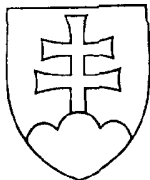


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1899-2000**
(22) Dátum podania prihlášky: **14. 6. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 3. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2009**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/089 886**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **19. 6. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 8. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **08/2002**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **25. 2. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/IB99/01110**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/65909**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

286685

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

C07D 487/00

A61K 31/505

C07D 239/00

C07D 209/00

(73) Majiteľ: **PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;**

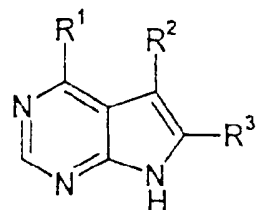
(72) Pôvodca: **Blumenkopf Todd Andrew, Old Lyme, CT, US;**
Flanagan Mark Edward, Gales Ferry, CT, US;
Brown Matthew Frank, Pawcatuck, CT, US;
Changelian Paul Steven, East Greenwich, RI, US;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Pyrol [2,3-d]pyrimidínová zlúčenina a jej použitie ako liečiva, farmaceutická kompozícia s jej obsahom a jej použitie na výrobu liečiva**

(57) Anotácia:

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré sú inhibítormi enzýmu proteín tyrozín kinázy, akým je kináza JAK3 (Jakus Kinase), a ako imunosupresívne činidlá sú použiteľné pri liečbe odhojenia orgánových transplantátov, zožierajúceho vredu, roztrúsenej sklerózy, kĺbového reumatizmu, psoriázy, diabetu typu I a komplikácií vyvolaných diabetom, rakoviny, astmy, atopickej dermatitídy, autoimunitných porúch štítnej žľazy, ulceratívnej kolitídy, Crohnovej choroby, Alzheimerovej choroby, leukémie a ďalších autoimunitných ochorení.



SK 286685 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka pyrol[2,3-d]pyrimidínových zlúčenín, ktoré predstavujú inhibítory proteínu tyrozín kinázy, akými je napríklad enzým kinázy JAK3 (Janus Kinase), a samy osebe sú ako imunosupresívne látky použiteľné pri liečbe orgánových transplantátov, zožierajúceho vredu, roztrúsenej sklerózy, kĺbového reumatizmu, psoriázy, diabetu typu I a komplikácií vyvolaných diabetom, rakoviny, astmy, atopickej dermatitídy, autoimunitných porúch štítnej žľazy, ulceratívnej kolitídy, Crohnovej choroby, Alzheimerovej choroby, leukémie a ďalších indikácií, kde sa predpokladá, že bude žiaduca imunosupresia.

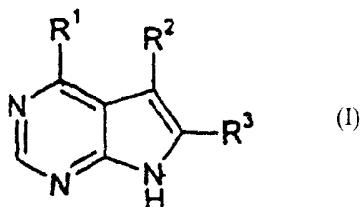
Vynález sa rovnako týka spôsobu použitia týchto zlúčenín pri liečení uvedených indikácií u cicavcov, a predovšetkým ľudí, a farmaceutických kompozícií použiteľných pri tejto liečbe.

JAK3 je člen Janusovej rodiny proteín tyrozín kináz. Hoci sa ostatné členy tejto rodiny exprimujú v podstate všetkými tkanivami, je expresia JAK3 obmedzená iba na krv tvoriace bunky. To zodpovedá ich základnej úlohe pri signalizácii realizovanej prostredníctvom receptorov pre IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 a IL-15 nekovaľentnou asociáciou JAK3 s gama reťazcom, ktorý je spoločný pre tieto viaceré reťazcové receptory. Pri populácii XSCID pacientov bola identifikovaná vážne znížená hladina JAK3 proteínu alebo genetické defekty spoločného gama reťazca a z toho je možné usúdiť, že imunosupresia bude mať za následok blokáciu signálov generovaných JAK3 dráhou. Štúdie zvierat naznačili, že JAK3 nemá významnú úlohu iba pri zretí B a T lymfocitov, ale rovnako má vysoko dôležitú úlohu pri zachovaní funkcie T buniek. Moduláciu imunitnej aktivity týmto novým mechanizmom je možné použiť pri liečení porúch T bunkovej proliferácie, napríklad pri odho-

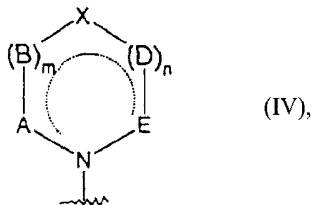
jení transplantátov a autoimunitných ochoreníach. Štruktúrne podobné zlúčeniny sú opísané v patentových dokumentoch WO 97/27199A, WO 96/40142A a WO 98/23613A, pričom tieto zlúčeniny sú rovnako inhibítormi tyrozín kinázy. Testy účinnosti uskutočnené s nárokovými zlúčeninami preukázali, že tieto nárokovanie zlúčeniny majú aspoň rovnakú inhibičnú účinnosť ako uvedené známe zlúčeniny a navyše spĺňajú požiadavku rozšírenia spektra zlúčenín s uvedenou biologickou účinnosťou.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka zlúčeniny všeobecného vzorca



alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, kde R¹ znamená zlúčeninu všeobecného vzorca



v ktorom bodkovaná čiara reprezentuje prípadné dvojné väzby;

m znamená 0, 1, 2 alebo 3;

n znamená 0, 1, 2 alebo 3;

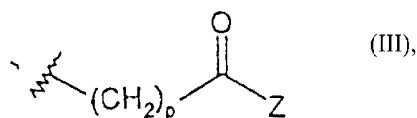
X, B a D každý nezávisle znamená atóm kyslíka, S(O)_d, kde d znamená 0, 1 alebo 2, NR⁶ alebo CR⁷R⁸;

A i E každý znamená CR⁷R⁸; a

R⁶ sa zvolí z množiny skladajúcej sa z atómu vodíka; alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; trifluórmetylovej skupiny; trifluórmetylalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkyldifluórmetylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkyl(difluórmetylén)-alkylovej skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; alkoxyalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku i alkoxyzvyšku; alkylaminoacylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom i acylovom zvyšku; dialkylaminoacylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku i v acylovom zvyšku; arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka; heteroarylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka; arylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v al-

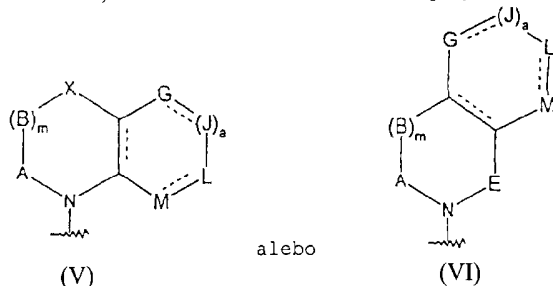
kylovom zvyšku; arylarylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v každom aryllovom zvyšku; arylarylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v každom aryllovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka; cykloalkylalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; hydroxyalkylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka; acyloxyalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku a 2 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkoxyalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxy skupine a 2 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; piperazínalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; acylaminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylalkoxyalkylovej skupiny so 6 až 10 atómov uhlíka v aryllovom zvyšku, s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkoxyalkylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroaryllovom zvyšku, s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkyltioalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; aryltioalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v aryllovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylsulfínalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylsulfínalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v aryllovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylsulfonalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylsulfonalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v aryllovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; aminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; alkylaminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; dialkylamino-alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; R¹³CO-alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, v ktorej R¹³ znamená R²⁰O alebo R²⁰R²¹N, kde R²⁰ a R²¹ sa každý nezávisle zvolí z množiny skladajúcej sa z atómu vodíka; alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; arylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v aryllovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroaryllovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alebo R¹⁴-alkylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, v ktorej R¹⁴ znamená acylpiperazínoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku; arylpiperazínoskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v aryllovom zvyšku; heteroaryl-piperazínoskupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroaryllovom zvyšku; alkylpiperazínoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylalkylpiperazínoskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v aryllovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkyl-piperazínoskupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroaryllovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; morfolínoskupinu; tio-morfolínoskupinu; piperidínoskupinu; pyrrolidínoskupinu; piperidyllovú skupinu; alkylpiperidyllovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylpiperidyllovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v aryllovom zvyšku; hetero-aryl-piperidyllovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroaryllovom zvyšku; arylalkyl-piperidyllovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v aryllovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylpiperidyllovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroaryllovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkoxyacylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; alkylaminoarylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v aryllovom zvyšku; dialkylaminoacylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; alebo acylpiperidyllovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku; R⁷ a R⁸ sa každý nezávisle zvolí z množiny skladajúcej sa z atómu vodíka; deutéria; alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; aminoskupiny; hydroxyskupiny; alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; alkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; acylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; acylalkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; karboxylové skupiny; alkoxyacylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; alkylaminoacylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; dialkyl-aminoacylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; aminoacylovej skupiny; trifluórmetylovej skupiny; trifluórmetylalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkyl-difluórmetylenovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; alkyl-difluórmetylenalkylovej skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka; heteroarylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka; arylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v aryllovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroaryllovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylarylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v každom aryllovom zvyšku; arylarylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v každom aryllovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka; cykloalkylalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; hydroxyalkylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka; acyloxyalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku a 2 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkoxyalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxy skupine a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine; piperazínalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; acylaminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; piperidyllovej skupiny; al-

- kylpiperidylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylalkoxyalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku, s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkoxyalkylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku, s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkyltioalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; aryltioalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylsulfinylalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; alkylsulfonylalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylsulfonylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; aminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; alkylaminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; dialkylaminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; alebo $R^{13}CO$ -cykloalkylovej skupiny s 3 až 10 atómami uhlíka v cykloalkylovom zvyšku, v ktorej R^{13} znamená $R^{20}O$ alebo $R^{20}R^{21}N$, kde R^{20} a R^{21} sa každý nezávisle zvolí z množiny skladajúcej sa z atómu vodíka; alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; arylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alebo heteroarylalkylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alebo R^{14} ; R^{14} -alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku alebo R^{14} -cykloalkylovej skupiny s 3 až 10 atómami uhlíka v cykloalkylovom zvyšku, v ktorých R^{14} znamená acylpiperazinoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku; arylpiperazinoskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku; heteroaryl-piperazinoskupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku; alkylpiperazinoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylalkylpiperazinoskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylpiperazinoskupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; morfolinoskupinu; tiomorfolinoskupinu; piperidinoskupinu; pyrrolidinoskupinu; piperidylovú skupinu; alkylpiperidylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylpiperidylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku; heteroaryl-piperidylovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku; arylalkylpiperidylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylpiperidylovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alebo acylpiperidylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku; alebo skupiny všeobecného vzorca



- v ktorom p znamená 1, 2 alebo 3; a
- Z znamená hydroxyskupinu; alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; alebo NR^1R^2 , v ktorej sa R^1 a R^2 každý nezávisle zvolí z množiny skladajúcej sa z atómu vodíka; alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; piperidylovej skupiny; alkylpiperidylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylpiperidylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku; heteroaryl-piperidylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku; arylalkylpiperidylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylpiperidylovom zvyšku s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; acylpiperidylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku; arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka; heteroarylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka; arylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylarylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v každom arylovom zvyšku; arylarylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v každom arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka; cykloalkylalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; R^5 -alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku a alkyl(CHR^5)alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku, v ktorých R^5 znamená hydroxyskupinu; acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; piperazinoskupinu; acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; aryltioskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; alkylsulfinylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; arylsulfinylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; arylsulfonylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; aminoskupinu; alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; dialkylaminos-

kupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; acylpiperazínoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku; alkylpiperazínoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylalkylpiperazínoskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylpiperazínoskupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; morfolínoskupinu, tiomorfolínoskupinu, piperidínoskupinu alebo pyrrolidínoskupinu; R⁶-alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyl(CHR⁶) alkylovej skupiny s 1 až 5 atómami uhlíka v prvom alkylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v druhom alkylovom zvyšku, v ktorých R⁶ znamená piperidylovú skupinu; alkylpiperidylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylpiperidylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku; heteroaryl-piperidylovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku; arylalkylpiperidylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alebo heteroarylalkylpiperidylovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alebo pokiaľ n znamená aspoň 1, potom D a E, alebo D a X znamenajú každý CR⁷R⁸ a susediace R⁷ skupiny môžu spoločne s atómami uhlíka, na ktoré sú naviazané, tvoriť skupiny všeobecného vzorca

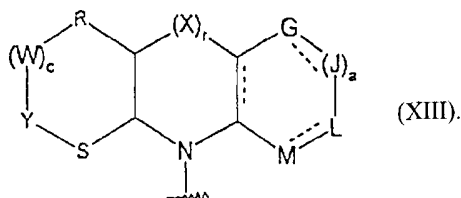


kde bodkované čiary reprezentujú prípadné dvojité väzby;
a znamená 0, 1 alebo 2;

m, A, B a X majú definované významy; a

G, J, L a M znamenajú každý nezávisle atóm kyslíka, S(O)_d, kde d znamená 0, 1 alebo 2, NR⁶ alebo CR⁷R⁸, kde majú R⁷ a R⁸ definované významy;

alebo pokiaľ n znamená 1, potom D i E znamená CR⁷R⁸ a m znamená 1, A i B znamená CR⁷R⁸, susediace R⁷ skupiny môžu spoločne s atómami uhlíka, na ktoré sú naviazané, tvoriť skupinu všeobecného vzorca



kde bodkované väzby znamenajú prípadné dvojité väzby;

a, G, J, L a M majú definované významy;

r znamená 0 alebo 1;

c znamená 0, 1 alebo 2; a

R, W, Y a S znamenajú každý nezávisle atóm kyslíka, S(O)_d, kde d znamená 0, 1 alebo 2, NR⁶ alebo CR⁷R⁸, kde majú R⁶, R⁷ a R⁸ definované významy;

R² a R³ sa každý nezávisle zvolí z množiny skladajúcej sa z atómu vodíka; deutéria, aminoskupiny; atómu halogénu; hydroxyskupiny; nitroskupiny; karboxyskupiny; alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka; alkylylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka; trifluórmetylovej skupiny; trifluórmetoxyskupiny; alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylová skupina a alkoxykupina je prípadne substituovaná jednou až tromi skupinami zvolenými z atómu halogénu, hydroxyskupiny, karboxyskupiny, aminoalkyltioskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, heterocykloalkylovej skupiny s 2 až 9 atómami uhlíka, cykloalkylovej skupiny s 3 až 9 atómami uhlíka alebo arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka; alebo R² a R³ znamená každý nezávisle cykloalkylovú skupinu s 3 až 10 atómami uhlíka; cykloalkoxykupinu s 3 až 10 atómami uhlíka; alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylaminoskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; aryltioskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; alkylsulfínylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; arylsulfínylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; arylsulfonylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; alkoxy-CO-NH- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxykupine; alkylamino-CO- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylovú skupinu s 5 až 9 ató-

mami uhlíka; heterocykloalkylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka; arylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; pričom heteroarylová, heterocykloalkylová a arylová skupina sú

prípadne substituované 1 až 3 atómami halogénu, alkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka; alkyl-CO-NH- s 1 až 6 atómami uhlíka; alkoxy-CO-NH- s 1 až 6 atómami uhlíka; alkyl-CO-NH-alkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; alkoxy-CO-NH-alkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkoxyzvyšku; alkoxy-CO-NH-alkoxyskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkoxyzvyšku; karboxyskupinami; karboxyalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; karboxyalkoxyskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; benzyloxykarbonylalkoxyskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; alkoxykarbonylalkoxyskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; arylovými skupinami so 6 až 10 atómami uhlíka; aminoskupinami; aminoalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka; alkoxykarbonylaminoskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; arylalkoxykarbonylaminoskupinami so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; alkylaminoskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka; dialkylaminoskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; alkylaminoalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; dialkylaminoalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; hydroxyskupinami; alkoxyskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka; karboxyskupinami; karboxyalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkoxykarbonylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; alkoxykarbonylalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxy i alkylovom zvyšku; alkoxy-CO-NH- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; alkyl-CO-NH- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; kyanoskupinami; heterocykloalkylovými skupinami s 5 až 9 atómami uhlíka; amino-CO-NH-; alkylamino-CO-NH- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; dialkylamino-CO-NH- s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku;

arylamino-CO-NH- so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku; heteroarylamino-CO-NH- s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku; alkylamino-CO-NH-alkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; dialkylamino-CO-NH-alkylovom zvyšku s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylamino-CO-NH-alkylovými skupinami so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylamino-CO-NH-alkylovými skupinami s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylsulfonylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylsulfonylaminoskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylsulfonylaminoalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylsulfonylovými skupinami so 6 až 10 atómami uhlíka; arylsulfonylaminoskupinami so 6 až 10 atómami uhlíka; arylsulfonylaminoalkylovými skupinami so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylsulfonylaminoskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylsulfonylaminoalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; heteroarylovými skupinami s 5 až 9 atómami uhlíka; alebo heterocykloalkylovými skupinami s 2 až 9 atómami uhlíka;

pod podmienkou, že pokiaľ A, B alebo X znamenajú vo všeobecných vzorcoch (V) alebo (VI) NR^6 alebo CR^7R^8 , potom R^2 a/alebo R^3 musí znamenať atóm halogénu;

pod podmienkou, že pokiaľ R^2 a R^3 každý nezávisle znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, potom R^1 nemôže znamenať nenasýtenú piperidinylovú skupinu;

pod podmienkou, že pokiaľ R^2 i R^3 znamená atóm vodíka, potom R^1 nemôže znamenať nesubstituovanú morfolinylovú alebo pyrrolidinylovú skupinu;

pod podmienkou, že pokiaľ R^2 i R^3 znamená atóm vodíka, potom R^1 nemôže znamenať piperazinylovú skupinu; a

pod podmienkou, že skupiny všeobecných vzorcov (IV), (V), (VI) alebo (XIII) neobsahujú dva alebo viac atómov kyslíka alebo síry, alebo ich kombinácie v susedných polohách.

Vynález sa rovnako týka farmaceuticky prijateľných adičných solí kyselín a zlúčenín všeobecného vzorca (I). Kyselinami, ktoré je možné použiť na prípravu farmaceuticky prijateľných adičných solí kyselín uvedených bázičných zlúčenín podľa vynálezu, sú tie kyseliny, ktoré tvoria netoxické adičné soli kyselín, t. j. soli obsahujúce farmakologicky prijateľné anión, ako sú napríklad hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, dusičnan, síran, hydrogensíran, fosforečnan, hydrogénfosforečnan, octan, laktát, citrát, kyslý citrát, kyslý citrát, vínian, hydrogénvínian, sukcinát, maleát, fumarát, glukonát, sacharát, benzoát, metánsulfonát, etánsulfonát, benzénsulfonát, p-toluénsulfonát a pamoát (t. j. 1,1'-metylén-bis-(2-hydroxy-3-naftoátové) soli.

Vynález sa rovnako týka bázičných adičných solí všeobecného vzorca (I). Chemické bázy, ktoré je možné použiť ako reakčné činidlá na prípravu farmaceuticky prijateľných bázičných solí týchto zlúčenín všeobecného vzorca (I) s kyslou povahou sú tie, ktoré tvoria s týmito zlúčeninami netoxické bázičné soli. Také netoxické bázičné soli zahŕňajú neobmedzujúcim spôsobom soli odvodené od farmakologicky prijateľných kationov, ako sú napríklad kationy alkalických kovov (napr. draslíka a sodíka) a kationy kovov alkalických zemin (napr. vápnika a horčíka), amóniové alebo vodou rozpustné amónne adičné soli, ako sú napríklad N-me-

tylgľukamín (megľumín) a nižšie alkanolamóniové a ďalšie bázické soli farmaceuticky prijateľných organických amínov.

Výraz „alkylová skupina“, ako sa tu používa, keď to nie je stanovené inak, zahŕňa nenasýtené uhl'ovodíkové radikály majúce priame alebo vetvené, alebo cyklické skupiny, alebo ich kombinácie.

5 Výraz „alkoxyskupina“, ako sa tu používa, zahŕňa O-alkylové skupiny, v ktorých má alkylový zvyšok definovaný význam.

Výraz „atóm halogénu“, ako sa tu používa, zahŕňa, keď to nie je stanovené inak, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

10 Zlúčeniny podľa vynálezu môžu obsahovať dvojité väzby. Pokiaľ sú tieto väzby prítomné, potom existujú zlúčeniny podľa vynálezu ako *cis* a *trans* konfigurácie a ako ich zmesi.

Keď to nie je stanovené inak, môžu byť tu uvedené alkylové a alkenylové skupiny, a rovnako tak alkylové časti ďalších skupín (napr. alkoxyzvyšok), lineárne alebo vetvené a rovnako môžu byť cyklické (napríklad cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová alebo cykloheptylová) alebo môžu byť lineárne alebo vetvené a môžu obsahovať cyklické časti. Keď to nie je stanovené inak, rozumie sa výrazom halogén fluór, chlór, bróm a jód.

15 Pokiaľ sa tu používa výraz „cykloalkylová skupina s 3 až 10 atómami uhlíka“, potom označuje cykloalkylové skupiny obsahujúce 0 až 2 úrovne nenasýtenosti, ako napr. cyklopropylovú skupinu, cyklobutylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklopentenyllovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, cyklohexenyllovú skupinu, 1,3-cyklohexadienyllovú skupinu, cykloheptylovú skupinu, cykloheptenyllovú skupinu, bicyklo[3.2.1]oktánovú skupinu, norbornanylovú skupinu a pod.

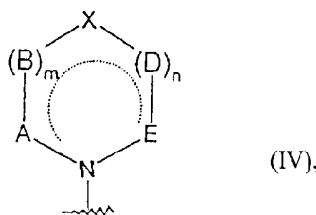
20 Výrazom „heterocykloalkylová skupina s 2 až 9 atómami uhlíka, ako sa tu používa, sa rozumie pyrrolidinyllová skupina, tetrahydrofuranylová skupina, dihydrofuranylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, pyranyllová skupina, tiopyranyllová skupina, aziridinylová skupina, oxiranylová skupina, metyléndioxylová skupina, chromenyllová skupina, izoxazolidinylová skupina, 1,3-oxazolidin-3-yllová skupina, izotiazolidinylová skupina, 1,3-tiazolidin-3-yllová skupina, 1,2-pyrazolidin-2-yllová skupina, 1,3-pyrazolidin-3-yllová skupina, piperidinylová skupina, tiomorfolinylová skupina, 1,2-tetrahydrotiazin-2-yllová skupina, 1,3-tetrahydrotiazin-3-yllová skupina, tetrahydrotiazidinylová skupina, morfolinylová skupina, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yllová skupina, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yllová skupina, tetrahydroazepinylová skupina, piperazinylová skupina, chromanylová skupina a pod. Odborník v danom odbore je zoznamovaný s tým, že uvedené heterocykloalkylové kruhy s 2 až 9 atómami uhlíka sú prepojené cez uhlík alebo cez sp^3 hybridizovaný dusíkový heteroatóm.

Pokiaľ sa tu používa výraz „arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka“, potom označuje fenylovú alebo naftylovú skupinu.

35 Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné podávať vo farmaceuticky prijateľnej forme buď samotné, alebo v kombinácii s jedným alebo viacerými ďalšími látkami, ktoré modulujú cicavčí imunitný systém alebo s protizápalovými látkami. Tieto látky môžu zahŕňať neobmedzujúcim spôsobom cyclosporin A (napr. Sandimmune alebo Neoral, rapamycin, FK-506 (tacrolimus), leflunomide, deoxyspergualin, mycofenolat (napr. Cellcept), azatioprin (napr. Imuran), daclizumab (napr. Zenapax), OKT3 (napr. Ortoclone), AtGam, aspirín, acetaminofen, ibuprofen, naproxen, piroxicam a protizápalové steroidy (napr. prednizolone alebo dexametasone). Tieto látky je možné podávať ako súčasť rovnakej dávkovej formy alebo v samostatnej dávkovej forme, a to rovnakým alebo odlišným spôsobom podania a podľa rovnakého alebo odlišného režimu podania daného štandardnou farmaceutickou praxou.

40 Zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú všetky izoméry (napr. *cis* a *trans* izoméry) a všetky optické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) (napr. enantioméry a diastereoméry), a rovnako tak racemické, diastereoméne a ďalšie zmesi týchto zlúčenín všeobecného vzorca (I) a i scelemické zmesi.

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) zahŕňajú tie zlúčeniny, v ktorých R^1 znamená skupinu všeobecného vzorca



50 v ktorom bodkovaná čiara reprezentuje prípadne dvojité väzby;

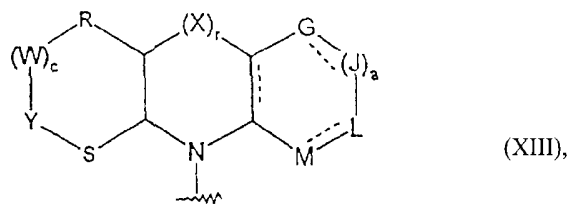
m znamená 0, 1, 2 alebo 3;

n znamená 0, 1, 2 alebo 3;

X, B a D znamená každý nezávisle atóm kyslíka, $S(O)_d$, kde d znamená 0, 1 alebo 2, NR^6 alebo CR^7R^8 ;

A a E každý nezávisle znamená NR^6 alebo CR^7R^8 ;

alebo pokiaľ n znamená 1, potom D a E každý znamená CR^7R^8 a m znamená 1, A a B každý znamená CR^7R^8 , príslušné susedné R^7 skupiny môžu spoločne s atómami uhlíka, na ktoré sú naviazané, tvoriť skupinu všeobecného vzorca



5 kde bodkované väzby reprezentujú prípadné dvojité väzby;

a, G, J, L a M majú definované významy;

r znamená 0 alebo 1;

c znamená 0, 1 alebo 2; a

R, W, Y a S každý nezávisle znamená atóm kyslíka, $S(O)_d$, kde d znamená 0, 1 alebo 2, NR^6 alebo CR^7R^8 ,
 10 kde R^6 , R^7 a R^8 majú definované významy.

Ďalšie výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) zahŕňajú tie zlúčeniny, v ktorých R^2 a R^3 sa každý nezávisle zvolí z množiny skladajúcej sa z atómu vodíka, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy-
 skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovej skupiny s 3 až 10 atómami uhlíka, cykloalkoxyskupiny s 3
 15 až 10 atómami uhlíka, heterocykloalkylovej skupiny s 2 až 9 atómami uhlíka, heteroarylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka alebo arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka.

Konkrétne výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) zahŕňajú:

5-fluór-4-piperidín-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín;

4-piperidín-1-yl-5-trifluórmetyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín;

N,N-dimetyl-N'-[3-(4-piperidín-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-yl)benzyl]etán-1,2-diamín;

20 2-[1-(5-m-tolyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidín-4-yl]etanol;

5-(3-izopropylfenyl)-4-piperidín-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín;

5-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-4-piperidín-1-yl-7H-pyrol-[2,3-d]pyrimidínu;

5-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-4-piperidín-1-yl-7H-pyrol-[2,3-d]pyrimidín;

5-(2-metylpyridín-4-yl)-4-piperidín-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín;

25 5-chlór-4-piperidín-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín;

5-etyl-4-piperidín-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín;

4-piperidín-1-yl-5-m-tolyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín a 4-(3,3-dimetyl-4-piperidín-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín.

Vynález sa rovnako týka definovanej zlúčeniny na použitie ako liečivo.

Vynález sa rovnako týka farmaceutickej kompozície na (a) liečenie alebo prevenciu choroby alebo stavu
 30 zvoleného z orgánových transplantátov, zožierajúceho vredu, roztrúsenej sklerózy, kĺbového reumatizmu, psoriázy, diabetu typu I a komplikácií vyvolaných diabetom, rakoviny, astmy, atopickej dermatitídy, autoimunitných porúch štítnej žľazy, ulceratívnej kolitídy, Crohnovej choroby, Alzheimerovej choroby, leukémie a ďalších autoimunitných ochorení alebo (b) inhibíciu proteín tyrozín kináz alebo JAK3 (Janus Kinase) u ci-
 35 cavcov, vrátane človeka, ktorá obsahuje množstvo definovanej alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, ktoré je účinné na liečenie týchto porúch a stavov, a farmaceuticky prijateľný nosič.

Vynález sa rovnako týka farmaceutickej kompozície na (a) liečenie alebo prevenciu choroby alebo stavu
 zvoleného z orgánových transplantátov, zožierajúceho vredu, roztrúsenej sklerózy, kĺbového reumatizmu, psoriázy, diabetu typu I a komplikácií vyvolaných diabetom, rakoviny, astmy, atopickej dermatitídy, autoimunitných porúch štítnej žľazy, ulceratívnej kolitídy, Crohnovej choroby, Alzheimerovej choroby, leukémie
 40 a ďalších autoimunitných ochorení alebo (b) inhibíciu proteín tyrozín kináz alebo JAK3 (Janus Kinase) u ci-
 cavca, vrátane človeka, ktorá obsahuje množstvo definovanej zlúčeniny alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, samotnej alebo v kombinácii s jedným alebo viacerými ďalšími činidlami, ktoré modulujú cicavčí imunitný systém alebo s protizápalovými činidlami, ktoré je účinné pri liečení týchto porúch a stavov, a farmaceuticky prijateľný nosič.

45 Vynález sa rovnako týka použitia účinného množstva definovanej zlúčeniny alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva na inhibíciu proteín tyrozín kinázy alebo JAK3 (Janus Kinase) u cicavca, vrátane človeka.

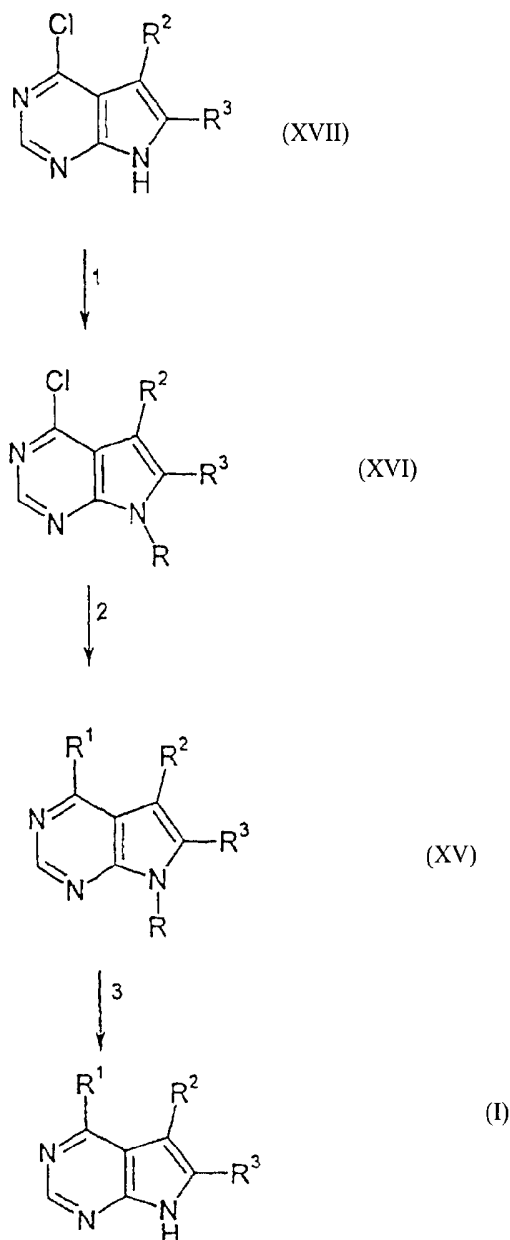
Vynález sa rovnako týka použitia účinného množstva definovanej zlúčeniny alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva na liečenie alebo prevenciu porúch alebo stavov zvolených z odhojenia orgá-
 50 nového transplantátu, zožierajúceho vredu, roztrúsenej sklerózy, kĺbového reumatizmu, psoriázy, diabetu ty-
 pu I a komplikácií vyvolaných diabetom, rakoviny, astmy, atopickej dermatitídy, autoimunitných porúch štítnej žľazy, ulceratívnej kolitídy, Crohnovej choroby, Alzheimerovej choroby, leukémie a ďalších autoimunitných ochorení u cicavca, vrátane človeka.

Vynález sa rovnako týka použitia účinného množstva definovanej zlúčeniny alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, samotnej alebo v kombinácii s jedným alebo viacerými ďalšími činidlami, ktoré modulujú cicavčí imunitný systém alebo s protizápalovými činidlami, na výrobu liečiva na inhibíciu proteín tyrozín kinázy alebo JAK3 (Janus Kinase) u cicavca, vrátane človeka.

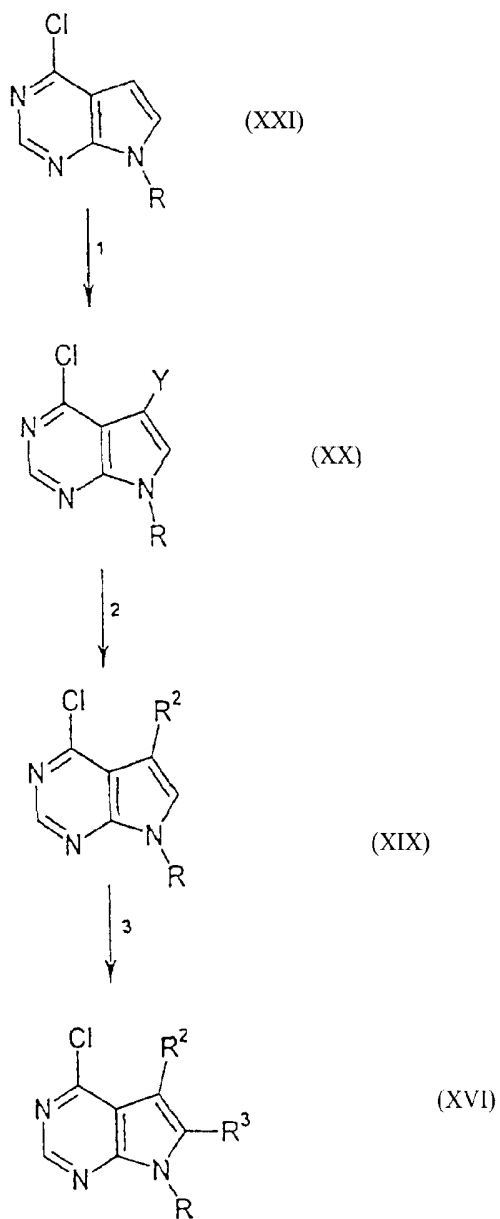
- 5 Vynález sa rovnako týka použitia účinného množstva definovanej zlúčeniny alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, samotnej alebo v kombinácii s jedným alebo viacerými ďalšími činidlami, ktoré modulujú cicavčí imunitný senzor alebo s protizápalovým činidlom, ktoré je účinné pri liečení tohto stavu, na výrobu liečiva na liečenie alebo prevenciu porúch alebo stavov zvolených z odhodenia orgánového transplantátu, zožierajúceho vredu, roztrúsenej sklerózy, kĺbového reumatizmu, psoriázy, diabetu typu I a komplikácií vyvolaných diabetom, rakoviny, astmy, atopickej dermatitídy, autoimunitných porúch štítnej žľazy, ulceratívnej kolitídy, Crohnovej choroby, Alzheimerovej choroby, leukémie a ďalších autoimunitných ochorení u cicavca, vrátane človeka.

- 10 Nasledujúce reakčné schémy ilustrujú prípravu zlúčenín podľa vynálezu. Pokiaľ to nie je stanovené inak, majú R^1 , R^2 , R^3 a R^9 v reakčných schémach a diskusii, ktorá nasleduje, definované významy.

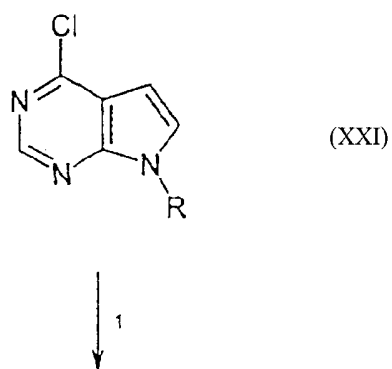
- 15 Reakčná schéma 1

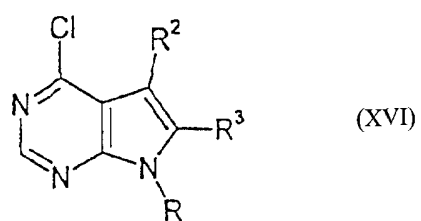
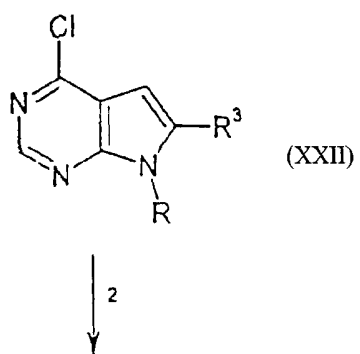


Reakčná schéma 2

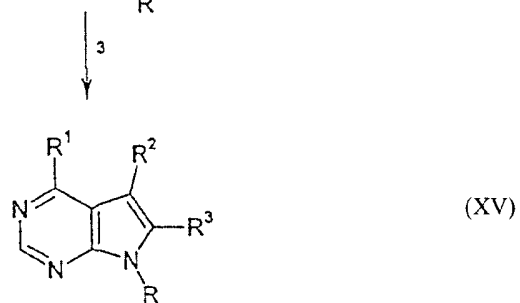
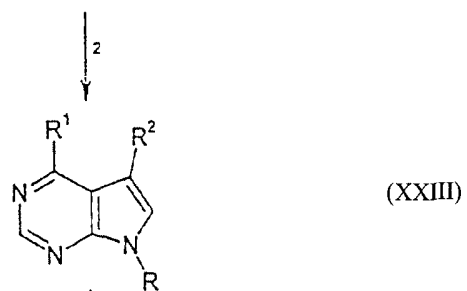
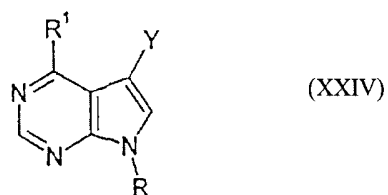
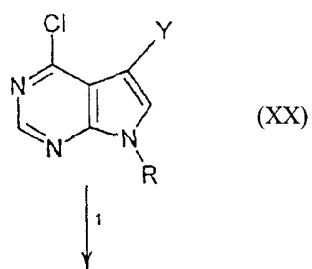


5 Reakčná schéma 3





Reakčná schéma 4



V reakcii 1 reakčnej schémy 1 sa 4-chlórpyrol[2,3-d]pyrimidinová zlúčenina všeobecného vzorca (XVII) premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca (XVI), kde R znamená benzénsulfonylovú alebo benzylovú skupinu, uvedením 4-chlórpyrol[2,3-d]pyrimidinovej zlúčeniny všeobecného vzorca (XVII) do reakcie s benzénsulfonylchloridom, benzylchloridom alebo benzylbromidom v prítomnosti bázy, ak je napríklad hydrid sodný alebo uhlíčitán draselný, a polárneho aprotického rozpúšťadla, napríklad v prítomnosti dimetylformamidu alebo tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote približne 0 °C až 70 °C, výhodne pri teplote približne 30 °C, približne 1 až 3 hodiny, výhodne približne 2 hodiny.

V reakcii 2 reakčnej schémy 1 sa 4-chlórpyrol[2,3-d]pyrimidinová zlúčenina všeobecného vzorca (XVI) premení na zodpovedajúcu 4-aminopyrol[2,3-d]pyrimidinovú zlúčeninu všeobecného vzorca (XV) zlúčením zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI) so zlúčeninou všeobecného vzorca R¹H. Táto reakcia sa uskutočňuje v alkoholovom rozpúšťadle, ako je napríklad *tert*-butanol, metanol alebo etanol, alebo v inom organickom rozpúšťadle s vysokou teplotou varu, ako je napr. dimetylformamid, 1,4-dioxán alebo 1,2-dichlóretán, pri teplote približne 60 °C až 120 °C, výhodne pri teplote približne 80 °C. Reakcia spravidla trvá približne 2 hodiny až 48 hodín, výhodne približne 16 hodín.

V reakcii 3 reakčnej schémy 1 poskytne odstránenie ochrannej skupiny zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XV), kde R znamená benzénsulfonylovú skupinu, zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca (I), pričom toto odstránenie ochrannej skupiny sa dosiahne uvedením zlúčeniny všeobecného vzorca (XV) do reakcie s alkalickou bázou, ako je napríklad hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, v alkoholovom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol alebo etanol, alebo zmesi rozpúšťadiel, ako je napríklad zmes alkoholu a tetrahydrofuránu alebo alkoholu a vody. Reakcia sa uskutočňuje pri izbovej teplote približne 15 minút až 1 hodinu, výhodne 30 minút. Odstránenie ochrannej skupiny zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XV), kde R znamená benzylovú skupinu, sa vykoná uvedením zlúčeniny všeobecného vzorca (XV) do reakcie so sodíkom v amoniaku pri teplote približne -78 °C, pričom reakcia trvá približne 15 minút až 1 hodinu.

V reakcii 1 reakčnej schémy 2 sa 4-chlórpyrol[2,3-d]pyrimidinová zlúčenina všeobecného vzorca (XXI), kde R znamená atóm vodíka alebo benzénsulfonát, premení na 4-chlór-5-halogénpyrol[2,3-d]pyrimidinovú zlúčeninu všeobecného vzorca (XX), kde Y znamená atóm chlóru, brómu alebo jódu, uvedením zlúčeniny všeobecného vzorca (XXI) do reakcie s N-chlórsukcínimidom, N-brómsukcínimidom alebo N-jódsukcínimidom. Reakčná zmes sa varí približne 1 hodinu až približne 3 hodiny, výhodne približne 1 hodinu, v chloroforme pod spätným chladičom. Alternatívne sa v reakcii 1 reakčnej schémy 2 4-chlórpyrol[2,3-d]pyrimidinová zlúčenina všeobecného vzorca (XXI), kde R znamená atóm vodíka, premení na zodpovedajúcu 4-chlór-5-nitropyrol[2,3-d]pyrimidinovú zlúčeninu všeobecného vzorca (XX), kde Y znamená nitroskupinu, uvedením zlúčeniny všeobecného vzorca (XXI) do reakcie s kyselinou dusičnou v kyseline sírovej pri teplote približne -10 °C až 10 °C, výhodne približne pri 0 °C, pričom reakčný čas dosahuje približne 5 minút až 15 minút, výhodne približne 10 minút. Zlúčenina všeobecného vzorca (XXI), kde Y znamená nitroskupinu, sa premení na zodpovedajúcu 4-chlór-5-aminopyrol[2,3-d]pyrimidinovú zlúčeninu všeobecného vzorca (XX), kde Y znamená aminoskupinu, uvedením zlúčeniny všeobecného vzorca (XXI) do reakcie, ktorá je odborníkom v danom odbore známa napr. ako hydrogenolýza paládiom alebo chloridom cínitým a kyselinou chlorovodíkovou.

V reakcii 2 reakčnej schémy 2 sa 4-chlór-5-halogénpyrol[2,3-d]pyrimidinová zlúčenina všeobecného vzorca (XX), kde R znamená atóm vodíka, premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca (XIX), kde R² znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu, uvedením zlúčeniny všeobecného vzorca (XX) do reakcie s N-butyllítom pri teplote približne -78 °C a následným uvedením takto pripraveného dianiónového medziproduktu do reakcie s alkylhalogenidom alebo benzylhalogenidom pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od približne -78 °C do izbovej teploty, a výhodne pri izbovej teplote. Alternatívne sa dianión uvedie do reakcie s molekulárnym kyslíkom za vzniku zodpovedajúcej 4-chlór-5-hydroxypyrol[2,3-d]pyrimidinovej zlúčeniny všeobecného vzorca (XIX), kde R² znamená hydroxyskupinu. Zlúčenina všeobecného vzorca (XX), kde Y znamená atóm brómu alebo jódu a R znamená benzénsulfonát, sa premení na zlúčeninu všeobecného vzorca (XIX), kde R² znamená arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka alebo vinylovú skupinu, uvedením zlúčeniny všeobecného vzorca (XX) do reakcie s N-butyllítom pri teplote -78 °C a následným pridaním chloridu zinočnatého rovnako pri teplote -78 °C. Takto pripravený medziprodukt na báze organického zinku sa následne uvedie do reakcie s aryljodidom alebo vinyljodidom v prítomnosti katalytického množstva paládia. Reakčná zmes sa mieša pri teplote približne 50 °C až 80 °C približne 1 hodinu až 3 hodiny, výhodne približne 1 hodinu.

V reakcii 3 reakčnej schémy 2 sa zlúčenina všeobecného vzorca (XIX) premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca (XVI) uvedením zlúčeniny všeobecného vzorca (XIX) do reakcie s N-butyllítom, lítiumdiizopropylaminom alebo hydridom sodným pri teplote približne -78 °C v prítomnosti polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je napríklad tetrahydrofurán. Takto pripravený aniónový medziprodukt sa ďalej uvedie do reakcie s (a) alkylhalogenidom alebo benzylhalogenidom pri teplote približne -78 °C až teplota okolia, výhodne -78 °C, pokiaľ R³ znamená alkylovú skupinu alebo benzylovú skupinu; (b) aldehydom alebo ketónom pri teplote približne -78 °C až izbovej teplote, výhodne -78 °C, pokiaľ R³ znamená alkoxyskupinu;

a (c) chloridom zinočnatým pri teplote približne -78°C až izbovej teplote, výhodne -78°C , a takto pripravený zodpovedajúci organozinočnatý medziprodukt sa následne uvedie do reakcie s aryljodidom alebo vinyljodidom v prítomnosti katalytického množstva paládia. Výsledná reakčná zmes sa mieša pri teplote približne 50°C až 80°C , výhodne približne 70°C , približne 1 hodinu až 3 hodiny, výhodne približne 1 hodinu. Alternatívne sa vytvorený anión uvedie do reakcie s molekulárnym kyslíkom za vzniku zodpovedajúcej 4-chlór-6-

hydroxypyrol[2,3-d]pyrimidinovej zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI), kde R^3 znamená hydroxyskupinu. V reakcii 1 reakčnej schémy 3 sa 4-chlórpyrol[2,3-d]pyrimidinová zlúčenina všeobecného vzorca (XXI) premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca (XXII) opísaným postupom v súvislosti s reakciou 3 reakčnej schémy 2.

V reakcii 2 reakčnej schémy 3 sa zlúčenina všeobecného vzorca (XXII) premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca (XVI) opísanými postupmi v reakciách 1 a 2 všeobecného vzorca (3).

V reakcii 1 reakčnej schémy 4 sa 4-chlórpyrol[2,3-d]pyrimidinová zlúčenina všeobecného vzorca (XX) premení na zodpovedajúcu 4-aminopyrol[2,3-d]pyrimidinovú zlúčeninu všeobecného vzorca (XXIV) opísaným postupom v reakcii 2 reakčnej schémy 1.

V reakcii 2 reakčnej schémy 4 sa 4-amino-5-halogénpyrol[2,3-d]pyrimidinová zlúčenina všeobecného vzorca (XXIV), kde R znamená benzénsulfonát a Z znamená atóm brómu alebo jódu, premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca (XXIII) uvedením zlúčeniny všeobecného vzorca (XXIV) do reakcie s (a) arylbórovou kyselinou, pokiaľ R^2 znamená aryllovú skupinu, v aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofurán alebo dioxán, v prítomnosti katalytického množstva paládia pri teplote približne 50°C až 100°C , výhodne približne 70°C , pričom reakčný čas dosahuje približne 2 hodín až 48 hodín, výhodne približne 12 hodín; (b) alkínmi, pokiaľ R^2 znamená alkynyllovú skupinu, v prítomnosti katalytického množstva jodidu meďného a paládia a polárneho rozpúšťadla, ako je napríklad dimetylformamid, pri izbovej teplote, pričom reakčný čas dosahuje približne 1 hodinu až 5 hodín, výhodne približne 3 hodiny; a (c) alkénmi alebo styrenmi, pokiaľ R^2 znamená vinylovú skupinu alebo styrenyllovú skupinu, v prítomnosti katalytického množstva paládia v dimetylformamide, dioxáne alebo tetrahydrofuráne pri teplote približne 80°C až 100°C , výhodne pri 100°C , pričom reakcia trvá približne 2 hodiny až 48 hodín, výhodne približne 48 hodín.

V reakcii 3 reakčnej schémy 4 sa zlúčenina všeobecného vzorca (XXIII) premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca (XV) opísaným postupom v reakcii 3 reakčnej schémy 2.

Zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré majú bázičnú povahu, sú schopné tvoriť širokú škálu rôznych solí s rôznymi anorganickými a organickými kyselinami. Hoci musia byť tieto soli farmaceuticky prijateľné pri podaní živočíchom, je v praxi často žiaduce najskôr izolovať zlúčeninu podľa vynálezu z reakčnej zmesi ako farmaceuticky neprijateľnú soľ a tú následne jednoducho premeniť späť na voľnú bázičnú zlúčeninu uvedením do styku s alkalickým reakčným činidlom a na záver túto voľnú bázu premeniť na farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ kyseliny. Adičné soli kyseliny a bázičných zlúčenín podľa vynálezu je možné ľahko pripraviť uvedením bázičnej zlúčeniny do styku s v podstate ekvivalentným množstvom zvolenej minerálnej alebo organickej kyseliny vo vodnom rozpúšťadle alebo vo vhodnom organickom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol alebo etanol. Po opatrnom odparení rozpúšťadla sa ľahko získa požadovaná pevná soľ. Požadovanú soľ kyseliny je možné rovnako vyzrážať z roztoku voľnej bázy v organickom rozpúšťadle pridaním do roztoku vhodnej minerálnej alebo organickej kyseliny. Tie zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré majú kyslú povahu, sú schopné tvoriť bázičné soli s rôznymi farmakologicky prijateľnými kationmi. Príklady takých solí zahŕňajú soli alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín a predovšetkým sodné a draselné soli. Všetky tieto soli sa pripravujú konvenčnými technikami. Chemickými bázami, ktoré sa používajú ako reakčné činidlá na prípravu farmaceuticky prijateľných bázičných solí zlúčenín podľa vynálezu, sú tie bázy, ktoré s kyselinovými zlúčeninami podľa vynálezu tvoria netoxické bázičné soli. Tieto netoxické bázičné soli zahŕňajú soli odvodené z týchto farmakologicky prijateľných kationov, napríklad kationov sodíka, draslíka, vápnika a horčíka, a pod. Tieto soli je možné ľahko pripraviť uvedením zodpovedajúcich kyselinových zlúčenín do reakcie s vodným roztokom obsahujúcim požadované farmakologicky prijateľné kationy a následným odparením získaného roztoku do sucha, výhodne pri zníženom tlaku. Alternatívne je možné tieto soli pripraviť zmiešaním roztokov kyselinových zlúčenín v nižších alkoholoch s požadovaným alkoxidom alkalického kovu a následným odparením výsledného roztoku do sucha rovnakým spôsobom ako v predchádzajúcom prípade. V oboch prípadoch sa na zaistenie kompletnosti reakcie a na dosiahnutie maximálnych výťažkov požadovaného finálneho produktu výhodne použijú stechiometrické množstvá reakčných zložiek.

Kompozície podľa vynálezu je možné formulovať bežným spôsobom pri použití jedného alebo viacerých farmaceuticky prijateľných nosičov. Účinné zlúčeniny podľa vynálezu je možné teda formulovať na orálne, bukálne, intranazálne, parenterálne (napr. intravenózne, intramuskulárne alebo subkutánne) alebo rektálne podanie, alebo vo forme vhodnej na inhaláciu alebo insufláciu. Účinné zlúčeniny podľa vynálezu je možné rovnako formulovať na dlhodobé uvoľňovanie.

Farmaceutické kompozície určené na orálne podanie môžu mať napríklad formu tabliet alebo kapsúl, pripravených bežným spôsobom s farmaceuticky prijateľnými excipientmi, ako sú napríklad väzbové činidlá (napr. predželatinovaný kukuričný škrob, polyvinylpyrolidón alebo hydroxypropylmetylcelulóza); plnivá

(napr. laktóza, mikrokryštalická celulóza alebo fosforečnan vápenatý); lubrikanty (napr. stearát horečnatý, mastenec alebo silika); dezintegračné činidlá (napr. zemiakový škrob alebo natrium-škrob-glykolát); alebo namáčacie činidlá (napr. natriumlaurylsulfát). Tablety je možné potahovať v danom odbore známymi spôsobmi. Kvapalné prípravky na orálne podanie môžu mať napríklad formu roztokov, sirupov alebo suspenzií, alebo môžu byť prítomné ako suché produkty, ktoré sa bezprostredne pred použitím zmiešajú s vodou alebo iným vhodným vehikulom. Tieto kvapalné prípravky je možné pripraviť bežným spôsobom pomocou farmaceuticky prijateľných aditív, ako sú napríklad suspenzačné činidlá (napr. sorbitolový sirup, metylcelulóza alebo hydrogenované jedlé tuky); emulgačné činidlá (napr. lecitín alebo živica); bezvodé vehikuly (napr. mandľový olej, olejové estery alebo etylalkohol) a konzervačné činidlá (napr. metyl- alebo propyl-*p*-hydroxybenzoáty alebo kyselina sorbová).

Kompozícia určená na bukové podanie môže mať formu tabliet alebo pastiliek formulovaných bežným spôsobom.

Účinné zlúčeniny podľa vynálezu je možné formulovať na parenterálne podanie formou injekcie, zahŕňajúcej bežné kateterizačné techniky alebo infúziu. Formulácia pre injekcie môže mať formu jednotkovej dávky, napr. ampúl alebo viacdávkových zásobníkov, a môžu byť formulované s pridaným konzervačným činidlom. Tieto kompozície môžu mať formu suspenzií, roztokov alebo emulzií v olejovom alebo vodnom vehikule a môžu obsahovať formulačné činidlá, ako sú napríklad suspenzačné, stabilizačné a/alebo dispergačné činidlá. Alternatívne môže mať účinná zložka formu prášku, ktorá sa bezprostredne pred použitím zmieša s vhodným vehikulom, napr. sterilnou vodou bez choroboplodných zárodkov.

Účinné zlúčeniny podľa vynálezu je možné rovnako formulovať vo forme rektálnych kompozícií, ako sú napríklad čapíky alebo retenčné klystíry, napr. obsahujúce bežné bázy používané pri čapíkoch, napr. kakaové maslo alebo ďalšie glyceridy.

Na účely intranazálneho podania alebo podania inhaláciou sa účinné zlúčeniny podľa vynálezu spravidla dopravujú vo forme roztoku alebo suspenzie zo zásobníka vybaveného pumpičkou, ktorý je čerpaný pacientom z natlakovaného zásobníka alebo nebulizéru vo forme spreja, pri použití vhodnej hnacej látky, napr. dichlórdifluórmétanu, trichlórfuórmétanu, dichlórtetrafluóretanu, oxidu uhoľnatého alebo iného vhodného plynu. V prípade natlakovaného aerosólu je možné jednotkovú dávku určiť zavedením ventilu na dopravu odmeraného množstva. Natlakovaný zásobník alebo nebulizér môže obsahovať roztok alebo suspenziu účinnej zlúčeniny. Kapsuly a patróny (vyrobené napr. zo želatíny) na použitie v inhalátore alebo insuflátore môžu obsahovať práškovú formu zlúčeniny podľa vynálezu a vhodnú práškovú bázu, ako je napríklad laktóza alebo škrob.

Navrhnutá dávka účinných zlúčenín podľa vynálezu na orálne, parenterálne alebo bukové podanie priemernej dospeléj osobe pri liečení uvedených stavov (napr. astme) je 0,1 až 1 000 mg účinnej zložky na jednotkovú dávku, ktorú by bolo možné podávať napríklad 1 až 4 x denne.

Aerosólové formulácie na liečenie uvedených stavov (napr. kĺbového reumatizmu) u priemerného dospelého človeka sú výhodne formulované tak, aby každá odmeraná dávka, čiže „vdych“, aerosólu obsahovala 20 µg až 1 000 µg zlúčeniny podľa vynálezu. Celková denná dávka s aerosólom bude 0,1 mg až 1 000 mg. Podanie je možné realizovať niekoľkokrát denne, napríklad 2, 3, 4 alebo 8-krát, napríklad za predpokladu, že sa vždy aplikujú 1, 2 alebo 3 dávky.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podaná vo farmaceuticky prijateľnej forme buď samotná, alebo v kombinácii s jedným alebo viacerými ďalšími reakčnými činidlami, ktoré modulujú cicavčí imunitný systém, alebo s protizápalovými činidlami, činidlami, ktoré môžu zahŕňať neobmedzujúcim spôsobom cyclosporin A (napr. Sandimmune alebo Neoral, rapamycin, FK-506 (tacrolimus), leflunomide, deoxyspergualin, mycophenolat (napr. Cellcept), azatioprin (napr. Imuran), daclizumab (napr. Zenapax), OKT3 (napr. Orthoclone), At-Gam, aspirín, acetaminophen, Ibuprofen, naproxen, piroxicam a protizápalové steroidy (napr. prednizolone alebo dexametason). Tieto látky je možné podávať ako súčasť rovnakej dávkovej formy alebo v samostatnej dávkovej forme, a to rovnakým alebo odlišným spôsobom podania a podľa rovnakého alebo odlišného režimu podania daného štandardnou farmaceutickou praxou.

FK506 (Tacrolimus) sa podáva orálne pri dávkovaní 0,10 - 0,15 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas prvých 48 hodín po operácii. Dávka sa monitoruje na základe spodnej hladiny Tacrolimu v sére.

Cyclosporin A (Sandimmun orálna alebo intravenózna formulácia, alebo Neoral orálny roztok alebo kapsuly) sa podávajú orálne denne pri dávkovaní 5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 48 hodín po operácii. Dávka sa monitoruje na základe spodnej hladiny Cyclosporinu A v krvi.

Účinné látky je možné odborníkom v oblasti farmaceutického priemyslu známymi spôsobmi formulovať ako prostriedky určené na dlhodobé uvoľňovanie účinnej látky. Príklady takých prostriedkov je možné nájsť v patentoch US 3 538 214, US 4 060 598, US 4 173 626, US 3 119 742 a 3 492 397.

Schopnosť zlúčenín všeobecného vzorca (I) alebo ich farmaceuticky prijateľných solí inhibovať kinázu JAK3 (Janus kináza 3) a v dôsledku toho mať svoju účinnosť pri liečení porúch alebo stavov spojených s kinázou JAK 3 dokazujú výsledky nasledujúcich *in vitro* biologických testov.

Biologické testy

JAK3 (JH1:GST) Enzymatický test

Pri teste na kinázu JAK3 sa použil proteín exprimovaný v bakulovírusom infikovaných bunkách SF9 (fúzny proteín GST a katalytické domény ľudskej JAK3) a purifikovaný afinitnou chromatografiou glutation-sepharosy. Ako substrát na reakciu sa použil poly-glutamínová kyselina-tyrozín (PGT (4 : 1), Sigma katalóg, č. P0275), nanosený na platniach Nunc Maxi Sorp pri koncentrácii 100 µg/ml cez noc pri teplote 37 °C. Nasledujúce ráno sa platne trikrát prepláchli a do jamiek obsahujúcich 100 µg kinázového tlmivého roztoku (50 mM HEPES, pH 7,3, 125 mM NaCl, 24 mM MgCl₂) + 0,2 µM ATP + 1 mM Na ortovanádu sa pridala JAK3. Reakcia prebiehala 30 minút pri teplote okolia a platne sa opäť trikrát prepláchli. Hladina fosforylovaného tyrozínu v danej jamke sa kvantifikovala štandardnou ELISA, a to pri použití antifosfotyrozínovej protilátky (ICN PY20, kat. č. 69-151-1).

DND 39/IL-4 Bunkový test pre inhibitory kinázy JAK3

DND 39/IL-4 test je navrhnutý na vyhľadávanie inhibítorov aktivity kinázy JAK3, ktoré by mohli predstavovať základné kandidáty pre imunosupresiu a/alebo alergiu. Pri teste sa použila B-bunková línia označená ako DND39, ktorá mala luciferázový gén riadený promótorom IgE bakteriálnej línie stabilne integrovaným do jedného z chromozómov. Pokiaľ sa tieto bunky stimulujú IL-4, potom kináza JAK3, ktorá je spojená s receptorom IL-4, fosforyluje snímač signálu STAT6. STAT6 následne oslepí IgE promótor bakteriálnej línie a začne transkripciu luciferázového génu. Luciferáza sa meria v lyzáte týchto buniek pomocou luciferázového testu reakčného systému Promega.

Poznámka: Bunky DND39 sa nechajú rásť v RPMI 1940 obohatenom 10 % tepelne inaktivovaného FCS, 2 mM L-glutamínom a 100 jednotkami/ml Pen./Sterp. Bunky sa udržiavajú v rozmedzí koncentrácií 1x10⁵ až 1x10⁶ buniek/ml. Piatkové rozdelenie na 1x10⁵ buniek/ml poskytlo v pondelok približne 1x10⁶ buniek/ml. Následne sa počas týždňa vykonalo rozdelenie v pomere 1 : 2 a v banke sa udržiavalo 200 ml podľa potreby.

3 x 10⁵ buniek DND39 sa umiestnilo do 100 µl RPMI 1640 obohateného 1 % tepelne inaktivovaného FCS, 2 mM L-glutamínu a 100 jednotkami/ml Pen/Step v 96-jamkovej platni s dnom v tvare V (Nunc.). Zlúčeniny sa postupne nariedili v pomere 1 : 2, pričom sa vychádzalo z počiatočnej koncentrácie 4 mM a končilo sa na koncentrácii 1,9 µM. V 96-jamkovej polypropylénovej platni sa po každom nariadení vymenia hroty („tips“). Potom sa do 500 µl RPMI/1 % séra v 96-skúmavkovom stojane pridá 5 µl každého nariadenia. 125 µl nariadených zlúčenín sa pridalo k bunkám a inkubovalo jednu hodinu pri teplote 37 °C v prítomnosti 5 % CO₂. Po jednej hodine sa k bunkám pridalo a vmiešalo 25 µl 25 ng/ml IL-4. Finálna koncentrácia IL-4 dosahovala 2,5 ng/ml a finálna koncentrácia zlúčeniny sa pohybovala v rozmedzí od 20 µM do 156 nM. Bunky sa následne inkubovali cez noc 16 až 18 hodín. Platňa sa následne 5 minút odstredila pri frekvencii otáčok 2 500 min.⁻¹ až 3 000 min.⁻¹ na stolnej odstredivke. Supernatant kultúry sa opatrne odstránil odsávaním. Do poletovaných buniek sa pridalo 100 µl PBS spoločne s vápnikom a horčíkom. Bunky sa resuspendovali v PBS a premiestnili do zariadenia Packard white OptiPlate. Do jamiek OptiPlate sa pridalo 100 µl reakčného činidla Packard LucLite.

Nasledujúce príklady ilustrujú prípravu zlúčenín podľa vynálezu. Teploty topenia nie sú upravované. NMR údaje sú zaznamenané v dieloch na milión dielov (δ) a sú vzťahnuté k deutériovému základnému signálu vzorky rozpúšťadla (deutériochloroform, pokiaľ to nie je stanovené inak). Komerčné reakčné činidlá sa použili bez ďalšieho čistenia. THF označuje tetrahydrofurán. DMF označuje N,N-dimetylformamid. Hmotnostné spektrá s nízkou rozlišovacou schopnosťou (LRMS) sa zaznamenali buď pomocou prístroja Hewlett-Packard 5989 a pri použití chemickej ionizácie (amónium), alebo prístroja Fisons (alebo Micro Mass) chemickej platformy na ionizáciu za atmosférického tlaku (APCI), ktorá používa zmes 50 : 50 acetonitrilu a vody s 0,1 % kyselinou mravčou ako ionizačným činidlom. Izbová teplota alebo teplota okolia označuje teplotu 20 °C až 25 °C. Na záver je potrebné upozorniť, že nasledujúce príklady majú iba ilustratívny charakter a žiadnym spôsobom neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený priloženými patentovými nárokmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Cyklohexylmetyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amín

Metóda A

Cyklohexylmetyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amín

Zmes 200 mg (1,3 mmol) 4-chlór-7H-pyrol[2,3-d]-pyrimidínu (pripraveného spôsobom podľa Davolla, J. Am. Chem. Soc. (1960), 82, 131), produktu získaného pri použití metódy A (589 mg/5,21 mmol) a 3 ml *tert*-butanolu sa miešala 24 hodín v uzatvorenej skúmavke pri teplote 100 °C. Reakčná zmes sa pridala do

vody, okysliť na pH 1 pridaním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej (vodný roztok), dvakrát preplácha dietyléterom (éter) a alkalizovala na pH 14 pridaním 1N roztoku hydroxidu sodného (NaOH). Výsledná zrazenina sa odfiltrovala a po vysušení za vákua poskytla 263 mg (88 % výťažok) titulnej zlúčeniny, t. t. 177 až 180 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,11 - 1,22 (m, 1H), 1,43 - 1,63 (m, 4H), 1,73 (br d, 1H, J = 13,3 Hz), 1,83 - 1,90 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 4,69 (br, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,30 (s, 1H), 10,6 (br, 1H). LRMS: 231 (M+1).

Titulné zlúčeniny z príkladov 2 až 51 sa pripravili spôsobom analogickým so spôsobom opísaným v príklade 1.

Príklad 2
9-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-karbazol

Príklad 3
4-(2,6-Dimetylmorfolin-4-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
2,6-Dimetylmorfolín.
LRMS: 233,3.

Príklad 4
4-Morfolin-4-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
4-Morfolín.
LRMS: 205.

Príklad 5
4-(2,5-Dimetylpyrolidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
2,5-Dimetylpyrolidín. Tavná teplota: 227 °C až 229 °C;
LRMS: 216,3.

Príklad 6
4-(4-Benzylpiperidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
4-Benzylpiperidín. Tavná teplota: 188 °C až 190 °C;
LRMS: 292,4.

Príklad 7
4-Fenyl-1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ol
4-Fenylpiperidin-4-ol. Tavná teplota: 201 °C až 202 °C;
LRMS: 294,4.

Príklad 8
1-[1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]-1,3-dihydrobenzoimidazol-2-on
Piperidin-4-yl-1,3-dihydrobenzoimidazol.
Tavná teplota: 182 °C až 184 °C; LRMS: 334,4.

Príklad 9
1-Fenyl-8-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on
1-Fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on.
Tavná teplota: 232 °C až 234 °C.

Príklad 10
4-(3-Metyl-piperidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
3-Metyl-piperidín. Tavná teplota: 176 °C až 178 °C;
LRMS: 217,1.

Príklad 11
4-(3,5-Dimetyl-piperidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
3,5-Dimetyl-piperidín. Tavná teplota: 258 °C až 260 °C;
LRMS: 231.

Príklad 12
4-(2-Metyl-piperidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
2-Metyl-piperidín. Tavná teplota: 144 °C až 146 °C;

LRMS: 217,1.

Príklad 13

- 4-(2-Etylpiperidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
 5 2-Etylpiperidín. Tavná teplota: 112 °C až 114 °C;
 LRMS: 231.

Príklad 14

- [1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-2-yl]metanol
 10 Piperidin-2-yl-metanol. Tavná teplota: 135 °C až 136 °C;
 LRMS: 232,9.

Príklad 15

- Dietylamid kyseliny [1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidín-3-karboxylovej
 15 Dietylamid kyseliny piperidín-3-karboxylovej. LRMS: 302,1.

Príklad 16

- 2-[1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-2-yl]etanol
 20 Piperidin-2-yl]etanol. Tavná teplota: 139 °C až 140 °C.

Príklad 17

- 4-Azokan-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
 Azapan. Tavná teplota: 225 °C až 226 °C; LRMS: 231,3.

Príklad 18

- Amid kyseliny 1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidín-3-karboxylovej
 25 Amid kyseliny piperidín-3-karboxylovej. Tavná teplota 283 °C až 285 °C.

Príklad 19

- Dimetyl-[1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrolidin-3-yl]amín
 30 Dimetylpyrolidin-3-ylamín. Tavná teplota: 210 °C až 212 °C;
 LRMS: 232,2.

Príklad 20

- N-Etyl-N-[1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrolidin-3-yl]acetamid
 35 N-Etylpyrolidin-3-ylacetamid. Tavná teplota: 197 °C až 199 °C; LRMS: 274,3.

Príklad 21

- 4-(2-Metoxymetylpyrolidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
 40 2-Metoxymetylpyrolidín. Tavná teplota: 134 °C až 135 °C;
 LRMS: 233,2.

Príklad 22

- [1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrolidin-2-yl]metanol
 45 Pyrolidin-2-ylmetanol. Tavná teplota: 188 °C až 189 °C;
 LRMS: 219,3.

Príklad 23

- N-[1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrolidin-3-yl]-amid
 50 Pyrolidin-3-yl-acetamid. Tavná teplota: 260 °C až 261 °C;
 LRMS: 246,3.

Príklad 24

- 4-(2-Propylpiperidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
 55 Propylpiperidín. Tavná teplota: 106 °C až 107 °C;
 LRMS: 245,3.

Príklad 25

- 4-(4-Metylpiperidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
 60 4-Metylpiperidín. Tavná teplota: 141 °C až 142 °C.

Príklad 26

4-Piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
Piperidín. Tavná teplota: 164 °C až 166 °C.

5 Príklad 27

4-Azepan-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
Azepan. Tavná teplota: 210 °C; LRMS: 217,3.

Príklad 28

10 1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidín-4-yl)pyrolidin-3-ol
Pyrolidin-3-ol. Tavná teplota: 220 °C až 225 °C;
LRMS: 205,2.

Príklad 29

15 1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidín-4-yl)piperidin-3-yl]metanol
Piperidin-3-yl]metanol. Tavná teplota: 161,5 °C až 163,5 °C; LRMS: 234,3.

Príklad 30

20 Etylester kyseliny 1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidín-4-karboxylovej
Etylester kyseliny piperidín-4-karboxylovej. Tavná teplota: 139,5 °C až 141,5 °C; LRMS: 275,3.

Príklad 31

25 Etylester kyseliny 1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidín-3-karboxylovej
Etylester kyseliny piperidín-3-karboxylovej. Tavná teplota: 139,5 °C až 141,5 °C; LRMS: 275,3.

Príklad 32

30 2-[1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]etanol
Piperidin-4-yletanol. Tavná teplota: 129 °C až 131 °C;
LRMS: 265,3.

Príklad 33

4-(4-Fenylpiperidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
4-Fenylpiperidín. Tavná teplota: 195 °C; LRMS: 279.

35 Príklad 34

4-(4-Trifluórmetylpiperidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
4-Trifluórmetylpiperidín. Tavná teplota: 198 °C;
LRMS: 271.

40 Príklad 35

4-[4-(3-Fenylpropylpiperidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]-pyrimidín
4-(3-Fenylpropyl)piperidín. Tavná teplota: 134 °C;
LRMS: 321.

45 Príklad 36

4-(3,3-Dimetylpiperidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
3,3-Dimetylpiperidín. Tavná teplota: 204 °C; LRMS: 231.

Príklad 37

50 Kyselina 1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidín-3-karboxylová
Kyselina piperidín-3-karboxylová. Tavná teplota: 159 °C až 160 °C; LRMS: 307,3.

Príklad 38

55 1-Metyl-10-oxa-4-azatricyklo[5.2.1]dekán
1-Metyl-4-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-10-oxa-4-azatricyklo[5.2.1]dekán. Tavná teplota: 251 °C až 252 °C;
LRMS: 271,3.

Príklad 39

60 1-(5-Chlór-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)dekahydrochinolín
Dekahydrochinolín. Tavná teplota: 190 °C až 192 °C;

LRMS: 291,8.

Príklad 40

Etylester kyseliny 3-[1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidin-3-yl]propionovej

5 Etylester kyseliny piperidin-3-ylpropionovej. Tavná teplota: 101 °C až 103 °C; LRMS: 303,4.

Príklad 41

Kyselina 3-[1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl]propionová

10 Kyselina piperidin-3-ylpropionová. Tavná teplota: 217 °C až 219 °C; LRMS: 275,3.

Príklad 42

1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidin-3-ol

Piperidin-3-ol. Tavná teplota: 152 °C až 154 °C;

LRMS: 219,3.

15

Príklad 43

3-[1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl]-propionamid

Piperidin-3-ylpropionamid. Tavná teplota: 212 °C až 214 °C;

LRMS: 274,3.

20

Príklad 44

4-(2,6-Dimetyl)piperidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin

2,6-Dimetyl)piperidín. LRMS: 275,3.

25

Príklad 45

2-[1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl]propan-2-ol

Piperidin-3-ylpropan-2-ol. Tavná teplota: 182,8 °C až 183,6 °C; LRMS: 261.

Príklad 46

30

2-[1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)propan-2-ol

Piperidin-4-ylpropan-2-ol. Tavná teplota: 170,1 °C až 171,3 °C; LRMS: 261.

Príklad 47

4-Metyl-1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ol

35

4-Metyl)piperidin-4-ol. Tavná teplota: 163,3 °C až 165,1 °C;

LRMS: 233,1.

Príklad 48

3-Metyl-8-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-8-azabicyklo-[3.2.1]oktan-3-ol

40

3-Metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ol. Tavná teplota: 142,1 °C až 143,8 °C; LRMS: 259,1.

Príklad 49

2-[1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrolidin-2-yl]propan-2-ol

Pyrolidin-2-ylpropan-2-ol. Tavná teplota: 173 °C;

45

LRMS: 247,1.

Príklad 50

3-Metyl-1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrolidin-3-ol

3-Metylpyrolidin-3-ol. LRMS: 219.

50

Príklad 51

4-Pyrazol-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin

Pyrazol. LRMS: 186,2.

55

Príklad 52

Cyklohexylmetyl(6-fenyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amin

Cyklohexylmetylamín

Metóda B

60

7-Benzénsulfonyl-4-chlór-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin

V banke vysušenej plameňom sa pod dusíkom pridalo do 30 ml dimetylformamidu (DMF) 780 mg 60 % hydridu sodného (19,5 mmol) v minerálnom oleji a výsledná zmes sa ochladila na 0 °C. Počas 5 minút sa pomaly pridával roztok 2,0 g (13,0 mmol) 4-chlór-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidínu v 10 ml DMF. Reakčná zmes sa miešala 10 minút až ustal vývoj vodíka (H₂). Pridal sa benzénsulfonylchlorid (1,7 ml/13,0 mmol) a reakčná zmes sa jednu hodinu ohrievala na teplotu okolia. Pridala sa voda a výsledná zrazenina sa odfiltrovala a po vysušení za vákua poskytla 3,4 g (89 % výťažok) titulnej zlúčeniny vo forme kryštalickej pevnej látky, t. t. 163 °C až 167 °C.

Metóda C

7-Benzénsulfonyl-4-chlór-6-fenyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

V banke vysušenej plameňom sa pod dusíkom rozpustilo 0,53 ml (3,79 mmol) diizopropylamínu v 5 ml tetrahydrofuránu (THF) a roztok sa ochladil na -78 °C. Pridalo sa n-butyllítium (3,75 mmol vo forme 2,5M roztoku v hexánoch) a výsledná zmes sa počas 10-minútového kontinuálneho miešania ohriala na 0 °C. Reakčná zmes sa opäť ochladila na -78 °C a do tejto zmesi sa počas 10 minút pridalo 1,0 g (3,40 mmol) produktu získaného pomocou metódy B v 10 ml THF. Reakčná zmes sa miešala 1 hodinu pri teplote -78 °C a v tomto čase sa pridalo 8,2 ml (4,10 mmol) 0,5M roztoku chloridu zinočnatého v tetrahydrofuráne a reakčná zmes sa počas 1 hodiny ohriala na izbovú teplotu. Pridali sa jódbenzén (0,46 ml, 4,11 mmol) a suspenzia 197 mg tetrakis(trifenylfosfín)paládia v 2 ml THF. Výsledná zmes sa miešala 3 hodiny za refluxu, ochladila na izbovú teplotu a frakcionalizovala medzi dichlórmetánom a vodu. Vodná vrstva sa okyslila 1N roztokom kyseliny chlorovodíkovej a dvakrát extrahovala dichlórmetánom. Dichlórmetánové vrstvy sa zlúčili, prepláchli 1N roztokom kyseliny chlorovodíkovej a solankou, vysušili nad síranom horečnatým (MgSO₄), prefiltrovali a po zahustení za vákua poskytli titulnú zlúčeninu. LRMS: 370, 372 (M+2).

Metóda D

4-Chlór-6-fenyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Produkt získaný pomocou metódy C sa rozpustil v 10 ml THF a do tohto roztoku sa pridalo 5,0 ml metanolu a 1,0 g hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa 15 minút miešala, zahustila za vákua a frakcionalizovala medzi nasýtený vodný roztok chloridu amónneho (NH₄Cl) a etylacetát. Výsledná vodná vrstva sa dvakrát extrahovala etylacetátom. Etylacetátové vrstvy sa zlúčili, prepláchli solankou, vysušili nad síranom horečnatým (MgSO₄), prefiltrovali a zahustili za vákua. Surový produkt sa purifikoval pomocou silikagélovej chromatografie (elučná sústava: zmes 1 : 5 etylacetátu a hexánu) a poskytol 0,59 g (76 % výťažok) titulnej zlúčeniny vo forme bledožltej pevnej látky, t. t. 145 °C (rozkl.). LRMS: 230, 232 (M+2).

Metóda E

Cyklohexylmetyl-(6-fenyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amín

Produkt získaný pomocou metódy D (50 mg, 0,218 mmol) sa uviedol do reakcie s 0,12 ml N-metylcyklohexylamínu (0,920 mmol) spôsobom opísaným v rámci metódy A. Reakčná zmes sa zahustila za vákua, pridala sa metanol a výsledná zrazenina sa odfiltrovala a poskytla 7 mg (10 % výťažok) titulnej zlúčeniny vo forme žltej pevnej látky. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,18 - 1,25 (m, 1H), 1,47 - 1,66 (m, 4H), 1,75 - 1,90 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 4,74 (br, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 2H), 7,77 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 8,33 (s, 1H). LRMS: 307 (M+1).

Príklad 53

1-(6-Fenyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)dekahydrochinolín
Dekahydrochinolín. LRMS: 333,4.

Príklad 54

4-(2-Etylpiperidin-1-yl)-6-fenyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
2-Etylpiperidín. LRMS: 307,4.

Príklad 55

4-(3,3-Dimetylpiperidin-1-yl)-6-fenyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
3,3-Dimetylpiperidín. LRMS: 307,4.

Príklad 56

6-Fenyl-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
Piperidín. LRMS: 279,4.

Príklad 57

4-Piperidin-1-yl-6-tiofen-3-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Piperidín. LRMS: 285,4.

Príklad 58

4-Piperidin-1-yl-6-tiofen-2-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Piperidín. LRMS: 285,4.

Príklad 59

Cyklohexylmetyl(6-metyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amín

Cyklohexylmetylamin.

Metóda F

7-Benzénsulfonyl-4-chlór-6-metyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Do plameňom vysušenej banky sa pod dusíkom umiestnilo 0,57 ml (4,07 mmol) diizopropylamínu a 5,0 ml bezvodého THF. Roztok sa ochladil na -78 °C a pridalo sa 1,63 ml (4,08 mmol) 2,5M roztoku n-butyllítia v hexánoch. Výsledná zmes sa ohriala na 0 °C a 10 minút miešala. Potom sa zmes opäť ochladila na -78 °C a počas 10 minút sa pridal roztok 1,0 g (3,40 mmol) surového produktu získaného pomocou metódy C v 10 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Výsledná zmes sa jednu hodinu miešala a v tomto čase sa pridalo 0,28 ml (4,50 mmol) jódmetánu. Reakčná zmes sa 2 hodiny miešala, ochladila nasýteným roztokom chloridu amónneho a ohriala na izbovú teplotu. Zmes sa 5 minút miešala, nariesila vodou a trikrát extrahovala etylacetátom. Zlúčené extrakty sa prepláchli solankou, vysušili nad bezvodým síranom horečnatým, prefiltrovali a po odparení rozpúšťadla za vákua poskytl titulnú zlúčeninu. LRMS: 308, 310 (M+2).

Metóda G

4-Chlór-6-metyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Produkt získaný metódou F sa zbavil ochranné skupiny spôsobom opísaným v rámci metódy E. Surový produkt sa purifikoval tritúráciou s hexánmi a dichlórmetánom a poskytol 250 mg (44 % výťažok) titúlnej zlúčeniny vo forme žltej pevnej látky. T. t. 205 °C (rozkl.). LRMS: 168, 170 (M+2).

Metóda H

Cyklohexylmetyl(6-metyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amín

Produkt získaný metódou G (50 mg, 0,298 mmol) sa uviedol do reakcie so 100 mg (0,883 mmol) N-metylcyklohexylaminu spôsobom opísaným v rámci metódy A. Reakčná zmes sa spracovala spôsobom opísaným v rámci metódy A s tou výnimkou, že sa namiesto éteru použil etylacetát. Titulná zlúčenina (42 mg, 58 % výťažok) sa získala vo forme bielej pevnej látky. T. t. 221 °C (rozkl.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15 - 1,25 (m, 1H), 1,43 - 1,62 (m, 4H), 1,73 (br s, 1H, J = 13,7 Hz), 1,32 - 1,90 (m, 4H), 2,41 (d, 3H, J = 0,8 Hz), 3,21 (s, 3H), 4,63 (br s, 1H), 6,20 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 10,1 (br s, 1H). LRMS: 245 (M+1).

Titulná zlúčenina z príkladu 60 sa pripravila spôsobom analogickým so spôsobom opísaným v príklade 59.

Príklad 60

6-Metyl-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Piperidín. LRMS: 217,3.

Príklad 61

5-Chlór-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Metóda I

4,5-Dichlór-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

4-Chlór-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín (154 mg, 1,0 mmol) sa suspendoval v 6,0 ml bezvodého dichlórmetánu v plameňom vysušenej banke a do tejto zmesi sa naraz pridal N-chlórsukcínimid (147 mg, 1,1 mmol). Výsledná zmes sa 18 hodín miešala pri izbovej teplote a v tomto čase sa pri zníženom tlaku odstránilo rozpúšťadlo. Zvyšok sa trituroval s vodou a po izolácii filtráciou poskytol 137 mg (72 % výťažok) titúlnej zlúčeniny vo forme šedej pevnej látky, t. t. 224 °C až 227 °C (rozkl.). LRMS: 188 (M+1).

Metóda J

5-Chlór-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Produkt získaný metódou I (57 mg, 0,3 mmol) sa suspendoval v 3,0 ml *tert*-butanolu a do tohto roztoku sa pridal piperidín (90 µl, 0,9 mmol) a výsledný systém sa 1 hodinu varil pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa ochladila na izbovú teplotu a pridala sa voda (4,0 ml). Hodnota pH roztoku sa nastavila pridaním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej na pH 1 a zmes sa následne prepláchla éterom. Vodná vrstva sa odstránila

a pridaním 2N roztoku hydroxidu sodného sa jej pH hodnota nastavila na pH 12. Roztok sa následne 2-krát extrahoval vždy 15 ml dichlórmetánu a zlúčené organické extrakty sa prepláchli vodou, potom solankou a vysušili nad bezvodým síranom horečnatým. Odparenie rozpúšťadla poskytlo 45 mg žltej pevnej látky, ktorá sa purifikovala silikagélou chromatografiou (elučná sústava: zmes 3 : 1 etylacetát a hexány) a poskytla 23 mg (32 % výťažok) titulnej zlúčeniny vo forme svetložltej pevnej látky. T. t. 170 °C až 172 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,67 - 1,74 (m, 6H), 3,65 - 3,67 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 8,31 (s, 1H). LRMS: 237 (M+1).

Titulné zlúčeniny z príkladov 62 a 63 sa pripravili spôsobom analogickým so spôsobom opísaným v príklade 61.

Príklad 62

5-Chlór-4-(oktahydroindol-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
Oktahydroindol. Tavná teplota: 193 °C, LRMS: 277,8.

Príklad 63

1-(5-Chlór-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)dekahydrochinolín
Dekahydrochinolín. Tavná teplota: 190 °C až 192 °C; LRMS: 291,8.

Príklad 64

5-Fenyl-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Metóda K

5-Bróm-4-chlór-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Do miešaného roztoku 4-chlór-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidínu (30 mg, 0,02 mol) rozpusteného v 75 ml chlóroformu sa pridalo 3,5 g (0,02 mol) N-brómsukcínamidu a výsledná zmes sa varila 1 hodinu pod spätných chladičom. Po ochladení na izbovú teplotu sa zrazenina odstránila filtráciou a po vysušení pri zníženom tlaku poskytla 4,1 g (89 % výťažok) titulnej zlúčeniny. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,93 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,60 (s, 1H).

Metóda L

7-Benzénsulfonyl-5-bróm-4-chlór-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Do suspenzie produktu získaného metódou K (4,1 g, 0,018 mol) v DMF (15 ml) a ochladenej na 0 °C sa pridalo 1,0 g (0,025 mol) 60 % roztoku hydridu sodného v minerálnom oleji a výsledná zmes sa miešala 15 minút pri 0 °C. Pridal sa benzénsulfonylchlorid (3,2 g, 0,018 mol) a reakčná zmes sa ohriala na izbovú teplotu a 2 hodiny miešala. Následne sa pridala voda (15 ml) a výsledná pevná látka sa odfiltrovala a po vysušení za vákuu poskytla 5,9 g (89 % výťažok) titulnej zlúčeniny.

Metóda M

7-Benzénsulfonyl-5-bróm-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Zmes 2,0 g (5,37 mmol) produktu pripraveného metódou L a 1,1 g (13,4 mmol) piperidínu v 10 ml *tert*-butanolu sa 2 hodiny miešala pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes frakcionalizovala medzi dichlórmetán (25 ml) a vodu (25 ml). Dichlórmetánová vrstva sa vysušila nad bezvodým síranom sodným (Na₂SO₄) a po zahustení do sucha za vákuu poskytla 2,2 g (97 % výťažok) titulnej zlúčeniny. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,63 - 1,72 (m, 6H), 3,54 - 3,57 (m, 4H), 7,53 (t, 2H, J = 2,0 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,61 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 8,17 - 8,20 (m, 2H), 8,43 (s, 1H). LRMS: 422, 7, 420, 7 (M+1).

Metóda N

5-Fenyl-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Do miešaného roztoku produktu pripraveného metódou M (100 mg, 0,237 mmol) v 1,0 ml dioxánu sa pridalo 32 mg (0,261 mmol) kyseliny fenylboritej a 75 mg (0,356 mmol) fosforečnanu draselného a následne 7 mg (0,006 mmol) tetrakis(trifenyfosfín)paládia. Výsledná zmes sa odplynila pomocou dusíka a miešala 48 hodín pri 100 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa pridalo 1,0 ml metanolu a následne 50 mg hydroxidu sodného a nová zmes sa miešala 1 hodinu pri izbovej teplote. Výsledná zmes sa následne frakcionalizovala medzi dichlórmetán a vodu, dichlórmetánová vrstva sa vysušila nad bezvodým síranom horečnatým a za vákuu zahustila do sucha. Surový produkt sa purifikoval silikagélou chromatografiou (elučná sústava: zmes 2 : 1 etylacetátu a hexánov) a poskytol 13 mg (20 % výťažok) titulnej zlúčeniny. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,33 - 1,34 (m, 4H), 1,43 - 1,44 (m, 2H), 3,26 - 3,28 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,27 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,38 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 0,8 Hz) a 8,42 (s, 1H). LRMS: 279,2 (M+1).

Titulné zlúčeniny z príkladov 65 až 77 sa pripravili spôsobom analogickým so spôsobom opísaným v príklade 64.

Príklad 65

5-(3-Chlór-4-fluórfenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]-pyrimidín
Piperidín. LRMS: 331,8.

5 Príklad 66

5-(4-Fluórfenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
Piperidín. LRMS: 297.

Príklad 67

10 5-(4-Chlórphenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
Piperidín. LRMS: 313.

Príklad 68

15 5-(3,5-Bistrifluórmetylfenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
Piperidín. LRMS: 415,4.

Príklad 69

20 4-Piperidín-1-yl-5-o-tolyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
Piperidín. LRMS: 293,4.

Príklad 70

4-Piperidín-1-yl-5-*p*-tolyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
Piperidín. LRMS: 293,4.

25 Príklad 71

5-(4-Metoxifyfenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]-pyrimidín
Piperidín. LRMS: 309,4.

Príklad 72

30 4-Piperidín-1-yl-5-(3-trifluórmetylfenyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
Piperidín. LRMS: 347,4.

Príklad 73

35 5-(3-Chlórphenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
Piperidín. LRMS: 427,8.

Príklad 74

40 Etylester kyseliny 3-(4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]-pyrimidin-5-yl)benzoovej
Piperidín. LRMS: 465,4.

Príklad 75

2-[3-(4-Piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]-pyrimidin-5-yl)-fenyl]propan-2-ol
Piperidín. LRMS: 451,4.

45 Príklad 76

4-(2-Metylpiperidin-1-yl)-5-*m*-tolyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
2-Metylpiperidín. LRMS: 307,2.

Príklad 77

50 4-Azepan-1-yl-5-*m*-tolyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín
Azepan. LRMS: 307,2.

Príklad 78

55 Metóda O

4-Piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín-5-karbonitril

60 Do miešaného roztoku 4-chlór-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín-5-karbonitrolu (54 mg, 0,3 mmol) (pripraveného spôsobom podľa Townsenda a kol., J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 2102) suspendovaného v 3,0 ml *tert*-butanolu sa pridal piperidín (59 µl, 0,60 mmol). Výsledná zmes sa následne varila 2,5-hodiny pod spätným chladičom a po ochladení na izbovú teplotu sa premiestnila do deliaceho zariadenia a nariedila éterom

(20 ml). Roztok sa dvakrát extrahoval vždy 10 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej, pH hodnota zlúčených vodných vrstiev sa pridaním 2N roztoku hydroxidu draselného upravila na pH 7 za vzniku zrazeniny, ktorá sa zberala filtráciou, prepláchla vodou a po vysušení pri zníženom tlaku poskytla 29 mg (42 % výťažok) titulnej zlúčeniny vo forme bezfarebnej pevnej látky. T. t. 209 °C až 211 °C; ¹H NMR (400 MHz, acetón-d₆) δ: 1,72 - 1,74 (m, 6H), 3,72 - 3,79 (m, 4H), 8,12 (s, 1H), 8,29 (s, 1H). LRMS: 228 (M+1).

Príklad 79

5-Etynyl-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Metóda P

4-Chlór-5-jód-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Do miešaného roztoku 4-chlór-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidínu (30 g, 0,02 mol) rozpusteného v 80 ml chloroformu sa pridalo 4,5 g (0,02 mol) N-jódsukcínimidu a výsledná zmes sa varila 1 hodinu pod spätným chladičom. Po ochladení na izbovú teplotu sa zrazenina odstránila filtráciou a po vysušení pri zníženom tlaku poskytla 4,6 g (82 % výťažok) titulnej zlúčeniny.

Metóda Q

7-Benzénsulfonyl-4-chlór-5-jód-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Spôsobom opísaným v rámci metódy L a pri použití produktu pripraveného metódou O sa získalo 5,4 g (80 % výťažok) titulnej zlúčeniny. LRMS: 419,6 (M+1), 279,7.

Metóda R

7-Benzénsulfonyl-5-jód-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Spôsobom opísaným v rámci metódy M a pri použití produktu z metódy Q sa pripravila titulná zlúčenina. LRMS: 469 (M+1), 329,1.

Metóda S

7-Benzénsulfonyl-4-piperidín-1-yl-5-trietylsilanyletynyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Do plameňom vysušenej banky sa pod dusíkom umiestnilo 211 mg (0,5 mmol) produktu z metódy R, 19 mg (0,1 mmol) jodidu meďného a 58 mg (0,05 mmol) tetrakis (trifenylfosfín)paládia. Do zmesi sa následne pridalo 0,14 ml (1,0 mmol) trietylamínu a 0,27 ml (1,5 mmol) trietylsilylcetylénu vo forme roztoku v 1,5 ml bezvodého DMF. Výsledná zmes sa miešala 3 hodiny za izbovej teploty a v tomto čase sa pridalo 5,0 ml vody a získaná zmes sa extrahovala etylacetátom. Etylacetátový extrakt sa vysušil nad bezvodým síranom horečnatým a zahustil za vákua. Výsledný surový produkt sa následne purifikoval silikagélovou chromatografiou (elučná sústava: zmes 7 : 1 hexánov a etylacetátu) a poskytol 194 mg (89 % výťažok) titulnej zlúčeniny. LRMS: 481 (M+1), 341.

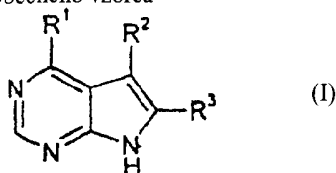
Metóda T

5-Etynyl-4-piperidín-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidín

Do miešaného roztoku produktu z metódy S (194 mg, 0,40 mmol) rozpusteného v 2,0 ml bezvodého THF sa po kvapkách pridalo 0,4 ml (0,4 mmol) 1M roztoku tetrabutylamóniumfluoridu v tetrahydrofuráne. Výsledná zmes sa miešala 10 minút pri izbovej teplote a následne preniesla do metanolového roztoku (3,0 ml) obsahujúceho 1 g hydroxidu draselného. Získaná zmes sa miešala 15 minút pri izbovej teplote a následne zahustila za vákua. Zvyšok sa frakcionalizoval medzi vodu a etylacetát, etylacetátová vrstva sa prepláchla vodou a solankou, vysušila nad bezvodým síranom horečnatým a za vákua zahustila do sucha. Surový produkt sa purifikoval silikagélovou chromatografiou (elučná sústava: zmes 2 : 1 etylacetátu a hexánov) a poskytol 72 mg (64 % výťažok) titulnej zlúčeniny vo forme bielej kryštalickej pevnej látky. T. t. 179 °C až 181 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,72 (br s, 6H), 3,20 (s, 1H), 3,82 - 3,83 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H). LRMS: 227 (M+1).

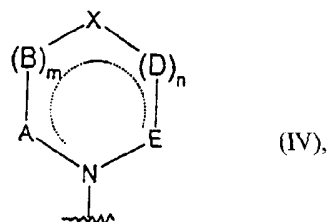
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Pyrol[2,3-d]pyrimidínová zlúčenina všeobecného vzorca



alebo jej farmaceuticky prijateľné soli, kde

R¹ znamená zlúčeninu všeobecného vzorca



v ktorom bodkovaná čiara reprezentuje prípadné dvojité väzby;

m znamená 0, 1, 2 alebo 3;

5 n znamená 0, 1, 2 alebo 3;

X, B a D každý nezávisle znamená atóm kyslíka, S(O)_d, kde d znamená 0, 1 alebo 2, NR⁶ alebo CR⁷R⁸;

A i E každý znamená CR⁷R⁸; a

R⁶ sa zvolí z množiny skladajúcej sa z atómu vodíka; alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; trifluórme-
tylovej skupiny; trifluórmetylalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkyldifluórme-
tylénovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkyl(difluórmetylén)alkylovej skupiny s 1
10 až 3 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; alkoxyalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alky-
lovom zvyšku i alkoxyzvyšku; alkylaminoacylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom i acylovom
zvyšku; dialkylaminoacylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku i v acylovom
zvyšku; arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka; heteroarylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka; arylal-
15 kylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku;
heteroarylalkylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alky-
lovom zvyšku; arylarylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v každom arylovom zvyšku; arylarylalky-
lovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v každom arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom
zvyšku; cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka; cykloalkylalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlí-
20 ka v cykloalkylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; hydroxyalkylovej skupiny s 2 až
6 atómami uhlíka; acyloxyalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku a 2 až 6 atómami
uhlíka v alkylovom zvyšku; alkoxyalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxy skupine a 2 až 6 ató-
mami uhlíka v alkylovom zvyšku; piperazínalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyš-
ku; acylaminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alky-
25 lovom zvyšku; arylalkoxyalkylovej skupiny so 6 až 10 atómov uhlíka v arylovom zvyšku, s 1 až 6 atómami
uhlíka v alkoxyzvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkoxyalkylovej skupiny s 5
až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku, s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku a 1 až 6 atómami uh-
líka v alkylovom zvyšku; alkyltioalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku;
aryltioalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylo-
30 vom zvyšku; alkylsulfínalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylsulfi-
nylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom
zvyšku; alkylsulfonylalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylsulfonyl-
alkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku;
aminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; alkylaminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v
35 každom alkylovom zvyšku; dialkylaminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom
zvyšku; R¹³CO-alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, v ktorej
R¹³ znamená R²⁰O alebo R²⁰R²¹N, kde R²⁰ a R²¹ sa každý nezávisle zvolí z množiny skladajúcej sa z atómu
vodíka; alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; arylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylo-
vom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylovej skupiny s 5 až 9 atómami
40 uhlíka v heteroarylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku;
alebo R¹⁴-alkylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, v ktorej
R¹⁴ znamená acylpiperazínoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku; arylpiperazínoskupinu so 6
až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku; heteroaryl-piperazínoskupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroary-
lovom zvyšku; alkylpiperazínoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylalkylpiperazínosku-
45 pinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroaryl-
alkylpiperazínoskupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylo-
vom zvyšku; morfolinoskupinu; tiomorfolinoskupinu; piperidinoskupinu; pyriidinoskupinu; piperidylovú
skupinu; alkylpiperidylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylpiperidylovú skupinu
so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku; heteroaryl-piperidylovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v he-
50 teroarylovom zvyšku; arylalkylpiperidylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6
atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylpiperidylovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroa-
rylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkoxyacylovú skupinu s 1 až 6 atómami uh-
líka v alkoxyzvyšku; alkylaminoarylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v arylovom zvyšku; dialkylamino-

acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; alebo acylpiperidylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku;

R^7 a R^8 sa každý nezávisle zvoli z množiny skladajúcej sa z atómu vodíka; deutéria; alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; aminoskupiny; hydroxyskupiny; alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; alkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku;

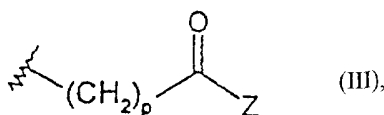
acylamino skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; acylalkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; karboxylovej skupiny; alkoxyacylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; alkylaminoacylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku;

dialkylaminoacylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; aminoacylovej skupiny; trifluórmetylovej skupiny; trifluórmetylalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylidifluórmetylénovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; alkylidifluórmetylénalkylovej skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka; heteroarylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka; arylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylarylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v každom arylovom zvyšku; arylarylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v každom arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka; cykloalkylalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; hydroxyalkylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka; acyloxyalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku a 2 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkoxyalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxy skupine a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine; piperazinyalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; acylaminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; piperidylovej skupiny; alkylpiperidylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylalkoxyalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku, s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkoxyalkylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku, s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkyltioalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; aryltioalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylsulfonalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylsulfonalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylsulfonalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylsulfonalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; aminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; alkylaminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; dialkylaminoalkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; alebo $R^{13}CO$ -cykloalkylovej skupiny s 3 až 10 atómami uhlíka v cykloalkylovom zvyšku, v ktorej

R^{13} znamená $R^{20}O$ alebo $R^{20}R^{21}N$, kde R^{20} a R^{21} sa každý nezávisle zvoli z množiny skladajúcej sa z atómu vodíka; alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; arylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alebo heteroarylalkylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alebo R^{14} ; R^{14} -alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku alebo R^{14} -cykloalkylovej skupiny s 3 až 10 atómami uhlíka v cykloalkylovom zvyšku, v ktorých

R^{14} znamená acylpiperazinoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku; arylpiperazinoskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku; heteroaryl-piperazinoskupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku; alkylpiperazinoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylalkylpiperazinoskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroaryl-alkylpiperazinoskupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; morfolinoskupinu; tiomorfolinoskupinu; piperidinoskupinu; pyrrolidinoskupinu; piperidylovú skupinu; alkylpiperidylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylpiperidylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku; heteroaryl-piperidylovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku; arylalkylpiperidylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylpiperidylovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alebo acylpiperidylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku; alebo

skupiny všeobecného vzorca



v ktorom p znamená 1, 2 alebo 3; a

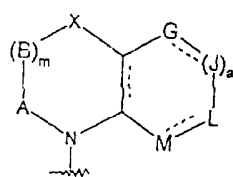
Z znamená hydroxyskupinu; alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; alebo NR^1R^2 , v ktorej sa

R^1 a R^2 každý nezávisle zvolí z množiny skladajúcej sa z atómu vodíka; alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; piperidylovej skupiny; alkylpiperidylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylpiperidylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku; heteroaryl-piperidylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku; arylalkylpiperidylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylpiperidylovom zvyšku s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; acylpiperidylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku; arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka; heteroarylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka; arylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylarylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v každom arylovom zvyšku; arylarylalkylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v každom arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka; cykloalkylalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; R^5 -alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku a alkyl (CHR^5) alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku, v ktorých

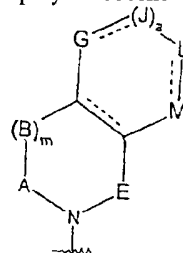
R^5 znamená hydroxyskupinu; acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; piperazinoskupinu; acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; aryltioskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; alkylsulfinylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; arylsulfinylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; arylsulfonylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; aminoskupinu; alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; acylpiperazinoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v acylovom zvyšku; alkylpiperazinoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylalkylpiperazinoskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylalkylpiperazinoskupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; morfolinoskupinu, tiomorfolinoskupinu, piperidinoskupinu alebo pyrrolidinoskupinu; R^6 -alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyl (CHR^6) alkylovej skupiny s 1 až 5 atómami uhlíka v prvom alkylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v druhom alkylovom zvyšku, v ktorom

R^6 znamená piperidylovú skupinu; alkylpiperidylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylpiperidylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku; heteroaryl-piperidylovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku; arylalkylpiperidylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alebo heteroarylalkylpiperidylovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku;

alebo pokiaľ n znamená aspoň 1, potom D a E, alebo D a X znamenajú každý CR^7R^8 a susediace R^7 skupiny môžu spoločne s atómami uhlíka, na ktoré sú naviazané, tvoriť skupiny všeobecného vzorca



(V)



(VI),

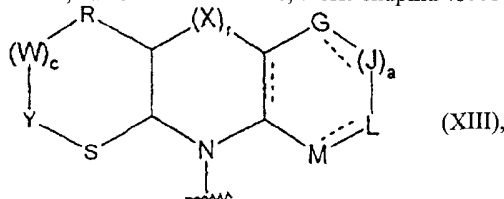
kde bodkované čiary reprezentujú prípadné dvojité väzby; a znamená 0, 1 alebo 2;

m, A, B a X majú definované významy; a

G, J, L a M znamenajú každý nezávisle atóm kyslíka, $\text{S}(\text{O})_d$,

kde d znamená 0, 1 alebo 2, NR^6 alebo CR^7R^8 , kde majú R^7 a R^8 definované významy;

alebo pokiaľ n znamená 1, potom D a E znamená CR^7R^8 a m znamená 1, A a B znamená CR^7R^8 , susediace R^7 skupiny môžu spoločne s atómami uhlíka, na ktoré sú naviazané, tvoriť skupinu všeobecného vzorca



(XIII),

kde bodkované väzby znamenajú prípadné dvojité väzby;

a, G, J, L a M majú definované významy;

r znamená 0 alebo 1;

c znamená 0, 1 alebo 2; a

R, W, Y a S znamenajú každý nezávisle atóm kyslíka, S(O)_d, kde d znamená 0, 1 alebo 2, NR⁶ alebo CR⁷R⁸, kde majú R⁶, R⁷ a R⁸ definované významy;

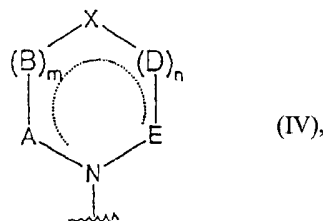
- 5 R² a R³ sa každý nezávisle zvolí z množiny skladajúcej sa z atómu vodíka; deutéria, aminoskupiny; atómu halogénu; hydroxyskupiny; nitroskupiny; karboxyskupiny; alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka; alkylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka; trifluórmetylovej skupiny; trifluórmetyloxy skupiny; alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylová skupina a alkoxyskupina je prípadne substituovaná jednou až tromi skupinami zvolenými z atómu halogénu, hydroxyskupiny, 10 karboxyskupiny, aminoalkyltiostskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku, heteroarylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka, heterocykloalkylovej skupiny s 2 až 9 atómami uhlíka, cykloalkylovej skupiny s 3 až 9 atómami uhlíka alebo arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka; alebo R² a R³ znamená každý nezávisle cykloalkylovú skupinu s 3 až 10 atómami uhlíka; cykloalkoxyskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka; alkylaminosku- 15 pinu s 1 až 6 atómami uhlíka; dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylaminoskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; alkyltiostskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; aryltiostskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; arylsulfonylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; arylsulfonylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; alkoxy-CO-NH- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxy- 20 kupine; alkylamino-CO- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylovú skupinu s 5 až 9 atómami uhlíka; heterocykloalkylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka; arylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka; pričom heteroarylová, heterocykloalkylová a arylová skupina sú prípadne substituované 1 až 3 atómami halogénu, alkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka; alkyl-CO- 25 -NH- s 1 až 6 atómami uhlíka; alkoxy-CO-NH- s 1 až 6 atómami uhlíka; alkyl-CO-NH-alkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; alkoxy-CO-NH-alkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkoxyzvyšku; karboxyskupinami; karboxyalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; karboxyalkoxyskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; benzyloxykarbonylalkoxyskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; alkoxykarbonylalkoxyskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyz- 30 výšku; arylovými skupinami so 6 až 10 atómami uhlíka; aminoskupinami; aminoalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka; alkoxykarbonylaminoskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; arylalkoxykarbonylaminoskupinami so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; alkylaminoskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka; dialkylaminoskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; alkylaminoalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; hydroxyskupinami; alkoxykupinami s 1 až 6 atómami uhlíka; karboxyskupinami; karboxyalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkoxykarbonylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; alkoxykarbonylalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxy i alkylovom zvyšku; alkoxy-CO-NH- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxyzvyšku; alkyl-CO-NH- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom 40 zvyšku; kyanoskupinami; heterocykloalkylovými skupinami s 5 až 9 atómami uhlíka; amino-CO-NH-; alkylamino-CO-NH- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; dialkylamino-CO-NH- s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylamino-CO-NH- so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku; heteroarylamino-CO-NH- s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku; alkylamino-CO-NH-alkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; dialkylamino-CO-NH-alkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylamino-CO-NH-alkylovými skupinami so 6 až 10 atóma- 45 mi uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; heteroarylamino-CO-NH-alkylovými skupinami s 5 až 9 atómami uhlíka v heteroarylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylsulfonylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylsulfonylaminoalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; arylsulfonylovými skupinami so 6 až 10 atómami uhlíka; arylsulfonylaminoalkylovými skupinami so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom zvyšku a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylsulfonylaminosku- 50 pinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; alkylsulfonylaminoalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom zvyšku; heteroarylovými skupinami s 5 až 9 atómami uhlíka; alebo hete- 55 rocycykloalkylovými skupinami s 2 až 9 atómami uhlíka;
- pod podmienkou, že pokiaľ A, B alebo X znamenajú vo všeobecných vzorcoch (V) alebo (VI) NR⁶ alebo CR⁷R⁸, potom R² a/alebo R³ musí znamenať atóm halogénu;
- pod podmienkou, že pokiaľ R² a R³ každý nezávisle znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, potom R¹ nemôže znamenať nenasýtenú piperidinylovú skupinu;

pod podmienkou, že pokiaľ R^2 i R^3 znamená atóm vodíka, potom R^1 nemôže znamenať nesubstituovanú morfolinylovú alebo pyrolidinylovú skupinu;

pod podmienkou, že pokiaľ R^2 i R^3 znamená atóm vodíka, potom R^1 nemôže znamenať piperazinylovú skupinu; a

- 5 pod podmienkou, že skupiny všeobecných vzorcov (IV), (V), (VI) alebo (XIII) neobsahujú dva alebo viac atómov kyslíka alebo síry, alebo ich kombinácie v susedných polohách.

2. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde R^1 znamená skupinu všeobecného vzorca



v ktorom bodkovaná čiara reprezentuje prípadné dvojité väzby;

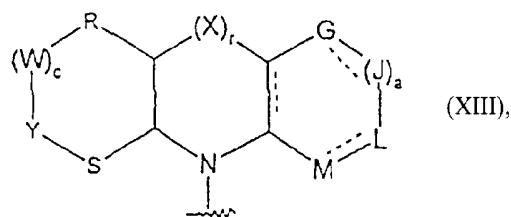
10 m znamená 0, 1, 2 alebo 3;

n znamená 0, 1, 2 alebo 3;

X, B a D znamená každý nezávisle atóm kyslíka, $S(O)_d$, kde d znamená 0, 1 alebo 2, NR^6 alebo CR^7R^8 ;

A a E každý nezávisle znamená CR^7R^8 alebo NR^6 ;

- 15 alebo pokiaľ n znamená 1, potom D a E každý znamená CR^7R^8 a m znamená 1, A a B každý znamená CR^7R^8 , príslušné susedné R^7 skupiny môžu spoločne s atómami uhlíka, na ktoré sú naviazané, tvoriť skupinu všeobecného vzorca



kde bodkované väzby reprezentujú prípadné dvojité väzby;

a, G, J, L a M majú definované významy;

20 r znamená 0 alebo 1;

c znamená 0, 1 alebo 2; a

R, W, Y a S každý nezávisle znamená atóm kyslíka, $S(O)_d$, kde d znamená 0, 1 alebo 2, NR^6 alebo CR^7R^8 , kde R^5 , R^7 a R^8 majú definované významy.

- 25 3. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde R^2 a R^3 sa každý nezávisle zvolí z množiny skladajúcej sa z atómu vodíka, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovej skupiny s 3 až 10 atómami uhlíka, cykloalkoxy skupiny s 3 až 10 atómami uhlíka, heterocykloalkylovej skupiny s 2 až 9 atómami uhlíka, heteroarylovej skupiny s 5 až 9 atómami uhlíka alebo arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka.

4. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorá sa zvolí z množiny skladajúcej sa z:

- 30 5-fluór-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidínu;
4-piperidin-1-yl-5-trifluórmetyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidínu;
N,N-dimetyl-N'[3-(4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-yl)benzyl]etán-1,2-diamínu;
2-[1-(5-m-tolyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl]etanolu;
5-(3-izopropylfenyl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidínu;
35 5-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol-[2,3-d]pyrimidínu;
5-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol-[2,3-d]pyrimidínu;
5-(2-metylpyridin-4-yl)-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidínu;
5-chlór-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidínu;
5-etyl-4-piperidin-1-yl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidínu;
40 4-piperidin-1-yl-5-m-tolyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidínu; a 4-(3,3-dimetyl-4-piperidin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidínu.

5. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 4 na použitie ako liečivo.

6. Farmaceutická kompozícia na (a) liečenie alebo prevenciu choroby alebo stavu zvoleného z orgánových transplantátov, zožierajúceho vredu, roztrúsenej sklerózy, kĺbového reumatizmu, psoriázy, diabetu typu I a komplikácií vyvolaných diabetom, rakoviny, astmy, atopickej dermatitídy, autoimunitných porúch štítnej žľazy, ulceratívnej kolitídy, Crohnovej choroby, Alzheimerovej choroby, leukémie a ďalších autoimunitných ochorení alebo (b) inhibíciu proteín tyrozín kináz alebo JAK3 (Janus Kinase) u cicavcov, vrátane človeka, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje množstvo zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 4 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, ktoré je účinné na liečenie týchto porúch a stavov, a farmaceuticky prijateľný nosič.

7. Farmaceutická kompozícia na (a) liečenie alebo prevenciu choroby alebo stavu zvoleného z orgánových transplantátov, zožierajúceho vredu, roztrúsenej sklerózy, kĺbového reumatizmu, psoriázy, diabetu typu I a komplikácií vyvolaných diabetom, rakoviny, astmy, atopickej dermatitídy, autoimunitných porúch štítnej žľazy, ulceratívnej kolitídy, Crohnovej choroby, Alzheimerovej choroby, leukémie a ďalších autoimunitných ochorení alebo (b) inhibíciu proteín tyrozín kináz alebo JAK3 (Janus Kinase) u cicavca, vrátane človeka, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje množstvo zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 4 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, samotnej alebo v kombinácii s jedným alebo viacerými ďalšími činidlami, ktoré modulujú cicavčí imunitný systém alebo s protizápalovými činidlami, ktoré sú účinné pri liečení týchto porúch a stavov, a farmaceuticky prijateľný nosič.

8. Použitie účinného množstva zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 4 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva na inhibíciu proteín tyrozín kinázy alebo JAK3 (Janus Kinase) u cicavca, vrátane človeka.

9. Použitie účinného množstva zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 4 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva na liečenie alebo prevenciu porúch alebo stavov zvolených z odhojenia orgánového transplantátu, zožierajúceho vredu, roztrúsenej sklerózy, kĺbového reumatizmu, psoriázy, diabetu typu I a komplikácií vyvolaných diabetom, rakoviny, astmy, atopickej dermatitídy, autoimunitných porúch štítnej žľazy, ulceratívnej kolitídy, Crohnovej choroby, Alzheimerovej choroby, leukémie a ďalších autoimunitných ochorení u cicavca, vrátane človeka.

10. Použitie účinného množstva zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 4 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, samotnej alebo v kombinácii s jedným alebo viacerými ďalšími činidlami, ktoré modulujú cicavčí imunitný systém alebo s protizápalovými činidlami, na výrobu liečiva na inhibíciu proteín tyrozín kinázy alebo JAK3 (Janus Kinase) u cicavca, vrátane človeka.

11. Použitie účinného množstva zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 4 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, samotnej alebo v kombinácii s jedným alebo viacerými ďalšími činidlami, ktoré modulujú cicavčí imunitný senzor alebo s protizápalovým činidlom, ktoré je účinné pri liečení tohto stavu, na výrobu liečiva na liečenie alebo prevenciu porúch alebo stavov zvolených z odhojenia orgánového transplantátu, zožierajúceho vredu, roztrúsenej sklerózy, kĺbového reumatizmu, psoriázy, diabetu typu I a komplikácií vyvolaných diabetom, rakoviny, astmy, atopickej dermatitídy, autoimunitných porúch štítnej žľazy, ulceratívnej kolitídy, Crohnovej choroby, Alzheimerovej choroby, leukémie a ďalších autoimunitných ochorení u cicavca, vrátane človeka.

Koniec dokumentu