

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 -1413

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.10.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.10.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19951360**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.07.2002**
(Věstník č. 7/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/10210**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/30774**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 401/04	C 07 D 209/04
C 07 D 401/14	A 61 K 31/404
C 07 D 403/00	A 61 P 19/02
C 07 D 405/00	A 61 P 29/00
C 07 D 409/00	A 61 P 25/00
C 07 D 411/00	A 61 P 31/00
C 07 D 413/00	A 61 P 37/06
C 07 D 417/00	A 61 P 11/00
C 07 D 419/00	

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt, DE;

(72) Původce:

Fitzeler Olaf, Frankfurt am Main, DE;
Stilz Hans Ulrich, Frankfurt, DE;
Neises Bernhard, Offenburg, DE;
Jaehne Gerhard, Frankfurt, DE;
Habermann Jörg, Bad Soden, DE;

(74) Zástupce:

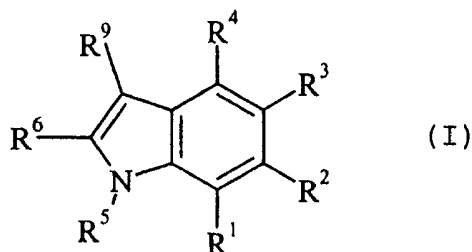
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

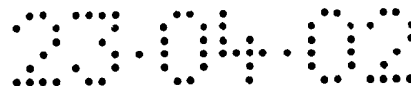
(54) Název přihlášky vynálezu:

Substituované indoly

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučenin vzorce I, které jsou specifickými I_kB kinázovými inhibitory a které jsou vhodné pro přípravu léčiv pro profylaxi a léčení nemocí, jejichž průběh je ovlivněn zvýšenou aktivitou NF_kB.





PV 2002 - 1413

Substituované indoly

Oblast techniky

Vynález se týká nových substituovaných indolů, způsobů jejich výroby a jejich použití jako léčiv.

Dosavadní stav techniky

V patentové přihlášce WO 94/12478 byly mimo jiné popsány indolové deriváty, které inhibují agregaci krevních destiček. V patentové přihlášce WO 94/08962 byly popsány antagonisty fibrinového receptoru, inhibující vazání fibrinogenu a agregaci krevních destiček.

NF_κB je heterodimerní transkripční faktor, který může aktivovat celou řadu genů, kódujících mimo jiné cytokiny jako jsou IL-1, IL-2, TNF α nebo IL-6. NF_κB se nachází v buněčném cytosolu komplexován společně s jeho přirozeně se vyskytujícím inhibítorem I_κB. Stimulace buněk, například pomocí cytokinů, vede k fosforylaci a konečně k proteolytickému odbourání I_κB. Toto proteolytické odbourání vede k aktivaci NF_κB, který poté přechází do buněčného jádra kde aktivuje řadu proinflamatorických genů.

U onemocnění jako jsou revmatická artritida (při zápalech), osteoartritida, astma, srdeční infarkt, Alzheimerovo onemocnění nebo atheroskleróza je NF_κB aktivován větší měrou než normálně. Brždění NF_κB je také užitečné při rakovině terapii, kde jsou kvůli zesílenému účinku nasazena cytostatika. Bylo prokázáno, že léčiva jako jsou glukokortikoidy, salicyláty nebo zlaté soli, které se používají při léčení revmatismu, působí inhibičně na různé

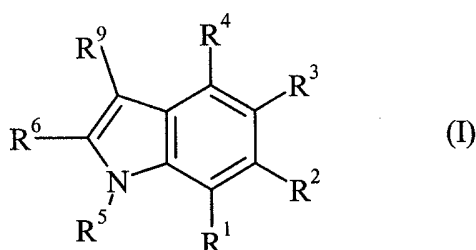
stádia signálního řetězce aktivovaného NF_κB nebo přímo interferují s genovou transkripcí.

Prvním krokem zmíněné signální kaskády je odbourání I_κB. Tato fosforylace je regulována pomocí specifické I_κB kinázy. Dříve nebyly známy žádné inhibitory, které by specificky inhibovaly I_κB kinázu.

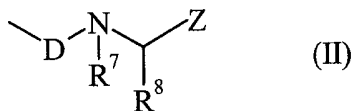
Během naší snahy získat sloučeniny působící při léčení revmatické artritidy (při zápalech), osteoartritidy, astmatu, srdečního infarktu, Alzheimerova onemocnění, rakoviny (potenciování cytotoxické terapie) nebo atherosklerózy, bylo shledáno, že indolové deriváty podle tohoto vynálezu jsou silnými a velmi specifickými inhibitory I_κB kinázy.

Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



a/nebo stereoizomerních forem sloučenin vzorce I a/nebo fyziologicky přijatelných solí sloučenin vzorce I, kde jeden ze substituentů R¹, R², R³ a R⁴ má vzorec II,



kde D označuje skupinu -C(O)-, -S(O)- nebo -S(O)₂-,

R⁷ je vodík nebo alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku,

R⁸ je R⁹ nebo charakteristický zbytek aminokyseliny,

R⁹ je



1. aryl, kde aryl může být nesubstituovaný nebo substituovaný,

2. heteroaryl mající 5-ti až 14-tičlenný kruh, který je nesubstituovaný nebo substituovaný,

3. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, který je nesubstituovaný nebo substituovaný,

4. alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený nebo je jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem nezávisle substituovaný s

4.1 arylem, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,

4.2 5-ti až 14-ti členným heteroarylem, kde heteroaryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,

4.3 5-ti až 12-ti členným heterocyklem, kde heterocyklus je nesubstituovaný nebo substituovaný,

4.4 skupinou $-O-R^{10}$,

4.5 $=O$,

4.6 halogenem,

4.7 skupinou $-CN$,

4.8 skupinou $-CF_3$,

4.9 skupinou $-S(O)_x-R^{10}$, kde x je celé číslo nula, 1 nebo 2,

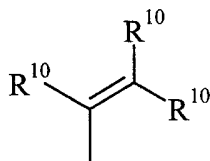
4.10 skupinou $-C(O)-O-R^{10}$,

4.11 skupinou $-C(O)-N(R^{10})_2$,

4.12 $-N(R^{10})_2$,

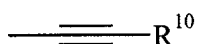
4.13 $-(C_3-C_6)$ -cykloalkylem,

4.14 skupinou vzorce



nebo

4.15 skupinou vzorce



R^{10} je a) atom vodíku
b) alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku, kde alkyl je nesubstituovaný nebo substituovaný s

1) arylem

2) 5-ti až 14-ti členným heteroarylem,

3) 5-ti až 12-ti členným heterocyklem,

4) halogenem,

5) skupinou $-N-(C_1-C_6)_n$ -alkyl, kde n je celé číslo nula, 1 nebo 2, a alkyl je nesubstituovaný nebo jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem nezávisle substituovaný s halogenem nebo se skupinou $-C(O)-OH$ nebo

6) skupinou $-C(O)-OH$,

c) arylem,

d) 5-ti až 14-ti členný heteroaryl, nebo

e) 5-ti až 12-ti členný heterocyklus a

v případě $(R^{10})_2$ má R^{10} nezávisle na sobě význam a) až e).

Z je 1.aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,

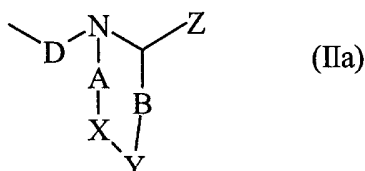
2. 5-ti až 14-ti členný heteroaryl, kde heteroaryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,

3. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, kde heterocyklus je nesubstituovaný nebo substituovaný,

4. skupina $-C(O)-R^{11}$, kde

- R^{11} je
1. skupina $-O-R^{10}$ nebo
 2. skupina $-(NR^{10})_2$, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně s dusíkovým a uhlíkovým atomem k nimž jsou připojeny heterocyklický kruh vzorce IIa



kde D, Z a R^{11} jsou definovány stejně jako ve vzorci II,

A je dusíkový atom nebo skupina $-CH_2-$,

B je atom kyslíku, atom síry, atom dusíku nebo skupina $-CH_2-$,

X je atom kyslíku, atom síry, atom dusíku nebo skupina $-CH_2-$,

Y chybí nebo je atom kyslíku, atom síry, atom dusíku nebo skupina $-CH_2-$, nebo

X a Y společně vytváří fenylový, 1,2-diazinový, 1,3-diazinový nebo 1,4-diazinový zbytek,

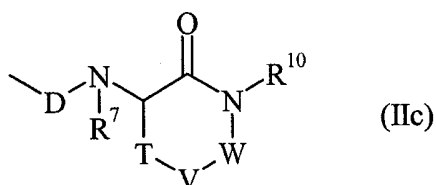
kde kruhový systém tvořený N, A, X, Y, B a uhlíkovým atomem neobsahuje více než jeden atom síry, X není atom síry nebo atom dusíku, když A je atom dusíku, neobsahuje více než jeden atom síry, 1, 2, 3 nebo 4 dusíkové atomy a kde nejsou současně kyslíkový a sírový atom,

kde kruhový systém tvořený N, A, X, Y, B a uhlíkovým atomem je nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát navzájem nezávisle substituovaný s alkylem majícím 1 až 8 uhlíkových atomů, nesubstituovaný nebo jednou až dvakrát substituovaný

- s
- 1.1. skupinou $-OH$,
 - 1.2. alkokyskupinou mající 1 až 8 uhlíkových atomů,
 - 1.3. halogenem,
 - 1.4. nitroskupinou,
 - 1.5. aminoskupinou,

- 1.6. skupinou $-\text{CF}_3$,
- 1.7. methylenedioxy skupinou,
- 1.8. skupinou $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$,
- 1.9. skupinou $-\text{CH}(\text{O})$,
- 1.10. kyanoskupinou,
- 1.11. skupinou $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,
- 1.12. skupinou $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
- 1.13. alkoxykarbonylovou skupinou mající 1 až 4 atomy uhlíku
- 1.14. fenylem,
- 1.15. fenoxyskupinou,
- 1.16. benzylem,
- 1.17. benzyloxyskupinou nebo
- 1.18. tetrazolylovou skupinou, nebo
- 1.19. hydroxyskupinou,

R₈ a Z tvoří společně s uhlíkovými atomy, k nimž jsou připojeny, heterocyklický kruh vzorce IIc,



kde D, R⁷ a R¹⁰ jsou stejné jako v definici vzorce II.

T je atom kyslíku, atom síry, atom dusíku nebo skupina $-\text{CH}_2-$,

W je atom kyslíku, atom síry, atom dusíku nebo skupina $-\text{CH}_2-$,

V chybí nebo je atom kyslíku, atom síry, atom dusíku nebo skupina $-\text{CH}_2-$,

T a V nebo V a W společně vytváří fenylový, 1,2-diazinový, 1,3-diazinový nebo 1,4-diazinový zbytek,

kde kruhový systém tvořený N, T, V, W a dva uhlíkové atomy neobsahuje více než jeden atom kyslíku, neobsahuje více než

jeden atom síry a obsahuje 1, 2, 3 nebo 4 dusíkové atomy a kde nejsou současně kyslíkový a sírový atom, kde kruhový systém tvořený N, T, V, W a dva uhlíkové atomy je nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát navzájem nezávisle substituovaný se substituenty definovanými výše pod body 1.1. až 1.19,

a kde ostatní substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě

1. vodíkový atom,
2. halogen,
3. aryl, kde aryl může být nesubstituovaný nebo substituovaný,
4. heteroaryl mající 5-ti až 14-tičlenný kruh, který je nesubstituovaný nebo substituovaný,
5. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, který je nesubstituovaný nebo substituovaný,
6. alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku,
7. kyanoskupina,
8. skupina $-O-R^{10}$,
9. skupina $-N(R^{10})_2$,
10. skupina $-S(O)_x-R^{10}$, kde x je celé číslo nula, 1 nebo 2, nebo

11. skupina $-CF_3$,

- R^5 je
1. vodíkový atom,
 2. hydroxyskupina,
 3. skupina $=O$, a

- R^6 je
1. aryl, kde aryl může být nesubstituovaný nebo substituovaný,
 2. heteroaryl mající 5-ti až 14-tičlenný kruh, který je nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát substituovaný,

3. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, který je nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát substituovaný.

S výhodou jsou sloučeniny vzorce I, kde jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je zbytek vzorce II, kde

D je skupina $-C(O)-$,

R^7 je atom vodíku nebo alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy,

R^8 je 1. alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený nebo je jedenkrát nebo dvakrát navzájem nezávisle substituovaný s

1.1 5-ti až 14-ti členným heteroarylem, kde heteroaryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,

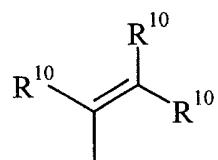
1.2 5-ti až 12-ti členným heterocyklem, kde heterocyklus je nesubstituovaný nebo substituovaný,

1.3 skupinou $-O-R^{10}$,

1.4 skupinou $-S(O)_x-R^{10}$, kde x je celé číslo nula, 1 nebo 2,

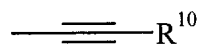
1.5 skupinou $-N(R^{10})_2$,

1.6 skupinou vzorce



nebo

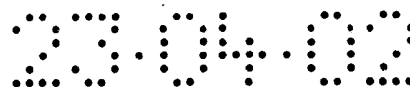
1.7 skupinou vzorce



nebo

2. označuje charakteristický zbytek aminokyseliny, R^9 je 1. R^8 ,

2. alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený nebo je jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem nezávisle substituovaný



2.1 arylem, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,

2.2 halogenem

2.3 skupinou -CN nebo

2.4 skupinou -CF₃ nebo

3. aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný

R₁₀ je a) vodíkový atom,

b) alkyl mající 1 až 6 uhlíkových atomů, kde alkyl je nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát navzájem nezávisle substituovaný s

1. arylem,

2. heteroarylem majícím 5-ti až 14-ti členný kruh,

3. heterocyklem, majícím 5-ti až 12-ti členný kruh,

4. halogenem,

5. skupinou -N(C₁-C₆)_n-alkyl, kde n je celé číslo nula, 1 nebo 2 a alkyl je nesubstituovaný nebo jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem nezávisle substituovaný s halogenem nebo substituentem -C(O)-OH nebo

6. skupinou -C(O)-OH,

c) aryl,

d) heteroaryl mající 5-ti až 14-ti členný kruh,

e) heterocyklus, mající 5-ti až 12-ti členný kruh, a pro případ (R¹⁰)₂ má R¹⁰ nezávisle na sobě význam a) až e),

Z je 1. 1,3,4-oxadiazol, kde 1,3,4-oxadiazol je nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát substituovaný se skupinou -NH₂, -OH nebo alkylem majícím 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo

2. skupina -C(O)-R¹¹, kde

R¹¹ je 1. skupina -O-R¹⁰ nebo

2. skupina -N(R¹⁰)₂,



R^7 a R^8 tvoří společně s dusíkovým a uhlíkovým atomem, k nimž jsou připojeny, kruh vzorce IIa ze skupiny obsahující pyrrol, pyrrolin, indol, pyrrolidin, pyridin, piperidin, piperylen, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, piperazin, pyrazol, imidazol, pyrazolin, imidazolin, pyrazolidin, imidazolidin, oxazol, purin, isoxazol, 2-isoxazolidin, isoxazolidin, morfolin, isothiazol, thiazol, thiadiazol, benzimidazol, thiomorfolin, isothiazolidin, indazol, chinolin, triazol, ftalazin, chinazolin, chinoxalin, pteridin, tetrahydrochinolin, isochinolin, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, tetrazol, oxadiazolon, isoxazolon, triazolon, oxadiazolidindion, triazol, které jsou substituovány s F, -CN, -CF₃ nebo -C(O)-O-(C₁-C₄)-alkylem, 3-hydroxypyrro-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol a tetrahydroisochinolin, nebo

R^8 a Z tvoří společně s uhlíkovými atomy, k nimž jsou připojeny, kruh vzorce IIc ze skupiny obsahující pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, pyridin, piperidin, piperylen, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, piperazin, pyrazol, imidazol, pyrazolin, 1,3,4-oxadiazol, imidazolin, pyrazolidin, imidazolidin, oxazol, isoxazol, 2-isoxazolidin, isoxazolidin, morfolin, isothiazol, thiazol, isothiazolidin, tetrazol, thiomorfolin, indazol, thiadiazol, benzimidazol, chinolin, triazol, ftalazin, chinazolin, chinoxalin, purin, pteridin, indol, tetrahydrochinolin, triazolone, tetrahydroisochinolin, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, oxadiazolon, isoxazolon, oxadiazolidindion, triazol, který je substituovaný s F, -CN, -CF₃ nebo -C(O)-O-(C₁-C₄)-alkylem, 3-hydroxypyrro-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol a isochinolin,

a ostatní substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě:

1. vodíkový atom,
2. halogen,

3. aryl, kde aryl může být nesubstituovaný nebo substituovaný,

4. heteroaryl mající 5-ti až 14-tičlenný kruh, který je nesubstituovaný nebo substituovaný,

5. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, který je nesubstituovaný nebo substituovaný,

6. alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku,

7. kyanoskupina,

8. skupina $-\text{CF}_3$,

9. skupina $-\text{O}-\text{R}^{10}$,

10. skupina $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, nebo

11. skupina $-\text{S}(\text{O})_x-\text{R}^{10}$, kde x je celé číslo nula, 1 nebo 2,

R^5 je vodíkový atom a

R^6 je 1. fenyl, jedenkrát nebo dvakrát navzájem nezávisle substituovaný s

1.1 skupinou $-\text{CN}$,

1.2 skupinou $-\text{CF}_3$,

1.3 halogenem

1.4 skupinou $-\text{O}-\text{R}^{10}$,

1.5 skupinou $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$,

1.6 skupinou $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$,

1.7 skupinou $-\text{S}(\text{O})_x-\text{R}^{10}$, kde x je celé číslo nula, 1 nebo 2,

1.8 skupinou $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$ nebo

1.9 skupinou $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl}-\text{NH}_2$.

2. heteroaryl mající 5-ti až 14-tičlenný kruh, který je nesubstituovaný nebo jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem nezávisle substituovaný substituenty definovanými pod body 1.1 až 1.9 nebo

3. 5-ti až 12-tičlenný heterocyklus, který je nesubstituovaný nebo jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem

nezávisle substituovaný substituenty definovanými pod body 1.1 až 1.9.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je zbytek vzorce II, kde D je skupina $-C(O)-$, R^7 je vodíkový atom, Z je skupina $-C(O)-OH$ nebo $-C(O)-NH_2$, R^8 je 1. alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku, který je rovný nebo rozvětvený a jedenkrát nebo dvakrát navzájem nezávisle substituovaný s

1.1 skupinou $-S(O)-R^{10}$, kde R^{10} je definován výše,

1.2 skupinou $-N(R^{10})_2$, kde R^{10} je definován výše,

1.3 pyrrolem nebo

2. charakteristický zbytek aminokyseliny,

R^{10} je a) vodíkový atom,

b) alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku, kde alkyl je nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát navzájem nezávisle substituovaný s halogenem,

c) fenylem, kde fenyl je nesubstituovaný nebo substituovaný s halogenem nebo alkylem majícím 1 až 4 uhlíkové atomy,

v případě $(R^{10})_2$ má R^{10} navzájem nezávisle význam a) až c),

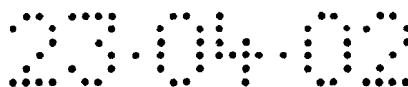
ostatní substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou vodíkový atom,

R^5 je atom vodíku,

R^6 je fenyl nebo pyridin,

R^9 je 1. vodíkový atom,

2. alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem nezávisle substituovaný se skupinou $-C(O)-OH$, hydroxyskupinou nebo skupinou $-C(O)-NH_2$, nebo



3. fenyl, kde fenyl je nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem nebo alkylem majícím 1 až 4 atomy uhlíku.

Pod pojmem „halogen“ rozumíme fluor, chlor, brom nebo jod. Pojem „-(C₁-C₈)-alkyl“, „-(C₁-C₆)-alkyl“ nebo „-(C₁-C₄)-alkyl“ označuje uhlovodíkový zbytek, který je rovný nebo rozvětvený a který obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, 1 až 6 atomů uhlíku nebo 1 až 4 atomy uhlíku. Cyklické alkylové zbytky jsou například 3-až 6-tičlenné monocykly jako třeba cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl.

Pod pojmem "R⁷ a R⁸ vytváří společně s atomy uhlíku, k nimž jsou připojeny, heterocyklický kruh vzorce IIa" rozumíme zbytky sloučenin jako jsou pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, imidazol, pyrazol, oxazol, isoxazol, tetrazol, isoxazolin, isoxazolidin, morfolin, thiazol, isothiazol, isothiazolin, purin, isothiazolidin, thiomorfolin, pyridin, piperidin, pyrazin, piperazin, pyrimidin, pyridazin, indol, isoindol, indazol, benzimidazol, fthalazin, chinolin, isochinolin, chinoxalin, chinazolin, cinnolin, pteridin, triazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, oxadiazolon, isoxazolon, oxadiazolidindion, triazole, které jsou substituovány s F, -CN, -CF₃ nebo skupinou -C(O)-O-(C₁-C₄)-, 3-hHydroxypyrro-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol, imidazolidin, -karbolin a benzoanelované deriváty těchto heterocyklů.

Termín "aryl" popisuje aromatické uhlovodíkové zbytky mající 6 až 14 uhlíkových atomů v kruhu. -(C₆-C₁₄)-arylové zbytky jsou například fenyl, naftyl, například 1-naftyl, 2-naftyl, bifenylyl, například 2-bifenylyl, 3-bifenylyl a 4-bifenylyl,



antryl nebo fluorenyl. Bifenylylové zbytky, naftylové zbytky a obzvláště fenylový zbytek jsou výhodné arylové zbytky. Arylový zbytek, obzvláště fenylový zbytek, může být jednou nebo vícekrát, s výhodou jednou, dvakrát nebo třikrát substituován stejnými nebo rozdílnými zbytky, obzvláště zbytky vybranými ze skupiny obsahující $-(C_1-C_6)$ -alkyl, obzvláště $-(C_1-C_4)$ -alkyl, $-(C_1-C_6)$ -alkoxy, obzvláště $-(C_1-C_4)$ -alkoxy, halogen, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, hydroxy- (C_1-C_4) -alkyl jako jsou hydroxymethyl nebo 1-hydroxyethyl nebo 2-hydroxyethyl, methylendioxy, ethylendioxy, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, kyanoskupinu, hydroxykarbonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, $-(C_1-C_4)$ -alkoxykarbonylovou skupinu, fenyl, fenoxi, benzyl, benzyloxy, tetrazolyl. Totéž platí o zbytcích jako jsou například arylalkyl nebo arylkarbonyl. Arylalkylový zbytek je obzvláště benzyl jako třeba 1- y 2-naftylmethyl, 2-, 3- a 4-bifenylylmethyl a 9-fluorenylmethyl. Substituované arylalkylové zbytky jsou například jedenkrát nebo vícekrát substituovány s $-(C_1-C_6)$ -alkylovým zbytkem, obzvláště $-(C_1-C_4)$ -alkylovým zbytkem, v aromatické části substituované benzylové zbytky a naftylmethylové zbytky, například 2-, 3- a 4-methylbenzyl, 4-isobutylbenzyl, 4-terc-butylbenzyl, 4-oktylbenzyl, 3,5-dimethylbenzyl, pentamethylbenzyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- a 8-methyl-1-naftylmethyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- a 8-methyl-2-naftylmethyl, jedenkrát nebo vícekrát substituované $-(C_1-C_6)$ -alkoxy zbytky, obzvláště $-(C_1-C_4)$ -alkoxyzbytky, v arylové části substituované benzylové zbytky a naftylmethylové zbytky, například 4-methoxybenzyl, 4-neopentyloxybenzyl, 3,5-dimethoxybenzyl, 3,4-methylenedioxybenzyl, 2,3,4-trimethoxybenzyl, nitrobenzylový zbytek, například 2-, 3- a 4-nitrobenzyl, halobenzylové zbytky, např.

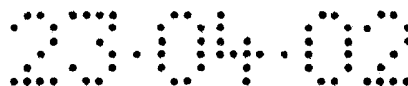
2-, 3- a 4-chlor- a 2-, 3- a 4-fluorbenzyl, 3,4-dichlorbenzyl, pentafluorbenzyl, trifluormethylbenzyl zbytek, například 3- a 4-trifluormethylbenzyl nebo 3,5-bis(trifluormethyl)ový zbytek.

U monosubstituovaných fenylových zbytků může být substituent v poloze 2-, v poloze 3- nebo v poloze 4-. Dvojnásobně substituované fenylové zbytky mohou být substituovány ve 2,3-polohách, 2,4-polohách, 2,5-polohách, 2,6-polohách, 3,4-polohách nebo v polohách 3,5-. U trojnásobně substituovaných fenylových zbytků mohou být substituenty ve 2,3,4-polohách, 2,3,5-polohách, 2,4,5-polohách, 2,4,6-polohách, 2,3,6-polohách nebo 3,4,5-polohách.

Popis týkající se arylových zbytků je platné také pro dvojnásobně arylové zbytky, např. pro fenyleneové zbytky, které mohou být například jako 1,4-fenylene nebo 1,3-fenylene zbytky.

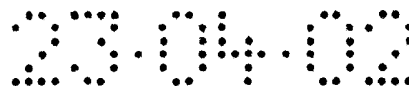
Fenylene-(C₁-C₆)-alkyl je obzvláště fenylene-methyl (-C₆H₄-CH₂-) a fenylene-ethyl, (C₁-C₆)-alkylene-fenyl obzvláště methylene-fenyl (-CH₂-C₆H₄-). Fenylene-(C₂-C₆)-alkenyl je obzvláště fenylene-ethenyl a fenylene-propenyl.

Termín „5-ti až 14-ti členný heteroaryl“ označuje zbytek monocyklického nebo polycyklického aromatického systému, majícího 5 až 14-ti členný kruh, obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 heteroatomů jako členy kruhu. Příklad heteroatomů jsou N, O a S. Pokud obsahuje více heteroatomů, mohou být stejné nebo rozdílné. Stejně tak heteroarylové zbytky mohou být jedenkrát nebo vícekrát, s výhodou jedenkrát, dvakrát nebo třikrát substituovány stejnými nebo rozdílnými substituenty vybranými ze skupiny obsahující -(C₁-C₆)-alkyl, obzvláště -(C₁-C₄)-



alkyl, $-(C_1-C_6)$ -alkoxyskupinu, obzvláště $-(C_1-C_4)$ alkoxy, halogen, nitroskupinu, $-N(R^{10})_2$, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, hydroxy- (C_1-C_4) -alkylovou skupinu jako hydroxymethyl nebo 1-hydroxyethyl nebo 2-hydroxyethyl, methyldioxyskupinu, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, kyanoskupinu, hydroxykarbonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, $-(C_1-C_4)$ -alkoxykarbonylovou skupinu, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzylovou skupinu, benzyloxyskupinu, tetrazolylovou skupinu. Výhodný je heteroaryl mající 5-ti až 14-ti členný kruh, kterým je monocyklický nebo bicyklický aromatický zbytek, obsahující 1, 2, 3 nebo 4, obzvláště 1, 2 nebo 3, stejné nebo rozdílné heteroatomy ze skupiny N, O a S, který je substituovaný s 1, 2, 3 nebo 4, výhodně s 1 až 3, stejnými nebo rozdílnými substituenty ze skupiny obsahující $-(C_1-C_6)$ -alkylovou skupinu, $-(C_1-C_6)$ -alkoxyskupinu, fluor, chlor, nitroskupinu, $-N(R^{10})_2$, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, hydroxy- (C_1-C_4) -alkylovou skupinu, $-(C_1-C_4)$ -alkoxykarbonylovou skupinu, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu a benzylovou skupinu.

Termín „5-ti až 12-ti členný heterocyklus“ označuje monocyklický nebo bicyklický 5-ti až 12-ti členný heterocyklický kruh, který je částečně nebo úplně nasycený. Příklady heteroatomů jsou N, O a S. Heterocyklus je nesubstituovaný nebo je jednou nebo vícekrát substituován na uhlíkových atomech nebo na heteroatomech stejnými nebo rozdílnými substituenty. Tyto substituenty byly uvedeny výše u definice substituentů heteroarylových zbytků. S výhodou je heterocyklický kruh jedenkrát nebo vícekrát, například jednou, dvakrát, třikrát nebo čtyřikrát substituován na uhlíkových atomech stejnými nebo rozdílnými substituenty vybranými ze skupiny obsahující $-(C_1-C_8)$ -alkylovou skupinu, například

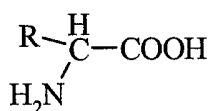


-(C₁-C₄)-alkylovou skupinu, -(C₁-C₈)-alkoxyskupinu, například -(C₁-C₄)-alkoxyskupinu jako třeba methoxy, fenyl-(C₁-C₄)-alkoxyskupinu, například benzyloxyskupinu, hydroxyskupinu, oxoskupinu, halogen, nitroskupinu, aminoskupinu nebo trifluormethylovou skupinu a/nebo je substituován na dusíkových atomech heterocyklického kruhu s -(C₁-C₈)-alkylovou skupinou, například -(C₁-C₄)-alkylem jako je methyl nebo ethyl, případně substituovaným fenylem nebo fenyl-(C₁-C₄)-alkylem, například benzylem. Dusíkaté heterocykly mohou být také ve formě N-Oxidů nebo ve formě kvartérním solí.

Příklady 5-ti až 12-ti členných heteroarylů nebo heterocyklů jsou zbytky sloučenin jako jsou pyrrol, furan, thiofen, imidazol, pyrazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, triazolon, oxadiazolon, isoxazolon, oxadiazolidindion, triazol, které jsou substituovány s F, -CN, -CF₃ nebo -C(O)-O-(C₁-C₄)-alkyl skupinou, 3-hydroxypyrro-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, indol, isoindol, indazol, ftalazin, chinolin, isochinolin, chinoxalin, chinazolin, cinnolin, -karbolin a benzo anelované, cyklopenta-, cyklohexa- nebo cyklohepta-anelované deriváty těchto heterocyklů. Obzvláště výhodné jsou zbytky jako jsou 2- nebo 3-pyrrolyl, fenylpyrrolyl jako 4- nebo 5-fenyl-2-pyrrolyl, 2-furyl, 2-thienyl, 4-imidazolyl, methylimidazolyl, například 1-methyl-2-, -4- nebo -5-imidazolyl, 1,3-thiazol-2-yl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl-N-oxid, 2-pyrazinyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2-, 3- nebo 5-indolyl, substituovaný 2-indolyl, jako například 1-methyl-, 5-methyl-, 5-methoxy-, 5-benzyloxy-, 5-chlor- nebo 4,5-dimethyl-2-indolyl, 1-benzyl-2- nebo -3-indolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-2-indolyl, Cyklohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-chinolyl, 1-, 3- nebo

4-isochinolyl, 1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-chinoxalinylyl, 2-benzofuranylyl, 2-benzothienyl, 2-benzoxazolyl nebo benzothiazolyl nebo dihydropyridinyl, pyrrolidinyl, například 2- nebo 3-(N-methylpyrrolidinyl), piperazinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, tetrahydrothienyl nebo benzodioxolanyl.

Obecná struktura α -aminokyselin je následující:



α -Aminokyseliny se navzájem odlišují prostřednictvím zbytků R, který se v rámci této patentové přihlášky označuje jako „charakteristický zbytek aminokyseliny“.

Pro případ, kdy R^8 je charakteristickým zbytkem aminokyseliny, bude s výhodou charakteristický zbytek zbytkem přírodně se vyskytujícími α -aminokyselin jako jsou glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, fenylalanin, tyrosin, tryptofan, serin, threonin, cystein, methionin, asparagin, glutamin, lysin, histidin, arginin, glutarová kyselina a asparagová kyselina. Obzvláště výhodné jsou histidin, tryptofan, serin, threonin, cystein, methionin, asparagin, glutamin, lysin, arginin, glutarová kyselina a asparagová kyselina. Kromě toho jsou jako R^8 výhodné charakteristické zbytky aminokyselin, které se nevyskytují v přírodě, jako např. 2-aminoadipová kyselina, 2-aminomáselná kyselina, 2-aminoisomáselná kyselina, 2,3-diamino-propionová kyselina, 2,4-diaminomáselná kyselina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-karboxylová kyselina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová kyselina, 2-aminopimelová kyselina, fenylglycin, 3-(2-thienyl)-alanin, 3-(3-thienyl)-alanin, 2-(2-thienyl)-glycin, 2-amino-heptanová

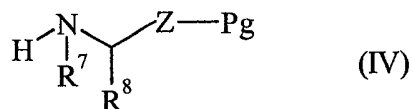
kyselina, pipekolinová kyselina, hydroxylysin, sarkosin, N-methylisoleucin, 6-N-methyl-lysin, N-methylvalin, norvalin, norleucin, ornithin, allo-isoleucin, allo-threonin, allo-hydroxylysin, 4-hydroxyprolin, 3-hydroxyprolin, 3-(2-naftyl)-alanin, 3-(1-naftyl-alanin), homofenylalanin, homocystein, homocysteinová kyselina, homotryptofan, cysteinová kyselina, 3-(2-pyridyl)-alanin, 3-(3-pyridyl)alanin, 3-(4-pyridyl)-alanin, 2-amino-3-fenylaminopropionová kyselina, 2-amino-3-fenylaminoethylpropionová kyselina, fosfinothricin, 4-fluorfenylalanin, 3-fluorfenylalanin, 4-fluorfenylalanin, 3-fluorfenylalanin, 3-fluorfenylalanin, 2-fluor-fenylalanin, 4-chlorfenylalanin, 4-nitrofenylalanin, 4-aminofenylalanin, cyklohexylalanin, citrullin, 5-fluortryptofan, 5-methoxytryptofan, methionin-sulfon, methionin-sulfoxid nebo $-\text{NH}-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, které jsou také případně substituovány.

U přírodních i nepřírodních aminokyselin mohou být aminoskupina, hydroxyskupina, karboxyskupina, merkaptoskupina, guanidylová skupina, imidazolylová skupina nebo indolylová skupina ochráněna.

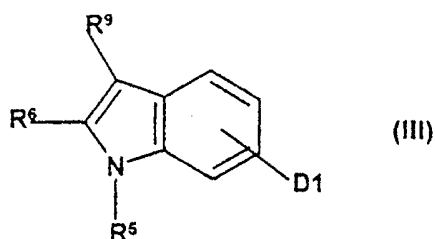
Jako chránící skupiny se s výhodou používají N-chránící skupiny známé z peptidové chemie, jako např. chránící skupiny urethanového typu, benzyloxykarbonyl (Z), t-butyloxykarbonyl (Boc), 9-fluorenyloxykarbonyl (Fmoc), allyloxykarbonyl (Aloc) nebo typ amidů kyselin jako např. formyl, acetyl nebo trifluoracetyl stejně jako alkylového typu například benzyl. V případě imidazolových zbytků v R^8 se jako chránící skupiny imidazolového dusíku používají deriváty sulfonové kyseliny tvořící sulfonamidy vzorce IV, které se opět nechají odštěpit obzvláště v přítomnosti báze jako třeba hydroxid sodný. Výchozí látky pro chemické přeměny jsou známé nebo je možné je snadno připravit pomocí postupů popsanych v literatuře.

Přihláška dále popisuje způsob výroby sloučenin vzorce I a/nebo stereoizomerních forem sloučenin vzorce I a/nebo fyziologicky přijatelných solí sloučeniny vzorce I, vyznačující se tím, že

a) sloučenina vzorce IV

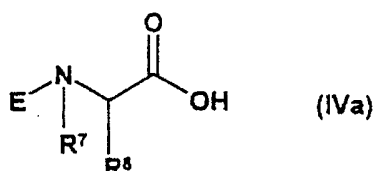


kde Pg je vhodná chránicí skupina (např. methylester), amidová skupina nebo hydroxyskupina a Z, R⁷ a R⁸ jsou definovány stejně jako ve vzorci I, se nechá v roztoku reagovat s chloridem kyseliny nebo aktivovaným esterem sloučeniny vzorce III



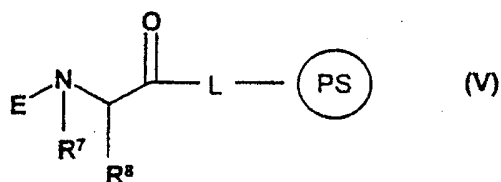
kde D1 je skupina -COOH nebo sulfonylhalogenová skupina a R⁵, R⁶ a R⁹ jsou definovány stejně jako ve vzorci I, v přítomnosti báze nebo popřípadě v přítomnosti dehydratačních činidel a po odštěpení chránicí skupiny se převede na sloučeninu vzorce I, nebo

b) sloučenina vzorce IVa

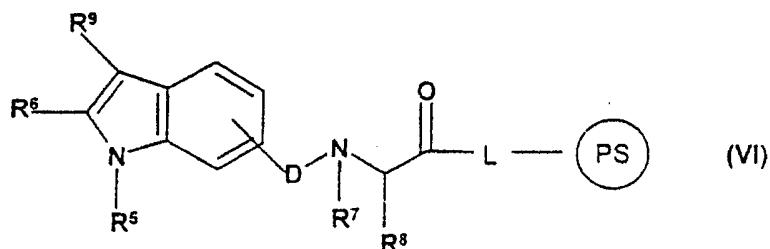


kde R⁷ a R⁸ jsou definovány stejně jako ve vzorci I a E je chránicí skupina, se připojí pomocí karboxylové skupiny

prostřednictvím spojovacího řetězce L k polymerní pryskyřici obecného vzorce PS za vzniku sloučeniny vzorce V,



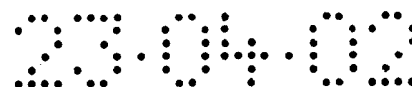
která reaguje po selektivním odstranění chránicí skupiny E se sloučeninou vzorce III, kde R^5 , R^6 a R^9 jsou definovány stejně jako ve vzorci I v přítomnosti báze nebo popřípadě v přítomnosti dehydratačních činidel za vzniku sloučeniny VI



přičemž sloučenina vzorce VI po odštěpení z nosiče poskytuje sloučeninu vzorce I,

c) sloučenina vzorce I se převede na fyziologicky přijatelnou sůl.

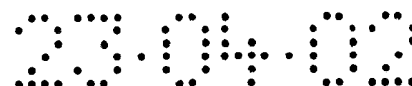
Podle způsobu výroby a) se kyselé reakce sloučeniny vzorce IVa ochrání chránicí skupinou Pg, tato selektivní derivatizace karboxylové skupiny se provádí způsobem popsanými např. v Houben-Weyl „Methoden der Org. Chemie“, díl 15/1. Ve způsobu výroby b) se aminoskupiny výchozích látek ochrání chránicími skupinami E, přičemž tyto selektivní derivatizace aminoskupiny se provádí např. podle metod popsaných v Houben-Weyl „Methoden der Org. Chemie“, díl 15/1. Jako vhodné chránicí skupiny se používají např. chránicí skupiny typu alkylesterů jako je methylová skupina, ethylová skupina,



terc.butylová skupina, isopropylová skupina, benzylová skupina, fluorenylmethylová skupina, allylesterová skupina, arylesterového typu jako je fenylester, amidového typu jako je amid nebo benzhydrylamin. Jako vhodné chránicí skupiny E se používají např. chránicí skupiny rozšířené v peptidové chemii, např. chránicí skupiny urethanového typu jako je benzyloxykarbonylová skupina (Z), terc.butyloxykarbonylová skupina (Boc), 9-fluorenymethoxykarbonylová skupina (Fmoc) a allyloxykarbonylová skupina (Aloc) nebo typu amidu kyseliny jako obzvláště formylová skupina, acetylová skupina nebo trifluoracetylová skupina popř. chránicí skupiny alkylového typu jako je benzylová skupina. Obzvláště vhodná je také (trimethylsilyl)ethoxykarbonylová chránicí skupina (Teoc) (P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Verlag 1994).

Syntéza derivátů indolkarboxylové kyseliny se provádí podle metod popsaných např. v Houben-Weyl „Methoden der Org. Chemie“, díl E6-2A popř. E6-2B. Při syntéze derivátů indolkarboxylové kyseliny vzorce III se s výhodou nechá reagovat hydrazinobenzoová kyselina a aryl- nebo heteroarylketon v přítomnosti polyfosforečné kyseliny jako rozpouštědla při 145 °C. Syntéza zmíněných hydrazinobenzoových kyselin se provádí podle metod známých odborníkům v oboru, např. z odpovídajících anilinů benzoových kyselin, aryl- nebo heteroarylketony se oproti tomu připravují známými metodami např. z odpovídajících chloridů kyselin nebo nitrilů reakcí s např. organometalickými sloučeninami.

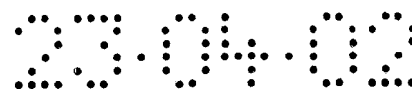
Ke kondenzaci sloučenin vzorce IV se sloučeninami vzorce III se využívají s výhodou dobře známé kaplovací metody z peptidové chemie (viz např. Houben-Weyl, Methoden der



Organischen Chemie, díl 15/1 a 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Jako kondenzační činidla nebo kaplovací činidla připadají v úvahu sloučeniny jako je karbodiimid jako např. dicyklohexylkarbodiimid nebo diisopropylkarbodiimid (DIC), O-((kyano(ethoxykarbonyl)-metylen)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborát (TOTU) nebo anhydrid propylfosfonové kyseliny (PPA).

Kondenzace může být provedena za standardních podmínek. U kondenzací je pravidlem, že přítomné aminoskupiny, které nejsou určené pro reakci, se chrání reverzibilními chránícími skupinami. To samé platí o karboxylových skupinách, které se během kondenzace chrání jako (C₁-C₆)alkylestery, benzylestery nebo terc.butylestery. Chránění aminoskupin lze ušetřit, když se aminoskupiny použijí ve formě předstupně jako jsou nitroskupiny nebo kyanoskupiny a po kondenzaci je možné vytvořit aminoskupiny pomocí hydrogenace. Po kondenzaci jsou postranní chránící skupiny vhodným způsobem odštěpeny. Například mohou být NO₂ skupiny (chránící skupina guanidinu v aminokyselinách), benzyloxykarbonylové skupiny a benzylové skupiny v benzylesterech hydrogenolyzovány. Chránící skupiny terc.butylového typu se odštěpují kysele, zatímco 9-fluorenylmethyloxykarbonylový zbytek se odštěpuje sekundárními aminy.

Polymerní nosič PS uvedený ve vzorcích V a VI je zesíťovaná polymerní pryskyřice se spojovacím řetězcem označeným jako L (linker). Tento linker nese vhodnou funkční skupinu, například polymer nesoucí amin je známý jako Rink-amidová pryskyřice, nebo polymer obsahující OH skupiny, známý jako Wangova pryskyřice nebo Kaiserova oximová pryskyřice. Alternativně mohou být použity jiné polymerní nosiče jako je



sklo, bavlna nebo celuloza s různými spojovacími řetězci L. Popsaný spojovací řetězec L je kovalentně připojen na polymerní nosič a dovoluje reversibilní vznik amidické nebo esterové vazby se sloučeninou vzorce IVa, která zůstává během dalších reakcí sloučeniny VIa stabilní, ovšem za silně kyselých reakčních podmínek, např. reakcí s kyselinou trifluoroctovou, mohou být skupiny připojené k linkeru opět uvolněny. Uvolnění sloučeniny obecného vzorce I z linkeru může být provedeno v různých stádiích reakčního sledu.

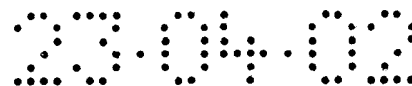
A. Obecný postup kondenzace chráněných aminokyselin vzorce IVa na pevném nosiči:

Syntéza byla prováděna v reaktorech o reakčním objemu 15 ml. Každý reaktor byl naplněn s 0,179 g Rink-Amidové pryskyřice (Fmoc-Rink-Amid AM/Nova Biochem, 0,56 mmol/g to znamená 0,1 mmol/reaktor). K odštěpení Fmoc chránicí skupiny z pryskyřice byl do každého reaktoru dávkován 30% roztok piperidinu v DMF a směs byla třepána 45 min. Na závěr byla směs zfiltrována a pryskyřice byla třikrát promyta s dimethylformamidem (DMF).

Ke kaplovací reakci chráněných aminokyselin byly k výše připravené pryskyřici nadávkovány 0,5 M roztoky odpovídajících Fmoc-aminokyselin (0,3 mmol v DMF), roztok HOBt (0,33 mmol v DMF) a roztok DIC (0,33 mmol v DMF) a směs byla míchána 16 hod při 35 °C. Na závěr byla pryskyřice několikrát promyta s DMF.

K analýze byl odlomen kousek pryskyřice a byl podroben KAISER testu, přičemž ve všech případech byly testy negativní. Odštěpení Fmoc chránicí skupiny bylo provedeno 30% roztokem piperidinu v DMF.

Pro kaplování indolkarboxylové kyseliny byl nadávkován 0,1 mol roztok odpovídající 4- nebo 5-substituované kyseliny



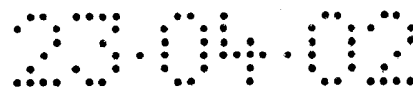
(0,4 mmol v DMF), 0.5 mol roztok DIPEA (0,6 mmol v DMF) a směs byla třepána 16 hod při teplotě 40 °C. Na závěr byla promyta několikrát s DMF.

K reakční kontrole byl opět odlomen malý kousek pryskyřice a podroben KAISER testu.

K odštěpení požadované látky od pevného nosiče byla pryskyřice několikrát promyta pomocí dichlormethanu. Na závěr byl nadávkován štěpící roztok (50% dichlormethan a 50% směs kyseliny trifluoroctové, 2% vody, 3% triisopropylsilanu) a směs byla třepána 1 h při laboratorní teplotě. Směs byla zfiltrována a filtrát byl odpařen dosucha. Zbytek byl vysrážen etherem a zfiltrován.

Tuhé zbytky obsahovaly požadované produkty většinou ve vysoké čistotě nebo byly čištěny např. pomocí vysokotlaké preparativní kapalinové chromatografie na reverzní fázi (Eluent A: voda/0,1% TFA, B: acetonitril/0,1%/TFA). Lyofilizace vzniklých frakcí poskytla požadované produkty.

Příprava fyziologicky přijatelných solí ze sloučenin vzorce I schopných tvořit soli, stejně jako jejich stereoizomerních forem, se provádí známým způsobem. Karboxylové kyseliny tvoří s bazickými činidly jako jsou hydroxidy, uhličitany, hydrogenuhličitany, alkoholáty, amoniak nebo organické báze jako např. trimethylamin nebo triethylamin, ethanolamin nebo triethanolamin nebo s aminokyselinami jako je lysin, ornithin nebo arginin stabilní soli alkalických kovů, kovů alkalických zemin nebo substituované amonné soli. Podobně sloučeniny obecného vzorce I nesoucí bazické skupiny vytváří se silnými kyselinami stabilní adiční soli kyselin. Zde je možno využít jak anorganické tak také organické kyseliny jako jsou kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina



sírová, kyselina fosforečná, kyselina methansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina 4-brombensulfonová, kyselina cyklohexylamidodosulfonová, kyselina trifluormethansulfonová, kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina vinná, kyselina jantarová nebo kyselina trifluoroctová.

Vynález také popisuje léčiva, vyznačující se tím, že jako aktivní látku obsahují alespoň jednu sloučeninu vzorce I a/nebo fyziologicky přijatelnou sůl sloučeniny vzorce I a/nebo případné stereoizomerní formy sloučeniny vzorce I, společně s farmakologicky vhodným a fyziologicky přijatelným nosičem, přídatnými látkami a/nebo dalšími aktivními a pomocnými látkami.

Na základě farmakologických vlastností se sloučeniny podle tohoto vynálezu hodí pro profylaxi a terapii všech takových onemocnění, na jejichž průběh má vliv zesílená aktivita I κ B-kinázy. K nim patří např. chronická onemocnění pohybového aparátu jako zánětlivé, imunologické nebo látkovou výměnou vyvolané akutní a chronické artritidy, artropatie, revmatická artritida nebo degenerativní kloubní onemocnění jako je osteoartróza, spondylóza, úbytek chrupavek po kloubních traumatech nebo po delší kloubní nečinnosti po poranění menisku nebo čéšky, při přetržených vazech nebo onemocněních pojivových tkání jako jsou kolagenóza a periodontitida, myalgie a poruchy látkové výměny kostních tkání nebo onemocnění, způsobená zvýšenou expresí nádorového nekrotického faktoru alfa (TNF- α) nebo zvýšenou koncentrací TNF- α jako je kachexie, násobná skleróza, mozková traumata, Crohnova nemoc a střevní vředy nebo onemocnění jako je atheroskleróza, stenóza, ulcerace, Alzheimerova nemoc, rozpad

svalů, rakovinné nemoci (potenciování cytotoxické terapie), srdeční infarkt, dna, sepse, septický šok, endotoxický šok, virové infekce jako je chřipka, hepatitis, HIV infekce, AIDS nebo onemocnění způsobená adenoviry nebo herpesviry, parazitické infekce jako je malárie nebo lepra, houbové nebo kvasinkové infekce, zánět mozkových blan, chronické zánětlivé plicní onemocnění jako je chronická bronchitida nebo astma, akutní respirační stresový syndrom, akutní synovitis, tuberkulóza, psoriáza, diabetes, léčení akutního nebo chronického odmítnutí transplantovaných orgánů příjemcem, chronické odmítnutí štěpů a zánětlivé onemocnění cév.

Léčiva podle tohoto vynálezu se obecně podávají orální nebo parenterální cestou. Je také možná rektální nebo transdermální aplikace.

Vynález také popisuje způsob výroby léčiv, vyznačující se tím, že se alespoň z jedné sloučeniny vzorce I a farmaceuticky vhodného a fyziologicky přijatelného nosiče a popřípadě dalších vhodných účinných, přídavných nebo pomocných látek vytvoří vhodná dávková forma.

Vhodné tuhé nebo galenické formy jsou například granulát, prášek, dražé, tablety, (mikro)kapsle, čípky, sirupy, šťávy, suspenze, emulze, kapky nebo injektovatelné roztoky stejně jako preparáty s odloženým účinkem, při jejichž přípravě av využívají obvyklá pomocná činidla jako jsou nosiče, desintegrační činidla, pojiva, potahová činidla, bobtnající látky, klouzky nebo mazadla, chuťové látky, sladidla a rozpouštědla. Jako často používané pomocné látky můžeme jmenovat uhličitan hořečnatý, oxid titaničitý, laktosa, manitol a další cukry, talek, mléčný albumin, želatina,

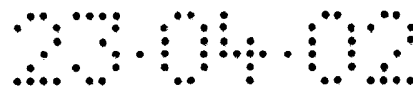
škrob, celuloza a její deriváty, živočišné a rostlinné oleje jako jsou rybí tuk, slunečnicový, podzemnicový nebo sesamový olej, polyethylenglykol a rozpouštědla jako jsou sterilní voda a jedno- nebo vícesytné alkoholy jako třeba glycerín. S výhodou se farmaceutické preparáty připravují v dávkových formách, které v každé jednotce obsahují známé množství sloučeniny vzorce I podle tohoto vynálezu. U tuhých dávkových forem jako jsou tablety, kapsle, dražé nebo čípky může dávka obsahovat asi 1000 mg, s výhodou asi 50 až 300 mg a u injektovatelných roztoků v ampulích je to až 300 mg, s výhodou 10 mg až 100 mg. Pro léčení dospělých pacientů, asi 70 kg těžkých, je denní dávka aktivní sloučeniny vzorce I podle tohoto vynálezu asi 20 mg až 1000 mg, s výhodou asi 100 mg až 500 mg. Podle podmínek mohou být vhodné také vyšší nebo nižší denní dávky. Podávání denní dávky může být prováděno jak pomocí jediné dávkové formy nebo tak, že se podává několik menších dávek rozdělených do určitých intervalů.

Příklady provedení vynálezu

Koncové produkty byly měřeny pomocí hmotnostní spektroskopie (FAB-ESI-MS). Teplotní údaje jsou uváděny ve stupních Celsia, RT označuje laboratorní teplotu (22 až 26 °C). Použité zkratky jsou buď vysvětleny nebo odpovídají běžným konvencím.

Příprava substituovaných indolkarboxylových kyselin

Varianta A: 2,3-Difenyl-1H-indol-5-karboxylová kyselina
Deoxybenzoin (1,96 g, 10 mmol) a 1,52 g 4-hydrazinbenzoové kyseliny bylo rozetřeno a poté společně taveno v otevřené baňce při teplotě 160 °C po dobu 15 minut. K ochlazené



tavenině bylo přidáno 100 ml kyseliny octové a 30 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs byla zahřívána 3 hod za refluxu. Po přidání vody k ochlazenému roztoku se vyloučil produkt 2,3-difenyl-1H-indol-5-karboxylová kyselina. Sraženina byla odsáta, promyta s vodou a sušena. Surový produkt byl kvůli čištění míchán s horkým toluenem, odsát a znovu usušen. Byla získána 2,3-difenyl-1H-indol-5-karboxylová kyselina.

Varianta B)

2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-karboxylová kyselina

Bylo smícháno 20 g P_2O_5 s 12,5 ml kyseliny fosforečné (H_3PO_4 85%), přičemž došlo k silnému zahřátí reakční směsi. Poté byla reakční směs ochlazená na 60 °C a bylo přidáno 8,90 g (65,84 mmol) 4-propionylpyridinu a 4,20 g (27,60 mmol) 4-hydrazinbenzenové kyseliny. Poté byla směs míchána 45 min při 145 °C. Reakční směs byla vylita do vody, přičemž vypadl žlutě zbarvený produkt 2-pyridin-4-yl-1H-indol-5-karboxylová kyselina. Tato sraženina byla odsáta a promyta s vodou do neutrální reakce. Takto získaná 2-pyridin-4-yl-1H-indol-5-karboxylová kyselina (kvantitativní výtěžek) byla použita bez dalšího čištění do kondenzace s aminokyselinovými deriváty.

Kondenzace aminokyselinových derivátů se substituovanými indolkarboxylovými kyselinami Varianta C)

Příklad 1

(1-karbamoyl-3-fenylpropyl)amid kyseliny 2,3-difenyl-1H-indol-5-karboxylové

0,16 g (0,5 mmol) 2,3-difenyl-1H-indol-5-karboxylová kyselina (viz varianta přípravy A) bylo rozpuštěno v 10 ml suchého dimethylformamidu (DMF) při laboratorní teplotě a

poté bylo přidáno 0,11 g (0,5 mmol) L-homofenylalaninamid hydrochloridu, 0,16 g TOTU (O-[(kyano(ethoxykarbonyl)-methyliden)amino]-1,1,3,3-tetramethyl]uronium-tetrafluoroborátu a 0,14 ml (1 mmol) diisopropylaminu. Směs byla míchána 6 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Organická fáze byla postupně promyta s vodou, nasyceným roztokem uhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze pak byla sušena nad $MgSO_4$, zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Byl získán (1-karbamoyl-3-fenylpropyl)amid kyseliny 2,3-difenyl-1H-indol-5-karboxylové s teplotou tání 120 až 125 °C.

Příklad 7:

(1-karbamoyl-3-pyrrol-1-ylpropyl)amid 3-methyl-2-pyridin-4-yl-1H-indol-5-karboxylové kyseliny

0,13 g (0,5 mmol) 3-methyl-2-pyridin-4-yl-1H-indol-5-karboxylová kyselina (viz. varianta přípravy A) bylo rozpuštěno v 10 ml suchého dimethylformamidu (DMF) za laboratorní teploty a poté bylo přidáno 0,083 g (0,5 mmol) amidu 4-(1-pyrrolyl)-L-2-benzyloxykarbonylaminomáselné kyseliny, 0,16 g (0,5 mmol) TOTU (O-[(kyano(ethoxykarbonyl)-methyliden)amino]-1,1,3,3-tetramethyl]uronium-tetrafluoroborátu a 0,14 ml (1 mmol) ethyl-diisopropylaminu. Směs byla míchána 6 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Organická fáze byla postupně promyta s vodou, nasyceným roztokem uhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze pak byla sušena nad $MgSO_4$, zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Čištění bylo provedeno pomocí preparativní HPLC.

a: 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxykarbonylaminomáselná kyselina

K roztoku 1,25 g (5,0 mmol) N_α -Z-L-2,4-diaminomáselné kyseliny v 60 ml vody bylo pod argonovou atmosférou přidáno 0,66 g (5,0 mmol) 2,5-dimethoxytetrahydrofuranu následováno 1,7 ml kyseliny octové a směs byla míchána 12 h při 20 °C. Reakční směs byla několikrát extrahována s ethylacetátem, organické fáze byly spojeny s sušeny se síranem sodným a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku. Surový produkt byl čištěn pomocí flash chromatografie na silikagelu ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}:100/5/1$). Po odstranění elučního činidla bylo získáno 1,3 g (87%) 4-(1-pyrrolyl)-L-2-benzyloxykarbonylaminomáselné kyseliny.

b: Amid 4-(1-pyrrolyl)-L-2-benzyloxykarbonylaminomáselné kyseliny

4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxykarbonylaminomáselná kyselina (1,2 g, 4,0 mmol) a 0,61 g (4,0 mmol) amonné soli N-hydroxybenzotriazolu bylo rozpuštěno v 10 ml DMF a při 0 °C bylo přidáno 0,82 g (4,0 mmol) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a 0,68 ml (4,0 mmol) N-ethyl-diisopropylaminu a směs byla míchána 30 min při 0 °C a 3 h při 20 °C. Vyloučená močovina byla odsáta a filtrát byl odpařen do sucha. Surový produkt byl čištěn chromatografií na silikagelu ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}:100/5/1$). Výtěžek: 0,89 g (74%).

c: Amid 4-(1-pyrrolyl)-L-2-aminomáselné kyseliny

Amid 4-(1-pyrrolyl)-L-2-benzyloxykarbonylaminomáselné kyseliny (0,80 g, 2,65 mmol) byl rozpuštěn ve 20 ml methanolu a pod inertním plynem bylo přidáno 80 mg katalyzátoru (10% Pd-C) a poté byl kvůli odstranění Z-chránící skupiny zaveden vodík. Po odfiltrování katalyzátoru byl filtrát odpařen za

vzniku 0,4 g (90,5%) amidu 4-(1-pyrrolyl)-L-2-aminomáselné kyseliny.

2. Způsob výroby, varianta D

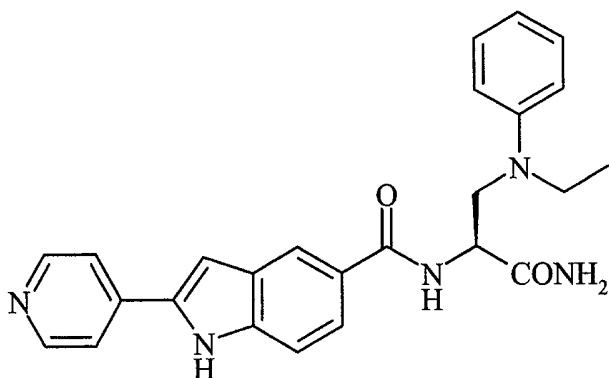
Příklad 3:

(1-karbamoyl-2-fenylsulfanylethyl)amid 2-pyridin-4-yl-1H-indol-5-karboxylové kyseliny

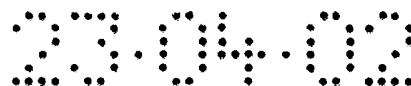
K 0,20 g (0,84 mmol) 2-pyridin-4-yl-1H-indol-5-karboxylové kyseliny bylo přidáno 0,21 g (1,07 mmol) 2-amino-3-fenylsulfanylpropionové kyseliny ve 40 ml DMF a při 0 °C bylo přidáno 0,66 g (1,27 mmol) benzotriazol-1-oxotripyrrolidinofosfonium hexafluorofosfátu a 0,37 ml (2,12 mmol) N-ethyl-N,N-diisopropylaminu a směs byla míchána 2 h při 20 °C. Roztok byl odpařen za sníženého tlaku a byla čištěna pomocí středotlaké sloupcové chromatografie (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1). Bylo získáno 0,19 g (54%) (1-karbamoyl-2-fenylsulfanylethyl)amidu 2-pyridin-4-yl-1H-indol-5-karboxylové kyseliny.

Příklad 9:

Amid kyseliny 3-fenylaminoethyl-2-[(2-pyridin-4-yl-1H-indol-5-karbonyl)amino]propionové



a) L-2-Amino-3-fenylaminoethylpropionová kyselina



54,8 g (0,209 mol) trifenylfosfínu bylo suspendováno v 600 ml acetonitrilu a s vyloučením vlhkosti byla směs ochlazena na -35 až -45 °C. Poté bylo přidáno během 50 min 36,4 g (0,209 mol) diethylesteru azodikarboxylové kyseliny. Směs byla míchána 15 min při -35 °C. K této směsi byl přikapán roztok 50 g (0,209 mol) N-benzyloxykarbonyl-L-serin v 500 ml acetonitrilu, přičemž teplota nevystoupila nad -35 °C. Poté byla směs nechána reagovat 12 h při 5 °C a byla zahřáta na laboratorní teplotu. Reakční roztok byl odpařen za sníženého tlaku a surový produkt byl čištěn pomocí střednětlaké chromatografie na silikagelu (DCM/AcCN : 25/1). Po odstranění rozpouštědla bylo získáno 20,8 g (výtěžek 45%) čistého N-benzyloxykarbonyl-L-serin-β-laktonu (viz také Org. Synth. 1991 (70) 1) ve formě jemných jehliček. Sumární vzorec $C_{11}H_{11}NO_4$, mol. hm. = 221,2, MS (M+H) 222,1.

K 7,3 ml (57,36 mmol) N-ethylanilinu ve 250 ml acetonitrilu bylo pod argonovou atmosférou přidáno 15,5 ml (63,51 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a směs byla míchána 3 h při 50 °C. Poté byl při 20 °C přidán roztok výše získaného laktonu (10,7 g, 48,37 mmol) ve 250 ml acetonitrilu a směs byla 17 h zahřívána k refluxu. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek zpracován s nasyceným roztokem uhličitanu sodného tak aby hodnota pH nepřesáhla 9. Vodná suspenze byla promyta s diethyletherem a poté byla okyselena s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6 až 7 a pH bylo poté nastaveno na hodnotu 5 pomocí NaH_2PO_4 pufru. Vodný roztok byl poté několikrát extrahován s ethylacetátem. Po odpaření rozpouštědla byl získán požadovaný produkt ve výtěžku 45% (7,4 g). Sumární vzorec $C_{19}H_{22}N_2O_4$, mol. hm. = 342,4, MS (M+H) 343,2.

K 75 ml methanolu bylo při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ přikapáno 6,5 ml (89,1 mmol) thionylchloridu a směs byla míchána 30 min. Poté byla v 75 ml methanolu rozpuštěna L-2-aminoethyl-3-fenylaminopropionová kyselina (8,6 g, 25,12 mmol), směs pak byla míchána 30 minut při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a další 3 hod při laboratorní teplotě. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek rozpuštěn v ethylacetátu a byl promyt s roztokem uhličitanu sodného. Po odpaření rozpouštědla a čištění pomocí flash chromatografie (n-heptan/ethylacetát 7:3) bylo získáno 4,43 g (50% výtěžek) methylesteru L-2-aminoethyl-3-fenylaminopropionové kyseliny. Sumární vzorec $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$, mol. hm. = 356,4, MS (M+H) 357,3.

K odstranění chránicí skupiny bylo rozpuštěno 4,4 g (12,35 mmol) Z-chráněného derivátu v 500 ml methanolu, bylo přidáno 100 mg katalyzátoru (10% $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$) a k odštěpení Z skupiny byl zaveden vodík. Po odfiltrování katalyzátoru byl filtrát odstraněn za sníženého tlaku za vzniku 2,8 g L-2-aminoethyl-3-fenylaminopropionové kyseliny (kvantitativně). Sumární vzorec $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, mol. hm. = 223,3, MS (M+H) 223,1.

Způsob výroby, krok b)

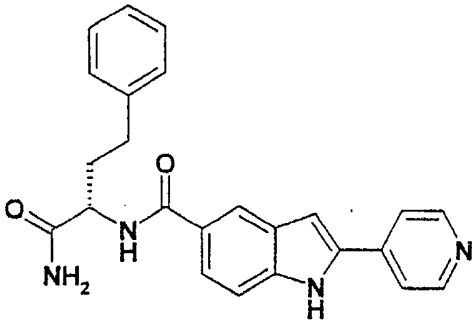
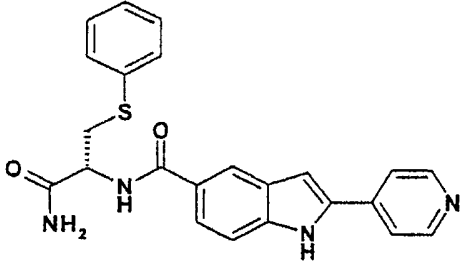
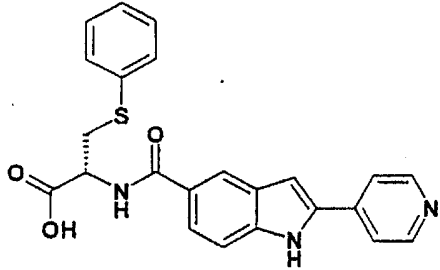
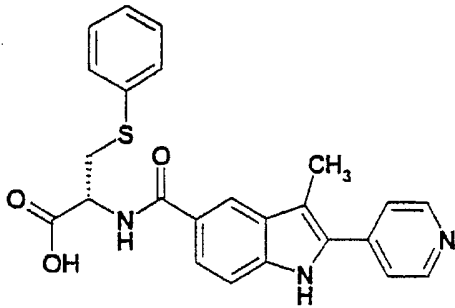
0,63 g (2,64 mmol) 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-karboxylové kyseliny (vyrobené ve Způsobu výroby, varianta B) bylo suspendováno ve 150 ml DMF a poté bylo přidáno 1,01 g (3,08 mmol) TOTU a 0,63 ml (3,71 mmol) ethyldiisopropylaminu. Směs byla míchána 20 min při laboratorní teplotě za vzniku čirého roztoku a poté bylo přidáno 0,73 g (3,28 mmol) methylesteru (S)-2-amino-3-fenylaminoethylpropionové kyseliny podle bodu a). Po 15 min míchání byla směs odpařena za sníženého tlaku a methylester titulní sloučeniny byl izolován pomocí flash chromatografie na silikagelu (DCM:MeOH = 19:1). Výtěžek:

0,096 g (45,2%), Sumární vzorec $C_{25}H_{25}N_5O_2$, mol. hm. = 427,2,
MS (M+H) 428,3.

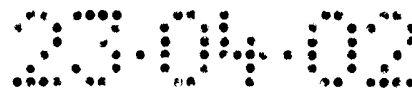
V následující Tabulce 1 byly sloučeniny připraveny analogicky podle způsobů výroby A až D).

Tabulka 1:

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Poznámka
1		M.W. = 473,58 $C_{31}H_{27}N_3O_2$	474,2	postup A); postup C)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Poznámka
2		M.W. = 398,46 C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₂	399,3	postup : B) postup : C)
3		M.W. = 416,50 C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	417,1	postup : A) postup : D)
4		M.W. = 417,9 C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	418,1	postup : B) postup : C)
5		M.W. = 431,51 C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	432,1	postup : B) postup : C)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Poznámka
6		M.W. = 430,53 C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	431,2	postup : B) postup : C)
7		M.W. = 516,47 C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃ * C ₂ HF ₃ O ₂	403,2	postup : B) postup : C)
8		M.W. = 475,50 C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₂ * C ₂ H ₄ O ₂	416,5	postup : B) postup : C)
9		M.W. = 427,2; C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂ :	428,3	



Farmakologické příklady

ELISA I_κB kinázy

Aktivita I_κB kinázy byla stanovena pomocí ELISA, při které se využívá substrátový peptid obsahující biotin, mající aminokyselinovou sekvenci proteinu I_κB serin 32 až serin 36, a specifické poly- nebo monoklonální protilátka (např. New England Biolabs, Beverly, MA, USA, kat.: 9240), která se váže pouze na fosforylovanou formu peptidu I_κB. Tento komplex byl imobilizován na protilátkové desce (pokrytá Proteinem A) a je detekován pomocí konjugátu s proteinem s navázaným biotinem a HRP (např. Streptavidin HRP). Aktivita může být kvantifikována pomocí standardní křivky se substrátovým fosfopeptidem.

Provedení:

K získání kinázového komplexu bylo 10 ml HeLa S3-buněčného extraktu S100 naředěno se 40 ml 50 mM HEPES, pH 7 a byl 30 minut inkubován na 40% síranu amonného a ledu. Vysrážené pelety byly rozpuštěny v 5 ml SEC pufru (50 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM DTT, 0,5 mM EDTA, 10 mM 2-glycerofosfát), poté centrifugovány při 20000 x g po dobu 15 min a filtrovány přes 0,22 μm filtr. Vzorek byl nanesen na 320 ml Superlose-6 FPLC sloupec (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Sweden), která byla ekvilibrována s SEC puftrem a provozována při rychlosti toku 2 ml/min při 4 °C. Frakce, které byly získány při retenční době 670 kDa odpovídající molekulové hmotnosti standardní látky, byly čištěny pro aktivaci. Aktivace byla dosažena 45 min inkubací se 100 nM MEKK1Δ, 250 μM MgATP, 10 mM MgCl₂, 5 mM dithiothreitolu (DTT), 10 mM 2-glycerofosfátu, 2,5 μM mikrocystinu-LR při 37 °C. Aktivovaný enzym byl skladován při -80 °C.



Testovaná látka rozpuštěná v DMSO (2 μ l) byl 30 min preinkubován při 25 °C se 43 μ l aktivovaného enzymu (1:25 naředěno s reakčním puforem 50 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 5 mM DTT, 10 mM β -glycerofosfát, 2,5 μ M mikrocystin-LR). Pak bylo přidáno 5 μ l substrátového peptidu (biotin-(CH_2)₆-DRHDSGLDSMKD-CONH₂) (200 μ M), směs byla hodinu inkubována a poté byla zastavena se 150 μ l 50 mM HEPES pH 7,5, 0,1% BSA, 50 mM EDTA, protilátka [1:200]. 100 μ l zastavené reakční směsi, popřípadě série standardních fosfopeptidových roztoků (Biotin-(CH_2)₆-DRHDS[PO_3]GLDSMKD-CONH₂), pak bylo převedeno na Proteinovou desku A (Pierce Chemical Co., Rockford, IL, USA) a bylo 2 hod inkubováno za třesení. Po 3 promytích s PBS bylo po 30 min přidáno 100 μ l 0,5 μ g/ml streptavidin-HRP (křenová peroxidáza) (naředěno v 50 mM HEPES/0,1% BSA). Po pěti promytích s PBS bylo přidáno 100 μ l TMB-substrátu (Kirkegaard & Perry Laboratories, Gaithersburg, MD, USA) a vývin barvy byl zastaven pomocí přidavku 100 μ l 0,18 M kyseliny sírové. Absorpce byla měřena při 450 nm. Standardní křivka byla získána lineární regresí odpovídajících 4-parametrů závislosti dávka-účinek. S pomocí této standardní křivky byla kvantifikována aktivita enzymu popřípadě jeho inhibice vyvolaná pomocí testované látky.

Metody PKA, PKC, CK II

cAMP-závislá proteinkináza (PKA), proteinkináza C (PKC) a kaseinkináza II (CK II) byly měřeny pomocí odpovídajícího testovacího kitu od Upstate Biotechnology s pomocí předpisu výrobce při koncentraci ATP 50 μ M. Byly nasáty příslušným sacím zařízením do multi-screen desek s fosfocelulosovým filtrem (Millipore, Fosfocelulosa MS-PH, Kat. MAPHNOB 10). Desky byly na závěr přeměřeny ve scintilačním počítači Wallac

MicroBeta. Každá deska byla dávkována se 100 μM testované látky.

Každá látka byla testována dvojitě. Od stření hodnoty (enzym s a bez látky) byly odečteny střední hodnoty slepého pokusu a byla vyjádřena %. Výpočet IC_{50} bylo provedeno s využitím softwarového balíku GraFit 3.0. Následující Tabulka 2 ukazuje výsledky.

Tabulka 2:

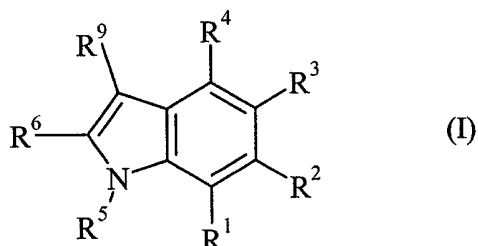
Kinázová inhibice při koncentraci látky 100 μM nebo IC_{50} v μM .

Příklad číslo	I κ B-kináza IC_{50}	PKA %- inhibice	PKC %- inhibice	CK II %- inhibice
1	32	n.b.	n.b.	n.b.
2	0,61	24	15	35
3	0,55	35	39	37
4	0,50	42	33	47
5	1,8	55	8	27
6	4,9	60	58	39
7	3,0	n.b.	n.b.	18
9	1,0	0	23	0

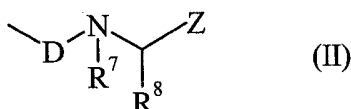
n.b. = nebylo určeno

Patentové nároky

1. Sloučenina vzorce I



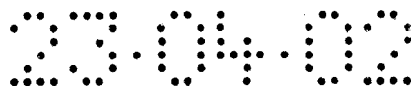
a/nebo stereoizomerní forma sloučeniny vzorce I a/nebo fyziologicky přijatelná sůl sloučeniny vzorce I, kde jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je zbytek vzorce II,



kde D označuje skupinu $-C(O)-$, $-S(O)-$ nebo $-S(O)_2-$,

R^7 je vodík nebo alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku,

R^8 je R^9 nebo charakteristický zbytek aminokyseliny vybraný ze skupiny obsahující glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, fenylalanin, tyrosin, serin, tryptofan, threonin, cystein, methionin, asparagin, glutamin, lysin, histidin, arginin, glutamovou kyselinu, asparagovou kyselinu, 2-aminoadipovou kyselinu, 2-aminoisomáselnou kyselinu, 2-aminomáselnou kyselinu, 2,3-diamino-propionovou kyselinu, 2,4-diaminomáselnou kyselinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-karboxylovou kyselinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylovou kyselinu, 2-aminopimelovou kyselinu, fenylglycin, 3-(2-thienyl)-alanin, 3-(3-thienyl)-alanin, 2-(2-thienyl)glycin, 2-amino-heptanovou kyselinu, pipekolinovou kyselinu, hydroxylysin, sarkosin, N-methylisoleucin, 6-N-methyl-lysin, N-methylvalin, norvalin, norleucin, ornithin, allo-isoleucin, allo-threonin, allo-hydroxylysin, 4-hydroxyprolin, 3-hydroxyprolin, 3-(2-naftyl)-alanin, 3-(1-



naftyl-alanin), homofenylalanin, homocystein, homocysteinovou kyselinu, homotryptofan, cysteinovou kyselinu, 3-(2-pyridyl)-alanin, 3-(3-pyridyl)-alanin, 3-(4-pyridyl)-alanin, 2-amino-3-fenylaminopropionovou kyselinu, 2-amino-3-fenylaminoethylpropionovou kyselinu, fosfinothricin, 4-fluorfenylalanin, 3-fluorfenylalanin, 2-fluorfenylalanin, 4-chlorfenylalanin, 4-nitrofenylalanin, 4-aminofenylalanin, citrullin, cyklohexylalanin, 5-fluortryptofan, 5-methoxytryptofan, methionin-sulfon, methionin-sulfoxid a $-NH-NR^{10}-C(O)N(R^{10})_2$,

R^9 je 1. aryl, kde aryl je zbytek vybraný ze skupiny obsahující fenyl, naftyl, bifenylyl, anthryl nebo fluorenyl a arylový zbytek je nesubstituovaný nebo je jednou, dvakrát nebo třikrát substituován stejnými nebo rozdílnými zbytky vybranými ze skupiny obsahující $-(C_1-C_8)$ -alkylskupinu, $-(C_1-C_8)$ -alkoxyskupinu, halogen, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, hydroxy- (C_1-C_4) -alkylovou skupinu jako hydroxymethyl nebo 1-hydroxyethyl nebo 2-hydroxyethyl, methylendioxyskupinu, ethylendioxyskupinu, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, kyanoskupinu, hydroxykarbonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, $-(C_1-C_4)$ -alkoxykarbonylovou skupinu, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzylovou skupinu, benzyloxyskupinu nebo tetrazolylovou skupinu,

2. 5-ti až 14-ti členný heteroaryl, kde heteroaryl označuje zbytek monocyklického nebo polycyklického aromatického systému s 5-ti až 14-tičlenným kruhem, obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 heteroatomů ze skupiny N, O a S jako členy kruhu, kde více heteroatomů jsou různé nebo rozdílné a heteroarylový zbytek je nesubstituovaný nebo jedenkrát, dvakrát nebo třikrát substituovaný stejnými nebo



rozdílnými substituenty vybranými ze skupiny obsahující $-(C_1-C_8)$ -alkylovou skupinu, $-(C_1-C_8)$ -alkoxyskupinu, halogen, nitroskupinu, skupinu $-N(R^{10})_2$, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, hydroxy- (C_1-C_4) -alkylovou skupinu, methylenioxyskupinu, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, kyanoskupinu, hydroxykarbonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, $-(C_1-C_4)$ alkoxykarbonylovou skupinu, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzylovou skupinu, benzyloxyskupinu a tetrazolylovou skupinu,

3. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, kde heterocyklus označuje zbytek monocyklického nebo bicyklického heterocyklického systému s 5-ti až 12-tičlenným kruhem, který je částečně nebo úplně nasycen a obsahuje heteroatomy N, O a S, a kde heterocyklus je nesubstituovaný nebo je substituovaný na jednom nebo více uhlíkových atomech nebo na jednom nebo více heteroatomech stejnými nebo rozdílnými substituenty vybranými ze skupiny obsahující $-(C_1-C_8)$ -alkylovou skupinu, $-(C_1-C_8)$ -alkoxyskupinu, halogen, nitroskupinu, skupinu $-N(R^{10})_2$, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, hydroxy- (C_1-C_4) -alkylovou skupinu, methylenioxyskupinu, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, kyanoskupinu, hydroxykarbonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, $-(C_1-C_4)$ alkoxykarbonylovou skupinu, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzylovou skupinu, benzyloxyskupinu a tetrazolylovou skupinu,

4. $-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený a nesubstituovaný nebo jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem nezávisle substituovaný s

4.1 arylem, kde aryl je definován výše a je nesubstituovaný nebo substituovaný jak bylo popsáno výše,

4.2 5-ti až 14-ti členným heteroarylem definovaným výše, kde heteroaryl je nesubstituovaný nebo substituovaný podle výše uvedeného popisu,

4.3 5-ti až 12-ti členným heterocyklem definovaným výše, kde heterocyklus je nesubstituovaný nebo substituovaný podle výše uvedeného popisu,

4.4 skupinou $-O-R^{10}$,

4.5 $=O$,

4.6 halogenem,

4.7 skupinou $-CN$,

4.8 skupinou $-CF_3$,

4.9 skupinou $-S(O)_x-R^{10}$, kde x je celé číslo nula, 1 nebo 2,

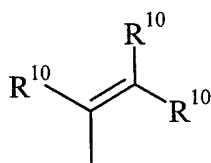
4.10 skupinou $-C(O)-O-R^{10}$,

4.11 skupinou $-C(O)-N(R^{10})_2$,

4.12 $-N(R^{10})_2$,

4.13 $-(C_3-C_6)$ -cykloalkylem,

4.14 skupinou vzorce



4.15 skupinou vzorce



5. vodíkový atom

R^{10} je

a) vodíkový atom,

b) alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku, kde alkyl

je nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát substituovaný s

1) arylem, kde aryl je definován výše,

2) 5-ti až 14-ti členným heteroarylem, kde heteroaryl je definován výše,

3) 5-ti až 12-ti členným heterocyklem, kde heterocyklus je definován výše,

4) halogenem,

5) skupinou $-N-(C_1-C_6)_n$ -alkyl, kde n je celé číslo nula, 1 nebo 2, a alkyl je nesubstituovaný nebo jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem nezávisle substituovaný s halogenem nebo se skupinou $-COOH$ nebo

6) skupinou $-C(O)-OH$,

c) aryl, kde aryl je definován výše,

d) 5-ti až 14-ti členný heteroaryl, kde heteroaryl je definován výše,

e) 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, kde heterocyklus je definován výše a

v případě $(R^{10})_2$ má R^{10} navzájem nezávisle význam a) až e),

Z je 1. aryl, kde aryl je definován výše a je nesubstituovaný nebo substituovaný podle výše uvedeného popisu,

2. 5-ti až 14-ti členný heteroaryl, kde heteroaryl je definován výše a je nesubstituovaný nebo substituovaný podle výše uvedeného popisu,

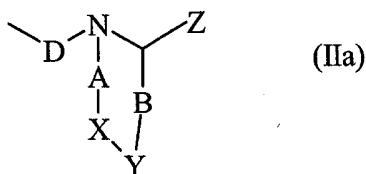
3. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, kde heterocyklus je definován výše a je nesubstituovaný nebo substituovaný podle výše uvedeného popisu,

4. skupina $-C(O)-R^{11}$, kde

R^{11} je 1. skupina $-O-R^{10}$ nebo

2. skupina $-(NR^{10})_2$, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně s dusíkovým a uhlíkovým atomem k nimž jsou připojeny heterocyklický kruh vzorce IIa



kde D, Z a R¹¹ jsou definovány stejně jako ve vzorci II,

A je dusíkový atom nebo skupina -CH₂-,

B je atom kyslíku, atom síry, atom dusíku nebo skupina -CH₂-,

X je atom kyslíku, atom síry, atom dusíku nebo skupina -CH₂-,

Y chybí nebo je atom kyslíku, atom síry, atom dusíku nebo skupina -CH₂-,

X a Y společně vytváří fenylový, 1,2-diazinový, 1,3-diazinový nebo 1,4-diazinový zbytek, kde kruhový systém tvořený N, A, X, Y, B a uhlíkovým atomem neobsahuje více než jeden atom kyslíku, X není atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku, když A je atom dusíku, neobsahuje více než jeden atom síry, 1, 2, 3 nebo 4 dusíkové atomy a kde nejsou současně kyslíkový a sírový atom,

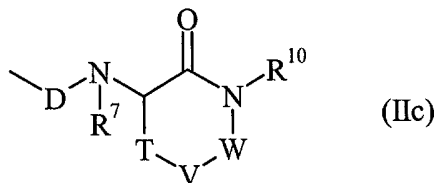
kde kruhový systém tvořený N, A, X, Y, B a uhlíkovým atomem je nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát navzájem nezávisle substituovaný s alkylem majícím 1 až 8 uhlíkových atomů, nesubstituovaným nebo jednou až dvakrát substituovaným s

- 1.1. skupinou -OH,
- 1.2. alkoxykupinou mající 1 až 8 uhlíkových atomů,
- 1.3. halogenem,
- 1.4. nitroskupinou,
- 1.5. aminoskupinou,
- 1.6. skupinou -CF₃,
- 1.7. methylendioxyskupinou,
- 1.8. skupinou -C(O)-CH₃,
- 1.9. skupinou -CH(O),

1.10. kyanoskupinou,
 1.11. skupinou $-C(O)-OH$,
 1.12. skupinou $-C(O)-NH_2$,
 1.13. alkoxykarbonylovou skupinou mající 1 až 4
 atomy uhlíku

1.14. fenylem,
 1.15. fenoxyskupinou,
 1.16. benzylem,
 1.17. benzyloxyskupinou nebo
 1.18. tetrazolylovou skupinou, nebo
 1.19. hydroxyskupinou,

R^8 a Z tvoří společně s uhlíkovými atomy, k nimž jsou připojeny, heterocyklický kruh vzorce IIc,



kde D , R^7 a R^{10} jsou stejné jako v definici vzorce II.

T je atom kyslíku, atom síry, atom dusíku nebo skupina $-CH_2-$,

W je atom kyslíku, atom síry, atom dusíku nebo skupina $-CH_2-$,

V chybí nebo je atom kyslíku, atom síry, atom dusíku nebo skupina $-CH_2-$,

T a V nebo V a W společně vytváří fenylový, 1,2-diazinový, 1,3-diazinový nebo 1,4-diazinový zbytek, kde kruhový systém tvořený N , T , V , W a dvěma uhlíkovými atomy neobsahuje více než jeden atom kyslíku, neobsahuje více než jeden atom síry a obsahuje 1, 2, 3 nebo 4 dusíkové atomy a kde nejsou současně kyslíkový a sírový atom,

kde kruhový systém tvořený N, T, V, W a dvěma uhlíkovými atomy je nesubstituovaný nebo jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem nezávisle substituovaný se substituenty definovanými výše pod body 1.1. až 1.19,

a kde ostatní substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě

1. vodíkový atom,
2. halogen,
3. aryl, kde aryl je definován výše a je nesubstituovaný nebo substituovaný podle výše uvedeného popisu,
4. heteroaryl mající 5-ti až 14-tičlenný kruh, kde heteroaryl je definován výše a je nesubstituovaný nebo substituovaný podle výše uvedeného popisu,
5. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, kde heterocyklus je definován výše a je nesubstituovaný nebo substituovaný podle výše uvedeného popisu,
6. alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku,
7. kyanoskupina,
8. skupina $-O-R^{10}$,
9. skupina $-N(R^{10})_2$,
10. skupina $-S(O)_x-R^{10}$, kde x je celé číslo nula, 1 nebo 2, nebo
11. skupina $-CF_3$,

- R^5 je
1. vodíkový atom,
 2. hydroxyskupina,
 3. skupina $=O$, a

R^6 je

1. aryl, kde aryl je definován výše a je nesubstituovaný nebo substituovaný podle výše uvedeného popisu,

2. heteroaryl mající 5-ti až 14-tičlenný kruh, kde heteroaryl je definován výše nebo

3. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, který je definován výše.

2. Sloučenina vzorce I podle nároku 1, kde jeden ze substituentů kde jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je zbytek vzorce II, kde

D je skupina $-C(O)-$,

R^7 je atom vodíku nebo alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy,

R^8 je 1. alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený a je jedenkrát nebo dvakrát navzájem nezávisle substituovaný s

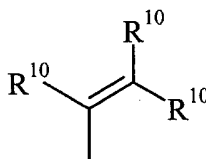
1.1 5-ti až 14-ti členným heteroarylem nebo 5-ti až 12-ti členným heterocyklem, kde heteroaryl a heterocyklus jsou vybrány ze skupiny obsahující pyrrol, pyridin, pyrazin, furan, thiofen, imidazol, pyrazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, tetrazol, triazolon, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, oxadiazolon, isoxazolon, oxadiazolidindion, triazol, které jsou substituovány s F, $-CN$, $-CF_3$ nebo $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ alkylem, 3-hydroxypyrrol-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol, pyrimidin, indol, isoindol, indazol, ftalazin, chinolin, isochinolin, chinoxalin, chinazolin, cinnolin, karbolin a benzoanelované, cyklopenta-, cyklohexa- a cyklohepta-anelované deriváty těchto heterocyklů,

1.2 skupinou $-O-R^{10}$,

1.3 skupinou $-S(O)_x-R^{10}$, kde x je celé číslo nula, 1 nebo 2,

1.4 skupinou $-N(R^{10})_2$,

1.5 skupinou vzorce



nebo

1.6 skupinou vzorce



nebo

2. označuje charakteristický zbytek aminokyseliny vybraný ze skupiny obsahující histidin, tryptofan, serin, threonin, cystein, methionin, asparagin, glutamin, lysin, arginin, glutarová kyselina a asparagová kyselina,

R^9 je 1. R^8 ,

2. alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený a je jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem nezávisle substituovaný

3.1 arylem, kde aryl je definován v nároku 1 a je nesubstituovaný nebo substituovaný jako v nároku 1,

3.2 halogenem

3.3 skupinou -CN nebo

3.4 skupinou -CF₃ nebo

4. aryl, kde aryl je definován v nároku 1 a je nesubstituovaný nebo substituovaný jako v nároku 1,

5. vodíkový atom,

R^{10} je a) vodíkový atom,

b) alkyl mající 1 až 6 uhlíkových atomů, kde alkyl je nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát navzájem nezávisle substituovaný s

1. arylem, kde aryl je definovaný v nároku 1,

2. heteroarylem majícím 5-ti až 14-ti členný kruh,

kde heteroaryl je definován výše,

3. heterocyklem, majícím 5-ti až 12-ti členný kruh, kde heterocyklus je definován výše,

4. halogenem,

5. skupinou $-N(C_1-C_6)_n$ -alkyl, kde n je celé číslo nula, 1 nebo 2 a alkyl je nesubstituovaný nebo jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem nezávisle substituovaný s halogenem nebo skupinou $-C(O)-OH$ nebo

6. skupinou $-C(O)-OH$,

c) aryl, kde aryl je definován v nároku 1,

d) heteroaryl mající 5-ti až 14-ti členný kruh, kde heteroaryl je definován výše,

e) heterocyklus, mající 5-ti až 12-ti členný kruh, kde heterocyklus je definován výše, a

pro případ $(R^{10})_2$ má R^{10} navzájem nezávisle význam a) až e),

Z je 1. 1,3,4-oxadiazol, kde 1,3,4-oxadiazol je nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát substituovaný se skupinou $-NH_2$, $-OH$ nebo alkylem majícím 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo

2. skupina $-C(O)-R^{11}$, kde

R^{11} je 1. skupina $-O-R^{10}$ nebo

2. skupina $-N(R^{10})_2$,

R^7 a R^8 tvoří společně s dusíkovým a uhlíkovým atomem, k nimž jsou připojeny, kruh vzorce IIa ze skupiny obsahující pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, pyridin, piperidin, piperiden, piperiden, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, piperazin, pyrazol, imidazol, pyrazolin, imidazolin, pyrazolidin, imidazolidin, oxazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, triazolon, oxadiazolon, isoxazon, oxadiazolidindion, triazol, které jsou substituovány s F, $-CN$, $-CF_3$ nebo $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkylem, 3-hydroxypyrro-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol, isoxazol, 2-isoxazolidin, isoxazolidin, morfolin, isothiazol, thiazol, isothiazolidin, thiomorfolin, indazol, thiadiazol,

benzimidazol, chinolin, triazol, ftalazin, chinazolin, chinoxalin, purin, pteridin, indol, isochinolin, tetrahydrochinolin a tetrahydroisochinolin, nebo

R⁸ a Z tvoří společně s uhlíkovými atomy, k nimž jsou připojeny, kruh vzorce IIc ze skupiny obsahující pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, pyridin, piperidin, pyrazolin, ftalazin, piperylen, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, piperazin, pyrazol, imidazol, 1,3,4-oxadiazol, imidazolin, pyrazolidin, imidazolidin, oxazol, isoxazol, 2-isoxazolidin, isoxazolidin, morfolin, isothiazol, thiazol, isothiazolidin, thiomorfolin, indazol, thiadiazol, benzimidazol, chinolin, triazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, oxadiazolon, isoxazolon, triazolon, oxadiazolidindion, triazol, které jsou substituovány s F, -CN, -CF₃ nebo -C(O)-O-(C₁-C₄)-alkylem, 3-hydroxypyrro-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol, chinazolin, chinoxalin, purin, indol, pteridin, tetrahydrochinolin, tetrahydroisochinolin a isochinolin, a ostatní substituenty R¹, R², R³ a R⁴ jsou navzájem nezávisle

1. vodíkový atom,
2. halogen,
3. aryl, kde aryl je definován v nároku 1 a je nesubstituovaný nebo substituovaný podle popisu v nároku 1,
4. heteroaryl mající 5-ti až 14-tičlenný kruh, kde heteroaryl je definovaný výše a je nesubstituovaný nebo substituovaný podle popisu v nároku 1,
5. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, kde heterocyklus je definován výše a je nesubstituovaný nebo substituovaný podle popisu v nároku 1,
6. alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku,
7. kyanoskupina,
8. skupina -CF₃,
9. skupina -O-R¹⁰,

10. skupina $-N(R^{10})_2$, nebo

11. skupina $-S(O)_x-R^{10}$, kde x je celé číslo nula, 1
nebo 2,

R^5 je vodíkový atom a

R^6 je 1. fenyl, jedenkrát nebo dvakrát navzájem nezávisle
substituovaný s

1.1 skupinou $-CN$,

1.2 skupinou $-CF_3$,

1.3 halogenem

1.4 skupinou $-O-R^{10}$,

1.5 skupinou $-N(R^{10})_2$,

1.6 skupinou $-NH-C(O)-R^{11}$,

1.7 skupinou $-S(O)_x-R^{10}$, kde x je celé číslo nula, 1
nebo 2,

1.8 skupinou $-C(O)-R^{11}$ nebo

1.9 skupinou $-(C_1-C_4)$ -alkyl- NH_2 .

2. heteroaryl mající 5-ti až 14-tičlenný kruh, kde heteroaryl je definován výše a je nesubstituovaný nebo jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem nezávisle substituovaný substituenty definovanými výše pod body 1.1 až 1.9 nebo

3. 5-ti až 12-tičlenný heterocyklus, kde heterocyklus je definován výše a je nesubstituovaný nebo jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem nezávisle substituovaný substituenty definovanými výše pod body 1.1 až 1.9.

3. Sloučenina vzorce I podle nároků 1 a 2, kde jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je zbytek vzorce II, kde

D je skupina $-C(O)-$,

R^7 je vodíkový atom,

Z je skupina $-C(O)-OH$ nebo $-C(O)-NH_2$,

R^8 je 1. alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku, který je rovný nebo rozvětvený a jedenkrát nebo dvakrát navzájem nezávisle substituovaný s

1.1 skupinou $-S(O)-R^{10}$, kde R^{10} je definován níže,

1.2 skupinou $-N(R^{10})_2$, kde R^{10} je definován níže,

1.3 pyrrolem nebo

2. charakteristický zbytek aminokyseliny, vybraný ze skupiny obsahující histidin, tryptofan, serin, threonin, cystein, methionin, asparagin, glutamin, lysin, arginin, glutamovou kyselinu a asparagovou kyselinu,

R^9 je a) vodíkový atom,

b) alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený a je nesubstituovaný nebo jedenkrát, dvakrát nebo třikrát navzájem nezávisle substituovaný se skupinou $-C(O)-OH$, $-OH$ nebo $-C(O)-NH_2$,

c) fenyl, kde fenyl je nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát navzájem nezávisle substituovaný s halogenem nebo alkylem majícím 1 až 4 uhlíkové atomy,

R^{10} je a) vodíkový atom,

b) alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku, kde alkyl je nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát navzájem nezávisle substituovaný s halogenem,

c) fenyl, kde fenyl je nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát navzájem nezávisle substituovaný s halogenem nebo alkylem majícím 1 až 4 uhlíkové atomy, ostatní substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou vodíkový atom,

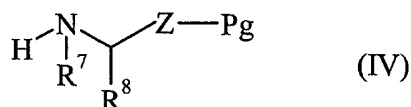
R^5 je atom vodíku, a

R^6 je fenyl nebo pyridin,

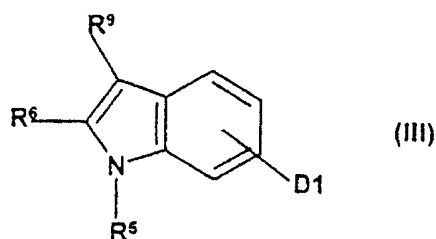
4. Způsob výroby sloučeniny vzorce I podle nároků 1 až 3,

v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e

a) sloučenina vzorce IV

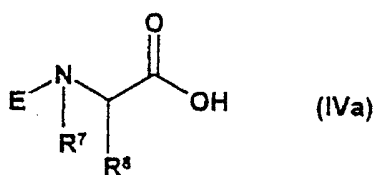


kde Pg je vhodná chránicí skupina (např. methylester), amidová skupina nebo hydroxyskupina a Z, R⁷ a R⁸ jsou definovány stejně jako ve vzorci I, se nechá v roztoku reagovat s chloridem kyseliny nebo aktivovaným esterem sloučeniny vzorce III

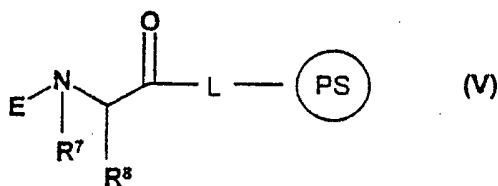


kde D1 je skupina -COOH nebo sulfonylhalogenová skupina a R⁵, R⁶ a R⁹ jsou definovány stejně jako ve vzorci I, v přítomnosti báze nebo popřípadě v přítomnosti dehydratačních činidel a po odštěpení chránicí skupiny se převede na sloučeninu vzorce I, nebo

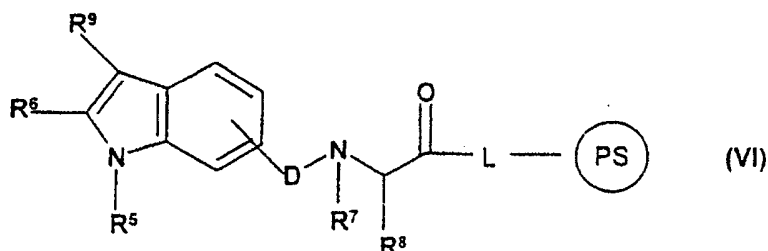
b) sloučenina vzorce IVa



kde R⁷ a R⁸ jsou definovány stejně jako ve vzorci I a E je N-aminochránicí skupina, se připojí pomocí karboxylové skupiny prostřednictvím spojovacího řetězce L k polymerní pryskyřici obecného vzorce PS za vzniku sloučeniny vzorce V,



která reaguje po selektivním odstranění chránicí skupiny E se sloučeninou vzorce III, kde R^5 , R^6 a R^9 jsou definovány stejně jako ve vzorci I v přítomnosti báze nebo popřípadě v přítomnosti dehydratačních činidel za vzniku sloučeniny VI



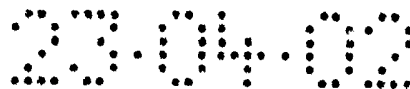
přičemž sloučenina vzorce VI po odštěpení z nosiče poskytuje sloučeninu vzorce I, nebo

c) sloučenina vzorce I se převede na fyziologicky přijatelnou sůl.

5. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako aktivní složku obsahuje alespoň jednu sloučeninu vzorce I podle nároků 1 až 3 společně s farmaceuticky vhodným a fyziologicky přijatelným nosičem, přídatnými a/nebo dalšími aktivními a pomocnými látkami.

6. Použití alespoň jedné sloučeniny vzorce I podle nároků 1 až 3 k výrobě léčiva pro profylaxi a terapii onemocnění, na jejichž průběh má vliv zvýšená aktivita $NF_{\kappa}B$.

7. Použití podle nároku 6 pro léčení chronických onemocnění pohybového aparátu jako zánětlivé, imunologické nebo látkovou výměnou vyvolané akutní a chronické artritidy, artropatie, revmatická artritida nebo degenerativní kloubní onemocnění jako je osteoartrosa, spondylosa, úbytek chrupavek po



kloubních traumatech nebo po delší kloubní nečinnosti po poranění menisku nebo česky, při přetržených vazech nebo onemocněních pojivových tkání jako jsou kolagenosa a periodontitida, myalgie a poruchy látkové výměny kostních tkání nebo onemocnění, způsobená zvýšenou expresí nádorového nekrotického faktoru alfa (TNF- α) nebo zvýšenou koncentrací TNF- α jako je kachexie, násobná sklerosa, mozková traumata, Crohnova nemoc a střevní vředy nebo onemocnění jako je atherosklerosa, stenosa, ulcerace, Alzheimerova nemoc, rozpad svalů, rakovinné nemoci (potenciování cytotoxické terapie), srdeční infarkt, dna, sepse, septický šok, endotoxický šok, virové infekce jako je chřipka, hepatitis, HIV infekce, AIDS nebo onemocnění způsobená adenoviry nebo herpesviry, parazitické infekce jako je malárie nebo lepra, houbové nebo kvasinkové infekce, zánět mozkových blan, chronické zánětlivé plicní onemocnění jako je chronická bronchitida nebo astma, akutní respirační stresový syndrom, akutní synovitis, tuberkulosa, psoriáza, diabetes, léčení akutního nebo chronického odmítnutí transplantovaných orgánů příjemcem, chronické odmítnutí štěpů a zánětlivé onemocnění cév.

8. Způsob výroby léčiv, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se alespoň jedna sloučenina vzorce I podle nároků 1 až 3 zpracuje společně s farmaceuticky vhodným a fyziologicky přijatelným nosičem a popřípadě s dalšími aktivními, přídatnými nebo pomocnými látkami za vzniku vhodné dávkové formy.