



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20050059 A2

HR P20050059 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. cl.⁷: A 61 K 31/53
C 07 D 487/04

(21) Broj prijave u HR: P20050059A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 19.01.2005.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US03/022826
Datum podnošenja međunarodne prijave: 18.07.2003.
(87) Broj međunarodne objave: WO 04/009784
Datum međunarodne objave: 29.01.2004.

(31) Broj prve prijave: 60/397,256
60/447,213

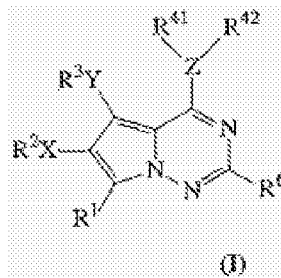
(32) Datum podnošenja prve prijave: 19.07.2002.
13.02.2003.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US

(71) Podnositelj prijave: Bristol-Myers Squibb Company, P.O.Box 4000, Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, 08543-4000 NJ, US
(72) Izumitelji: Rajeev Bhide, 22 Hawthorne Drive, Princeton Junction, 08550 NJ, US
Louis J. Lombardo, 49 West Street, Belle Mead, 08502 NJ, US
Stephanie Barbosa, 2 Big Top Dr., Lambertville, 08530 NJ, US
Zhen-Wei Chai, 36 Hills Dr., Belle Mead, 08502 NJ, US
Ligang Qian, 11 Coventry Ln., Hopewell, 08525 NJ, US
Jeffrey Robl, 7 Tulip Drive, Newtown, 18940 PA, US
(74) Punomoćnik: Damir Mijatović, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: NOVI INHIBITORI KINAZA

(57) Sažetak:



Predmetni izum se odnosi na spojeve formule (I) i njihove farmaceutski prihvatljive soli. Spojevi formule (I) inhibiraju aktivnost tirozin kinaze receptora faktora rasta kao što su VEGFR-2 i FGFR-1, što ih čini korisnim u liječenju karcinoma. Spojevi formule (I) su također korisni za liječenje drugih oboljenja povezanih sa putevima prijenosa signala koji djeluju preko receptora faktora rasta.

HR P20050059 A2

OPIS IZUMA**Područje izuma**

5 Ovaj izum se odnosi na spojeve koji inhibiraju aktivnost tirozin kinaze receptora faktora rasta, kao što su VEGFR-2 i FGFR-1, čime ih čine korisnim kao antikarcinomna sredstva. Spojevi su također korisni u liječenju bolesti, pored karcinoma, koje su povezane sa putevima prijenosa signala koji djeluju preko faktora rasta i receptorima anti angiogeneze, kao što je VEGFR-1.

Pozadina izuma

10 Normalna angiogeneza (stvaranje novih krvnih žila) ima važnu ulogu u različitim procesima, uključujući stvaranje embriona, zarastanje rana, gojaznost i reproduktivne funkcije kod žena. Neželjena ili patološka angiogeneza je povezana sa bolesnim stanjima, kao što su dijabetična retinopatija, psorijaza, reumatoidni artritis, aterom, Kaposijev sarkom i hemangiom, astma, karcinom i metastatska oboljenja (Fan i dr., 1995, *Trend Pharmacol. Sci.* 16: 57-66; Folkman, 1995, *Nature Medicine* 1: 27-31). Misli se da promjena vaskularne propustljivosti ima ulogu u normalnim i patofiziološkim procesima (Cullinan-Bove i dr., 1993., *Endocrinology* 133: 829-837; Senger i dr., 1993 *Cancer and Metastasis Reviews*, 12: 303-324).

20 Receptori tirozin kinaza (RTK) su važni u prijenosu biokemijskih signala preko citoplazmatske membrane stanica. Ove transmembranske molekule se karakteristično sastoje od ekstraselularne domene za vezanje liganda povezane preko segmenta u citoplazmatskoj membrani s intracelularnom domenom tirozin kinaze. Vezivanje liganda na receptor dovodi do stimuliranja aktivnosti tirozin kinaze povezane s receptorom što dovodi do fosforilacije tirozina na receptoru kao i na drugim intracelularnim proteinima što dovodi do različitih staničnih odgovora. Do danas je identificirano najmanje devetnaest različitih RTK potporodica definiranih sličnošću (homologijom) sekvence kiselina. Jedna od ovih potporodica trenutno obuhvaća receptor tirozin kinaze koji je sličan fms, Flt ili Flt1 (VEGFR-1), receptor kinaze s umetnutom domenom, KDR (poznat i kao Flk-1 ili VEGFR-2), i drugi receptor tirozin kinaze koji je sličan fms, Flt4 (VEGFR-3). Dva od ovih RTK, Flt i KDR, pokazalo se da imaju visok afinitet za vezivanje vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) (De Vries i dr., 1992, *Science* 255: 989-991; Terman i dr., 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992, 187: 1579-1586). Vezivanje VEGF za ove receptore s ekspresijom u heterologim stanicama bilo je povezivano s promjenama statusa fosforilacije tirozina kod staničnih proteina i protokom kalcija. Utvrđeno je da VEGF, zajedno sa kiselim i baznim faktorom reasta fibroblasta (aFGF i bFGF), ima *in vitro* aktivnost pokretanja endotelijalnog staničnog rasta. Zabilježeno je da se aFGF i bFGF vežu na i aktiviraju receptor tirozin kinaze nazvan FGFR-1. Pomoću smanjene ekspresije njegovih receptora, aktivnost faktora rasta VEGF, nasuprot FGF, je relativno specifična prema endotelijalnim stanicama. Novija ispitivanja pokazuju da je VEGF važan stimulator i normalne i patološke angiogeneze (Jakeman i dr., 1993, *Endocrinology*, 133: 848-859; Kolch i dr., 1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36: 139-155) te vaskularne permeabilnosti (Conolly i dr., 1989., *Biol. Chem.* 264: 20017-20024).

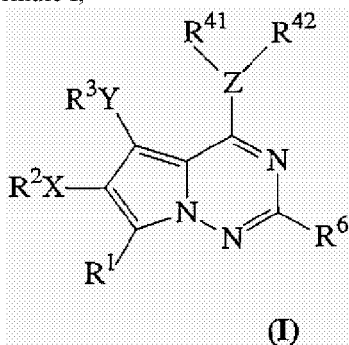
40 Kod odraslih, endotelne stanice imaju nizak indeks proliferacije, osim u slučaju obnove tkiva, kao što je zarastanje rana i reproduktivni ciklus kod žena, te adipogeneze (stvaranje masti). Međutim, u patološkim stanjima kao što je karcinom, nasljedna vaskularna oboljenja, endometriozna, psorijaza, artritis, retinopatija i ateroskleroza endotelne stanice se aktivno dijele (proliferiraju) i grade krvne žile. Nakon izlaganju angiogenim podražajima koji dolaze od faktora rasta, kao što su VEGF i bFGF, endotelne stanice ponovno ulaze u stanični ciklus, dijele se, migriraju i organiziraju se u trodimenzionalnu mrežu. Sada je naširoko prihvaćen stav da sposobnost tumora da se širi i metastazira zavisi od stvaranja ovakve mreže žila.

50 Vezivanje VEGF i bFGF na odgovarajuće receptore dovodi do dimerizacije, autofosforilacije na tirozinu i enzimske aktivacije. Ovi fosfotirozinske jedinice služe kao mjesta "pristajanje" za specifične nizvodne signalne molekule i enzimska aktivacija dovodi do EC aktivacije. Prekidanje ovih puteva bi trebalo inhibirati endotelnu aktivaciju stanica. Prekid FGFR-1 puta trebao bi također utjecati na diobu tumorskih stanica s obzirom da se ova kinaza aktivira u mnogim tipovima tumora dodatno uz diobu endotelinih stanica. Na kraju, novi dokazi također pokazuju da prekid VEGF signala inhibira endotelnu migraciju stanica, kritičan proces u stvaranju mreža krvnih žila.

55 Prekomjerna ekspresija i aktivacija VEGFR-2 i FGFR-1 u krvnim žilama povezanim s tumorom ukazuje na ulogu ovih molekula u tumorskoj angiogenezi. Angiogeneza i posljedični rast tumora su inhibirani antitijelima protiv VEGF liganda i VEGF receptora te skraćenim (koji nemaju transmembransku sekvencu i domenu citoplazmatske kinaze) topljivih VEGFR-2 receptora. Dominantne mutacije uvedene u VEGFR-2 ili FGFR-1 koje dovode do gubitka enzimske aktivnosti inhibiraju rast tumora *in vivo*. Ciljanje ovih receptora ili njihovih srodnih liganda također inhibira angiogenezu i rast tumora. Noviji dokazi su djelomično razjasnili vremenske potrebe ovih receptora u rastu tumora. Čini se da je VEGF signal bitan za rani rast tumora, a bFGF je važniji kasnije u vremenu širenja tumora.

Detaljan opis izuma

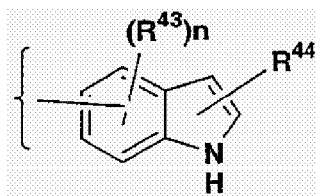
U skladu s predmetnim izumom, spojevi formule I,



5

njihovi enantiomeri, diastereomeri i farmaceutski prihvatljive soli, predlijeckovi i njihovi solvati, inhibiraju aktivnost tirozin kinaze kod receptora faktora rasta, kao što je VEGFR-2. U formuli I i u cijeloj specifikaciji, gornji simboli označavaju sljedeće:

- 10 Z se izabere iz grupe koja sadrži O, S, N, OH i Cl, pod uvjetom da, kada Z predstavlja O ili S, R^{41} je odsutno, i kada Z predstavlja OH ili Cl, R^{41} i R^{42} su odsutni, i kada Z predstavlja N, R^{41} je H;
- X i Y se nezavisno izaberu iz grupe koja sadrži O, OCO, S, SO, SO₂, CO, CO₂, NR¹⁰, NR¹¹CO, NR¹²CONR¹³, NR¹⁴CO₂, NR¹⁵SO₂, NR¹⁶SO₂NR¹⁷, SO₂NR¹⁸, CONR¹⁹, halogen, nitro i cijano, ili su X i Y odsutni;
- 15 R^1 je vodik, CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, OCOR²¹, SOR²², SO₂R²³, SO₂NR²⁴R²⁵, CO₂R²⁶, CONR²⁷R²⁸, NH₂, NR²⁹SO₂NR³⁰R³¹, NR³²SO₂R³³, NR³⁴COR³⁵, NR³⁶CO₂R³⁷, NR³⁸CONR³⁹R⁴⁰, halogen, nitro, ili cijano;
- R^2 i R^3 su nezavisno vodik, alkil, supstituirani alkil, alkenil, supstituirani alkenil, alkinil, supstituirani alkinil, aril, supstituirani aril, heterocikl, supstituirani heterocikl, aralkil, supstituirani aralkil, heteroaril, supstituirani heteroaril, heterocikloalkil ili supstituirani heterocikloalkil; pod uvjetom da kada X predstavlja halo, nitro ili cijano, R^2 je odsutan, i, kada Y predstavlja halo, nitro ili cijano, R^3 je odsutan;
- 20 R^6 je H, alkil, supstituirani alkil, aril, supstituirani aril, heterocikl, supstituirani heterocikl, NR⁷R⁸, OR⁹ ili halogen; R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{38} , R^{39} , i R^{40} se nezavisno izaberu iz grupe koja sadrži vodik, alkil, supstituirani alkil, aril, supstituirani aril, heteroaril, supstituirani heteroaril, heterocikl ili supstituirani heterocikl;
- R^{22} , R^{23} , R^{33} i R^{37} se nezavisno izaberu iz grupe koja sadrži alkil, supstituirani alkil, aril, supstituirani aril, heteroaril, supstituirani heteroaril, heterocikl ili supstituirani heterocikl;
- 25 R^{42} je



- 30 $(R^{43})_n$, gdje je n = 0, 1 ili 2 i svaki R^{43} je nezavisno selektiran iz grupe koja sadrži vodik, fluor, klor i metil; i R^{44} je metil ili vodik, pod uvjetom da:

- a. R^2 ne može biti vodik ako X predstavlja SO, SO₂, NR¹³CO₂ ili NR¹⁴SO₂; i
- b. R^3 ne može biti vodik ako Y predstavlja SO, SO₂, NR¹³CO₂ ili NR¹⁴SO₂.

35

U preferiranoj izvedbi R^1 je vodik ili metil; R^6 je vodik; R^3 je niži alkil; i Z je kisik ili dušik.

U drugoj preferiranoj izvedbi R^1 je vodik; R^3 je niži alkil; Y je odsutan; X je kisik ili dušik; R^{43} je fluor ili vodik; i R^{44} je vodik ili metil.

40

U sljedećoj preferiranoj izvedbi X je kisik; R^2 je supstituirani alkil i R^{43} je fluor.

Preferirani spojevi izuma uključuju

- 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol,
 1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-4-(aminosulfonyl)aminobutan-2-ol,
 N-{3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-2-Hidroksi-propil}-
 5 metansulfonamid,
 (2S)-3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-1,2-diol,
 (2R)-3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-1,2-diol,
 (2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-2-ol,
 (2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-2-ol,
 10 (2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-metoksi-propan-2-ol,
 (2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-metoksi-propan-2-ol,
 2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-etanol,
 N-{2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-etil}-metansulfonamid,
 (2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-4-metansulfonyl-butan-2-ol,
 15 (2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-4-metansulfonyl-butan-2-ol,
 5-Metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloksi)-6-(3-piperidin-1-ilpropoksi)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin,
 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-il-etoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin,
 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(3-piridin-4-il-propoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin,
 {1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksimetil]-3-metansulfonyl-propil}-
 20 dimetil-amin,71
 2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-1-metiletilamin,
 {2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-1-metiletil}-metilamin,
 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(morfolin-2-ilmetoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin,
 [(1R),2S]-2-Dimetilaminopropionska kiselina-[2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]
 25 triazin-6-iloksi]]-1-metiletil ester,
 [(1R), 2S]-2-Amino-4-metilvalerijanska kiselina [2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f]
 [1,2,4]triazin-6-iloksi]]-1-metiletil ester,
 [(1R), 2S]-2-Aminopropionska kiselina 2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-
 iloksi]-1-metiletil ester,
 30 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-6-(3-metansulfonyl-propoksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin, i
 N-{3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propil}-metansulfonamid.

Više preferirani spojevi izuma su

- 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4] triazin-6-ol,
 35 (2S)-3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-1,2-diol,
 (2R)-3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-1,2-diol,
 (2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-2-ol,
 (2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-2-ol,
 40 (2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-metoksi-propan-2-ol,
 (2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-metoksi-propan-2-ol,
 5-Metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloksi)-6-(3-piperidin-1-ilpropoksi)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin,
 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-il-etoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin,
 2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-1-metiletilamin,
 [(1R),2S]-2-Dimetilaminopropionska kiselina-[2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]
 45 triazin-6-iloksi]]-1-metiletil ester,
 [(1R), 2S]-2-Amino-4-metilvalerijanska kiselina [2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]
 triazin-6-iloksi]]-1-metiletil ester,
 [(1R), 2S]-2-Aminopropionska kiselina 2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-
 iloksi]-1-metiletil ester,
 50 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-6-(3-metansulfonyl-propoksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin, i
 N-{3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propil}-metansulfonamid.

Izum također pruža farmaceutsku kompoziciju koja obuhvaća spoj formule I ili II i farmaceutski prihvatljiv nosač.

- 55 Izum također pruža farmaceutsku kompoziciju koja obuhvaća spoj formule I ili II u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim nosačem i antikarcinomnim ili citotoksičnim sredstvom. U preferiranoj izvedbi, spomenuto antikarcinomno ili citotoksično sredstvo se izabere iz grupe koja sadrži linomid; inhibitore funkcije integrina $\alpha\beta 3$; angiostatin; razoksan; tamoksifen; toremifen; raloksimifen; droloksifen; jodoksifen; megestrol acetat; anastrozol; letrozol; borazol; eksemestan; flutamid; nilutamid; bikalutamid; ciproteron acetat; goserelin acetat; leuprolid; finasterid;
 60 inhibitore metaloproteinaza; inhibitore receptora aktivatora plazminogen urokinaze; antitijela faktora rasta; antitijela receptora faktora rasta kao što su Avastin[®] (bevacizumab) i Erbitux[®] (cetuximab); tirozin kinaza inhibitore; serin/treonin kinaza inhibitore; metotreksat; 5-fluoruracil; purin; adenzin analoge; citozin arabinosid; doksorubicin;

daunomicin; epirubicin; idarubicin; mitomicin-C; daktinomicin; mitramicin; cisplatin; karboplatin; dušik mustard; melfalan; klorambucil; busulfan; ciklofosamid; ifosfamide nitrozouree; tiotepa; vinkristin; Taxol[®] (paclitaxel); Taxotere[®] (docetaxel); epotilon analoge; diskodemiolid analoge; eleuterobin analoge; etopozid; tenipozid; amsakrin; topotekan; flavopiridole; biloški odgovarajuće modifikatore i proteazom inhibitore kao što je Velcade[®] (bortezomib).

5

Izum također pruža postupak za inhibiciju aktivnosti proteinske kinaze receptora faktora rasta koji uključuje davanje sisavcima kojima je to potrebno terapijski učinkovite količine spoja formule I za inhibiranje protein kinaze.

10

Dodatno, također je iznesen postupak inhibicije aktivnosti tirozin kinaze barem jednog receptor faktora rasta koji tako obuhvaća davanje vrsti sisavca kojem je to potrebno terapijski učinkovite količine spoja formule I ili II. U preferiranoj izvedbi navedeni faktor rasta se izabere iz grupe koja sadrži VEGFR-2 i FGFR-1.

15

Na kraju, iznesen je postupak za liječenje proliferativnih oboljenja koji uključuje davanje vrsti sisavca kojem je to potrebno terapijski učinkovite količine spoja formule I. U preferiranoj izvedbi, proliferativno oboljenje je karcinom.

Slijede definicije izraza upotrebljenih u specifikaciji. Početna definicija grupe ili izraza ovdje se odnosi na tu grupu ili izraz u cijeloj predmetnoj specifikaciji individualno ili kao dio druge grupe, osim ako nije drugačije navedeno.

20

Izraz "alkil" se donosi na ravni ili razgranati lanac nesupstituiranih ugljikovodičnih grupa od 1 do 20 ugljikovih atoma, preferirano 1 do 7. Izraz "niži alkil" se odnosi na nesupstituirane alkil grupe od 1 do 4 ugljikova atoma.

25

Izraz "supstituirani alkil" se odnosi na alkil grupu supstituiranu jednim od supstituenta kao što su halo, hidroksi, alkoksi, okso, alkanoil, ariloksi, alkanoiloksi, amino, alkilamino, arilamino, aralkilamino, disupstituirani amini u kojima su 2 amino supstituenta izabrana od alkila, arila ili aralkila; alkanoilamino, aroilamino, aralkanoilamino, supstituirani alkanoilamino, supstituirani arilamino, supstituirani aralkanoilamino, tiol, alkiltio, ariltio, aralkiltio, alkiltiono, ariltiono, aralkiltiono, alkilsulfonil, arilsulfonil, aralkilsulfonil, sulfonamido, n. pr. SO₂NH₂, supstituirani sulfonamido, nitro, cijano, karboksi, karbamil, n. pr. CONH₂, supstituirani karbamil n. pr. CONHalkil, CONHartil, CONHarkil ili slučajevi gdje su dva supstituenta na dušiku izabrana od alkila, arila ili aralkila; alkoksikarbonil, aril, supstituirani aril, guanidin i heterocikl, kao što je, indolil, imidazolil, furil, tienil, tiazolil, pirolidil, piridil, pironidil i slično. Kada je spomenuto da je supstituent dalje supstituiran, to je alkilom, alkoksi skupinom, arilom ili aralkilom.

30

Izraz "halogen" ili "halo" se odnosi na fluor, klor, brom i jod.

35

Izraz "aril" se odnosi na monociklične ili biciklične ugljikovodične grupe koje imaju 6 do 12 ugljikovih atoma u prstenu, kao što su fenil, naftil, bifenil i difenil grupe, od kojih svaka može biti supstituirana.

Izraz "aralkil" se odnosi na aril grupu vezanu direktno na alkil grupu, kao što je benzil.

40

Izraz "supstituirani aril" se odnosi na aril grupu supstituiranu, na primjer, jednim do četiri supstituenta, kao što su alkil, supstituirani alkil, halo, trifluorometoksi, trifluorometil, hidroksi, alkoksi, alkanoil, alkanoiloksi, amino, alkilamino, aralkilamino, dialkilamino, alkanoilamino, tiol, alkiltio, urcido, nitro, cijano, karboksi, karboksialkil, karbamil, alkoksikarbonil, alkiltiono, ariltiono, arilsulfonilamine, sulfo kiselina, alkilsulfonil, sulfonamid, ariloksi i slično. Supstituent može biti dalje supstituiran hidroksi skupinom, alkilom, alkoksi skupinom, arilom, supstituiranim arilom, supstituiranim alkilom ili aralkilom.

45

Izraz "heteroaril" se odnosi na opcionalno supstituirane aromatične grupe, na primjer, koje imaju 4 do 7-očlani monociklički, 7 do 11-očlani biciklički ili 10 do 15-očlani triciklički prstenski sistem koji ima barem jedan heteroatom i barem jedan prsten koji sadrži ugljikove atome, na primjer, piridin, tetrazol, indazol, indol.

50

Izraz "alkenil" se odnosi na ravni ili razgranati lanac ugljikovodičnih grupa od 2 do 20 atoma, preferirano 2 do 15, najčešće 2 do 8 ugljikovih atoma, sa jednom do četiri dvostruke veze.

55

Izraz "supstituirani alkenil" se odnosi na alkenil grupu supstituiranu jednim ili dva supstituenta, kao što su halo skupina, hidroksi skupina, alkoksi skupina, alkanoil skupina, alkanoiloksi skupina, amino skupina, alkilamino skupina, dialkilamino skupina, alkanoilamino skupina, tiolna skupina, alkiltio skupina, alkiltiono skupina, alkilsulfonil, sulfonamido skupina, nitro skupina, cijano skupina, karboksi skupina, karbamil, supstituirani karbamil, guanidino skupina, indolil, imidazolil, furil, tienil, tiazolil, pirolidil, piridil, pirimidil i slično.

60

Izraz "alkinil" se odnosi na ravni ili razgranati lanac ugljikovodičnih grupa od 2 do 20 atoma, preferirano 2 do 15, najčešće 2 do 8 ugljikovih atoma, sa jednom do četiri trostruke veze.

Izraz "supstituirani alkinil" se odnosi na alkinil grupu supstituiranu jednim ili dva supstituenta, kao što su halo skupina, hidroksi skupina, alkoksi skupina, alkanoil skupina, alkanoiloksi skupina, amino skupina, alkilamino skupina, dialkilamino skupina, alkanoilamino skupina, tiol, alkiltio skupina, alkiltiono skupina, alkilsulfonil, sulfonamido skupina, nitro skupina, cijano skupina, karboksi skupina, karbamil, supstituirani karbamil, guanidino, indolil, imidazolil, furil, tienil, tiazolil, pirolidil, piridil, pirimidil i slično.

Izraz "cikloalkil" se odnosi se odnosi na opciono supstituiran zasićeni ciklički ugljikovodični prstenasti sistem, koji preferirano sadrži 1 do 3 prstena i 3 do 7 ugljikovih atoma po prstenu, koji može biti dalje kondenziran sa nezasićenim C₃-C₇ kartikvicikličkim prstenom. Grupe koa primjeri su ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, cikloheptil, ciklooktil, ciklodecil, ciklododecil i adamantil. Supstituenti kao primjeri su jedna ili više alkil grupa opisanih ranije, ili jedna ili više grupa opisanih kao alkil supstituenti.

Izraz "heterocikl", "heterociklički" i "heterociklo" se odnose na opciono supstituirane, potpuno zasićene ili nezasićene, aromatične ili nearomatične ciklične grupe, na primjer, 4 do 7-očlane monociklične, 7 do 11-očlane biciklične ili 10 do 15-očlane triciklične prstenaste sisteme koji imaju bar jedan heteroatom u najmanje jednom prstenu koji sadrži ugljikov atom. Svaki prsten heterociklične grupe koji sadrži heteroatom može imati 1, 2 ili 3 heteroatoma izabrana od atoma dušika, kisika i sumpora, gdje dušikovi i sumporovi heteroatomi mogu opciono biti oksidirani i dušikovi heteroatomi mogu, također, opciono biti kvarterni. Heterociklična grupa može biti vezana na bilo koji heteroatom ili ugljikov atom.

Primjeri monocikličkih heterocikličkih grupa uključuju pirolidinil, pirolil, pirazolil, oksetanil, pirazolinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, oksazolil, oksazolidinil, izoksazolil, izoksazolil, tiazolil, tiadiazolil, tiazolidinil, izotiazolil, izotiazolidinil, furil, tetrahidrofuril, tienil, oksadiazolil, piperidinil, piperazinil, 2-oksopiperazinil, 2-oksopiperidinil, 2-oksopirolidinil, 2-oksazepinil, azepinil, 4-piperidonil, piridil, N-okso-piridil, pirazonil, pirimidinil, piridazinil, tetrahidropirani, morfolinil, tiamorfolinil, tiamorfolinil sulfoksid, tiamorfolinil sulfon, 1,3-dioksolan i tetrahidro-1, 1-dioksotienil, dioksanil, izotiazolidinil, tietanil, tiranil, triazinil, triazolil, i slično.

Primjeri bicikličkih heterocikličkih grupa uključuju 2,3-dihidro-2-okso-1H-indolil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzotienil, hinuklidinil, kinolinil, kinolinil-N-oksid, tetrahidroizokinolinil, izokinolinil, benzimidazolil, benzopirani, indolizinil, benzofuril, kromonil, kumarinil, cinolinil, kinoksalinil, indazolil, pirolopiridil, furopiridinil (kao što su furo[2,3-c]piridinil, furo[3,1-b]piridinil] ili furo[2,3-b]piridinil), dihidroizoindolil, dihidro -kinazolinil (kao što su 3,4-dihidro-4-okso-hinazolil), benzizotiazolil, benzizoksazolil, benzodiazinil, benzimidazolil, benzofurazanil, benzotiopirani, benzotriazolil, benzpirazolil, dihidrobenzofuril, dihidrobenzotienil, dihidrobenzotiopirani, dihidrobenzotio pirani sulfon, dihidrobenzopirani, indolinil, indolil, izokromanil, izoindolinil, naftiridinil, ftalazinil, piperonil, purinil, piridopiridil, hinazolil, tetrahidro -kinolinil, tienofuril, tienopiridil, tienotienil, i slično.

Primjeri supstituenata uključuju jednu ili više alkil ili aralkil grupa koje su opisane gore ili jednu ili više grupa opisanih gore kao alkil supstituenti. Također su uključeni manji heterocikli, kao što su epoksidi i azirinidi.

Izraz "heteroatomi" će uključivati kisik, sumpor i dušik.

Spojevi formule I mogu stvarati soli koje su također unutar dometa ovog izuma. Farmaceutski prihvatljive (t.j. netoksične, fiziološki prihvatljive) soli su preferirane, mada su i druge soli također korisne, npr. pri izoliranju ili pročišćavanju spojeva ovog izuma.

Spojevi formule I mogu stvarati soli s alkalnim metalima kao što su natrij, kalij i litij, sa zemno alkalnim metalima, kao što su kalcij i magnezij, sa organskim bazama, kao što su dicikloheksilamin, tributilamin, piridin i amino kiselinama, kao što su arginin, lizin i slično. Takve soli se mogu dobiti postupcima koji su poznati stručnjacima u području.

Spojevi formule I mogu stvarati soli sa različitim organskim i anorganskim kiselinama. Takve soli uključuju one nastale s klorovodičnom kiselinom, bromovodičnom, metansulfonskom kiselinom, sumpornom, octenom, trifluorocetnom, oksalnom, maleinskom, benzensulfonskom kiselinom, toluensulfo kiselinom i različite druge (t.j. nitrati, fosfati, borati, tartarati, citrati, sukcinati, benzoati, askorbat, salicilati i slično). Takve soli se mogu dobiti postupcima koji su poznati stručnjacima u području.

Pored toga, mogu nastati zwitter ioni („unutrašnje soli“).

Svi stereoisomeri spojevi predmetnog izuma su razmatrani, bilo u smjesi ili u čistom obliku. Definicija spojeva u skladu sa izumom obuhvaća sve moguće stereoisomere i njihove smjese. Vrlo određeno zahvaća racemične oblike i izolirane optičke izomere koji imaju specifičnu aktivnost. Racemične forme se mogu razdvojiti fizičkim postupcima, kao što je na primjer, frakciona kristalizacija, separacija ili kristalizacija derivata dijastereomera ili odvajanje kromatografijom na koloni. Pojedini optički izomeri se mogu dobiti od racemata uobičajenim postupcima, kao što je na primjer, stvaranje soli s optički aktivnom kiselinom nakon čega slijedi kristalizacija.

Spojevi formule I mogu imati i oblik predlijeka. Svaki spoj koji se pretvara *in vivo* i postane bioaktivno sredstvo (tj., spoj formule I) je predlijek unutar dometa i duha izuma.

- 5 Poznati su različiti oblici predlijekova. Za primjere takvih derivata predlijekova vidi:
- a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) i Methods in Enzymology, Vol.42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- 10 b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- 15 Treba dalje shvatiti da solvati (npr. Hidrati) spojeva formule I su također unutar dometa predmetnog izuma. Metode solvatacije su općenito poznate u struci.

Upotreba i korisnost

- 20 Predmetni izum se temelji na otkriću da su neki pirolotriazini inhibitori protein kinaza. Određenije, oni inhibiraju efekte VEGF, što je svojstvo koje je korisno u liječenju bolesnih stanja povezanih sa angiogenezom i/ili povećanom vaskularnom propustljivošću, kao što je slučaj kod karcinoma. Izum se odnosi na farmaceutsku kompoziciju spoja formule I, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili hidrate, i farmaceutski prihvatljivog nosača u liječenju hiperproliferativnih poremećaja kod sisavaca. Određenije, očekuje se da navedena farmaceutska kompozicija inhibira
- 25 rast primarnih i rekurentnih čvrstih tumora koji su povezani s VEGF, posebno onih koji značajno zavise od VEGF za svoj rast i širenje, uključujući, na primjer, karcinome mokraćnog mjehura, skvamoznih stanica, glave, kolorektuma, jednjaka, ginekološke (kao što je ovarijalni), pankreasa, dojke, prostate, pluća, vulve, kože, mozga, urogenitalnog trakta, limnog sistema (kao što je tireoideje), abdomena ili larinksa. U drugoj izvedbi, spojevi predmetnog izuma su također korisni u liječenju nekarcinomnih poremećaja, kao što je dijabetes, dijabetična retinopatija, psorijaza, reumatoidni
- 30 artritis, gojaznost, Kaposijev sarkom, hemangiom, akutne i kronične nefropatije (uključujući proliferativni glomerulonefritis i dijabetesom inducirana bubrežna oboljenja), ateromi, arterijske stenoze, autoimuna oboljenja, akutna zapaljenja i očna oboljenja sa proliferacijom krvnih žila retine, dijabetična retinopatija, retinopatija uslijed preuranjenosti i makularna degeneracija. Izum se također odnosi na prevenciju implantacije blastocita kod sisavaca, liječenje ateroskleroze, ekcema, sklerodermije, hemangioma. Spojevi predmetnog izuma imaju dobru aktivnost protiv
- 35 VEGF receptorske tirozin kinaze, a imaju i djelomičnu aktivnost protiv drugih tirozin kinaza.

U skladu sa daljim aspektom izuma, pruža se upotreba spojeva formule I ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli u izradi lijekova za smanjenje efekta angiogeneze i/ili vaskularne propustljivosti kod sisavaca, kao što je ljudsko biće.

- 40 U skladu sa daljim osobinama izuma, pruža se postupak za izazivanje efekta smanjivanja antiangiogeneze i/ili vaskularne propustljivosti kod sisavaca kao što je čovjek kojem je potrebno takvo liječenje, koji uključuje davanje navedenoj životinji efektivnih količina spoja formule I ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli, kao što je ovdje definirano ranije.

- 45 Spojevi opisani ovdje također inhibiraju druge receptore tirozin kinaze, uključujući HER1 i HER2, i prema tome su korisni u liječenju proliferativnih poremećaja, kao što su psorijaza ili karcinom. HER1 receptor je izražen i aktivan u mnogim solidnim tumorima, uključujući makrocelularni tumor pluća, kolorektalni i tumor dojke. Slično tome, pokazano je da dolazi do preekspresije HER2 receptora kinaze u tumoru dojke, jajnika, pluća i želuca. Monoklonska antitijela koja upravljaju smanjivanjem količine HER2 receptora ili inhibiraju signale HER1 receptora su pokazala antitumorsku
- 50 efikasnost u predkliničkim i kliničkim studijama. Očekuje se, stoga, da inhibitori HER1 i HER2 kinaza budu efikasni u liječenju tumora koji zavise od signala bilo koja od ova dva receptora. Sposobnost ovih spojeva da inhibiraju HER1 dalje pridodaje njihovoj primjeni kao anti angiogena sredstva. Vidi sljedeće dokumente i reference citirane u njima : Cobleigh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G., and Slamon, D. J., „Multinacionalna studija o efikasnosti i sigurnosti humaniziranih anti-HER2
- 55 monoklonskih antitijela kod žena koje imaju HER2 metastatski karcinom dojke koji napreduje poslije kemoterapije metastatskih oboljenja“ *J. of Clin. Oncol.* 17(9), p. 2639-2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, R., Burtneess, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H., and Mendelsohn, J., "Faza I studije anti himernog antitijela C225 epidermalnog receptora faktora rasta, samog ii u kombinaciji sa cisplatinom", *J. Clin. Oncol.* 18(4), p. 904-914 (2000).

- 60 Pored toga, spojevi formule I ovog izuma se mogu koristiti u kontracepciji sisavaca.

Antiproliferativno, antiangiogenično djelovanje i/ili smanjenje vaskularne propustljivosti se može koristiti u liječenju kao monoterapija ili uz jednu ili više supstanci i/ili načina liječenja. Takav udruženi način liječenja može biti ostvaren simultanom, sekvencijalnom ili odvojenim davanjem pojedinačnih komponenti. Spojevi ovog izuma mogu biti korisni u kombinaciji sa poznatim antikancerogenim i citotoksičnim sredstvima i tretmanima, uključujući radijaciju. Ako su formulirane u fiksiranim dozama, u takvim kombinacijama su spojevi predmetnog izuma u rasponu doza opisanim ispod, kao i druga farmaceutski aktivna sredstva. Spojevi formule I se mogu koristiti sekvencijalno sa poznatim antikancerogenim ili citotoksičnim sredstvima i postupcima, uključujući radijaciju kada je kombinacija formulacija nedovoljna.

U području medicinske onkologije je uobičajena praksa da se koriste kombinacije različitih oblika liječenja. U medicinskoj onkologiji, druga komponenta kao dodatak antiproliferativnom, antiangiogenom i/ili tretmanu smanjenja vaskularne propustljivosti, može biti: kirurgija, radioterapija ili hemoterapija. kemoterapija može obuhvaćati tri glavne kategorije terapijskih sredstava:

(i) antiangiogena sredstva koja djeluju drugim mehanizmima od onih prije definiranih ovdje (na primjer, linomid, inhibitori funkcije membranskog proteina $\alpha\beta_3$, angiostatin, razoksan);

(ii) citostatska sredstva kao što su antiestrogeni (na primjer tamoksifen, toremifen, raloksifen, droloksifen, jodoksifen), progestogeni (megestrol acetat), aromataza inhibitori (na primjer anastrozol, letrozol, borazol, eksemestan), antihormoni, antiprogesterogeni, antiandrogeni (na primjer flutamid, nilutamid, bicalutamid, ciproteron acetat), LHRH agonisti i antagonisti (na primjer goserelin acetat, leuprolid), inhibitori testosterona 5 α -dihidroreduktaze (na primjer finasterid), farnesiltransferaza inhibitori, antiinvaziona sredstva (na primjer metaloproteinaza inhibitori, kao marimastat i inhibitori funkcije urokinaza plazminogen aktivator receptora) i inhibitori funkcije faktora rasta, (na primjer EGF, FGF, faktor rasta trombocitocita i faktor rasta hepatocita koji uključuju antitijela faktora rasta, antitijela receptora faktora rasta kao što je Avastin[®] (bevacizumab) i Erbitux[®] (cetuximab); tirozin kinaza inhibitori i serine/treonin kinaza inhibitori); i

(iii) antiproliferativni/antineoplastični lijekovi i njihove kombinacije koje se koriste u medicinskoj onkologiji kao što su antimetaboliti (na primjer, antifolati kao metotreksat, fluoropirimidini kao 5-fluoruracil, purin i adenzin analozi, citozin arabinosidi); Interkalatni antitumor antibiotici (na primjer antraciklini kao doksorubicin, daunomicin, epirubicin i idarubicin, mitomycin-C, daktinomycin, mitlramycin); derivati platine (na primjer cisplatin, carboplatin); sredstva za alkiliranje (na primjer dušik mustard, melfalan, klorambucil, busulfan, ciklofosfamid, ifosfamid nitrozourea, tiotepa; antimitotična sredstva (na primjer vinca (višegodišnja zimzelena puzavica) alkaloidi kao vinkristin i taksoidi kao Taxol[®] (paklitaksel), Taxotere[®] (docetaksel) i novija mikrobtubulna sredstva kao što su epotilon analozi, diskodermolid analozi, i eleuterobin analozi); topoizomeraza inhibitori (na primjer epipodofilotoksini kao etopozid i tenipozid, amsakrin, topotekan); inhibitori staničnog ciklusa (na primjer flavopiridoli); modifikatori biološkog odgovora i inhibitori proteazoma kao što je Velcade[®] (bortezomib).

Kao što je navedeno ranije, spojevi formule I predmetnog izuma su od interesa zbog svog antiangiogenog efekta i/ili smanjenja vaskularne propustljivosti. Od takvih spojeva se očekuje da budu korisna u mnogim oboljenjima, uključujući karcinom, dijabetes, psorijazu, reumatoidni artritis, Kaposijev sarkom, hemangiome, gojaznost, akutne i kronične nefropatije, aterome, arterijske restenoze, autoimuna oboljenja, akutna zapaljenja i očna oboljenja povezana sa proliferacijom retinalnih krvnih žila, kao što je dijabetička retinopatija.

Još preciznije, spojevi formule I su korisni u liječenju raznih karcinoma, uključujući (ali nije ograničeno na) sljedeće:

- karcinom, uključujući onaj mokraćnog mjehura, dojke, kolona, bubrega, jetre, pluća, uključujući mikrocelularni, jednjaka, žučne vrećice, jajnika, pankreasa, želuca, cerviksa, tiroideje, prostate i kože, uključujući skvamocelularni karcinom;
- hematopoetski tumori limfoidne loze, uključujući leukemiju, akutnu limfocitnu leukemiju, akutnu limfopodručjenu leukemiju, limfom B-stanica, limfom T-stanica, Hodgkinov limfom, ne-Hodgkinov limfom, limfom dlakavih stanica i Burkettov limfom;
- hematopoetski tumori mijeloidne loze, uključujući akutne i kronične mijelogeneleukemije, mijelodisplastični sindrom i promijelocitna leukemija;
- tumori mezenhimnog porijekla, uključujući fibrosarkom i rabdomiosarkom;
- tumori centralnog i perifernog nervnog sistema, uključujući astrocitom, neuropodručje, gliom i švanom; i
- drugi tumori, uključujući melanom, seminom, teratokarcinom, osteosarkom, ksenoderma pigmentozum, keratoksantom, tiroidni folikularni karcinom i Kaposijev sarkom.

Zahvaljujući ključnoj ulozi kinaza u regulaciji stanične proliferacije općenito, inhibitori mogu djelovati kao reverzibilna citostatska sredstva koja mogu biti korisna u liječenju bolesti koje nastaju zbog nenormalne stanične proliferacije, na primjer, benigna hiperplazija prostate, porodična adenomatozna polipoza, neuro fibromatoza, ateroskleroza, plućne fibroza, artritis, psorijaza, glomerulonefritis, restenoza poslije angioplastike ili vaskularne operacije, hipertrofisanje ožiljka, inflamatorna oboljenja crijeva, odbacivanje transplantata, endotoksični šok i gljivične infekcije.

Spojevi formule I mogu inducirati ili inhibirati apoptozu. Apoptozni odgovor ima odstupanja u raznim oboljenjima kod ljudi. Spojevi formule I, kao modulatori apoptoze, će biti korisna u liječenju karcinoma (uključujući, ali nije ograničeno na one koji su gore spomenuti), virusnih infekcija (uključujući, ali nije ograničeno na herpesvirus, poksvirus, Epstein-Barov virus, Sindbis virus i adenovirus), prevenciji AIDS-a kod HIV inficiranih, autoimunih oboljenja (uključujući, ali nije ograničeno na sistemski lupus eritematosus, autoimuni glomerulonefritis, reumatoidni artritis, psorijazu, inflamatorna oboljenja crijeva i autoimuni dijabetes melitus), neurodegenerativnih poremećaja (uključujući, ali nije ograničeno na Alzheimerovu bolest, demenciju kod AIDS-a, Parkinsonovu bolest, amiotrofičnu lateralnu sklerozu, retinitis pigmentosa, spinalna mišićna atrofija i cerebralna degeneracija), mijelodisplastičnog sindroma, aplastične anemije, ishemičnih napada povezanih sa infarktom miokarda, kapi i reperfuzionih povreda, aritmija, ateroskleroze, oboljenja jetre uslijed toksina ili alkohola, hematoloških oboljenja (uključujući, ali nije ograničeno na kronične i aplastične anemije), degenerativnih oboljenja mišićno skeletnog sistema (uključujući, ali nije ograničeno na osteoporozu i artritis), aspirin senzitivnog rinosinuzitisa, cistične fibroze, multiple skleroze i boli kod karcinoma.

Spojevi formule I su naročito korisni u liječenju tumora koji imaju veliku učestalost aktivnosti tirozin kinaze, kao što su tumori kolona, pluća i pankreasa. Davanjem kompozicija (ili kombinacija) spojeva ovog izuma, napredovanje tumora kod sisavaca je reducirano.

Spojevi formule I mogu biti korisni u liječenju i drugih oboljenja koja su povezana sa putevima prenošenja signala koji djeluju preko receptora faktora rasta, kao što je VEGFR-2 i VEGFR-1.

Spojevi ovog izuma mogu se formulirati sa farmaceutskim nosačem ili razrjeđivačem za oralno, intravensko ili subkutano davanje. Farmaceutske kompozicije se mogu formulirati na klasičan način, koristeći čvrste ili tekuće nosače, razrjeđivače i aditive pogodne za željeni oblik davanje. Oralno, spojevi se mogu davati u obliku tableta, kapsula, granula, praškova i slično. Spojevi se mogu davati i kao suspenzije, koristeći pogodne nosače za ovaj način davanja. Spojevi mogu biti davani u rasponu doza od oko 0.05 do 300 mg/kg/dan, preferirano manje od 200 mg/kg/dan, u pojedinačnoj dozi ili u 2 do 4 podijeljene doze.

Biološke probe

30 Probe za VEGFR-2 i FGFR-1 kinazu:

Reagensi	Konačna koncentracija	
	VEGFR-2	FGFR-1
Otopina		
Tris pH 7.0	20 mM	20 mM
35 BSA 10 mg/ml	25 µg/ml	25 µg/ml
MnCl ₂ (1M)	1.5 mM	0.5 mM
MgCl ₂ (1M)	-----	0.5 mM
DTT (1M)	0.5 mM	0.5 mM
Zaliha enzima u 10% glicerolu (1 mg/ml)	7.5 ng/rxn	30 ng/rxn
40 Poli glu/tir (10 mg/ml)	75 µg/ml	30 µg/ml
ATP (1 mM)	2.5 µM	1.0 µM
γ-ATP (10 µCi/µl)	0.5 µCi/ml	0.5 µCi/ml

Inkubacijske smjese korištene za probu VEGFR-2 ili FGFR-1 sadrži sintetički supstrat poli glu/tzr, (4:1), ATP, ATP-γ-³³P i pufer koji sadrži Mn⁺⁺ i/ili Mg⁺⁺, DTT, BSA i Tris pufer. Reakcija je započeta dodavanjem enzima i poslije 60 minuta na sobnoj temperaturi, završena je dodavanjem 30% TCA u konačnoj koncentraciji od 15% TCA. Inhibitori su bili u koncentraciji od 10 mM u 100% DMSO. Eseji su pripremljeni u 96 jažica u kvadrilikatu. Spojevi su razrijeđeni 1:500 u 100% DMSO, a zatim 1:10 u vodi do konačne koncentracije DMSO od 10%. 10 µL je dodano u redove B-H u 96 komora od 10% DMSO. 20 µL spoja je dodano u red A u koncentraciji 5 puta većoj od tekućeg stanja. 10 µL je prebačeno u svaki red, čemu je slijedilo šest serijskih razblaživanja uz miješanje, i u redu F je izbačeno 10 µL. Red G je kontrolni, bez spoja, a red H je bez spoja i bez enzimske kontrole. Enzim i supstrat su isporučeni koristeći Tomtec Quadra stanicu.

Ploče se prekriju ljepljivom providnom pločom, inkubiraju na 27°C 60 minuta, i zatim istalože kiselinom sa TCA tokom 20 minuta na ledu. Talog se prebaci u UniFilter-96, GF/C mikroploču koristeći Tomtec ili Packard FilterMate sakupljač. Aktivnost je određena kvantitativnim određivanjem inkorporirane radioaktivnosti pomoću Packard TopCount Microplate scintilacionog brojača, a zatim dodavanjem Mikrosceint-20 koktela u svaku osušenu jažicu unifilter mikroploče.

60 Trenutni spojevi inhibiraju VEGFR-2 i FGFR-1 kinaze sa IC₅₀, između 0.01 do 10 µM. Preferirani spojevi imaju IC₅₀ manje od 0.3 µM.

Ovi spojevi djeluju selektivno protiv VEGFR-2 i FGFR-1 kinaza. Imaju minimum aktivnosti protiv HER-2, CDK kinaza, LCK i Src kinaza. Aktivnost protiv ovih kinaza je $>2 \mu\text{M}$.

Postupci preparacije

5

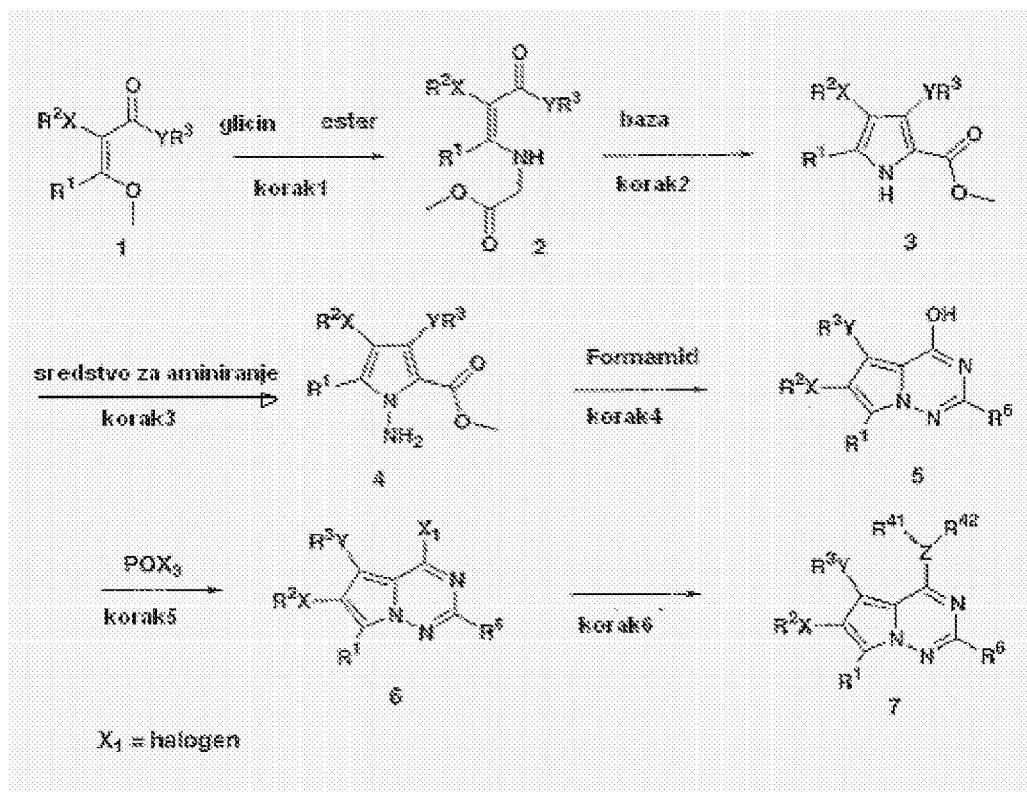
Izvjesni spojevi formule I mogu se dobiti prema sljedećim shemama i postupcima poznatim stručnjaku u području.

Sve temperature su izražene u stupnjevima Celzijusa ($^{\circ}\text{C}$), ako nije drugačije naglašeno. Pročišćavanja pomoću preparativne (RP) HPLC reverzne faze provodena su na C18 kolonama reverzne faze (RP) koristeći smjesu voda/metanol sa 0.1% TFA kao puferu otopinu. Svi sintetizirani spojevi su karakterizirani protonskom NMR i LC/MS. Tokom izvođenja reakcija organski ekstrakti su sušeni preko magnezijevog sulfata (MgSO_4), ako nije drugačije spomenuto.

Sljedeće kratice su korištene za najčešće korištene reagensne. NMM; N-metilmorfolin, DIBAL; diizobutilaluminij hidrid, BOP reagens; benzotriazol-1-iloksi-tris(trimetilamino)fosfonijheksafluorofosfat, DCE; dikloroetan, K_2CO_3 ; kalij karbonat, KOH; kalij hidroksid, DCC; dicikloheksil karbodiimid, EDCI; 1-(dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorid, RT; sobna temperatura, HOBT; hidroksibenzotriazol, DCM; diklormetan, CbzCl; klorobenzoil klorid, mCPBA; meta-kloroperbenzoeva kiselina, NaHCO_3 ; natrij bikarbonat, HCl; klorovodična kiselina, TFA; trifluoroocetna kiselina, NH_4Cl ; amonij klorid, DIPEA; diizopropilamin, Et_3N ; trietilamin, Na_2SO_4 ; natrij sulfat, DEAD; dietil azodikarboksilat, DPPA; difenilfosforilazid, DMF; dimetil formamid, THF; tetrahidrofuran.

20

Shema 1



Korak 1

Prvi korak je izveden reakcijom opcionalno supstituiranog malonata (1), tako da je XR^2 ester i YR^3 metil, sa glicin esterom u prisustvu blage baze da bi se dobio spoj 2.

Korak 2

Spoj 2 iz ove sheme može se onda ciklizirati u prisustvu baze kao što je kalij *tert*-butoksid da bi se dobio spoj 3.

Korak 3

Produkt 3 iz ove sheme reagira sa sredstvom za aminiranje kao što je hidroksilamin-*O*-sulfo kiselina ili kloroamin, u prisustvu baze kao što je KOH ili natrij hidrid, da bi se dobio produkt 4.

35

Korak 4

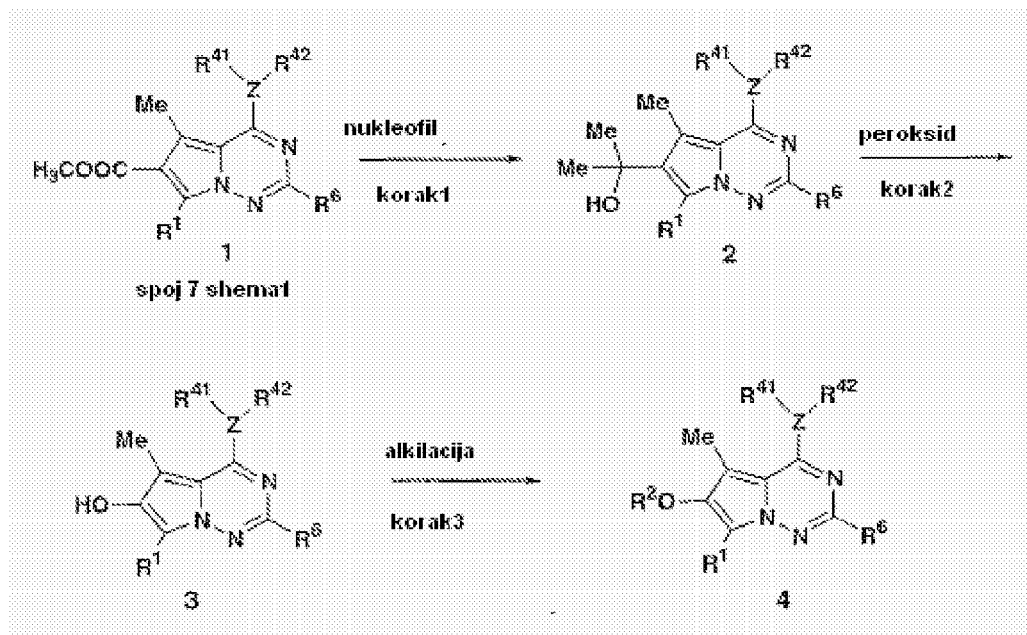
Spoj 4 iz ove sheme je cikliziran obrađivanjem formamidom u prisustvu baze kao što je natrij metoksid u MeOH uz zagrijavanje da bi se dobio produkt 5 iz sheme 1.

5 **Korak 5**

Spoj 5 ove sheme je halogeniran, na primjer fosfor oksikloridom, na povišenoj temperaturi, da se dobije produkt 6 sheme 1.

Korak 6

10 Spoj 6 je reagirao sa aminom, kao što je anilin, ili fenol, u organskom otapalu, kao što je acetonitril ili DMF, da se dobije produkt 7 sheme 1.

Shema 2

15

Korak 1

Spoj 7 iz sheme 1, gdje je YR^3 alkil grupa, kao što je metil, i XR^2 grupa je ester, može biti obrađen nukleofilom, kao što je metil magnezij bromid ili metil magnezij klorid, na niskoj temperaturi da bi se dobio spoj 2 iz sheme 2.

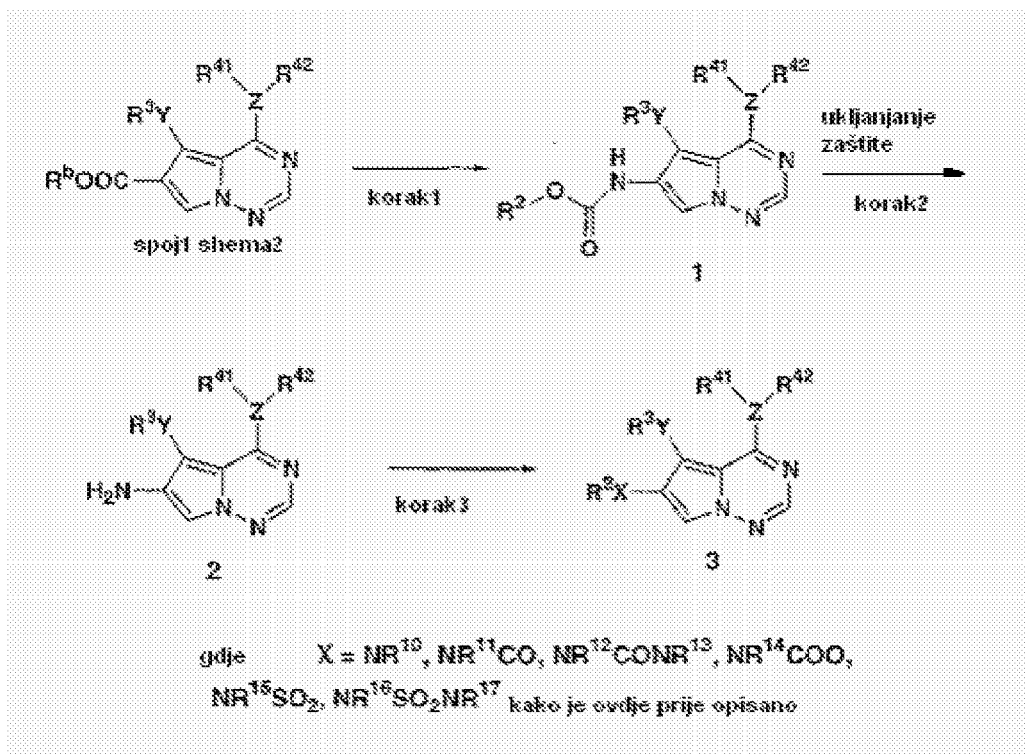
20 **Korak 2**

Spoj 2 iz ove sheme se može zatim tretirati peroksidom, kao što je vodik peroksid ili natrij perborat u prisustvu Lewisove kiseline, kao što je bor trifluorid, na niskoj temperaturi, da bi se dobio fenolni spoj 3 iz sheme 2.

Korak 3

25 Alkilacija fenolne grupe spoja 3 iz ove sheme alkilirajućim sredstvom kao što je brometan u prisustvu baze, kao što je natrij hidrid, daje spoj 4 iz sheme 2. Alternativno, spoj 3 se može tretirati alkoholom pod Mitsunobu uvjetima, gdje se spoj 3 i alkohol miješaju u prisustvu trifenil fosfina i DEAD, da bi se dobio spoj 4 iz sheme 2.

Shema 3

**Korak 1**

Spoj 1 iz sheme 2 je pretvoren u karboksilnu kiselinu obrađivanjem bazom kao što je vodena otopina KOH. Ova
 5 kiselina je obrađena difenil fosforil azidom, po Curtius uvjetima, u prisustvu alkohola, kao što je benzil alkohol, u
 organskom otapalu, kao što je 1,4-dioksan, da bi se dobio spoj 1 ove sheme.

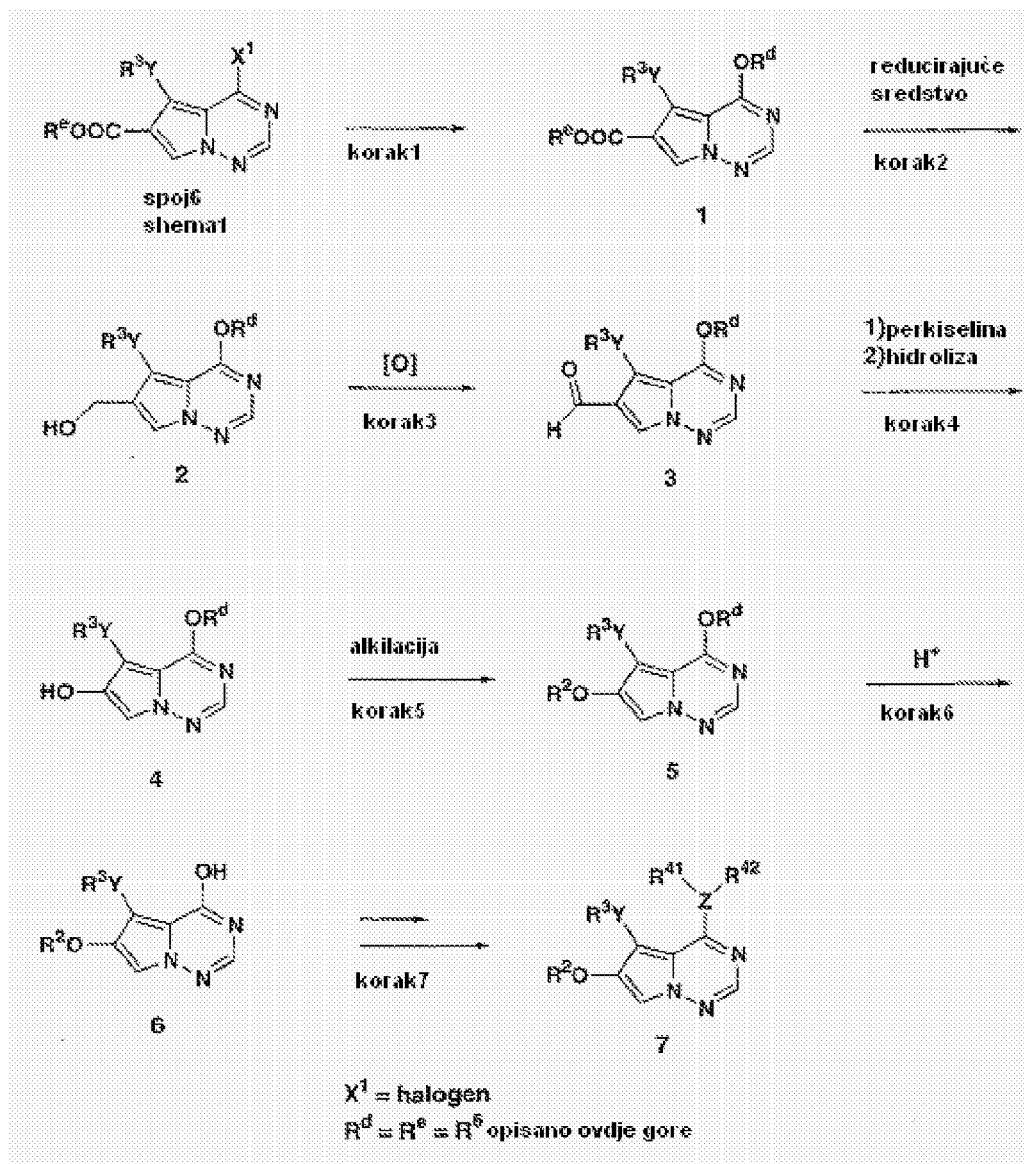
Korak 2

Ukljanjanje zaštite sa karbamatne grupe je moguća, kada je opciono zaštićena grupama kao što je karbobenziloksi
 10 (Cbz), hidrogeniranjem preko katalizatora, kao što je paladij, da bi se dobio spoj 2 ove sheme.

Korak 3

Amino grupa spoja 2 iz ove sheme je acilirana, na primjer obrađivanjem karboksilnom kiselinom u prisustvu
 15 povezujućeg sredstva kao što je DCC, ili je sulfonilirana, na primjer obrađivanjem sulfonil kloridom. Alternativno,
 amino grupa spoja 2 ove sheme je alkilirana alkil halogenidom ili u uvjetima redukcione aminacije aldehydima u
 prisustvu reducirajućeg sredstva, kao što je natrij cijanoborhidrid ili natrijborhidrid.

Shema 4

**Korak 1**

Spoj 6 iz sheme 1 je pretvoren u eter (eterificiran) na položaju 4, na primjer, obradivanjem fenoksidom ili metoksid anionom.

Korak 2

Redukcijom redukcionim sredstvom, kao što je diizobutilaluminij hidrid (DIBAL), u organskom otapalu, kao što je toluen, dobija se alkohol 2 iz ove sheme.

Korak 3

Oksidacija alkohola je izvedena obradivanjem spoja 2 ove sheme, na primjer mangan dioksidom (MnO_2) na povišenoj temperaturi u organskom otapalu, kao što je toluen.

Korak 4

Obradivanjem spoja 3 iz ove sheme antioksidansom, kao što je m-kloroperbenzojeva kiselina (m-CPBA), u organskom otapalu, kao što je diklormetan (DCM), a zatim hidrolizom bazom, kao što je kalij bikarbonat, dobija se hidroksilni spoj 4.

Korak 5

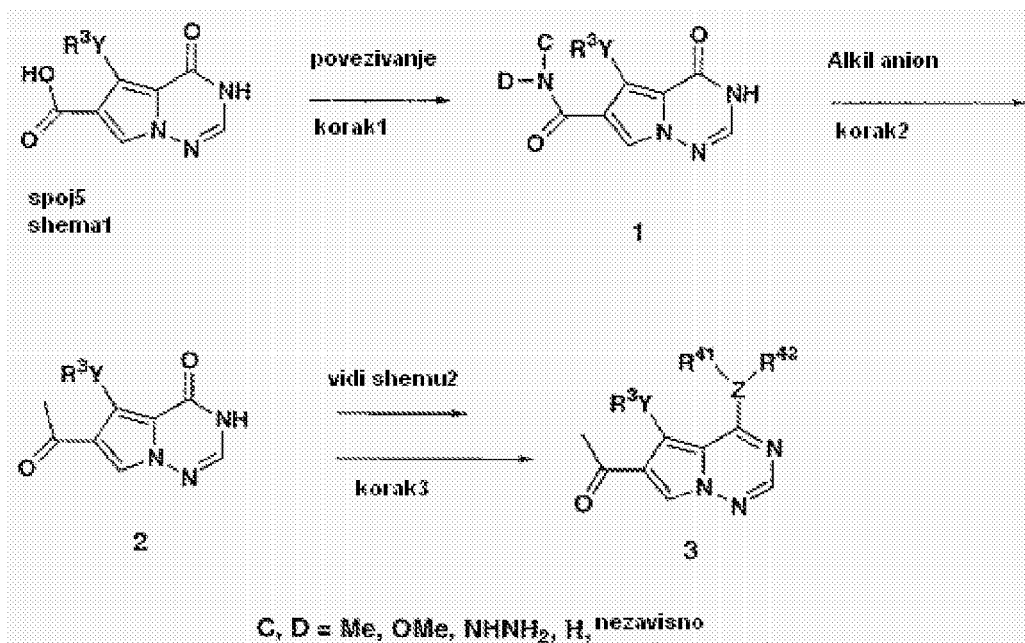
Alkilacijom fenol grupe u spoju 4 elektrofилnim sredstvom, kao što je jodmetan, u prisustvu baze, kao što je NaH, na temperaturi od $0^\circ C$ do $100^\circ C$, dobija se spoj 5.

Korak 6

Hidroliza spoja 5 ove sheme je izvedena obradivanjem kiselinom, kao što je vodena otopina HCl, na povišenoj temperaturi, da bi se dobio spoj 6.

5 **Korak 7**

Spoj 6 ove sheme je pretvoren u spoj 7 pomoću postupaka koji su opisani u shemi 1

Shema 510 **Korak 1**

Spoj 5 sheme 1 u kome je XR² = karboksilna kiselina može se obraditi aminom, kao što je amonijak, N,O-dimetilhidroksil amin ili supstituirani hidrazin u prisustvu povezujućeg sredstva, kao što je dicikloheksilkarbodiimid (DCC), da bi se dobio spoj 1 kao amid ili hidrazid.

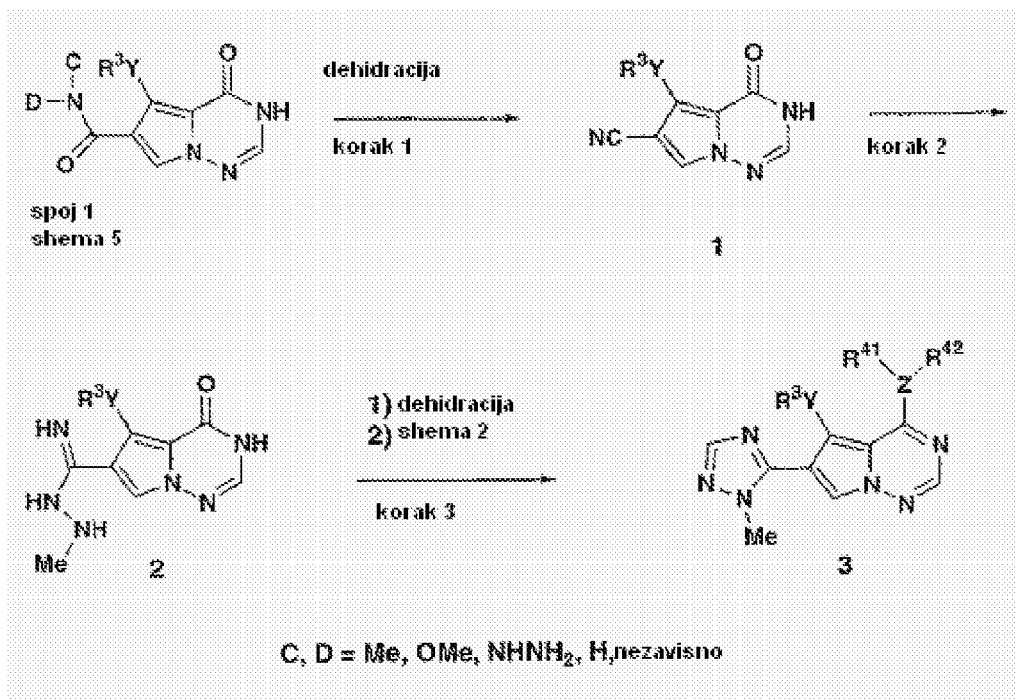
15 **Korak 2**

Kada je amin koji se koristi u koraku 2 N,O-dimetilhidroksil amin, dobijeni spoj može biti obrađen alkilirajućim sredstvom, kao što je metilnitrit, da bi se dobio spoj 2.

Korak 3

20 Spoj 2 ove sheme može biti pretvoren u spoj 3 kao što je opisano u shemi 1.

Shema 6



Korak 1

5 Kada je amin korišten u koraku 1 sheme 5 amonijak, dobijeni spoj može biti obrađen dehidrirajućim sredstvom, kao što je fosfor oksiklorid, da bi se dobio spoj 1.

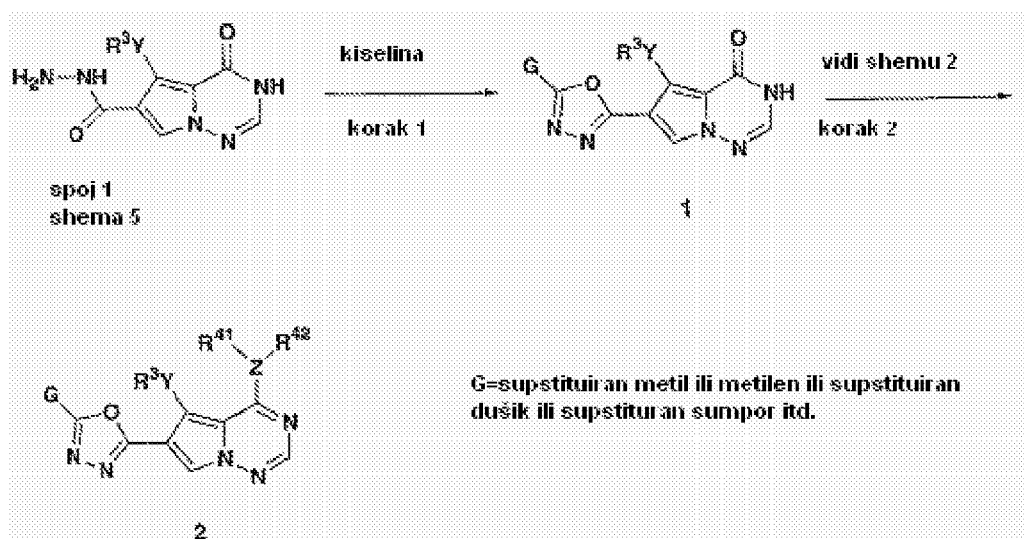
Korak 2

10 Spoj 1 ove sheme može biti obrađen jakom kiselinom kao što je sumporna kiselina u alkoholu kao što je etanol, da bi se dobio imidat koji zatim može biti obrađen supstituiranim hidrazinom, kao što je metilhidrazin, da bi se dobio spoj 2.

Korak 3

15 Spoj 2 ove sheme može biti obrađen dehidrirajućim sredstvom, kao što je fosfor oksiklorid, da bi se dobio intermdijer kloroimidat koji je zatim obrađen odgovarajućim anilinom ili fenolom, čime se dobija spoj 3 ove sheme, kao što je opisano u shemi 1.

Shema 7



Korak 1

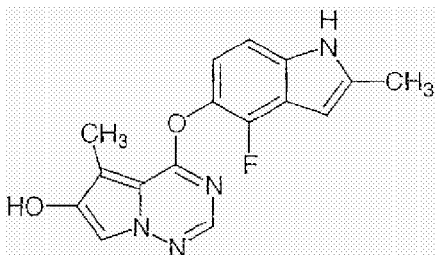
20 Kada je amin korišten u koraku 1 sheme 5 hidrazin, dobijeni spoj može biti obrađen kiselinom kao što je difluorocetna kiselina u prisustvu dehidrirajućeg sredstva kao što je fosfor oksiklorid ili supstituirani ester iminoctene kiseline ili fozgen imidinjum klorid, da bi se dobio spoj 1.

Korak 2

Spoj 1 može se prevesti u spoj 2 kao što je opisano u shemi 2.

Dodatno, drugi spojevi formule I mogu se dobiti koristeći postupke općenito poznate stručnjacima u području. Određenije, sljedeći primjeri pružaju dodatne postupke za dobijanje spojeva ovog izuma.

Izum će dalje biti opisan sljedećim radnim primjerima koji su preferirane izvedbe izuma. Ovi primjeri su ilustrativni prije nego ograničavajući i razumljivo je da mogu postojati druge izvedbe koje su unutar duha i dometa izuma kako je definirano u ovdje pridruženim patentnim zahtjevima.

PRIMJER 1**4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol****A. Etil ester 4-Klor-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-karboksilne kiseline**

Smjesa etil estera 4-hidroksi-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-karboksilne kiseline (60.0 g, 271.2 mmol, za preparaciju vidi WO 0071129), fosfor oksiklorid (30.3 mL, 325.4 mmol) i diizopropiletil amina (37.7 mL, 217 mmol) u toluenu (800 mL) je zagrijavana uz refluks pod atmosferom argona 18 sati i onda je hladena do sobne temperature. Smjesa je koncentrirana u rotacionom isparivaču i ostatak je razrijeđen diklormetanom (1000 mL) i hladnom otopinom natrij bikarbonata (300 mL). Nastala smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 10 minuta. Odvojeni organski sloj je ispran slanom otopinom (300 mL), sušen, i koncentriran u vakuumu. Sirovi materijal je pročišćen kromatografijom na silikagelu uz eluiranje diklormetanom da bi se dobio željeni spoj (64.8 g, 99%) kao žuta čvrsta supstanca.

B. Etil ester 4-Etoksi-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-karboksilne kiseline

U otopinu spoja A ovog primjera (23g, 96 mmol) u tetrahidrofuranu (0.6 L) pod atmosferom argona na 0°C je dodan natrij etoksid u etanolu (21% w/w, 43 mL, 115.2 mmol) kap po kap preko 20 minuta. Reakcija je miješana na 0°C 1 sat, razrijeđena etil acetatom i isprana otopinom amonij klorida i slanom otopinom. Organski sloj je sušen, koncentriran i ostatak je pročišćen kromatografijom na silikagelu uz eluiranje diklormetanom praćeno 50% etil acetatom u heksanu da bi se dobio željeni spoj (23.5 g, 98%) kao bijela čvrsta supstanca. LC/MS; (M+H)⁺=250.17

C. 2-(4-Etoksi-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)-propan-2-ol

U otopinu spoja B ovog primjera u THF-u (2.5 L) na 0°C je polako dodan metil magnezij bromid (3M u Et₂O, 360 mL, 1.08 mol) lijevkom za dokapavanje. Smjesa je puštena da se zagrije do sobne temperature poslije čega je miješanje nastavljeno 4 sata. Reakcija je hladena otopinom amonij klorida i ekstrahirana etil acetatom. Organski sloj je ispran otopinom natrij klorida i sušen da bi se dobio željeni spoj (78 g, 100%) kao žuta čvrsta supstanca. LC/MS; (M+H)⁺=236.1

D. 4-Etoksi-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol

Smjesa vodik peroksida (30%, 10.3 mL, 178.5 mmol) i bor trifluorid dietil etera (271.4 mL, 2.14 mol) je miješana na 0°C 30 minuta. Onda je ohlađena na -20°C i dodana je otopina spoja C ovog primjera (30 g, 129.5 mmol) u diklormetanu (1.45 L) na -15°C. Reakciona smjesa je dostigla -3°C i onda je ohlađena na -40°C. U ovu smjesu miješajući je dodana zasićena otopina natrij sulfita. Nastala smjesa je ekstrahirana etilacetatom, sušena i koncentrirana u vakuumu da bi se dobio spoj D (26g, 76%). LC/MS; (M+H)⁺=194.2

E. 6-Benziloksi-4-etoksi-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin

Smjesa spoja D ovog primjera (1g, 5.2 mmol), benzil bromida (0.62 mL, 5.2 mmol) i kalij karbonata (2.1 g, 15.5 mmol) u dimetil formamidu (10 mL) je miješana na sobnoj temperaturi 12 sati. Reakcija je razrijeđena etilacetatom i isprana

vodom, 10% otopinom litij klorida i slanom otopinom. Organski sloj je sušen (Na_2SO_4) i koncentriran u vakuumu da bi se dobio spoj E (1 g) kao žuta čvrsta supstanca koja je korištena bez daljnjeg pročišćavanja u sljedećem koraku.

F. 6-Benziloksi-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol

Spoj E ovog primjera (90 g, sirovo) u 1N HCl (600 mL) i etanol (800 mL) je zagrijavan uz refluks 4 sata. Čvrsti talog je sakupljen filtracijom, ispran smjesom otapala (voda/etanol/metanol = 4/4/2) i sušen do dobivanja prljavo bijele supstance, koja je isprana diklormetanom da bi dala spoj F (65 g) kao bijela čvrsta supstanca. LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 256.2$

G. 6-Benziloksi-4-klor-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin

Smjesa spoja F ovog primjera (10 g, 39.2 mmol), fosfor oksiklorida (4.4 mL, 47.1 mmol) i diizopropiletil amina (5.5 mL, 31.4 mmol) u toluenu (150 mL) je miješana na 85°C 2 sata i onda je dodano još fosfor oksiklorida (1.1 mL, 11.8 mmol). Poslije 2 sata dodan je dodatni fosfor oksiklorid (1.1 mL, 11.8 mmol). Reakciona smjesa je kontinuirano miješana na 85°C 1 sat i onda koncentrirana. Ostatak je otopljen u diklormetanu, ispran hladnom otopinom natrij bikarbonata, sušen, i koncentriran u vakuumu. Sirovi materijal je pročišćen kromatografijom na silikagelu uz eluiranje diklormetanom da bi se dobio spoj G (9.9 g, 93%) kao žuta čvrsta supstanca.

H. 6-Benziloksi-4-(4-fluor-2-metil-1*H*-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin

Otopina 4-fluor-2-metil-1*H*-indol-5-ola (6.47 g, 39.2 mmol, za preparaciju vidi dolje) u dimetil formamidu (100 mL) je propuhana argonom da se uklone plinovi i onda je ohlađena -20°C . Natrij hidrid (60% u ulju, 1.57 g, 39.2 mmol) je dodan u jednoj porciji. Reakciona smjesa je puštena da se zagrije na 0°C miješanjem preko 30 minuta, ponovo hlađena na -20°C i otopina spoja G ovog primjera u dimetil formamidu (100 mL) je dodana u jednoj porciji. Reakciona smjesa je zagrijavana do sobne temperature. Poslije 30 minuta smjesa je zakiseljena sa 1N HCl (200 mL), razrijeđena etilacetatom (1.8 L) i isprana 10% otopinom litij klorida (0.4L x 2). Organski sloj je sušen i koncentriran u vakuumu da bi se dobio spoj H (15 g, 95%) kao tamna supstanca. LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 403.1$

I. 4-(4-Fluor-2-metil-1*H*-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol

Smjesa spoja H ovog primjera (15g, 37.3 mmol), amonij formata (12 g, 190 mmol) i Pd/C (10%, 1.5 g) u dimetil formamidu (100 mL) je miješana na sobnoj temperaturi 2 sata. Smjesa je filtrirana kroz Celit® i filtrat je razrijeđen etilacetatom i ispiran redom 10% otopinom litij klorida (2x), 5% otopinom natrij bikarbonata (2x) i slanom otopinom. Organski sloj je sušen (Na_2SO_4), koncentriran u vakuumu da bi se dobila svijetlosmeđa supstanca koja je isprana diklormetanom da bi se dobio naslovni spoj (7.8 g, 64%) kao prljavo bijela supstanca. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 313.2$. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.44 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.38 (s, 1H), 7.78 (s, 1H). Primjer 1 također se može dobiti alternativnim putem opisanim dolje.

A-1. Etil ester 4-Klor-5-metil-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-karboksilne kiseline

Reakcijska posuda od 10 L napunjena je etilnim esterom 4-hidroksi-5-metil-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-karboksilne kiseline (155.1 g, 0.70 mmol) i toluenom (2.7 L). Fosfor oksiklorid (128.8 g, 78 mL, 0.84 mol) je onda dodana nakon toga je slijedilo dodavanje diizopropiletilamina (94.2 g, 127 mL, 0.70 mmol). Reakciona smjesa je miješana 5 minuta na sobnoj temperaturi i onda je zagrijavana uz refluks 20 sati. HPLC analiza naznačila je kompletan nestanak polaznog materijala. Reakciona smjesa je hlađena na 0°C i hladna otopina K_2SO_4 (527 g u 2.4 L vode) je dodana takvom brzinom da održava unutrašnju temperaturu reakcije ispod 5°C . Konačni pH smjese je 8. Smjesa je miješana na temperaturi između 0°C i 5°C 20 minuta i potom je miješana na sobnoj temperaturi 1 sat. Organska faza je izdvojena i isprana otopinom K_2HPO_4 (85 g u 405 mL vode) i vodom (345 mL) i onda filtrirana i koncentrirana u vakuumu dok žuta supstanca nije počela da se taloži. Dimetil formamid (1L) je dodan i preostali toluen je uklonjen u vakuumu (temperatura kupelji = 38°C , tlak = 9 Torr). Poslije koncentriranja, otprilike 4% toluena je primijećeno HPLC-om.

J. Etil ester 4-(4-Fluor-2-metil-1*H*-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-karboksilne kiseline

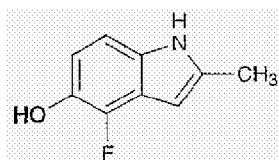
Ostatak iz prethodnog koraka A-1 je prebačen u 10 L reakcijsku posudu i dodan je dimetil formamid (1.1 L) te nakon toga K_2CO_3 (276 g, 2.1 mol) i 4-fluor-2-metil-1*H*-indol-5-ol (109.5 g, 0.70 mol). Reakciona smjesa je miješana na temperaturi okoline 16 sati i onda je hlađena na 0°C . Voda (2.0 L) i etil acetat (2 L) je dodan takvom brzinom tako da se održava unutrašnja temperatura ispod 20°C . Faze su potom odvojene i vodena faza je ekstrahirana etil acetatom (2 L). Kombinirani organski ekstrakti su isprani vodom (2 L), 10% vodenom otopinom LiCl (2L) i vodom (2 L). Toluenu (1 L) je dodan i organski ekstrakti su koncentrirani u vakuumu. Dodatni toluen (500 mL) je dodan i smjesa je koncentrirana u vakuumu. LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 369.4$. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.41 (t, 3H, $J=7.15$ Hz), 2.45 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 4.39 (q, 2H, $J=7.15$ Hz), 6.34 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H, $J=8.25$ Hz), 7.90 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).

K. 2-[4-(4-Fluor-2-metil-1*H*-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-propan-2-ol

Ostatak iz prethodnog koraka (korak J) je prebačen u 10-to litarni reakcijska posuda i dovoljno toluena je dodano da pruži totalni reakcioni volumen 1.1 L. THF (1.1 L) je dodano praćeno dodavanjem LiCl (140 g) i reakciona smjesa je ohladena na 0°C. Metil magnezij bromid [1.4 M u toluenu, THF (75:25), 2.1 L, 2.8 mol] je dodan brzinom tako da održava unutrašnju temperaturu ispod 5°C. Totalno vrijeme dodavanja je otprilike 2 sata. Reakciona smjesa je miješana na 0°C dodatnih 2 sata i onda je zagrijavana do 15°C preko 3 sata, za to vrijeme 5% početnog materijala je još uvijek primjećeno HPLC-om. Reakciona smjesa je ponovo hladena do 5°C i dodatnih 100 mL metilmagnezij bromida je dodato i smjesa je miješana dodatnih 1.5 sati. Etil acetat (1.5 L i 15% otopina NH₄Cl (3.2 L) su dodani tako da održavaju unutrašnju temperaturu ispod 5°C. Slojevi so odvojeni i vodena faza je ekstrahirana etil acetatom (2L). Kombinirani organski slojevi su isprani 15 % otopinom NH₄Cl (2x 2L) i vodom (2x 2L) i onda su koncentrirani u vakuumu da bi se dobio željeni spoj kao amorfnu žuta supstanca. Sirovi produkt je otopljen u diklormetanu (5 L) koristeći vodenu kupelj (T=37°C) da potpomogne otapanju. Otopina je propuštena kroz sloj silikagela (400 g) i ispran je diklormetanom (7 L) i 5% etil acetat/diklormetan (1.2 L). Filtrat je isparavan do dobijanja prljavo bijele supstance u koju je dodan etil acetat (1.2 L). Nastala kaša je prebačena u reakcijsku posudu od 10 L i bistra otopina je dobijena poslije miješanja 2 sata na 50°C. Otopina je ohladena do temperature sredine i bijela supstanca se istaložila. Heptan (2.6 L) je dodan i smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 20 sati. Nastale čvrste faze su filtrirane, isprane heptanom (1 L) i osušene pod sniženim tlakom na 50°C 24 sata. 2-[4-(4-Fluor-2-metil-1*H*-indol-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-propan-2-ol je dobijen kao kao bijela supstanca (186 g, 75% preko 3 koraka). LC/MS; (M+H)⁺ = 355.4

I-1. 4-(4-Fluor-2-metil-1*H*-indol-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol

U otopinu BF₃·OEt₂ (120 mL, 0.948 mol) u diklormetanu (200 mL) na 0°C je dodana H₂O₂ (50% vodena otopina, 4.6 mL, 0.0790 mol). Reakciona smjesa je miješana na 0°C 30 minuta i onda ohladena do -20°C. U posebnoj tikvici, 2-[4-(4-fluor-2-metil-1*H*-indol-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-propan-2-ol iz prethodnog koraka (20g, 0.0564 mol) je otopljen u diklormetanu (400 mL) koristeći indirektno zagrijavanje da se postigne potpuno otapanje. Ova otopina je onda brzo dodana putem kanile (vrijeme dodavanja = 20 min) u otopinu peroksida. Reakciona temperatura u toku dodavanja je bila između -15°C i -25°C. Kada je dodavanje završeno, reakciona temperatura je dostigla -15°C i ta temperatura je održavana narednih 40 minuta. Reakcija je prekinuta dodavanjem Na₂SO₃ (200 mL, 20% vodene otopine) i etanolamina (33% vodena otopina, 300 mL). Oba reagensa su dodana takvom brzinom tako da se unutrašnja temperatura održala ispod 0°C. Hladna vodena kupelj je uklonjena i reakciona smjesa je miješana 2 sata i sipana u poseban lijevak. Slojevi so odvojeni i vodena faza je ekstrahirana etilacetatom (100 mL). Udruženi organski slojevi su isprani 5% vodenom otopinom limunske kiseline (100 mL), 10% vodenom otopinom NaHCO₃ (100 mL), vodom (2 x 100 mL), i slanom otopinom (100 mL) i potpuno osušeni, filtrirani i koncentrirani u vakuumu da bi se dobila narančasta pjena. Sirovi materijal je napunjen u Florisil[®] kolonu koristeći tetrahidrofuran kao otapalo i kolona je ispirana smjesom 30% etil acetat/heptan. Frakcije koje sadrže željeni spoj su sakupljene i koncentrirane u vakuumu i onda prekrizalizirane iz smjese etil acetat/heptan. Čvrsta supstanca je sakupljena i isprana heptanom da bi se dobilo 9.1 g (52 %) željenog spoja kao prljavo bijela supstanca. Filtrat je koncentriran u vakuumu i pročišćen na silikagelu koristeći 40% etil acetat/heptan kao eluens da bi se dobilo dodatnih 2.5g (14%) željenog spoja. Ukupno iskorištenje 4-(4-fluor-2-metil-1*H*-indol-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ola je (11.6 g, 66%).
Reverzna faza HPLC: 3.75 min (YMC S5 ODS kolona 4.6 x 50 mm, 10-90% vodena otopina metanola preko 4 minuta sadrži 0.2% fosforne kiseline, 4mL/min, monitoring na 220 nm). LC/MS; (M+H)⁺ = 313.2

Preparacija 4-Fluor-2-metil-1*H*-indol-5-ola**L. 1-(2,3-Difluor-6-nitrofenil)-propan-2-on**

Reakcijska posuda od 10 L bio je napunjena kalij terc-butoksidom (570.6 g, 5.082 mol) i tetrahidrofuranom (2 L). Započeto je površinsko miješanje i nastala suspenzija je ohladena na 11°C prije nego što je dodan etil acetoacetat (668 mL, 5.082 mol). Dodavanje etil acetoacetata trebalo je 1 sat i opažena je egzoterma. Brzina dodavanja je kontrolirana tako da unutrašnja temperatura reakcijske posude nije prešla 25°C. Nastala smjesa je postala homogena i blijedo žute boje. Poslije završenog dodavanja reakciona smjesa je ohladena na temperaturu između 10°C i 15°C i onda je dodan kap po kap 1,2,3-trifluoronitrobenzen (260 mL, 600g, 2.259 mol) u tetrahidrofuranu (1L). Dodavanje traje 35 minuta i

opažena je egzoterma. Brzina dodavanja je kontrolirana tako da unutrašnja temperatura nije prešla 21°C. Poslije završenog dodavanja nastala smeđa reakciona smjesa je zagrijavana do sobne temperature (RT) i miješana je 2.5 sata, dok je za to vrijeme LC analiza indicirala 100% konverzije bez ostatka tragova 1,2,3- trifluoronitrobenzena. Reakciona smjesa je ponovo ohlađena do 15°C i 3L 1N HCl je polako dodavana preko 15 minuta i smeđa otopina konačno je postala bistra žuta otopina. pH vodene faze je ~ pH 4. Smjesa je ekstrahirana etil acetatom (2 x 1L) i kombinirani organski ekstrakti su isprani slanom otopinom (1 L) i koncentrirani u vakuumu da bi se dobilo narančasto ulje.

Dobijeno ulje je napunjeno u reakcijska posuda od 10L i otopljeno u glacijalnoj octenoj kiselini (1 L). Sumporna kiselina (konc., 1L) je potom dodana i energično razvijanje plina je primjećeno, pored blage egzotermne reakcije. Mehaničko miješanje je inicirano i reakciona smjesa je zagrijana na 70°C za 3 sata, poslije tog vremena LC analiza je naznačila 100% konverziju. Reakciona smjesa je ohlađena na temperaturu između 15°C i 20°C i etil acetat (3 L) je dodan praćeno dodavanjem vode (6 L). Nije bilo vidljivog međusloja. Sedam litara vodene faze je izdvojeno i ekstrahirano sa etil acetatom (2 x 2 L). Za to vrijeme, je primjećen vidljiv međusloj. Kombinirani organski ekstrakti su isprani 1 N NaOH (6 x 1 L) (pH vodene faze je 6.6) i slanom otopinom (3 x 1L). Smeđi organski ekstrakti su koncentrirani pod reduciranim tlakom (temperatura kupelji 35°C, 36 torr) za otprilike 10 sati da bi se dobilo 569 g željenog spoja kao sirovog smeđeg ulja što je bilo 82% AP HPLC-om. Ostatak etil acetata je bio 3% na GC-u. KF: 0.25%. ¹H i ¹³C NMR dobijeni podaci. Glavna primjesa: Para regioizomer.

M. Smjesa 1-(2,3-difluor-6-nitrofenil)-propan-2-ona (183 g) i kalij karbonata (100 g) u metanolu (1 L) je zagrijavana uz refluks 3 sata. Reakciona smjesa je ohlađena i koncentrirana u vakuumu da bi se uklonio najveći dio metanola. Ostatak je razrijeđen etil acetatom (1 L), filtriran i ispran vodom. Izdvojeni vodeni sloj je neutraliziran sa 2N HCl i ekstrahirano etil acetatom (2 x 500 mL). Udruženi organski sloj je ispran slanom otopinom, osušen (Na₂SO₄) i koncentriran u vakuumu da bi se dobila smeđa supstanca. Supstanca je triturirana sa dietil eterom i filtrirana da bi se dobio 1-(2-difluor-3-metoksi-6-nitrofenil)-propan-2-on (121 g, 71%) kao žuta supstanca. LC/MS; (M+H)⁺ = 228.2.

N. Smjesa 1-(2-fluor-3-metoksi-6-nitrofenil) -propan-2-ona iz prethodnog koraka (454 mg, 21 mmol) i piridinij klorida (0.9 g, 7.8 mmol) je miješana na 180°C 75 minuta. Reakcija je ohlađena do sobne temperature, razrijeđena sa 1N HCl (3 mL) i etil acetatom (10 mL) i filtrirana. Filtrat je ispran slanom otopinom (2x), sušen i koncentriran u vakuumu da bi se dobio 1-(2-fluor-3-hidroksi-6-nitrofenil)-propan-2-on (410 mg, 96%) kao siva čvrsta supstanca koja je korištena bez pročišćavanja u sljedećem koraku. LC/MS; (M+H)⁺ = 214. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.37 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H, J=9.35 Hz).

O. 1-(2-fluor-3-hidroksi-6-nitrofenil)-propan-2-on iz prethodnog koraka (50 g, 0.234 mol) je dodan u tikvicu s okruglim dnom volumena 2 litra. Voda (1 L) je dodana i žuta suspenzija je miješana na sobnoj temperaturi (RT). Natrij ditionit (225 g, 5.5 ek) je dodan u jednoj porciji i reakciona smjesa je miješana i održavana na <30°C dok HPLC analiza nije naznačila da nema ostatka početnog materijala (tipično manje od 1 sata). Kad je reakcija bila potpuna, reakciona smjesa je ohlađena do 0°C i tamni čvrsti produkt je sakupljen vakuum filtracijom. Mokri produkt je osušen na manje od 50°C pod vakuumom da bi se dobio 4-fluor-2-metil-1H-indol-5-ol (31.4 g, 81% iskorištenje) koji je izoliran kao taman kristalni prašak. Materijal je imao HPLC čistoće >99.8. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.8 (s, 1H), 6.9-6.7 (m, 2H), 6.2 (s, 1H), 4.7 (s, 1H), 2.4 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 145.7, 143.4, 137.5, 136.7, 134.4, 120.1, 112.7, 106.8, 95.4, 13.3.

Također, 1-(2,3-difluor-6-nitrofenil)-propan-2-on može biti pretvoren u naslovni spoj alternativnim putem opisanim u daljem tekstu (dolje).

P. 1-(3-Benziloksi-2-fluor-6-nitro-fenil)-propan-2-on

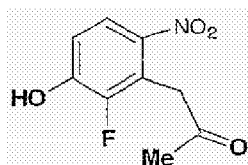
U otopinu 1-(2,3-difluor-6-nitrofenil)-propan-2-ona (2.5 g, 82% čistoće HPLC analizom, 9.54 mmol) dodan je benzil alkohol (2.5 mL) i LiOH·H₂O (1.07 g, 25.58 mmol). Reakciona smjesa je zagrijana do 100-110°C i miješana 4 sati dok HPLC analiza nije pokazala kompletnu reakciju. Poslije hlađena do sobne temperature (RT), reakciona smjesa je razrijeđena diklormetanom (18 mL) i neutralizirana do pH 6-7 sa 1N HCl. Slojevi su odvojeni i organska faza je isprana slanom otopinom i sakupljena. Uz miješanje je dodan heptan (30-25 mL) u organsku otopinu poslije čega je započela kristalizacija. Nastala kaša je ohlađena do 0-5°C i miješana dodatnih 1 sat. Kaša je onda filtrirana i filtrat je ispran sa heptanom. Žuto-smeđa supstanca je potom osušena u vakuumu na 50°C za 12-15 sati da bi se dobilo 1.6 g željenog spoja koji je bio čistoće 95% kako je utvrđeno HPLC analizom. HPLC metod: Kolona: YMC Pack Cyano 3um 4.6x50 mm. Otapalo A: 0.05% TFA u MeOH: voda (20:80), otapalo B: 0.05% TFA U MeOH : voda (20:80), valna dužina: 254 nm Brzina protoka : 3mL/min. Vremenski gradijent 3 min. Konačni %B: 100 početno zadržavanje: 0.5 min. Polazni %B: 0. Tipično retenciono vrijeme: SM, 1.2 min; Produkt 2.2-2.3 minuta.

Q. 4-Fluor-2-metil-1*H*-indol-5-ol

U otopinu spoja P iz prethodnog koraka (20.00 g, 66.03.30 mmol) u metanolu pod atmosferom dušika (300 mL) na sobnoj temperaturi u nedostatku svjetlosti dodan je 10% Pd/C (2.0 g) i amonij formijat (60.0 g, 0.95 mol). Reakciona smjesa je miješana 3.5 sati i potom je razrijeđena etil acetatom (200 mL) i filtrirana kroz Celite®/silikagel sloj . Ostatak može biti pročišćen sljedećim metodama:

Poslije koncentriranja u vakuumu, nastali ostatak je pročišćen kromatografijom uz eluiranje smjesom 30% etil acetat/heksan da bi se dobilo (7.32 g, 67%) željenog spoja kao bijela supstanca poslije trituiranja sa diklormetanom/heksan. Poslije koncentriranja u vakuumu ostatak je otopljen u diklormetanu i propušten kroz sloj silikagela ispran diklormetanom. Filtrat je koncentriran u vakuumu da bi se dobilo (6.66 g, 61%) naslovnog spoja kao bijele supstance.

1-(3-Benziloksi-2-fluor-6-nitro-fenil)-propan-2-on može biti pretvoren u 1-(2-fluor-3-hidroksi-6-nitrofenil)-propan-2-on sljedećim dvjema metodama.

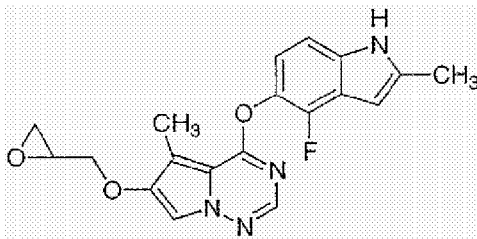
**1-(2-fluor-3-hidroksi-6-nitrofenil)-propan-2-on**

Postupak R-1: U otopinu 1-(3-benziloksi-2-fluor-6-nitrofenil)propan-2-ona u anhidridu octene kiseline (5 mL) i octenoj kiseline (5 mL) na sobnoj temperaturi dodana je bromovodična kiselina (48% vodena otopina, 3 mL). Poslije dodavanja, reakcija je zagrijana na 100°C 30 minuta i ohlađena do sobne temperature. U ovu smjesu dodato je 10 mL heksana miješajući. Otopina je dekantirana i koncentrirana. Ostatak je razrijeđen etil acetatom (50 mL) i ispran slanom otopinom (3 x 20 mL). Organski sloj je sušen i koncentriran u vakuumu da bi se dobio 1-(2-fluor-3-hidroksi-6-nitrofenil)-propan-2-on (1.70g, 80%) kao smeđa supstanca koja je korištena u sljedećem koraku bez daljeg pročišćavanja. LC/MS; (M+H)⁺ = 213.2

Postupak R-2: Smjesa 1-(3-benziloksi-2-fluor-6-nitrofenil)propan-2-ona (65.0 g, 0.214 mol) i piridinij klorida (60.74 g, 0.526 mol) je miješana na 180°C 1 sat. Reakciona smjesa je hladena do sobne temperature, razrijeđena sa 3N HCl (100 mL) i etil acetatom (500 mL) i filtrirana. Vodeni sloj je ekstrahiran etil acetatom (2x) i kombinirani organski slojevi su isprani slanom otopinom, sušeni (MgSO₄), filtrirani kroz sloj silikagela i koncentrirani u vakuumu. Ostatak je obezbojen drvenim ugljenom u metanolu, filtrirani i koncentriran u vakuumu da bi se dobio 1-(2-fluor-3-hidroksi-6-nitrofenil)-propan-2-on (37 g, 81%) kao smeđa supstanca. LC/MS; (M+H)⁺ = 213.2

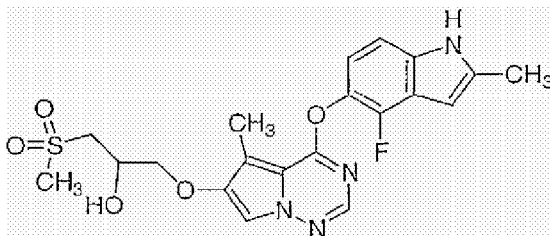
Alternativno, 1-(3-benziloksi-2-fluor-6-nitrofenil)-propan-2-on može se ciklizirati u 5-benziloksi-4-fluor-2-metil-1*H*-indol, kako je opisano dolje, iz kojega se može ukloniti benzil kako je opisano gore.

S. Smjesa 1-(3-benziloksi-2-fluor-6-nitrofenil)-propan-2-ona (9.09 g, 30 mmol) i Raney nikla (~ 5 g) u metanolu (100 mL) je zagrijana do 40°C i potom je otopina hidrazina u metanolu (15 mL) dodana kap po kap uz energično miješanje u periodu preko 30 minuta. Poslije zagrijavanja uz refluks od 1 sata, reakciona smjesa je hladena do sobne temperature, filtrirana kroz Celite i koncentrirana. Sirovi materijal je propušten kroz sloj silikagela ispiranjem diklormetanom i koncentriran je u vakuumu da bi se dobio 5-benziloksi-4-fluor-2-metil-1*H*-indol (6.1 g, 80%) kao žućkasto ulje. LC/MS; (M+H)⁺ = 256.3⁺.

Primjer 2**4-(4-Fluor-2-metil-1*H*-indol-5-iloksi)-5-metil-6-oksiranilmetokspirolo[2,1-f][1,2,4]triazin**

Smjesa 4-(4-fluor-2-metil-1*H*-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-ola (primjer 1), (200 mg, 0.64 mmol), epiklorhidrina (297 mg, 3.21 mmol) i kalij karbonata (445 mg, 3.21 mmol) u DMF-u (1 mL) je miješan na 50°C 6 sati. Poslije hlađenja do sobne temperature (RT) i koncentriranja u vakuumu sirovi materijal je pročišćen kromatografijom na silikagelu uz eluiranje 50% etil acetatom u heksanu da bi se dobilo naslovni spoj (190 mg, 81%) kao žućkastu čvrstu supstancu. MS: (M+H)⁺ = 369.

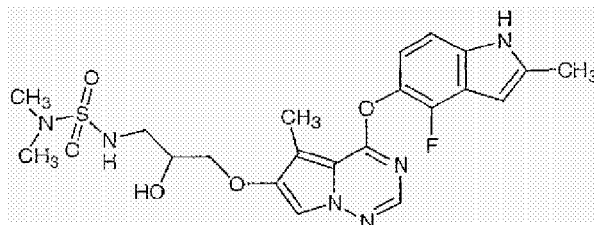
Primjer 3



1-[4-(4-Fluor-2-metil-1*H*-indol-5-iloksi)-5-metil-pirololo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-metansulfonil-propan-2-ol

Smjesa primjera 2 (10 mg, 0.027 mmol) i natrij metansulfinata (120 mg, 85%, 1.0 mmol) u DMSO-u je zagrijana do 105°C 1 sat. Smjesa je koncentrirana i pročišćena kromatografijom na silikagelu uz eluiranje 5% metanolom u etil acetatu da bi se dobio naslovni spoj (5.5 mg, 45%) kao bijela supstanca. MS: (M+H)⁺ = 449.3

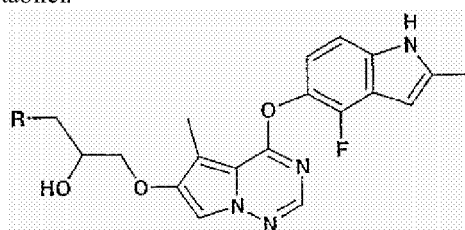
Primjer 4



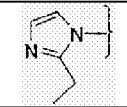
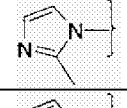
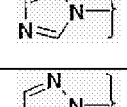
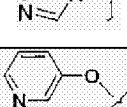
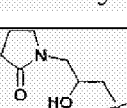

1-[4-(4-Fluor-2-metil-1*H*-indol-5-iloksi)-5-metil-pirololo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloksi]-4-(dimetilaminosulfonil)aminobutan-2-ol

Smjesa primjera 2 (40 mg, 0.11 mmol), *N,N*-dimetilsulfamid (94 mg, 0.66 mmol) i kalij karbonata (91 mg, 0.66 mmol) u DMF-u (0.5 mL) je miješana na 80°C 1.5 sati. Smjesa je razrijeđena diklormetanom, filtrirana i koncentrirana u vakuumu. Sirovi materijal je pročišćen preparativnom HPLC, praćeno kromatografijom na silikagelu uz eluiranje 10% metanolom u etil acetatu da bi se dobio naslovni spoj (13.7 mg, 25% iskorištenje) kao bijela čvrsta supstanca. MS: (M+H)⁺ = 493.1

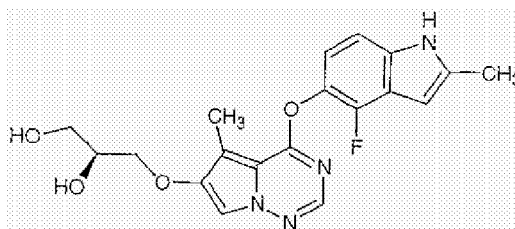
Sljedeći spojevi su dobijeni koristeći procedure slične procedurama koje su opisane za dobijanje primjera 4 koristeći odgovarajuće nukleofile prikazane u tablici.



Primjer br.	R		LC/MS	% iskorištenje
5		1-[4-(4-Fluor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloksi)-5-metil-pirololo[2,1- <i>f</i>][1,2,4]triazin-6-iloksi]-4-(aminosulfonil)aminobutan-2-ol	465	29
6		<i>N</i> -{3-[4-(4-Fluor-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloksi)-5-metil-pirololo[2,1- <i>f</i>][1,2,4]triazin-6-iloksi]-2-Hidroksi-propil}-metansulfonamid	464	29

7		1-(2-etil-imidazol-1-il)-3-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-2-ol	465	33
8		1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-(2-metil-imidazol-1-il)-propan-2-ol	451	80
9		1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-imidazol-1-il-propan-2-ol	437	50
10		1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol	438	45
11		1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-(piridin-3-iloksi)-propan-2-on	464	76
12		1-{3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-2-hidroksi-propil}-piperidin-2-on	453	12

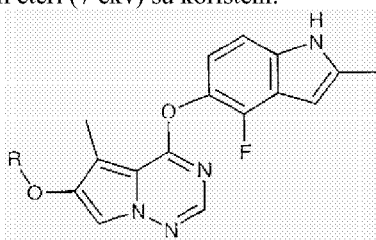
Primjer 13



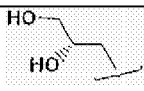
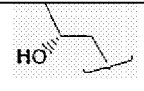
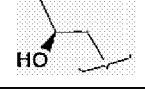
5 (2S)-3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-1,2-diol

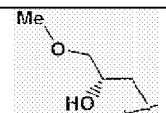
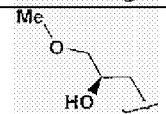
Smjesa primjera 1 (45 mg, 0.14 mmol), S(-) glicida (330 mg, 4.2 mmol) i trietilamina (5 μ L) u etanolu (15 mL) je zagrijavana na 75°C 2 sata. Reakcija je koncentrirana u vakuumu. Sirovi materijal je pročišćen kromatografijom na silikagelu uz eluiranje 100% etil acetatom da bi se dobio naslovni spoj (26 mg, 48% iskorištenje) kao bijela čvrsta supstanca. MS: (M+H)⁺ = 387.2

Sljedeći spojevi su dobijeni iz primjera 1 koristeći procedure slične procedurama koje su opisane za dobijanje primjera 13 koristeći odgovarajuće epoksidi. Za primjere 15 i 16 korišteni su odgovarajući kiralni propilen oksidi (10 ekv). Za primjere 17 i 18 odgovarajući glicidil metil eteri (7 ekv) su korišteni.



15

Primjer br.	R	Naziv	MS(M+H) ⁺	% iskorištenje
14		(2R)-3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-1,2-diol	387	33
15		(2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-2-ol	371	82
16		(2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-2-ol	371	54

17		(2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-metoksi-propan-2-ol	401	47
18		(2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-metoksi-propan-2-ol	401	46

Elementarne analize za primjer 14: Računato za C₁₉H₁₉FN₄O₄, C 59.06%, H 4.95%, N 14.50%, nađeno; C 58.96%, H 4.96%, N 14.43%. HRMS; (M+H)⁺: 387.1455

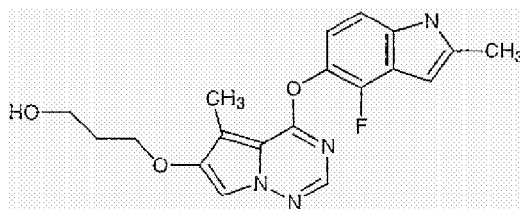
- 5 Elementarne analize za primjer 15: Računato za C₁₉H₁₉FN₄O₃, C 61.61%, H 5.17%, N 15.12%, F 5.13%, nađeno; C 61.35%, H 5.06%, N 14.99%, F 4.88% HRMS; (M+H)⁺: 371.1522

Elementarne analize za primjer 17: Računato za C₂₀H₂₁FN₄O₄, C 59.99%, H 5.28%, N 13.99%, nađeno; C 60.19%, H 5.12%, N 13.91%. HRMS; (M+H)⁺: 401.1638

10

Elementarne analize za primjer 18: Računato za C₂₀H₂₁FN₄O₄, C 59.99%, H 5.28%, N 13.99%, nađeno; C 59.98%, H 5.23%, N 13.88%. HRMS; (M+H)⁺: 401.1621

Primjer 19

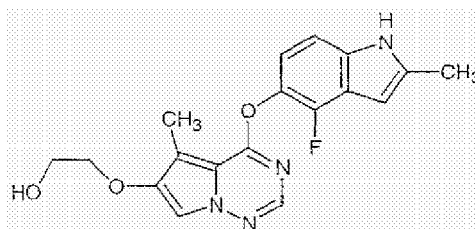


15

3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-1-ol

- 20 Smjesa primjera 1 (50 mg, 0.16 mmol), 3-bromo-1-propanola (100 μL, 1.1 mmol) i kalij karbonata (100 mg, 0.72 mmol) u acetonitrilu (1.5 mL) je miješana preko noći na 35°C. Smjesa je filtrirana, koncentrirana i pročišćena kromatografijom na silikagelu uz eluiranje 30% etil acetatom u diklormetanu da bi se dobio naslovni spoj (26 mg, 39% iskorištenje) kao svijetlo bež čvrsta supstanca. MS: (M+H)⁺ = 371

Primjer 20

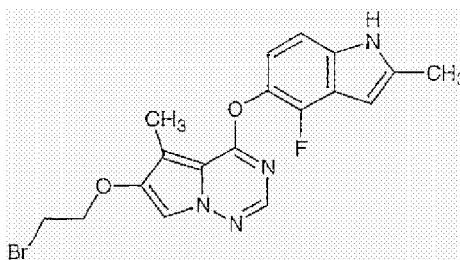


25

2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-etanol

- 30 Primjer 1 je obrađen sa bromoetanolom (13 ek) na način sličan dobijanju primjera 19 da bi se dobio naslovni spoj (49%) LC/MS: (M+H)⁺ = 357.

Primjer 21

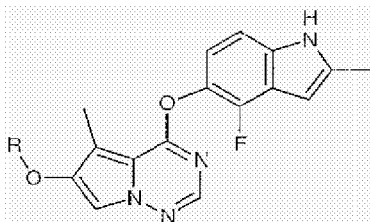


35

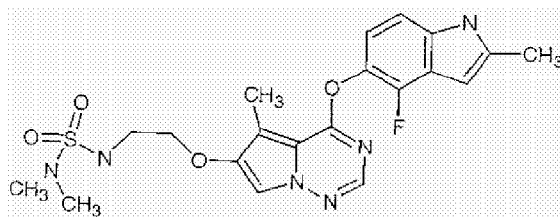
6-(2-Bromoetoksi)-4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin

Smjesa primjera 1 (300 mg, 0.96 mmol), 1,2-dibrometana (1.5 mL, 17.4 mmol) i kalij karbonata (1.0 g, 7.2 mmol) u acetonitrilu (10 mL) je zagrijana na 50°C 6 sati. Smjesa je razrijeđena diklormetanom, filtrirana i koncentrirana u vakuumu. Sirovi materijal je pročišćen kromatografijom na silikagelu uz eluiranje 10% etil acetatom u diklormetanu da bi se dobio naslovni spoj (405 mg, 100%) kao bijela čvrsta supstanca. MS: (M+H)⁺ = 419.

Sljedeći spojevi su dobijeni koristeći procedure slične sa procedurama koje su opisane za dobijanje primjera 21 koristeći odgovarajuće bromide.

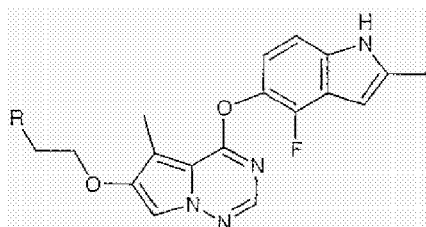


Primjer br.	R	Naziv	LC/MS; (M+H) ⁺	% iskorištenje
22		6-(3,3-Dimetoksi-propoksi)-4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin	415	81
23		1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]3-metansulfonil-propan-2-on	447.4	10

Primjer 24**N-{2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-5-iloksi)-5-metil-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]}-(dimetilaminosulfonyl)etilamin**

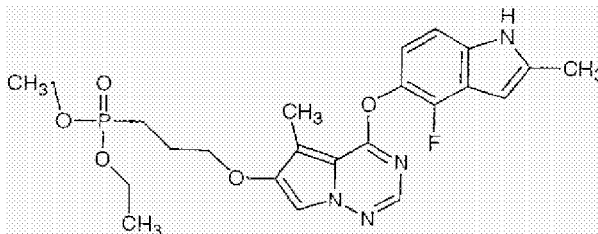
Smjesa primjera 21 (80 mg, 0.19 mmol), *N,N*-dimetilsulfamid (150 mg, 1.2 mmol) i kalij karbonata (400 mg, 2.9 mmol) u DMF-u (1.5 mL) pod atmosferom argona je miješana na 80°C 2 sata. Reakciona smjesa je ohlađena do sobne temperature (RT), razrijeđena sa CH₂Cl₂, filtrirana i koncentrirana. Sirovi materijal je pročišćen sa preparativnom HPLC da bi se dobio naslovni spoj (48 mg, 55% iskorištenje) kao bijela čvrsta supstanca. MS: (M+H)⁺ = 463.2

Sljedeći spojevi su dobijeni koristeći procedure slične procedurama koje su opisane za dobijanje primjera 24 koristeći odgovarajuće nukleofile. Formilurea je korištena za dobijanje primjera 27.



Primjer br.	R	Naziv	LC/MS; (M+H) ⁺	% iskorištenje
25		N-{2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]}-(aminosulfonyl)etilamin	435	31

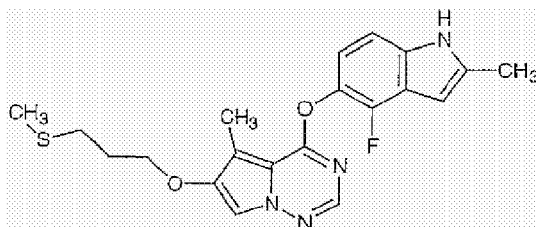
26		N-{2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-etil}-metansulfonamid	434	67
27		N-{2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-etil}-formamid	384	75

Primjer 285 **Dietil ester {3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propil}-fosfinske kiseline****A. 6-(3-Bromo-propoksi)-4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin**

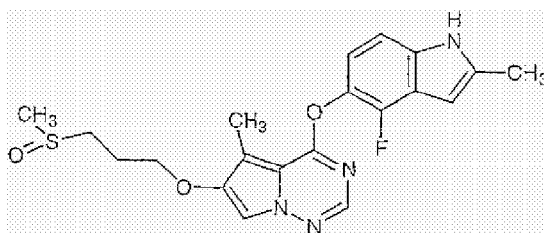
10 U otopinu primjera 1 (40 mg, 0.13 mmol), 3-bromo-1-propanola 836 mg, 0.26 mmol) i trifenilfosfina (68 mg, 0.26 mmol) pod atmosferom argona na 0°C dodan je DEAD (45 mg, 0.26 mmol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 3 sata i koncentrirana u vakuumu. Ostatak je pročišćen kromatografijom na silikagelu uz eluiranje 20% etil acetatom u diklormetanu da bi se dobio naslovni spoj A (37 mg, 66%) kao bijela čvrsta supstanca. LC/MS: (M+H)⁺ = 433.

15 **B. Dietil ester {3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propil}-fosfinske kiseline**

20 Otopina spoja A (8 mg, 0.018 mmol) u trietil fosfitu (0.5 mL) je zagrijana na 110°C preko noći. Sirovi materijal je pročišćen kromatografijom na silikagelu uz eluiranje 10% metanolom u etil acetatu da bi se dobio naslovni spoj (7 mg, 79%) kao bistro ulje. MS: (M+H)⁺ = 491

Primjer 2925 **4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(3-metilsulfanil-propoksi)-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin**

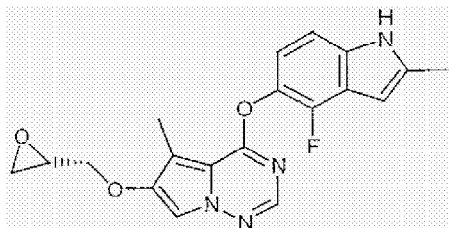
Naslovni spoj je dobijen (32%) koristeći proceduru sličnu opisanoj proceduri za dobijanje koraka A primjera 28 osim što se koristi 3-metiltio-1-propanol kao alkohol. LC/MS; (M+H)⁺ = 400

Primjer 3030 **4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-6-(3-metansulfanil-propoksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin**

35 U otopinu primjera 29 (25 mg, 0.0625 mmol) u diklormetanu na 0°C je dodan m-CPBA (77%, 14 mg, 0.0625 mmol). Poslije miješanja smjese na 0°C 30 minuta, trifenilfosfin (5 mg, 0.019 mmol) je dodan. Poslije miješanja na 0°C

5 dodatnih 30 minuta, reakciona smjesa je koncentrirana u vakuumu. Sirovi materijal je pročišćen preparativnom HPLC da bi se dobio naslovni spoj (11 mg, 42% iskorištenje) kao bijela supstanca. MS: $(M+H)^+ = 417$

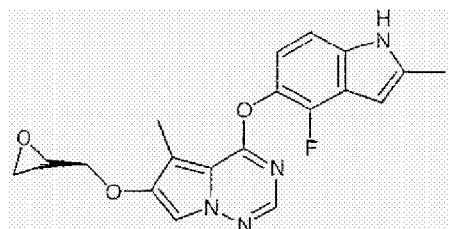
Primjer 31



(2S)-4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-oksiranilmetoksi-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin

10 Smjesa primjera 1 (311 mg, 1 mmol), (2S)-(+)-glicidil nozilat (311 mg, 1.2 mmol), i K_2CO_3 (200mg, 1.45 mmol) u DMF-u (3 mL) je miješana na sobnoj temperaturi (RT) 4 sata. Smjesa je razrijeđena etil acetatom i čvrste faze su filtrirane. Filtrat je ispran slanom otopinom, osušen i koncentriran. Ostatak je pročišćen fleš kromatografijom na koloni (silikagel, 50% etil acetat u heksanu) da bi se dobio naslovni spoj (340 mg, 92%iskorištenje). LC/MS; $(M+H)^+ = 369.1$

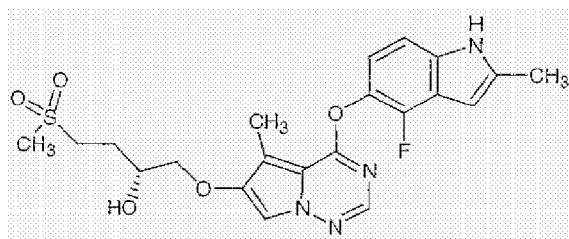
Primjer 32



(2R)-4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6 oksiranilmetoksi-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin

20 Naslovni spoj je dobijen obrađivanjem primjera 1 (2R)-(-)-glicidil nozilatom koristeći proceduru sličnu opisanoj proceduri za dobijanje primjera 31 LC/MS; $(M+H)^+ = 369.2$

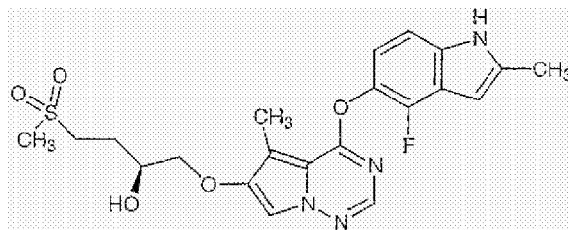
Primjer 33



25 (2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-4-metansulfonil-butan-2-ol

30 U otopinu dimetil sulfona (282 mg, 3 mmol) u THF-u (2 mL) pod atmosferom argona na $-78^\circ C$ dodan je *n*-butil litij (1.6 M u heksanu, 1.12 mmol). Reakcija je miješana na $-78^\circ C$ 10 minuta i primjer 32 (30 mg, 0.08 mmol) je dodat. Nastala smjesa je miješana na $0^\circ C$ 30 minuta, razrijeđena diklormetanom i isprana 1% otopinom NaH_2PO_4 . Sirovi materijal je pročišćen preparativnom HPLC da bi se dobio naslovni spoj (20 mg, 53%) kao bijela supstanca. MS: $(M+H)^+ = 463.2$

Primjer 34

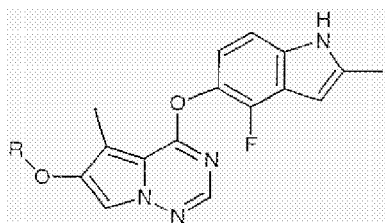


(2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-4-metansulfonil-butan-2-ol

5

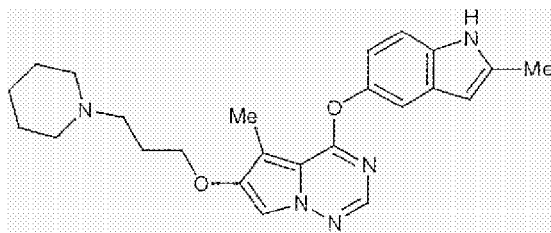
Primjer 31 je pretvoren u naslovni spoj koristeći postupak opisan za dobijanje primjera 33 (40%). LC/MS; (M+H)⁺ = 463.2

- 10 Sljedeći primjeri su dobijeni obrađivanjem odgovarajućih kiralnih epoksida, primjer 31 i primjer 32, triazolom koristeći proceduru sličnu opisanoj proceduri za konverziju primjera 2 u primjer 4.



Primjer br.	R	Naziv	LC/MS: (M+H) ⁺	% iskorištenje
35		(2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-[1,2-f][1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol	438.2	17
36		(2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-[1,2-f][1,2,4]triazol-4-il-propan-2-ol	438.1	6.7
37		(2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-[1,2-f][1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol	438.2	39
38		(2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-[1,2-f][1,2,4]triazol-2-il-propan-2-ol	438.1	30
39		(2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-[1,2-f][1,2,4]triazol-4-il-propan-2-ol	438.3	8
40		(2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-[1,2-f][1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol	438.2	34
41		(2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-[1,2-f][1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol	438.2	24
42		(2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-[1,2-f][1,2,4]triazol-2-il-propan-2-ol	438.1	24

Primjer 43

5 **5-Metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloksi)-6-(3-piperidin-1-ilpropoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin****A. 5-Metil-4-fenoksi-6-(3-piperidin-1-il-propoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin**

U smjesu 5-metil-4-fenoksi-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ola (1.47 g, 6.1 mmol, za dobijanje pogledati WO 0071129), 1-piperidinpropanola (1.74 g, 12.2 mmol) i trifetilfosfina (3.2 g, 12.2 mmol) u tetrahidrofuranu (20 mL) na 0°C pod atmosferom argona, dodan je DEAD (1.9 mL, 12.2 mmol). Nastala smjesa je miješana na 0°C 30 minuta, potom na sobnoj temperaturi (RT) 1 sat. Hlapljive materije su uklonjene u vakuumu. Ostatak je pročišćen fleš kolon kromatografijom koristeći 5% (2M NH₃ u MeOH)/20% etil acetat/CH₂Cl₂ da bi se dobilo željenog spoja kao než supstance (1.6g, 72% iskorištenje). MS: (M+H)⁺ = 367

15

B. 5-Metil-4-hidroksi-6-(3-piperidin-1-il-propoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin

Smjesa spoja A (1.7 g, 5.05 mmol) u vodenoj otopini HCl (1N, 15 mmol) je zagrijavana na 70°C 3 sata. Otapalo je uklonjeno u vakuumu. Ostatak je pročišćen fleš kromatografijom na koloni [silikagel, 2M NH₃ u MeOH/EtOAc = 2/8 (v/v)] da bi se dobio 5-metil-4-fenoksi-6-(3-piperidin-1-il-propoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4] triazin (1.1 g, 75% iskorištenje) kao bijela supstanca. MS; (M+H)⁺ = 291.

20

C. 4-Klor-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin

Otopina spoja B (0.45 g, 1.55 mmol) u POCl₃ (8 mL) je miješana na 80°C 5 sati. Hlapljive materije su uklonjene u vakuumu. Ostatak je otopljen u diklormetanu i otopina je isprana sukcesivno hladnom otopinom NaHCO₃ i slanom otopinom, sušena i filtrirana. Filtrat je koncentriran da bi se dobio 4-klor-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin (0.47 g, 98% iskorištenje) kao žuta supstanca. LC/MS; (M+H)⁺ = 309.

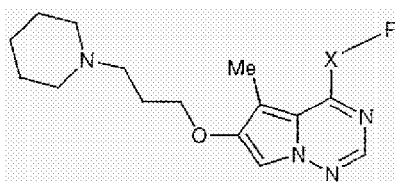
25

D. 5-Metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloksi)-6-(3-piperidin-1-ilpropoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin

Smjesa spoja C (40 mg, 0.13 mmol), 2-metil-5-hidroksiindola (40 mg, 0.27 mmol) i K₂CO₃ (100 mg, 0.72 mmol) u DMF-u (1 mL) je zagrijavana na 80°C 2 sata. Čvrsta faza je filtrirana, isprana CH₂Cl₂ i filtrat je koncentriran. Ostatak je pročišćen fleš kromatografijom na koloni [silikagel, 20% NH₃ (2M u smjesi MeOH) / etil acetat] da bi se dobio naslovni spoj (24 mg, 44% iskorištenje) kao žuta supstanca. LC/MS; (M+H)⁺ = 420.2

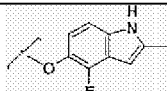
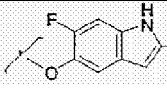
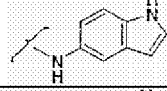
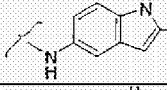
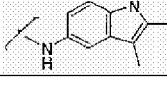
35

Sljedeći spojevi su dobijeni koristeći procedure slične procedurama opisane za dobijanje primjera 43 koristeći odgovarajuće hidroksiindole ili aminoindole.

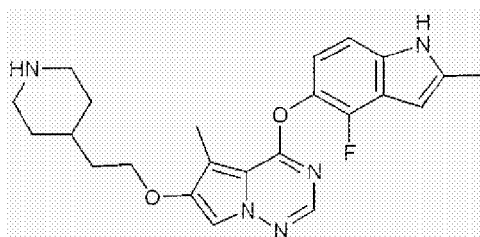


40

Primjer br.	X-R	Naziv	LC/MS; (M+H) ⁺	% iskorištenje
44		4-(1H-Indol-5-iloksi)-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin	406	30
45		4-(4-Fluor-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin	424	26

46		4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin	438	25
47		4-(6-Fluor-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin	438	33
48		(1H-Indol-5-il)-[5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amin	405	21
49		(2-Metil-1H-Indol-5-il)-[5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amin	419	34
50		(2,3-Dimetil-1H-Indol-5-il)-[5-metil-6-(3-piperidin-1-il-propoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-amin	433	27

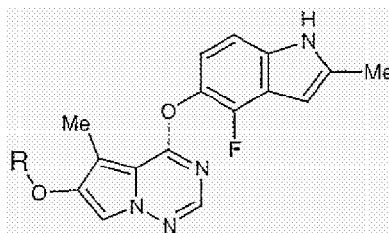
Primjer 51

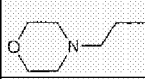
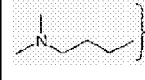
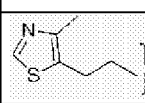
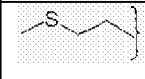


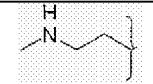
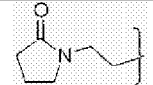
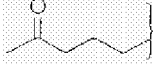
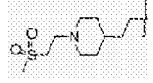
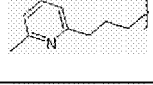
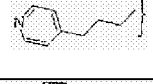
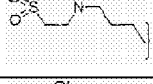
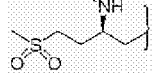
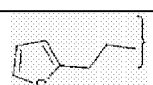
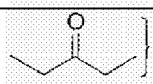
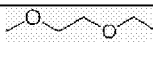
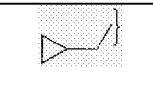
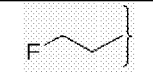
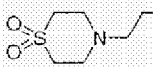
5 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-il-etoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin

U otopinu trifenilfosfina (168 mg, 0.640 mmol) u THF-u (1.5 mL) na 0°C je polako dodan DEAD (76 µL, 0.48 mmol). Poslije miješanja od 5 minuta, 4-piperidinetanol (0.48 mmol) je dodan i nastala smjesa je miješana dodatnih 5 minuta. Primjer 1 je potom dodan i reakciona smjesa je polako zagrijana do sobne temperature i miješana 18 sati. Reakciona smjesa je potom koncentrirana u vakuumu i pročišćena preparativnom HPLC praćeno fleš kromatografijom na koloni. Vodena otopina 1N HCl je dodana i smjesa je koncentrirana u vakuumu da bi se dobila ružičasta supstanca (30 mg, 74%). MS: (M+H)⁺ = 424.23

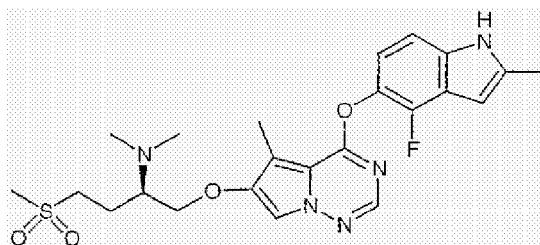
Sljedeći primjeri su dobijeni koristeći procedure slične procedurama opisane za dobijanje primjera 51 obrađivanjem primjera 1 odgovarajućim alkoholom.



Primjer br.	R	Naziv	% Iskorištenje	LC/MS; (M+H) ⁺
52		4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin	71	426.3
53		{3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propil}-dimetilamin	34	398.2
54		4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoksi]-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin	48	438.2
55		4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(2-metansulfanil-etoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin	43	387.2

56		{2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-etil}-metilamin	66	370.2
57		1-{2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-etil}-pirolidin-2-on	42	424.13
58		5-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-pentan-2-on	13	397.3.0
59		4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-6-{2-[1-(2-metansulfonil-etil)-piperidin-4-il]-etoksi}-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin	13	530.0
61		4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propoksi]-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin	28	446.2
62		4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(3-piridin-4-il)-propoksi)-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin	33	432.2
63		6-[3-(1,1-Diokso-116-tiomorfolin-4-il)-propoksi]-4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin	45	488.2
64		{1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksimetil]-3-metansulfonilpropil}-karbaminska kiselina benzil ester	41	596.3
65		4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(2-tiofen-2-il)-etoksi)-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin	50	423.2
66		1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-butan-2-on	8	383.2
67		4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-6-[2-(2-metoksietoksi)-etoksi]-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin	13	415.3
68		6-Ciklopropilmetoksi-4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin	68	376.2
69		6-(2-Fluor-etoksi)-4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin	8	359.2
70		6-[2-(1,1-Diokso-116-tiomorfolin-4-il)-etoksi]-4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirol[2,1-f][1,2,4]triazin	51	474.2

Primjer 71



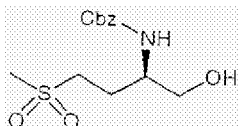
- 5 **1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksimetil]-3-metansulfonil-propil}-dimetil-amin**

Korak A U otopinu primjera 64 (20 mg, 0,0336 mmol) u smjesi DMF/THF (1:1, 1 mL) na 0°C dodan je NaH (1 mg, 0,0336 mmol) i nastala smjesa je miješana 20 minuta. Metil jodid (0.2 mL, višak) je potom dodan i reakciona smjesa je miješana dodatnih 30 minuta, ulivena u smjesu vode (20 mL) i diklormetana (20 mL) i slojevi su razdvojeni. Vodene

faze su ekstrahirane diklormetanom (10 mL) i udruženi organski slojevi su sušeni sa Na₂SO₄, filtrirani, koncentrirani u vakuumu i korišteni bez daljeg pročišćavanja u sljedećem koraku.

5 **Korak B** U materijal dobijen u prethodnom koraku u DMF-u (1 mL) dodan je NH₄CO₂H (21 mg, 0,336 mmol) i 5% Pd/C (3 mg) i reakciona smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 24 sata. Dodatni NH₄CO₂H (21 mg) i Pd/C (5 mg) su dodani, reakciona smjesa je zagrijana do 70°C 15 minuta i potom je bila na sobnoj temperaturi 14 sati. Reakciona smjesa je potom filtrirana kroz Celite[®], ispirana diklormetanom (50 mL). Filtrat je ispran vodom (20 mL), sušen pomoću Na₂SO₄, filtriran i koncentriran u vakuumu. Ostatak je pročišćen preparativnom HPLC, preuzet u diklormetanu (20 mL) i ispran sa NaHCO₃ (20 mL) i koncentriran u vakuumu da bi se dobio naslovni spoj (3.5 mg, 21% preko 2
10 koraka). MS: (M+H)⁺ = 490.

Intermedijeri potrebni za dobijanje primjera 64 su dobijeni na sljedeći način.



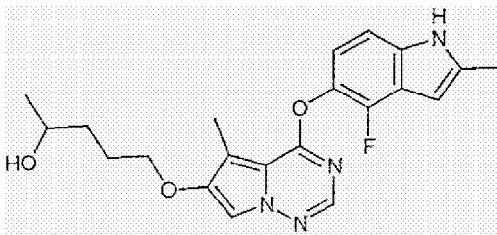
15

Benzil ester (1-Hidroksimetil-3-metansulfonil-propil)-karbaminske kiseline

U otopinu CBz-1-metionin metil estera (500 mg, 1.68 mmol) u MeOH (12 mL) na 0°C dodan je Oxone[®] (1.53 g, 5.044 mmol) u vodi (8 mL). Ledena kupelj je uklonjena i reakciona smjesa je miješana 1 sat, koncentrirana u vakuumu da bi se uklone hlapljive materije i ostatak je uliven u diklormetan (50 mL) i vodu (50 mL). Slojevi su razdvojeni i vodene faze su ekstrahirane diklorometanom (2 x 40 mL) i kombinirani organski ekstrakti su isprani vodom (40 mL), sušeni sa MgSO₄, filtrirani i koncentrirani u vakuumu da bi se dobilo 612 mg produkta (> 100% iskorištenje) koji je korišten bez daljeg pročišćavanja.

25 U otopinu supstance dobijene u prethodnom koraku (350 mg) u diklormetanu (6 mL) na -78°C dodan je DIBAL (1.0 M heksan, 2.33 mL, 2.33 mmol) i reakciona smjesa je miješana 1 sat i potom hladena na niskoj temperaturi sa Rochelle's soli (zasićena otopina, 10 mL) i miješana dodatnih 1 sat na sobnoj temperaturi. Reakciona smjesa je sipana u lijevak za odjeljivanje i slojevi su odvojeni. Vodene faze su ekstrahirane diklormetanom (2 x 25 mL) i kombinirani organski ekstrakti su sušeni sa Na₂SO₄, filtrirani i koncentrirani u vakuumu da bi se dobila smjesa aldehida i alkohola kao bijela supstanca. Ovaj materijal je podvrgnut uvjetima reakcije otapanjem supstance u diklormetanu (6 mL), hlađenjem na -78°C i dodavanjem DIBAL-H (1.0 M u heksanu, 1.59 mL, 1.41 mmol). Reakciona smjesa je polako zagrijana do 0°C preko 2 sata, prije nego što je prekinuta pomoću Rochelleove soli (zasićena otopina, 10 mL) i miješana dodatnih 1 sat na sobnoj temperaturi. Slojevi so odvojeni, vodene faze su ekstrahirane diklorometanom (2x 40 mL) i kombinirani organski ekstrakti su sušeni sa Na₂SO₄, filtrirani i koncentrirani u vakuumu. Ostatak je obrađen 1:2 smjesom diklormetan:heksan da bi se dobio benzil ester (1-hidroksimetil-3-metansulfonil-propil)-karbaminska kiseline (118 mg, 42% iskorištenje) kao bijela supstanca.
35

Primjer 72



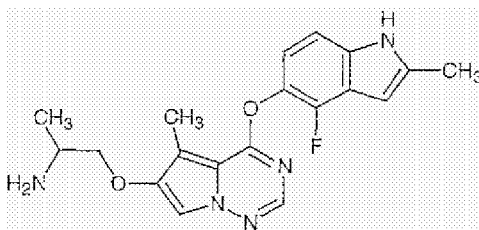
40

5-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirololo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-pentan-2-ol

U otopinu primjera 58 (16 mg, 0.0404 mmol) u THF-u i MeOH (0.1 mL) na 0°C dodan je NaBH₄ (3 mg, 0.0808 mmol) i reakciona smjesa je miješana 30 minuta. Dodatnih 5 mg NaBH₄ je dodano i smjesa je miješana 2 sata na 10°C i potom 2 sata na sobnoj temperaturi. Reakciona smjesa je potom sipana u NaHCO₃ (20 mL) i diklormetan (30 mL). Slojevi so odvojeni i organska faza je sušena, filtrirana i koncentrirana u vakuumu. Ostatak je apsorbiran na silicij dioksidu i pročišćen fleš kromatografijom na koloni (50% etil acetat/heksan do 100% etil acetata) da bi se dobio naslovni spoj (10 mg, 63% iskorištenje) MS: (M+H)⁺ = 399.5
45

50

Primjer 73



2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-1-metiletilamin

5

A. 1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-2-on

10

Smjesa primjera 1 (3.1 g, 10 mmol), kloroaceton (1.02g, 11 mmol), i K_2CO_3 (4.1 g, 30 mmol) u acetonu (100 mL) je zagrijana na $50^\circ C$ 6 sati. Smjesa je hlađena i koncentrirana da bi se dobila bež supstanca koja je isprana smjesom etil acetat/diklormetan (1:1). Filtrat je pročišćen propuštanjem kroz sloj silikagela da bi se dobio naslovni spoj (3.34 g, 91% iskorištenje) kao svijetlo bež supstanca. MS: $(M+H)^+ = 369$.

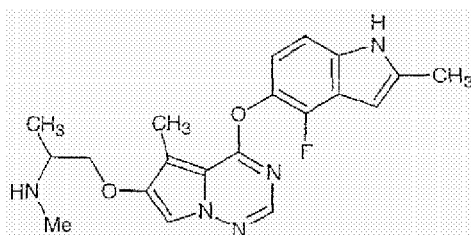
B. 2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-1-metiletilamin

15

Smjesa gore dobijenog spoja A (56 mg, 0.15 mmol), amonij formijat (100mg, 1.6 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (84 mg, 0.4 mmol), octena kiselina (0.2 mL) i molekularno sito (100 mg) u THF-u (2 mL) je miješana na sobnoj temperaturi (RT) preko noći. Dodatna porcija amonij formijata (100 mg, 1.6 mmol) i $NaBH(OAc)_3$ (84 mg, 0.4 mmol) je dodana i smjesa je miješana dodatnih 5 sati. Supstanca je filtrirana i filtrat je pročišćen preparativnom HPLC. Željena frakcija je liofilizirana da bi se dobila TFA sol željenog spoja (20 mg, 28% iskorištenje) kao bijela supstanca. MS: $(M+H)^+ = 370$.

20

Primjer 74



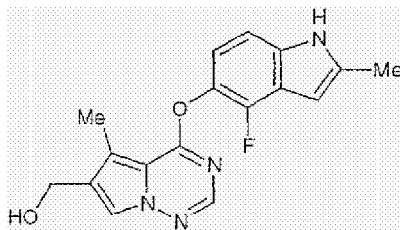
{2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-1-metiletil}-metilamin

25

Smjesa spoja A primjera 73 (56 mg, 0.15 mmol), metilamina (2M u THF-u, 0.2 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (42 mg, 0.2 mmol), octene kiseline (20 μL) i molekularnog sita od 3A (angstroma) (100 mg) u THF-u (2 mL) je miješana na sobnoj temperaturi (RT) 20 sati. Čvrste faze su filtrirane i filtrat je pročišćen preparativnom HPLC da bi se dobio naslovni spoj kao bijela supstanca (21 mg, 37% iskorištenje). MS: $(M+H)^+ = 384$.

30

Primjer 75



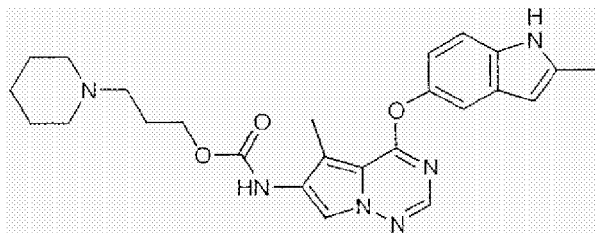
[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-metanol

35

U otopinu etil estera 4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-karboksilne kiseline (868 mg, 0.19 mmol) u bezvodnom metilen kloridu (2.0 mL) na $-78^\circ C$ pod atmosferom argona dodan je DIBAL (0.48 mmol, 0.48 mL, 1.0M, 2.5 ek) kap po kap. Poslije 5 minuta, smjesa je zagrijana do $-15^\circ C$ i ostavljena da se miješa dodatnih 15 minuta. Kap etanola je dodana da ohladi reakciju praćeno dodavanjem 1N natrij hidroksida (0.2 mL) i 1.0 mL etil acetata i 1.0 mL THF. Poslije 30 minuta, smjesa je filtrirana da bi se uklonila nastala čvrsta faza. Filtrat je sušen, koncentriran u vakuumu, i podvrgnut kromatografiji koristeći silikagel uz eluiranje 40-75% etil acetatom u heksanu (gradijent). Koncentriranje željenih frakcija dalo je naslovni spoj (39 mg, 63%) kao bistro ulje. LC/MS: $(M+H)^+ = 327.3$

40

Primjer 76



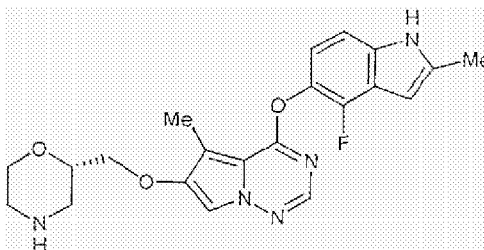
5 **[5-metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-karbaminska kiseline 3-piperidin-1-il-propil ester**

10 **A.** U miješanu otopinu metil estera 4-klor-5-metil-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-karboksilna kiseline (0.5g, 2.22 mmol) i 2-metil-5-hidroksiindola (424 mg, 2.9 mmol) pod atmosferom argona u acetonitrilu (10.0 mL) dodan je trietilamin (6.65 mmol, 0.93 mL). Poslije miješanja smjese na sobnoj temperaturi 17 sati otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostatak je podvrgnut kromatografiji na silikagelu uz eluiranje 20-30% etil acetatom (gradijent) u heksanu. Otapalo je uklonjeno u vakuumu da bi se dobio metil ester 5-metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloksi)-pirolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-6- karboksilne kiseline kao bijela supstanca (0.58 g, 85%). LC/MS: (M+H)⁺ = 337.2

15 **B.** U otopinu spoja A (575 mg, 1.71 mmol)u piridinu (20 mL) dodan je litij jodid (17 mmol, 2.3 g). Smjesa je miješana uz reflux 45 sati. Smjesa je zagrijana i piridin je uklonjen u vakuumu. Ostatak supstance je pročišćen preparativnom HPLC. Uklanjanjem eluensa u vakuumu dobija se 5-metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloksi)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-karboksilna kiseline (228 mg, 41%) kao smeđa supstanca. LC/MS: (M+H)⁺ = 323.1

20 **C.** U otopinu spoja B (35 mg, 0.11 mmol) u dioksanu (7 mL) dodano je oko 5 mg mrvljenog molekularnog sita od 4 Å (angstrema), trietilamin (0.13 mmol, 18 µL), i DPPA (0.13 mmol, 28 µL). Smjesa je zagrijana pod atmosferom argona na 50°C 6 sati, praćeno dodavanjem 3-piperidinpropanola (1.1 mmol, 156 mg) u dioksanu (2.0 mL), zagrijana do 76°C, onda je miješana 16 sati. Reakciona smjesa je pročišćena preparativnom HPLC. Dobijeni produkt je otopljen u etil acetatu (100 mL) i ispran sa 30 mL zasićene vodene otopine natrij bikarbonata, sušen, filtriran i koncentriran u vakuumu. Ulje je podvrgnuto kromatografiji koristeći silikagel uz eluiranje 1% trietilaminom, 10% metanolom u kloroformu. Uklanjanjem otapala u vakuumu dobija se naslovni spoj (9.2 mg, 18%) kao narančasto ulje. LC/MS: (M+H)⁺ = 323.2

Primjer 77



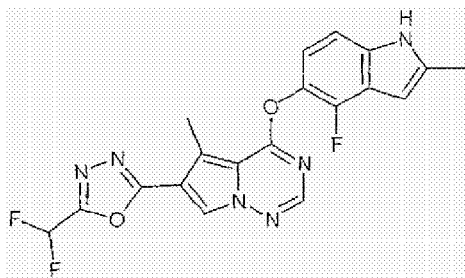
30 **4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(morfolino-2-ilmetoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin**

35 **A.** U otopinu (2S)-4-terc-butoksikarbonil-2-hidroksimetilmorfolin [28.6 mg, 0.13 mmol, za dobijanje pogledati Heterocikli (1993), 35(1), 105] i trietilamin (16 mg, 0.16 mmol) u diklormetanu (0.5 mL) na 0°C je dodan metansulfonil klorid (18 mg, 0.157 mmol). Smjesa je miješana na 0°C 1 sat i potom isprana etil acetatom (5 mL). Smjesa je isprana sukcesivno sa 1 M otopinom KHSO₄ i slanom otopinom. Organski sloj je izdvojen, sušen, i koncentriran da bi se dobio sirovi produkt, 38 mg (99%) kao ulje, koje je korišteno direktno u sljedećem koraku.

40 Smjesa sirovog spoja (38 mg, 0.13 mmol), primjer 1 (45 mg, 0.14 mmol) i K₂CO₃ (50 mg, 0.36 mmol) u DMF-u (0.5 mL) je miješana preko noći na sobnoj temperaturi (RT) 48 sati. Smjesa je razrijeđena sa diklormetanom i filtrirana. Filtrat je ispran vodom, sušen i koncentriran. Ostatak je pročišćen preparativnom HPLC da bi se dobio terc-butil ester (2S)-2-metansulfoniloksimetil-morfolino-4-karboksilne kiseline (15 mg, 22.6%) kao gel. LC/MS: (M+H)⁺ = 512.

45 **B.** Spoj A (15 mg) je otopljen u 4 M HCl u dioksanu (0.1 mL) na 0°C i miješan je na toj temperaturi 10 sati i stavljen u frižider 72 sati. Smjesa je neutralizirana sa vodenom otopinom NaHCO₃ i pročišćena preparativnom HPLC. Frakcija sadrži željeni produkt koji je neutraliziran sa NaHCO₃ i ekstrahiran etil acetatom. Ekstrakt je sušen i koncentriran, i ostatak je liofiliziran da bi se dobio naslovni spoj (2 mg, 16%) kao čvrsta supstanca. LC/MS: (M+H)⁺ = 412.

Primjer 78



6-(5-Difluormetil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo-[2,1-f][1,2,4]triazin

5

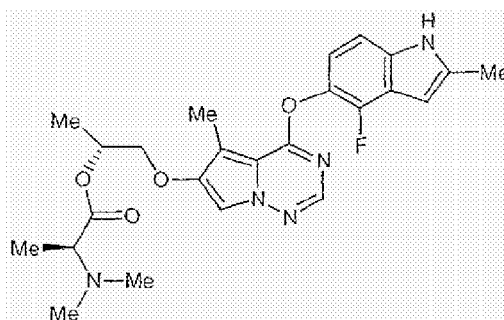
A. Etil ester 4-Hidroksi-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-karboksilne kiseline (1.5 mmol, 331 mg) je otopljen u 1:4 smjesi hidrazina u etanolu (2 mL) i smjesa je zagrijana na 90°C 8 sati. Smjesa je ohlađena do sobne temperature (RT) i koncentrirana u vakuumu da bi se dobilo hidrazid 4-[[2,4-difluor-5-[(metoksiamino)karbonil]fenil]amino]-5-(1-metiletil)pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6- karboksilne kiseline (300mg, 97%) kao prljavo bijela čvrsta supstanca.

10

B. Spoj A (100 mg, 0.43 mmol) i difluoroacetatna kiselina su dodani u fosfor oksiklorid (3 mL) i nastala smjesa je zagrijana na 120°C 10 sati. Reakciona smjesa je ohlađena do temperature sredine i koncentrirana u vakuumu. Ostatak je razdijeljen između etil acetata i zasićene otopine NaHCO₃. Organski sloj je odvojen, osušen (Na₂SO₄), filtriran i koncentriran. Nastali uljni ostatak je otopljen u DMF-u (2 mL) i dodani su 4-fluor-2-metil-1H-indol-5-ol (0.13 g, 0.63 mmol) i kalij karbonat. Nastala smjesa je miješana na 50°C 5 sati, ohlađena do temperature sredine i razrijeđena metilen kloridom. Organski sloj je ispran vodom, sušen (Na₂SO₄), filtriran, koncentriran. Pročišćavanjem preparativnom HPLC-om dobija se naslovni spoj (22 mg, 31% krajnji) kao bijela čvrsta supstanca. LC/MS: (M+H)⁺ = 415.14.

15

Primjer 79



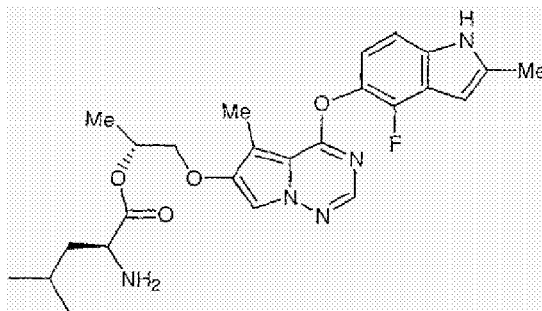
20

[(1R),2S]-2-Dimetilaminopropionska kiselina-[2-[4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-1-metiletil ester

25 Smjesa primjera 15 (80 mg, 0.22 mmol), *N,N*-dimetil-1-alanin (41 mg, 0.35 mmol), HATU (132 mg, 0.69 mmol), i DMAP (3 mg) u DMF-u (1.5 mL) je miješana 16 sati. Hlapljive materije su uklonjene u vakuumu, i ostatak je pročišćen preparativnom HPLC. Željena frakcija je sakupljena, obrađena vodenom otopinom HCl (1M) i potom je liofiliziran da bi se dobio naslovni spoj (69 mg, 63%) kao čvrsta bijela supstanca. LC/MS: (M+H)⁺ = 470. ¹HNMR (CD₃OD): δ 1.45 (d, 3H, J=6.6 Hz); 2.43 (s, 3H); 2.45 (s, 3H), 2.98 (s, 6H); 3.65 (s, 2H); 4.19 (d, 2H, J=2.75 Hz); 5.10 (m, 1H); 6.23 (s, 1H); 6.90 (m, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.66 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

30

Primjer 80



[(1R),2S]-2-Amino-4-metilvalerijanska kiselina-[2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]]-1-metiletil ester

Korak A

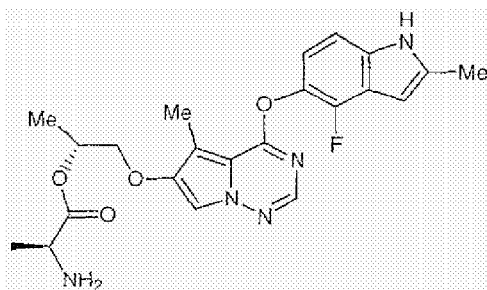
5 Smjesa primjera 15 (93 mg, 0.3 mmol), *N*-Cbz-1-leucin (159 mg, 0.6 mmol), HATU (228 mg, 0.6 mmol), DIPEA (154 mg, 1.2 mmol), i DMAP (5 mg) u DMF-u (1.5 mL) je miješana preko noći. Hlapljive materije su uklonjene u vakuumu, i ostatak je pročišćen preparativnom HPLC da bi se dobio [2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]]-1-metiletil ester kao bijela čvrsta supstanca (145 mg, 78% iskorištenje kao pojedinačni diastereomer).

10

Korak B

Spoj iz koraka A iznad (130 mg, 0.21 mmol), Pd/C (10%, 26 mg) i amonij formijat(400 mg) u DMF-u (4 mL) su miješani na sobnoj temperaturi (RT) 4 sata. Smjesa je razrijeđena etil acetatom, filtrirana kroz sloj Celite[®], i koncentrirana. Ostatak je pročišćen preparativnom HPLC. Željena frakcija je sakupljena, pomiješana sa 1N vodenom otopinom HCl i liofilizirana da bi se dobio naslovni spoj (92 mg, 84%) kao čvrsta bijela supstanca. MS: (M+H)⁺ = 484. ¹HNMR (CD₃OD): δ 0.99 (m, 6H); 1.45 (d, 3H, J=8.2 Hz); 1.70 (m, 1H), 1.80 (m, 2H); 2.44 (s, 3H); 2.46 (s, 3H), 4.03 (t, 1H); 4.20 (d, 2H, J=4.40 Hz), 5.45 (m, 1H); 6.23 (s, 1H); 6.90 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, J= 10.4 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

20 **Primjer 81**



[(1R),2S]-2-Aminopropionska kiselina-[2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]]-1-metiletil ester

25

Korak A

Smjesa primjera 15 (60 mg, 0.016 mmol), *N*-Cbz-1-alanin (89mg, 0.4 mmol), HATU (253 mg, 0.4 mmol), DIPEA (103 mg, 0.8 mmol), i DMAP (5 mg) u DMF-u (1 mL) je miješana preko noći. Hlapljive materije su uklonjene u vakuumu i ostatak je pročišćen preparativnom HPLC da bi se dobio homokiralni 2-benziloksikarbonilamino-propionska kiselina [2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]]-1-metiletil ester kao bijela čvrsta supstanca (77mg, 84% iskorištenje).

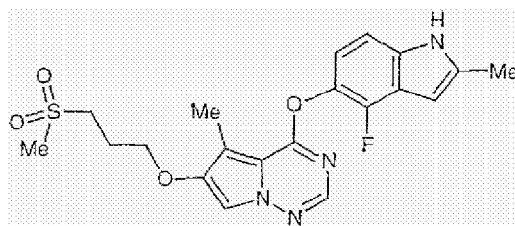
30

Korak B

Smjesa iz koraka A gore (60 mg, 0.11 mmol), Pd/C (6 mg) i amonij formijat(200 mg) u DMF-u (1.5 mL) je miješana na sobnoj temperaturi (RT) 4 sata. Smjesa je razrijeđena etil acetatom i potom filtrirana kroz sloj Celite[®]. Filtrat je ispran vodom, sušen sa Na₂SO₄ i koncentriran. Produkt je pomiješan s 1N vodenom otopinom HCl i liofiliziran da bi se dobio naslovni spoj (53 mg, 99% iskorištenje) kao čvrsta bijela supstanca. MS: (M+H)⁺ = 442. ¹HNMR (CD₃OD): δ 1.45 (d, 3H, J=6.60 Hz); 1.56 (d, 3H, J= 7.47 Hz), 2.44 (s, 3H); 2.46 (s, 3H), 4.13 (q, 1H); 4.18 (d, 2H, J= 3.96 Hz), 5.45 (m, 1H); 6.23 (s, 1H); 6.90 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

40

Primjer 82



4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-6-(3-metansulfonil-propoksi)-5-metil-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin

45

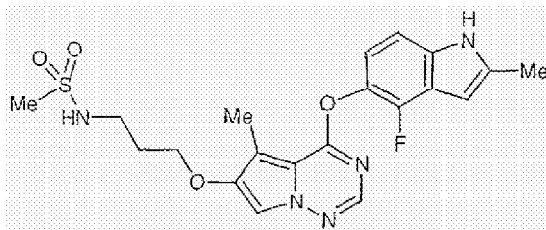
A. U otopinu 4-fenoksi-5-metil-6-hidroksipirolo-[2,1-f][1,2,4]triazina (1.0 g, 4.15 mmol, kako je prepariran u WO 00/71129 koji je ovde uključen putem reference), 3-metilsulfonilpropan-1-ol (1.15 g, 8.3 mmol) i PPh₃ (2.17 g, 8.3

mmol) u THF-u (12 mL) na 0°C, dodan je DEAD (1.42 g, 8.3 mmol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi (RT) 1 sat. Otapalo je uklonjeno u vakuumu. Ostatak je otopljen u diklormetanu, ispran slanom otopinom i sušen (Na₂SO₄). Hlapljive materije su uklonjene i čvrste faze koje su dobijene su triturirane sa diklormetanom da bi se dobio 6-(3-metansulfonilpropoksi)-5-metil-4-fenoksipirolo[2,1-f][1,2,4]triazin kao bijela čvrsta supstanca (1.1 g, 73% iskorištenje). MS: (M+H)⁺ = 362.

B. Smjesa 6-(3-metansulfonilpropoksi)-5-metil-4-fenoksipirolo[2,1-f][1,2,4]triazin (1.1 g, 3.04 mmol), HCl (1N, 20 mL) i metanola (20 mL) je zagrijana do 80°C 3 sata. Hlapljive materije su uklonjene vakuumom. Bijela čvrsta supstanca je triturirana sa smjesom dietil eter/heksan (2:1) da bi se dobio 6-(3-metansulfonil-propoksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (820 mg, 95%) kao bijela supstanca. MS: (M+H)⁺ = 286.

C. Smjesa 6-(3-metansulfonil-propoksi)-5-metil-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ola (620 mg, 2.17 mmol) i POCl₃ (10 mL) je zagrijana do 80°C 3 sata. POCl₃ je uklonjen u vakuumu da se dobije žuta čvrsta supstanca koja je otopljena u diklormetanu, i isprana redom hladnom otopinom NaHCO₃ i slanom otopinom. Organski slojevi su osušeni, filtrirani i koncentrirani da bi se dobio sirovi kloroimidat intermedijer (610 mg) koji je dodan u smjesu otopine 4-fluor-2-metil-1H-indol-5-ola (664 mg, 4.02 mmol) i NaH (60% u mineralnom ulju, 160 mg, 4.02 mmol) u DMF-u na 0°C. Nastala smjesa je miješana na sobnoj temperaturi (RT) 30 minuta, i razrijeđena diklormetanom, isprana 10% vodenom otopinom LiCl, osušena i koncentrirana. Ostatak je pročišćen fleš kromatografijom na koloni (silikagel, eluiranje od 10% etil acetat/diklormetan do 30% etil acetat / diklormetan). Željene frakcije su kombinirane i koncentrirane u vakuumu dase dobije čvrsta supstanca koja je isprana sa MeOH da bi se dobio naslovni spoj kao bijela čvrsta supstanca (610 mg, 65% iskorištenje). HRMS (M+H)⁺ Računato za C₂₀H₂₁FN₄O₄S: 432.12675. Nađeno: 433.1329. ¹H NMR (*d*-DMSO) δ 11.36 (br, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.99 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.16 (t, 2H, J=6.16 Hz), 3.31 (t, 2H, J=5.7 Hz), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.50 (m, 2H). Analitički računato za C₂₀H₂₁FN₄O₄S: 0.4 H₂O: C 54.58; H 4.84; N 12.56; S 7.29. Nađeno: C 54.61, H 4.92; N 12.65; S 7.33.

Primjer 83



N-[3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propil]-metansulfonamid

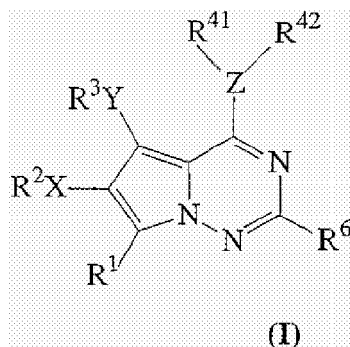
A. Smjesa 4-fenoksi-5-metil-6-hidroksipirolo-[2,1-f][1,2,4]triazina (1.05 g, 4.35 mmol), 1,3-dibrompropana (4.0 g, 20 mmol), i K₂CO₃ (3g, 22 mmol) je zagrijana do 70°C 2 sata. Otapalo je uklonjeno u vakuumu. Ostatak je pročišćen fleš kromatografijom na koloni (silikagel, eluiranje od diklormetana do smjese 20% etil acetat / diklormetan) da bi se dobio sirovi intermedijer (1.35 g, 86% iskorištenje). Ovaj intermedijer (1.3 g, 3.59 mmol) je zagrijavan sa metansulfonamidom (2.0 g, 21 mmol) i K₂CO₃ (4 g, 29 mmol) u DMF-u (15 mL) 2 sata. Smjesa je ohlađena, razrijeđena diklormetanom, dvaput isprana 5% otopinom Na₂CO₃, osušena i koncentrirana. Ostatak je pročišćen fleš kromatografijom na koloni (silikagel, 20% etil acetat / diklormetan) da bi se dobio N-[3-(5-metil-4-fenoksi-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6iloksi)-propil]-metansulfonamid (1.1 g, 81%) kao bijela čvrsta supstanca. MS: (M+H)⁺ = 377.

B. Spoj iz koraka A je obraden metansulfonamidom postupkom sličnim onom koji je opisan za dobijanje primjera 24 da bi se dobio N-[3-(4-hidroksi-5-metil-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6iloksi)-propil]-metansulfonamid (64% iskorištenje) MS: (M+H)⁺ = 301.

C. Smjesa N-[3-(4-hidroksi-5-metil-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6iloksi)-propil]-metansulfonamid (530 mg, 1.77 mmol) i POCl₃ je zagrijana na 80°C za 1.5 sati. Hlapljive materije su uklonjenje i ostatak je razrijeđen diklormetanom, ispran redom hladnom otopinom NaHCO₃ i slanom otopinom, osušen, i koncentriran u vakuumu da bi se dobio sirovi kloroimidat intermedijer (610 mg), koji je zagrijan sa 4-fluor-2-metil-1H-indol-5-olom (495 mg, 3.0 mmol) i K₂CO₃ (3.0 g, 22 mmol) u DMF-u (8 mL) na 80-85° C 2 sata. Smjesa je razrijeđena diklormetanom i čvrsta supstanca je filtrirana. Filtrat je koncentriran i ostatak je pročišćen fleš kromatografijom na koloni eluiranjem smjesom 30% etil acetat / diklormetan. Željeni produkt je dalje pročišćen preparativnom HPLC da bi se dobio naslovni spoj (290 mg, 34% iskorištenje) kao tamna čvrsta masa. HRMS (M+H)⁺ Izračunato za C₂₀H₂₂FN₅O₄S: 447.1376. Nađeno: 448.1476. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.75 (s, H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, J = 8.32 Hz), 6.88 (m, 1H), 4.04 (t, 2H, J=5.72 Hz), 3.31 (t, 2H, J=6.16 Hz), 2.90(s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (m, 2H). Analitički izračunato za C₂₀H₂₁FN₄O₄S: 1.0 H₂O: 0.18 TFA: C 50.57; H 4.73; N 14.61; S 6.80. Nađeno C 50.44; H 4.87; N 14.51; S 6.70.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule (I)

**naznačen time da**

Z se izabere iz grupe koja se sastoji od niza O, S, N, OH i Cl, pod uvjetom da, kada Z predstavlja O ili S, R^{41} je odsutno, i kada Z predstavlja OH ili Cl, R^{41} i R^{42} su odsutni, i kada Z predstavlja N, R^{41} je H;

X i Y se nezavisno izaberu iz grupe koja sadrži O, OCO, S, SO, SO₂, CO, CO₂, NR¹⁰, NR¹¹CO, NR¹²CONR¹³, NR¹⁴CO₂, NR¹⁵SO₂, NR¹⁶SO₂NR¹⁷, SO₂NR¹⁸, CONR¹⁹, halogen, nitro skupinu i cijano skupinu, ili su X i Y odsutni;

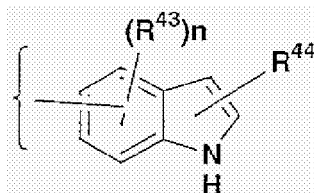
R^1 je vodik, CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, OCOR²¹, SOR²², SO₂R²³, SO₂NR²⁴R²⁵, CO₂R²⁶, CONR²⁷R²⁸, NH₂, NR²⁹SO₂NR³⁰R³¹, NR³²SO₂R³³, NR³⁴COR³⁵, NR³⁶CO₂R³⁷, NR³⁸CONR³⁹R⁴⁰, halogen, nitro skupina, ili cijano skupina;

R^2 i R^3 su nezavisno vodik, alkil, supstituirani alkil, alkenil, supstituirani alkenil, alkinil, supstituirani alkinil, aril, supstituirani aril, heterocikl, supstituirani heterocikl, aralkil, supstituirani aralkil, heteroaril, supstituirani heteroaril, heterocikloalkil ili supstituirani heterocikloalkil; pod uvjetom da kada X predstavlja halo skupinu, nitro skupinu ili cijano skupinu, R^2 je odsutan, i, kada Y predstavlja halo skupinu, nitro skupinu ili cijano skupinu, R^3 je odsutan;

R^6 je H, alkil, supstituirani alkil, aril, supstituirani aril, heterocikl, supstituirani heterocikl, NR⁷R⁸, OR⁹ ili halogen; R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{38} , R^{39} , i R^{40} se nezavisno izaberu iz grupe koja sadrži vodik, alkil, supstituirani alkil, aril, supstituirani aril, heteroaril, supstituirani heteroaril, heterocikl ili supstituirani heterocikl;

R^{22} , R^{23} , R^{33} i R^{37} se nezavisno izaberu iz grupe koja sadrži alkil, supstituirani alkil, aril, supstituirani aril, heteroaril, supstituirani heteroaril, heterocikl ili supstituirani heterocikl;

R^{42} je



$(R^{43})_n$, gdje je $n = 0, 1$ ili 2 i svaki R^{43} je nezavisno selektiran iz grupe koja sadrži vodik, fluor, klor i metil; i R^{44} je metil ili vodik,

Dalje uz uvjet da:

- a. R^2 ne može biti vodik ako X predstavlja SO, SO₂, NR¹³CO₂ ili NR¹⁴SO₂; i
- b. R^3 ne može biti vodik ako Y predstavlja SO, SO₂, NR¹³CO₂ ili NR¹⁴SO₂.

ili njegovi enantiomeri, distereomeri ili farmaceutski prihvatljive soli, predlijekovi ili solvati,

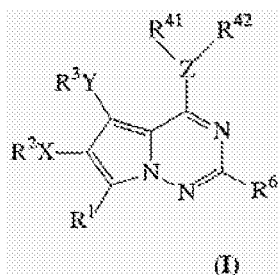
2. Spoj prema patentom zahtjevu 1 **naznačen time da** R^1 je vodik ili metil; R^6 je vodik; R^3 je niži alkil; i Z je kisik ili dušik.
3. Spoj prema patentom zahtjevu 1 **naznačen time da** R^1 je vodik; R^3 je niži alkil; Y je odsutan; X je kisik ili dušik; R^{43} je fluor ili vodik; i R^{44} je vodik ili metil.
4. Spoj prema patentom zahtjevu 1 **naznačen time da** je X kisik; R^2 je supstituirani alkil i R^{43} je fluor.
5. Spoj **naznačen time da** se izabere iz grupe koja se sastoji od niza
4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-ol,
1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-4-(aminosulfonil)aminobutan-2-ol,
N-{3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-2-Hidroksi-propil}-metansulfonamid,
(2S)-3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-1,2-diol,
(2R)-3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-1,2-diol,

- (2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-2-ol,
 (2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-2-ol,
 (2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-metoksi-propan-2-ol,
 (2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-metoksi-propan-2-ol,
 2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-etanol,
 N-{2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-etil}-metansulfonamid,
 (2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-4-metansulfonil-butan-2-
 ol,
 (2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-4-metansulfonil-butan-2-
 ol,
 5-Metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloksi)-6-(3-piperidin-1-ilpropoksi)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin,
 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-il-etoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin,
 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(3-piridin-4-il-propoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin,
 {1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksimetil]-3-metansulfonil-propil}-
 dimetil-amine, 71
 2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-1-metiletilamin,
 {2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-1-metiletil}-metilamin,
 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(morfolin-2-ilmetoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin,
 [(1R),2S]-2-Dimetilaminopropionska kiselina-[2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f]-
 [1,2,4]triazin-6-iloksi]]-1-metiletil ester,
 [(1R), 2S]-2-Amino-4-metilvalerijanska kiselina [2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f]
 [1,2,4]triazin-6-iloksi]]-1-metiletil ester,
 [(1R), 2S]-2-Aminopropionska kiselina 2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-
 iloksi]-1-metiletil ester,
 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-6-(3-metansulfonil-propoksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin, i
 N-{3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propil}-metansulfonamid.
6. Spoj **naznačen time** da se izabere iz grupe koja se sastoji od niza
 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4] triazin-6-ol,
 (2S)-3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-1,2-diol,
 (2R)-3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-1,2-diol,
 (2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-2-ol,
 (2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propan-2-ol,
 (2R)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-metoksi-propan-2-ol,
 (2S)-1-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-3-metoksi-propan-2-ol,
 5-Metil-4-(2-metil-1H-indol-5-iloksi)-6-(3-piperidin-1-ilpropoksi)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin,
 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-6-(2-piperidin-4-il-etoksi)-pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin,
 2-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-1-metiletilamin,
 [(1R),2S]-2-Dimetilaminopropionska kiselina-[2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]
 triazin-6-iloksi]]-1-metiletil ester,
 [(1R), 2S]-2-Amino-4-metilvalerijanska kiselina [2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f]
 [1,2,4]triazin-6-iloksi]]-1-metiletil ester,
 [(1R), 2S]-2-Aminopropionska kiselina 2-[4-(4-fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-
 iloksi]-1-metiletil ester,
 4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-6-(3-metansulfonil-propoksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin, i
 N-{3-[4-(4-Fluor-2-metil-1H-indol-5-iloksi)-5-metil-pirol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloksi]-propil}-metansulfonamid.
7. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća barem jedan od spojeva iz patentnog zahtjeva 1 i njegov farmaceutski prihvatljiv nosač.
8. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća barem jedan od spojeva iz patentnog zahtjeva 5 i njegov farmaceutski prihvatljiv nosač.
9. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća barem jedan od spojeva iz patentnog zahtjeva 6 i njegov farmaceutski prihvatljiv nosač.
10. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća barem jedan ili više spojeva iz patentnog zahtjeva 1 u kombinaciji sa farmaceutski prihvatljivim nosačem i bar jednim dodatnim anti karcinomnim ili citotoksičnim sredstvom.
11. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća barem jedan ili više spojeva iz patentnog zahtjeva 5 u kombinaciji sa farmaceutski prihvatljivim nosačem i bar jednim dodatnim antikarcinomnim ili citotoksičnim sredstvom.
12. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća barem jedan ili više spojeva iz patentnog zahtjeva 6 u kombinaciji sa farmaceutski prihvatljivim nosačem i bar jednim dodatnim antikarcinomnim ili citotoksičnim sredstvom.
13. Farmaceutske kompozicije zahtjeva 8 **naznačena time** da se spomenuto antikarcinomno ili citotoksično sredstvo izabere iz grupe koja se sastoji od niza: linomid; inhibitori funkcije integrina $\alpha\beta 3$; angiostatin; razoksan;

tamoksifen; toremifen; raloksifen; droloksifen; jodoksifen; megestrol acetat; anastrozol; letrozol; borazol; eksemestan; flutamid; nilutamid; bikalutamid; ciproteron acetat; goserelin acetat; leuprolid; finasterid; inhibitori metaloproteinaza; inhibitori receptora aktivatora plazminogen urokinaze; antitijela faktora rasta; antitijela receptora faktora rasta kao što su bevacizumab i cetuksimab; tirozin kinaza inhibitori; serin/treonin kinaza inhibitori; metotreksat; 5-fluorouracil; purin; adenozin analozi; citozin arabinozid; doksorubicin; daunomicin; epirubicin; idarubicin; mitomicin-C; daktinomycin; mitramycin; cisplatin; karboplatin; dušik mustard; melfalan; klorambucil; busulfan; ciklofosfamid; ifosfamide nitrozouree; tiotepa; vinkristin; paclitaxel, docetaxel; epotilon analozi; diskodemiolid analozi; eleuterobin analozi; etopozid; tenipozid; amsakrin; topotekan; irinotekan; flavopiridole; inhibitori proteazoma uključujući bortezomib i biološki aktivni modifikatori.

- 5
- 10 14. Postupak za izazivanje antiangiogenog efekta **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcima, kojima je to potrebno, efektivne antiangiogene količine najmanje jednog od spojeva iz patentnog zahtjeva 1.
- 15 15. Postupak za izazivanje smanjenja vaskularne propustljivosti **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcima, kojima je to potrebno, efektivne količine najmanje jednog od spojeva iz patentnog zahtjeva 1 koja proizvodi smanjenje vaskularne propustljivosti.
- 15 16. Postupak inhibiranja aktivnosti protein kinaze receptora faktora rasta **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcima, kojima je to potrebno, efektivne količine najmanje jednog od spojeva iz patentnog zahtjeva 1 za inhibiranje protein kinaze.
- 17 17. Postupak inhibiranja aktivnosti tirozin kinaze receptora faktora rasta **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcima, kojima je to potrebno, efektivne količine najmanje jednog od spojeva iz patentnog zahtjeva 1 za inhibiranje tirozin kinaze.
- 20 18. Postupak za liječenje proliferativnih oboljenja **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcima, kojima je to potrebno, efektivnih količina kompozicije iz patentnog zahtjeva 7.
- 19 19. Postupak za liječenje karcinoma **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcima, kojima je to potrebno, efektivnih količina kompozicije iz patentnog zahtjeva 7.
- 25 20. Postupak za liječenje upala **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcima, kojima je to potrebno, efektivnih količina kompozicije iz patentnog zahtjeva 7.
- 21 21. Postupak za liječenje autoimunih oboljenja **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcima, kojima je to potrebno, efektivnih količina kompozicije iz patentnog zahtjeva 7.
- 22 22. Postupak za liječenje proliferativnih oboljenja **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcima, kojima je to potrebno, efektivnih količina kompozicije iz patentnog zahtjeva 7.
- 30 23. Postupak za liječenje karcinoma **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcima, kojima je to potrebno, efektivnih količina kompozicije iz patentnog zahtjeva 7.
- 24 24. Postupak za liječenje upala **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcima, kojima je to potrebno, efektivnih količina kompozicije iz patentnog zahtjeva 7.
- 35 25. Postupak za liječenje autoimunih oboljenja **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcima, kojima je to potrebno, efektivnih količina kompozicije iz patentnog zahtjeva 7.
- 26 26. Postupak za liječenje oboljenja povezanih sa putevima provođenja signala koji djeluju kroz receptore faktora rasta **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcima, kojima je to potrebno, terapijski efektivnih količina kompozicije iz patentnog zahtjeva 1.
- 40

SAŽETAK



45 Predmetni izum se odnosi na spojeve formule (I) i njihove farmaceutski prihvatljive soli. Spojevi formule (I) inhibiraju aktivnost tirozin kinaze receptora faktora rasta kao što su VEGFR-2 i FGFR-1, što ih čini korisnim u liječenju karcinoma. Spojevi formule (I) su također korisni za liječenje drugih oboljenja povezanih sa putevima prijenosa signala koji djeluju preko receptora faktora rasta.