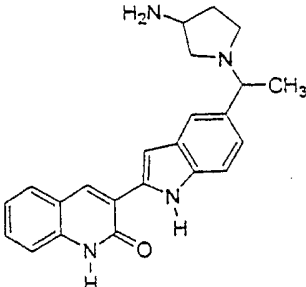
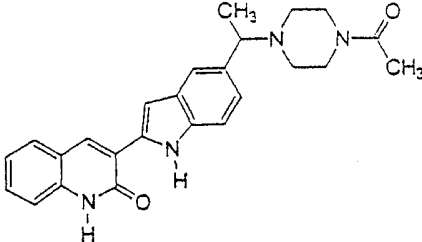
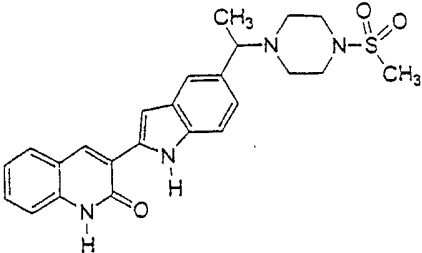
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11,15(s, 1H), 9,28(br s, 1H), 8,37(s, 1H), 7,72(d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,57(s, 1H), 7,54(br t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,43(d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,32(t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,27(d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,22(d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,04(s, 1H), 3,72(m, 4H), 3,41(q, 1H, $J=6,6$ Hz), 2,56(m, 2H), 2,43(m, 2H), 1,46(d, 3H, $J=6,6$ Hz).

Sloučeniny **8-6** až **8-9** uvedené v tabulce 8 níže byly vyrobeny menšími modifikacemi protokolu uvedeného ve schématu 8. Zvolená spektra jsou následující:

8-6, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11,13 (s, 1H), 9,76(br s, 1H), 8,37(s, 1H), 7,69(d, 1H, $J=7,1$ Hz), 7,60(s, 1H), 7,52(t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,42(d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,30(t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,25(d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,24(d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,02(d, 1H, $J=1,2$ Hz), 3,34(br m, 1H), 2,64(br m, 2H), 2,45(br m, 2H), 1,79(br m, 3H), 1,50(d, 3H, $J=6,6$ Hz).

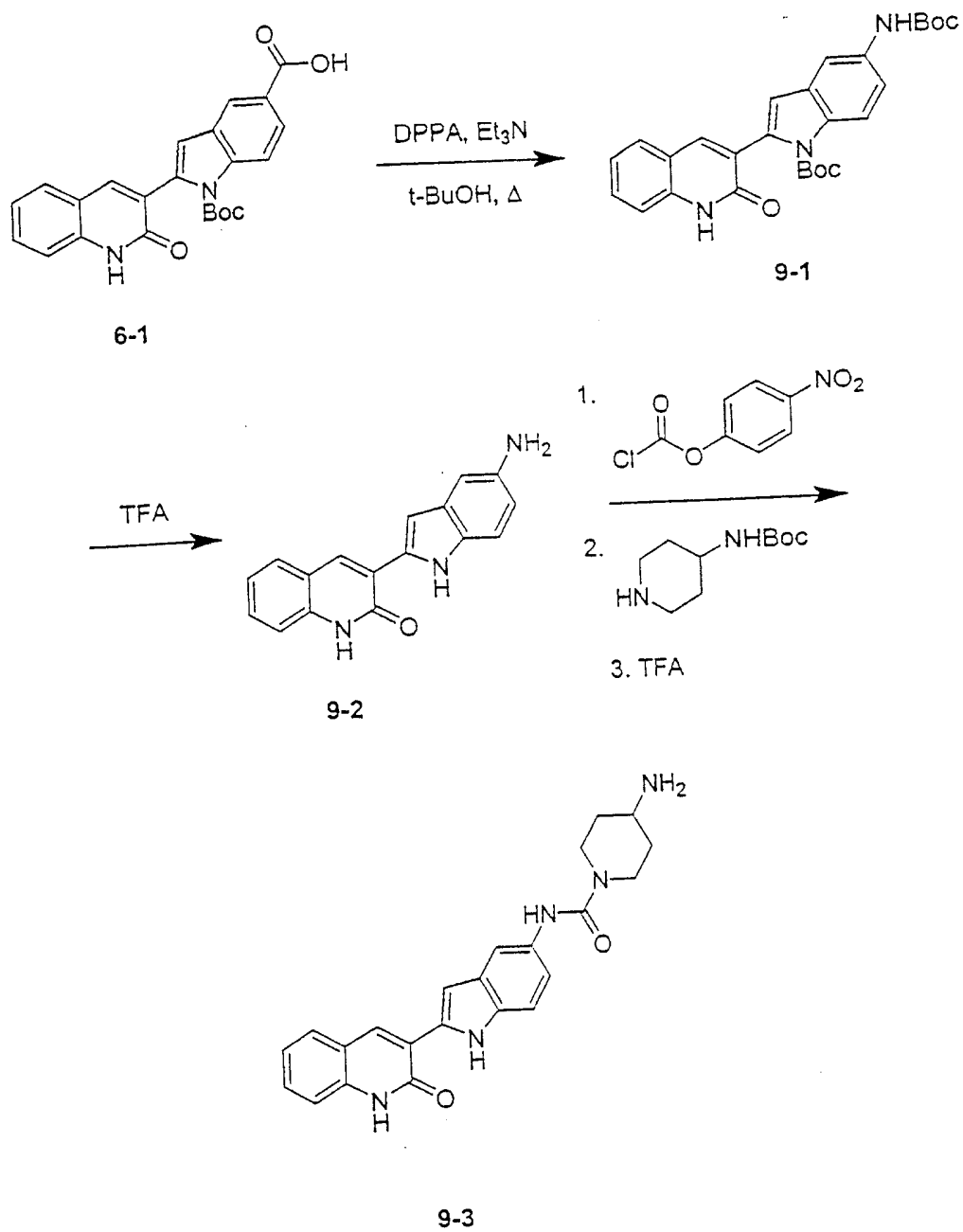
8-8, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11,17(s, 1H), 9,74(br s, 1H), 8,36(s, 1H), 7,69(d, 1H, $J=7,1$ Hz), 7,53(s, 1H), 7,52(t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,43(d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,30(t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,25(d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,19(dd, 1H, $J=8,5$; 1,5 Hz), 7,02(d, 1H, $J=1,2$ Hz), 3,66(m, 1H), 3,56(m, 1H), 3,49 (q, 1H, $J=6,6$ Hz), 3,43(m, 2H), 2,55(m, 1H), 2,46(m, 2H), 2,40(m, 1H), 2,05(s, 3H), 1,46(d, 3H, $J=6,6$ Hz).

Tabulka 8

Sloučenina	Strukturní vzorec	Název sloučeniny
8-6		3-{5-[1-(1-pyrrolidiny)-ethyl]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon
8-7		3-{5-[1-(3-amino-1-pyrrolidiny)-ethyl]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon
8-8		3-{5-[1-(4-acetyl-1-piperaziny)-ethyl]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon
8-9		3-{5-[1-[4-(methylsulfonyl)-1-piperaziny]-ethyl]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon

25.08.02

Schema 9



terc.-Butyl 5-[[((terc.-butoxykarbonyl)-amino]-karbonyl)-2-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-1H-indol-1-karboxylát (9-1)

Roztok kyseliny 1-(terc.-butoxykarbonyl)-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-karboxylové (**6-1**, 0,200 mg, 0,49 mmol, 1 ekv.), difenylfosforylazidu (128 μ l, 0,59 mmol, 1,2 ekv.) a triethylaminu (89 μ l, 0,64 mmol, 1,3 ekv.) v t-BuOH (30 ml) se zahřívá 2 hodiny při teplotě 100°C. Přidal se chlorid měďnatý (4,9 mg, 0,05 mmol, 0,1 ekv.) a výsledná směs se zahřívá 24 hodin při teplotě 100°C. Roztok se zkoncentroval a zbytek se rozdělil mezi nasycený vodný roztok NaHCO₃ (75 ml) a EtOAc (2 x 60 ml). Spojené organické vrstvy se promyly jednou vodou (150 ml), potom solným roztokem (150 ml) a sušily nad síranem sodným a zkoncentrovaly. Zbytek se čistil reverzní fází kapalinové chromatografie (H₂O/CH₃CN gradient s 0,1% TFA) za vzniku terc.-butyl 5-[[((terc.-butoxykarbonyl)-amino]-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-1-karboxylátu (**9-1**).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,06(s, 1H), 9,37(bs, 1H), 8,05(s, 1H), 7,92(d, 1H, J=7,8 Hz), 7,82(s, 1H), 7,52(m, 2H), 7,35(m, 2H), 7,21(m, 2H), 6,72(s, 1H), 1,50(s, 9H), 1,34(s, 9H).

3-(5-Amino-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon (9-2)

Roztok terc.-butyl 5-[[((terc.-butoxykarbonyl)-amino]-karbonyl)-2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-1-karboxylátu (**9-1**, 340 mg) ve směsi CH₂Cl₂ a TFA (30 ml) v poměru 1:1 byl upraven třemi kapkami DMSO a vody a výsledná směs se zahřívá 45 minut při refluxu. Roztok se zkoncentroval a zbytek se čistil reverzní fází kapalinové chromatografie (gradient H₂O/CH₃CN s 0,1% TFA) za vzniku 3-(5-amino-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinonu (**9-2**) ve formě žluté pevné látky.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,42(s, 1H), 7,74(d, 1H, J=7,8 Hz), 7,51(t, 1H, J=7,8 Hz), 7,36(d, 1H, J=8,3 Hz), 7,28(d, 1H, J=8,3 Hz), 7,25(d, 1H, J=8,3

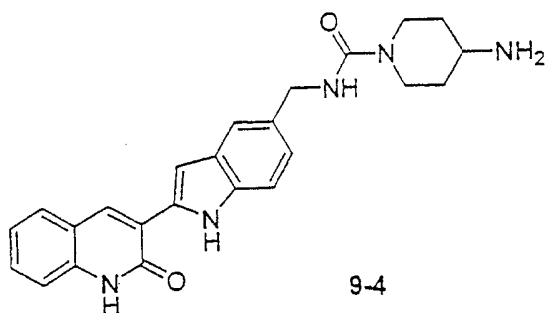
Hz), 7,05(s, 1H), 6,98(d, 1H, J=1,5 Hz), 6,74(d, 1H, J=2,0 Hz), 6,72(d, 1H, J=2,0 Hz).

4-Amino-N-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-1-piperidin-karboxamid (9-3)

4-Nitrofenyl chlormravenčan (70 mg, 0,35 mmol, 1,5 ekv.) a pyridin (0,030 ml, 0,35 mmol, 1,5 ekv.) se po sobě přidaly do roztoku 3-(5-amino-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinonu (**9-2**, 64 mg, 0,23 mmol, 1 ekv.) v dioxanu (20 ml) a výsledná směs se zahřívala 1 hodinu na teplotu 60°C. Přidal se terc.-butyl 4-piperidinylnkarbamát (100 mg, 0,50 mmol, 2,2 ekv.) a výsledná směs se zahřívala 1 hodinu na 60°C. Reakční směs se rozdělila mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetát (100 ml). Organická vrstva se sušila nad síranem sodným a zkoncentrovala. Roztok zbytku ve směsi CH₂Cl₂ a TFA (15 ml) v poměru 1:1 se upravil dvěma kapkami DMSO a dvěma kapkami H₂O. Výsledná směs se zahřívala 45 minut při refluxu a potom zkoncentrovala. Zbytek se čistil reverzní fází kapalinové chromatografie (H₂O/CH₃CN gradient s 0,1% TFA) za vzniku 4-amino-N-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-1-piperidinkarboxamidu (**9-3**) ve formě soli TFA.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,45(s, 1H), 7,75(d, 1H, J=8,1 Hz), 7,54(t, 1H, J=7,1 Hz), 7,53(m, 1H), 7,38(m, 2H), 7,28(t, 1H, J=7,1 Hz), 7,20(s, 1H), 7,08(dd, 1H, J=2,0; 1,9 Hz), 4,29(d, 2H, J=6,9 Hz), 3,37(m, 1H), 2,99(t, 2H, J=5,98 Hz), 2,05(d, 2H, J=6,1 Hz), 1,60(qd, 2H, J=4,4; 1,5 Hz).

4-Amino-N-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-methyl]-1-piperidinkarboxamid (**9-4**) byl vyroben z výchozí sloučeniny (**7-4**) za použití protokolu popsaného výše.

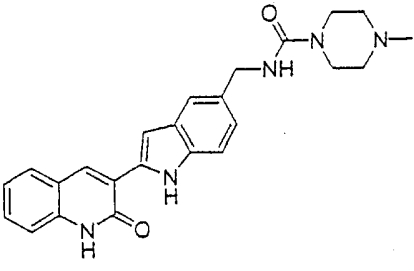


9-4, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,1(s, 1H), 11,5(s, 1H), 8,52(s, 1H), 7,79(br s, 2H), 7,72(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,52(t, 1H, $J=8$ Hz), 7,43(m, 2H), 7,37(d, 1H, $J=8$ Hz), 7,29(s, 1H), 7,25(t, 1H, $J=8$ Hz), 7,06(m, 2H), 4,31(d, 2H, $J=5$ Hz), 4,04(d, 2H, $J=13$ Hz), 3,20 (br s, 1H), 2,76(t, 2H, $J=12$ Hz), 1,83(d, 2H, $J=13$ Hz), 1,36(m, 2H).

Sloučeniny **9-5** a **9-6** uvedené v tabulce 9 níže byly vyrobeny jednoduchou modifikací protokolů popsaných výše pro sloučeninu **9-3**.

Tabulka 9

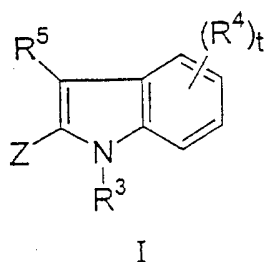
Sloučenina	Strukturní vzorec	Název sloučeniny
9-5		N-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyne)-1H-indol-5-yl]-methyl}-1-piperazin karboxamid

9-6		4-methyl-N-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)]-1H-indol-5-yl]-methyl}-1-piperazin karboxamid
-----	---	--

Zastupuje:

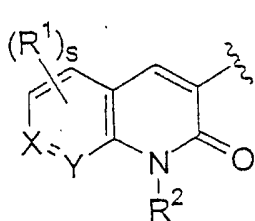
Patentové nároky

1. Sloučenina podle vzorce (I)

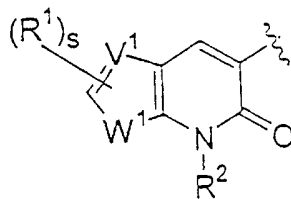


nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo stereoizomer, kde

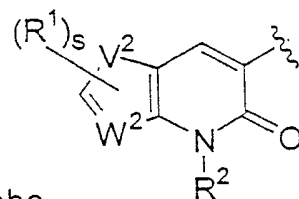
Z je:



nebo



nebo



;

W¹ je: atom S, O nebo vazba N-R;

V¹ je: atom N nebo C;

W² je: atom N nebo C;

V² je: atom S, O nebo vazba N-R;

- a je: 0 nebo 1
- b je: 0 nebo 1;
- m je: 0, 1 nebo 2;
- s je: 1 nebo 2;
- t je: 1, 2 nebo 3;

$X=Y$ je vazba $C=N$, $N=C$ nebo $C=C$;

R je atom H nebo sloučenina C_1-C_6 -alkyl;

R^1 a R^5 jsou nezávisle zvoleny ze skupin:

- 1) H,
- 2) $(C=O)_a O_b C_{1-10}$ -alkyl,
- 3) $(C=O)_a O_b$ -aryl,
- 4) $(C=O)_a O_b (C_2-C_{10}$ -alkenyl,
- 5) $(C=O)_a O_b C_2-C_{10}$ -alkinyl,
- 6) CO_2H ,
- 7) halogen,
- 8) OH ,
- 9) $O_b C_{1-6}$ -perfluoralkyl,
- 10) $(C=O)_a NR^7 R^8$,

- 11) CN,
- 12) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_3\text{-C}_8$ -cykloalkyl a
- 13) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -heterocyklyl,

uvedené skupiny alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl a heterocyklyl jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny R^6 ;

R^2 a R^3 jsou nezávisle zvoleny ze skupin:

- 1) H,
- 2) $(\text{C}=\text{O})\text{O}_a\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl,
- 3) $(\text{C}=\text{O})\text{O}_a$ -aryl,
- 4) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl,
- 5) SO_2R^a a
- 6) aryl;

R^4 je zvolen ze skupin:

- 1) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl,
- 2) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -aryl,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alkenyl,
- 4) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alkynyl,
- 5) CO_2H ,

- 6) halogen,
- 7) OH,
- 8) $O_bC_1-C_6$ -perfluoralkyl,
- 9) $(C=O)_aNR^7R^8$,
- 10) CN,
- 11) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ -cykloalkyl a
- 12) $(C=O)_aO_b$ -heterocyklyl,

uvedené skupiny alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl a heterocyklyl jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny R^6 ;

R^6 je skupina:

- 1) $(C=O)_aO_bC_1-C_{10}$ -alkyl,
- 2) $(C=O)_aO_b$ -aryl,
- 3) C_2-C_{10} -alkenyl,
- 4) C_2-C_{10} -alkynyl,
- 5) $(C=O)_aO_b$ -heterocyklyl,
- 6) CO_2H ,
- 7) halogen,
- 8) CN,
- 9) OH,

- 10) $O_bC_1-C_6$ -perfluoralkyl,
- 11) $O_a(C=O)_bNR^7R^8$,
- 12) oxo,
- 13) CHO,
- 14) $(N=O)R^7R^8$ nebo
- 15) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ -cykloalkyl,

uvedené skupiny alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyklyl a cykloalkyl jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a} ;

R^{6a} je zvolen ze skupin:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_{10})$ -alkyl, kde r a s jsou nezávisle 0 nebo 1,
- 2) $O_r(C_1-C_3)$ -perfluoroalkyl, kde r je 0 nebo 1,
- 3) (C_0-C_6) -alkylen- $S(O)_mR^a$, kde m je 0, 1 nebo 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,
- 6) halogen,
- 7) CN,
- 8) (C_2-C_{10}) -alkenyl,
- 9) (C_2-C_{10}) -alkynyl,
- 10) (C_3-C_6) -cykloalkyl,

- 11) (C_0-C_6) -alkylen-aryl,
- 12) (C_0-C_6) -alkylen-heterocyklyl,
- 13) (C_0-C_6) -alkylen- $N(R^b)_2$,
- 14) $C(O)R^a$,
- 15) (C_0-C_6) -alkylen- CO_2R^a ,
- 16) $C(O)H$ a
- 17) (C_0-C_6) -alkylen- CO_2H ,

uvedené skupiny alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, aryl a heterocyklyl jsou případně substituované až třemi substituenty zvolenými ze skupin R^b , OH, (C_1-C_6) -alkoxy, halogen, CO_2H , CN, $O(C=O)C_1-C_6$ -alkyl, oxo a $N(R^b)_2$;

R^7 a R^8 jsou nezávisle zvoleny ze skupin:

- 1) H,
- 2) $(C=O)O_bC_1-C_{10}$ -alkyl,
- 3) $(C=O)O_bC_3-C_8$ -cykloalkyl,
- 4) $(C=O)O_b$ -aryl,
- 5) $(C=O)O_b$ -heterocyklyl,
- 6) C_1-C_{10} -alkyl,
- 7) aryl,
- 8) C_2-C_{10} -alkenyl,

- 9) C_2-C_{10} -alkynyl,
- 10) heterocyklyl,
- 11) C_3-C_8 -cykloalkyl,
- 12) SO_2R^a a
- 13) $(C=O)NR^b_2$,

uvedené skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, alkenyl a alkynyl jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a} nebo

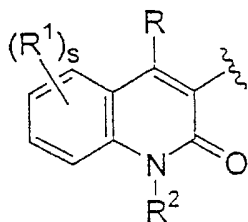
R^7 a R^8 mohou společně s atomem dusíku, na který jsou vázané, tvořit monocyklický nebo bicyklický heterocykl s 5-7 členy v každém kruhu a obsahující navíc k atomu dusíku případně jeden nebo dva další heteroatomy zvolené z atomu N, O a S, uvedený monocyklický nebo bicyklický heterocykl je případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a} ;

R^a je skupina (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_6) -cykloalkyl, aryl nebo heterocyklyl; a

R^b je skupina H, (C_1-C_6) -alkyl, aryl, heterocyklyl, (C_3-C_6) -cykloalkyl, $(C=O)OC_1-C_6$ -alkyl, $(C=O)C_1-C_6$ -alkyl nebo $S(O)_2R^a$.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde

Z je:



3. Sloučenina podle nároku 2, kde

s je: 1;

t je: 1 nebo 2;

R^1 a R^5 jsou nezávisle zvoleny ze skupin:

- 1) H,
- 2) $(C=O)_a O_b C_1-C_6$ -alkyl,
- 3) $(C=O)_a O_b$ -aryl,
- 4) $(C=O)_a O_b C_2-C_6$ -alkenyl,
- 5) $(C=O)_a O_b C_2-C_6$ -alkinyl,
- 6) CO_2H ,

- 7) halogen,
- 8) OH,
- 9) $O_bC_1-C_3$ -perfluoralkyl,
- 10) $(C=O)_aNR^7R^8$,
- 11) CN,
- 12) $(C=O)_aO_bC_3-C_6$ -cykloalkyl a
- 13) $(C=O)_aO_b$ -heterocyklyl,

uvedené skupiny alkyl, aryl, akenyl, alkinyl, cykloalkyl a heterocyklyl jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^6 ;

R^4 je zvolen ze skupin:

- 1) $(C=O)_aO_bC_1-C_6$ -alkyl,
- 2) $(C=O)_aO_b$ -aryl,
- 3) $(C=O)_aO_bC_2-C_6$ -alkenyl,
- 4) $(C=O)_aO_bC_2-C_6$ -alkinyl,
- 5) CO_2H ,
- 6) halogen,
- 7) OH,
- 8) $O_bC_1-C_3$ -perfluoroalkyl,
- 9) $(C=O)_aNR^7R^8$,

- 10) CN,
- 11) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl a
- 12) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -heterocyklyl,

uvedené skupiny alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl a heterocyklyl jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^6 ;

R^6 je skupina:

- 1) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl,
- 2) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -aryl,
- 3) $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyl,
- 4) $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkynyl,
- 5) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -heterocyklyl,
- 6) CO_2H ,
- 7) halogen,
- 8) CN,
- 9) OH,
- 10) $\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_3$ -perfluoralkyl,
- 11) $\text{O}_a(\text{C}=\text{O})_b\text{NR}^7\text{R}^8$,
- 12) oxo,
- 13) CHO,

25.06.02

- 14) $(\text{N}=\text{O})\text{R}^7\text{R}^8$ nebo
- 15) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl,

uvedené skupiny alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyklyl, a cykloalkyl jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a} ;

R^{6a} je zvolen ze skupin:

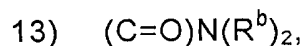
- 1) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, kde r a s jsou nezávisle 0 nebo 1,
- 2) $\text{O}_r(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-perfluoroalkyl}$, kde r je 0 nebo 1,
- 3) $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alkylen-S(O)}_m\text{R}^a$, kde m je 0, 1 nebo 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,
- 6) halogen,
- 7) CN,
- 8) $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenyl}$,
- 9) $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkynyl}$,
- 10) $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cykloalkyl}$,
- 11) $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alkylen-aryl}$,
- 12) $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alkylen-heterocyklyl}$,
- 13) $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alkylen-N(R}^b)_2$,
- 14) C(O)R^a ,

- 15) (C_0-C_6) -alkylen- CO_2R^a ,
- 16) $C(O)H$ a
- 17) (C_0-C_6) -alkylen- CO_2H ,

uvedené skupiny alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, aryl a heterocyklyl jsou případně substituované až třemi substituenty zvolenými ze skupin R^b , OH, (C_1-C_6) -alkoxy, halogen, CO_2H , CN, $O(C=O)C_1-C_6$ -alkyl, oxo a $N(R^b)_2$; a

R^7 a R^8 jsou nezávisle zvoleny ze skupin:

- 1) H,
- 2) $(C=O)O_bC_1-C_6$ -alkyl,
- 3) $(C=O)O_bC_3-C_6$ -cykloalkyl,
- 4) $(C=O)O_b$ -aryl,
- 5) $(C=O)O_b$ -heterocyklyl,
- 6) C_1-C_6 -alkyl,
- 7) aryl,
- 8) C_2-C_6 -alkenyl,
- 9) C_2-C_6 -alkynyl,
- 10) heterocyklyl,
- 11) C_3-C_6 -cykloalkyl,
- 12) SO_2R^a a



uvedené skupiny alkyl, cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, alkenyl a alkinyl jsou případně substituované jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a} nebo

R^7 a R^8 mohou společně s atomem dusíku, na který jsou vázené, tvořit monocyklický nebo bicyklický heterocykl s 5-7 členy v každém kruhu obsahující navíc k atomu dusíku případně jeden nebo dva další heteroatomy zvolené z atomu N, O nebo S, uvedený monocyklický nebo bicyklický heterocykl je případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a} .

4. Sloučenina podle nároku 3, kde R^2 , R^3 a R^5 jsou atom H.
5. Sloučenina podle nároku 4, kde t je 1, s je 1 a R^1 je atom H.
6. Sloučenina podle nároku 5, kde

R^4 je zvolen ze skupin:

- 1) OC_1-C_6 -alkylen- NR^7R^8 ,
- 2) $(C=O)_aC_0-C_6$ -alkylen-Q, kde Q je skupina H, OH, CO_2H nebo OC_1-C_6 -alkyl,
- 3) OC_0-C_6 -alkylen-heterocyklyl případně substituovaná jedním až třemi substituenty zvolenými ze zbytku R^{6a} ,

- 4) C_0-C_6 -alkylen NR^7R^8 ,
- 5) $(C=O)NR^7R^8$ a
- 6) OC_1-C_3 -alkylen- $(C=O)NR^7R^8$.

7. Sloučenina podle nároku 1 zvolená ze sloučenin:

- (a) 3-{5-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on;
- (b) 3-(5-{2-[(2-methoxyethyl)-amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon;
- (c) 3-[6-(2-{(2-methoxyethyl)-[(2-methoxy-5-pyrimidinyl)-methyl]-amino}-ethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon;
- (d) 3-(5-{[(2S,4R)-4-methoxypyrrolidinyl]-methoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon;
- (e) 3-[5-({(2S,4R)-4-methoxy-1-[(2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-pyrrolidinyl}-methoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon;
- (f) ethylester kyseliny 1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-4-piperidinkarboxylové;
- (g) kyselina 1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]-oxy}-ethyl)-4-piperidinkarboxylová;
- (h) kyselina 3-[(2S,4R)-4-methoxy-2-({[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]-oxy}-methyl)-pyrrolidinyl]-propanová;
- (i) 3-[5-(4-methansulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on;
- (j) 3-[5-(4-methansulfonyl-1-oxy-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on;
- (k) 3-[5-(4-acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on;

- (l) *N*-cyklopropyl-*N*-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-yl)-1*H*-indol-5-yl-methyl]-methansulfonamid;
- (m) 3-[5-(1-piperazinylkarbonyl)-1*H*-indol-2-yl]-2(1*H*)-chinolinon;
- (n) 3-{5-[(4-methyl-1-piperaziny)-karbonyl]-1*H*-indol-2-yl}-2(1*H*)-chinolinon;
- (o) 1-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1*H*-indol-5-yl]-karbonyl]-4-piperidinaminium trifluoracetát;
- (p) 1-({[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1*H*-indol-5-yl]-oxy}-acetyl)-piperazin-4-ium trifluoracetát;
- (q) 3-{5-[2-(1,1-dioxido-4-thiomorfolinyl)-2-oxoethoxy]-1*H*-indol-2-yl}-2(1*H*)-chinolinon;
- (r) *N*-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1*H*-indol-5-yl]-methyl}-4-piperidinkarboxamid;
- (s) 3-{5-[1-(4-morfolinyl)-ethyl]-1*H*-indol-2-yl}-2(1*H*)-chinolinon;
- (t) 3-{5-[1-(1-pyrrolidinyl)-ethyl]-1*H*-indol-2-yl}-2(1*H*)-chinolinon;
- (u) 3-{5-[1-(4-acetyl-1-piperaziny)-ethyl]-1*H*-indol-2-yl}-2(1*H*)-chinolinon;
- (v) 3-(5-{1-[4-(methylsulfonyl)-1-piperaziny]-ethyl}-1*H*-indol-2-yl)-2(1*H*)-chinolinon;
- (x) 4-amino-*N*-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1*H*-indol-5-yl]-1-piperidinkarboxamid; a
- (y) 4-amino-*N*-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1*H*-indol-5-yl]-methyl}-1-piperidinkarboxamid;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl nebo stereoizomer.

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

9. Způsob léčby nebo prevence rakoviny u savců, který v případě potřeby takové léčby zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 uvedeným savcům.
10. Způsob léčby rakoviny nebo prevence rakoviny podle nároku 9, který je vhodný pro léčbu rakoviny mozku, pohlavního a močového traktu, mízní soustavy, žaludku, hrtanu a plic.
11. Způsob léčby nebo prevence rakoviny podle nároku 9, který je vhodný pro léčbu rakovin jako jsou histiocytický lymfom, plicní adenokarcinom, rakovina malých plicních buněk, rakovina pankreatu, gioblastomy a karcinom prsu.
12. Způsob léčby nebo prevence onemocnění jehož součástí je angiogeneze, který v případě potřeby takové léčby zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 12 savcům.
13. Způsob podle nároku 12, který je vhodný pro oční onemocnění.
14. Způsob léčby nebo prevence retinální vaskularizace, který v případě potřeby takové léčby zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savcům.
15. Způsob léčby nebo prevence diabetické retinopatie, který v případě potřeby takové léčby zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savcům.

16. Způsob léčby nebo prevence makulární degenerace způsobené věkem, který v případě potřeby takové léčby zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savcům.
17. Způsob léčby nebo prevence zánětlivých onemocnění, který v případě potřeby takové léčby zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savcům.
18. Způsob podle nároku 17, který je vhodný pro zánětlivá onemocnění jako jsou reumatoidní artritida, lupénka, kontaktní dermatitida a opožděné hypersenzitivní reakce.
19. Způsob léčby nebo prevence onemocnění nebo stavů závislých na tyrozinkináze, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1.
20. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je vyroben sloučením sloučeniny podle nároku 1 s farmaceuticky přijatelným nosičem.
21. Způsob výroby farmaceutického prostředku, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje sloučení sloučeniny podle nároku 1 s farmaceuticky přijatelným nosičem.

22. Způsob léčby nebo prevence patologií spojených s kostí, jako je osteosarkom, osteoartritida a křivice, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1.
23. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje druhou sloučeninu zvolenou z:
- 1) modulátoru estrogenového receptoru,
 - 2) modulátoru androgenového receptoru,
 - 3) modulátoru retinoidního receptoru,
 - 4) cytotoxického prostředku,
 - 5) antiproliferativního prostředku,
 - 6) inhibitoru prenyl-proteinové transferázy,
 - 7) inhibitoru reduktázy HMG-CoA,
 - 8) inhibitoru proteázy HIV,
 - 9) inhibitoru reverzní transkriptázy a
 - 10) jiného inhibitoru angiogeneze.
24. Farmaceutický prostředek podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, že druhou sloučeninou je jiný inhibitor angiogeneze zvolený ze skupiny, která zahrnuje inhibitor tyrozinkinázy, inhibitor epidermálního růstového faktoru, inhibitor fibroblastového růstového faktoru, inhibitor destičkového růstového faktoru, inhibitor MMP, integrinový blokátor, interferon α , interleukin 12, pentosan polysulfát, inhibitor cyklooxygenázy, karboxyamidotriazol, kombretastatin A-4, squalamin, 6-O-chloro-

acetyl-karbonyl)-fumagillol, thalidomid, angiostatin, troponin-1 a protilátku k VEGF.

25. Farmaceutický prostředek podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, že druhou sloučeninou je modulátor estrogenového receptoru zvoleného z tamoxifenu a raloxifenu.
26. Způsob léčby rakoviny, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s léčbou ozařováním.
27. Způsob léčby nebo prevence rakoviny, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci se sloučeninou zvolenou z:
 - 1) modulátoru estrogenového receptoru,
 - 2) modulátoru, androgenového receptoru,
 - 3) modulátoru retinoidního receptoru,
 - 4) cytotoxického prostředku,
 - 5) antiproliferativního prostředku,
 - 6) inhibitoru prenyl-proteinové transferázy,
 - 7) inhibitoru reduktázy HMG-CoA,
 - 8) inhibitoru proteázy HIV,
 - 9) inhibitoru reverzní transkriptázy a
 - 10) jiného inhibitoru angiogeneze.

28. Způsob léčby rakoviny, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s léčbou ozařováním a sloučeninou zvolenou z:
- 1) modulátoru estrogenového receptoru,
 - 2) modulátoru androgenového receptoru,
 - 3) modulátoru retinoidního receptoru,
 - 4) cytotoxického prostředku,
 - 5) antiproliferativního prostředku,
 - 6) inhibitoru prenyl-proteinové transferázy,
 - 7) inhibitoru reduktázy HMG-CoA,
 - 8) inhibitoru proteázy HIV,
 - 9) inhibitoru reverzní transkriptázy a
 - 10) jiného inhibitoru angiogeneze.
29. Způsob léčby nebo prevence rakoviny, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 a paclitaxelu nebo trastuzumabu.
30. Způsob léčby nebo prevence rakoviny, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 a antagonisty GPIIb/IIIa.

31. Zůsob podle nároku 30, kde antagonistou GPIIb/IIIa je tirofiban.
32. Způsob snížení nebo prevence poškození tkáně po mozkové ischemické příhodě, který obsahuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podlenároku 1.

Zastupuje: