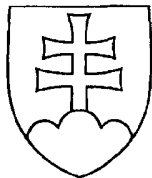


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 642

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

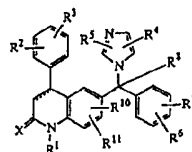
C07D 401/06
A61K 31/47

- (21) Číslo prihlášky: **556-98**
(22) Dátum podania prihlášky: **25. 10. 1996**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 10. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **95202945.2**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **31. 10. 1995**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 2. 1999**
Vestník ÚPV SR č.: **02/1999**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **23. 9. 2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP96/04661**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO97/16443**

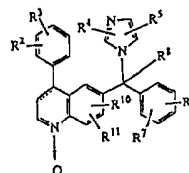
- (73) Majiteľ: **Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse, BE;**
(72) Pôvodca: **End David William, Ambler, PA, US;**
Venet Marc Gaston, Issy-les Moulineaux Cedex, FR;
Angibaud Patrick René, Issy-les Moulineaux Cedex, FR;
Sanz Gérard Charles, Issy-les Moulineaux Cedex, FR;
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty 2-chinolónu, spôsob a medziprodukty na ich prípravu a farmaceutické kompozície na ich báze**

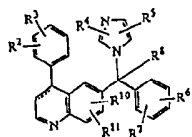
- (57) Anotácia:
Opisujú sa deriváty 2-chinolónu všeobecného vzorca (I), spôsob ich prípravy; medziprodukty všeobecného vzorca (XV) a (XVI); farmaceutické kompozície na báze derivátov všeobecného vzorca (I).



(I)



(XV)



(XVI)

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov 2-chinolónu, spôsobu a medziproduktov na ich prípravu a farmaceutických kompozícií, ktoré obsahujú uvedené deriváty. Vynález sa tiež týka použitia týchto derivátov ako liečiv.

Doterajší stav techniky

Onkogény často zakódujú proteínové zložky signálu snímača cesty, ktorý vedie ku stimulácii bunkového rastu a mitogénézii. Prítomnosť onkogénov v kultivovaných bunkách vedie k bunkovej transformácii, charakterizovanej schopnosťou buniek rásť v mäkkom agare a rastom buniek v hustých ohniskách, ktoré sú obmedzené kontaktom s prírodnými netransformovanými bunkami. Mutácia a/alebo premena určitých onkogénov je často spájaná s ľudskou rakovinou. Špecifická skupina onkogénov je známa ako *ras*, ktorý bol identifikovaný pri cicavcoch, vtákoch, hmyze, mäkkýšoch, rastlinách, hubách a kvasinkách. Skupinu cicavčích onkogénov tvoria tri majoritné členy („izofamily“): *H-ras*, *K-ras* a *N-ras* onkogény. Tieto *ras* onkogény kódujú vysoko príbuzné proteíny všeobecne známe ako p21^{ras}. Len čo sa pripojí k plazmatickým membránam, mutant alebo onkogénne formy p21^{ras} budú poskytovať signál na transformáciu a nekontrolovaný rast zhubných nádorových buniek. Na dosiahnutie tohto transformačného potenciálu musí prekursor p21^{ras} onkoproteínu podstúpiť enzymaticky katalyzovanú farnelyzáciu cysteínového rezídua umiestneného v karboxylovej skupine tetrapeptidu. Preto, inhibitory enzýmu, ktoré katalyzujú túto modifikáciu, farnelylovú proteínovú transferázu, budú brániť membránovému spojeniu p21^{ras} a budú blokovať abnormálny rast *ras*-transformovaných tumorov. Z tohto dôvodu je všeobecne akceptované, že inhibitory farnelylovej transferázy môžu byť veľmi užitočné ako antikarcinogény na nádory, v ktorých *ras* prispieva k transformácii.

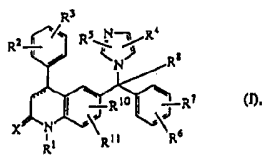
Vzhľadom na to, že mutované, onkogénne formy *ras* sú často nachádzané v mnohých druhoch ľudských rakovín, najmä vo viac ako 50 % rakovín hrubého čreva a slinivky (KOHL et al., Science, vol 260, 1834 - 1837, 1993), je zrejmé, že inhibitory farnelylovej transferázy môžu byť veľmi užitočné proti týmto druhom rakoviny.

V EP-0 371 564 je opísaný (1H-azol-1-ylmetyl)ovú skupinou substituovaný chinolín a deriváty chinolínu, ktoré potláčajú plazmovú elimináciu retinoických kyselín. Niektoré z týchto zlúčenín majú tiež schopnosť inhibovať utváranie androgénov z progesterónov a/alebo inhibovať činnosť komplexu enzýmu aromatázy.

Podstata vynálezu

S prekvapením bolo zistené, že prítomnosť nových zlúčenín, všetkých známych derivátov 2-chinolónu substituovaných fenylom na štvrtom atóme uhlíka, sa prejavuje inhibovaním aktivity farnelylovej transferázy.

Predmet vynálezu zahŕňa zlúčeniny so vzorcami (I)



farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami alebo zásadami a ich stereochemicky izoméne formy, kde prerušovaná čiara znázorňuje voľnú väzbu;

X je atóm kyslíka alebo síry;

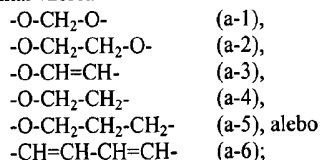
R¹ je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 12 atómami uhlíka, Ar¹, Ar² alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, chinolinylalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, pyridylalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, mono- alebo di(alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka)aminoalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka,

alebo radikál so vzorcom -Alk¹-C(=O)-R⁹, -Alk¹-S(O)-R⁹ alebo -Alk¹-S(O)₂-R⁹,

kde Alk¹ je alkanediyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, R⁹ je hydroxy skupina, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, amino skupina, alkylamino skupina s 1 až 8 atómami uhlíka alebo alkylamino skupina s 1 až 8 atómami uhlíka substituovaná alkyloxykarbonyl skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka;

R² a R³ každý nezávisle sú atóm vodíka, hydroxy skupina, halogén, kyano skupina, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxyalkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoalkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, mono- alebo di(alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka)aminoalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, Ar¹, Ar²alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, AR²oxy skupina, AR²alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxykarbonyl skupina, alkyloxykarbonyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, trihalogénmetyl skupina, trihalogénmetoxy skupina a alkenyl skupina s 2 až 6 atómami uhlíka: alebo

keď susedné pozície R² a R³ môžu byť súčasne dvoj-
mocný radikál vzorca



R⁴ a R⁵ každý nezávisle sú atóm vodíka, Ar¹, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltio skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, amino skupina, hydroxykarbonyl skupina, alkyloxykarbonyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka S(O)alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, S(O)₂alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka;

R⁶ a R⁷ každý nezávisle sú atóm vodíka, halogén, kyano skupina, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka; alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo Ar²oxy skupina;

R⁸ je atóm vodíka, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, kyano skupina, hydroxykarbonyl skupina, alkyloxykarbonyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxykarbonylalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxykarbonylalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, mono- alebo di(alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka)aminoalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, halogénalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, aminokarbonylalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, Ar¹, Ar²alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka;

R^{10} je atóm vodíka, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo halogén;

R^{11} je atóm vodíka alebo alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka;

Ar^1 je fenyl alebo fenyl substituovaný alkyl skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxy skupinou, amino skupinou, alkyloxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo halogénom; Ar^2 je fenyl alebo fenyl substituovaný alkyl skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxy skupinou, amino skupinou, alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo halogénom.

Ako je uvedené v predchádzajúcich definíciách a v nasledujúcich, halogén je definovaný ako fluór, chlór, bróm a jód; alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka je definovaná ako priame a rozvetvené nasýtené uhlíkovodíkové radikály, ktoré majú 1 až 6 uhlíkových atómov, ako je napríklad metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl a pod., alkyl skupina s 1 až 8 atómami uhlíka, zahŕňa priame a rozvetvené nasýtené uhlíkovodíkové radikály, ako už definovaná alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka tak, ako vyššie homológy, ktoré obsahujú 7 alebo 8 uhlíkových atómov, ako je napríklad heptyl alebo oktyl; alkyl skupina s 1 až 12 atómami uhlíka, opäť zahŕňa alkyl skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka tak, ako aj vyššie homológy, ktoré obsahujú 9 alebo 12 uhlíkových atómov, ako je napríklad nonyl, decyl, undecyl a dodecyl; alkenyl skupina s 2 až 6 atómami uhlíka je definovaná ako priamy a rozvetvený reťazec uhlíkovodíkových radikálov, obsahujúci jednu dvojitzú väzbu, a ktoré majú 2 až 6 uhlíkových atómov, ako napríklad etenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-metyl-2-butenyl, a pod.; alkandíyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka je definovaná ako bivalentné priame a rozvetvené zretiazené nasýtené uhlíkovodíkové radikály, ktoré majú 1 až 6 uhlíkových atómov, ako sú napríklad metylén, 1,2-etándiyl, 1,3-propándiyl, 1,4-butándiyl, 1,5-pentándiyl, 1,6-hexándiyl a rozvetvené izoméry. Termín „C(=O)“ znamená, karbonylovú skupinu. Termín „S(O)“ znamená sulfoxid, termín „S(O)₂“ sulfón.

Ako farmaceuticky prijateľná kyselina alebo zásada adičnej soli, ako bolo uvedené, je myšlená terapeuticky aktívna netoxická kyselina a netoxická zásada vo forme adičných solí, ktoré sú schopné tvoriť zlúčeniny vzorca (I). Zlúčeniny vzorca (I), ktoré majú zásadité vlastnosti, môžu byť konvertované na ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinou pôsobením uvedenej zásaditej formy s vhodnou kyselinou. Vhodná kyselina zahŕňa napríklad anorganické kyseliny, ako hydrogenhalogénové kyseliny, napríklad chlorovodíková alebo bromovodíková kyselina; sírová; dusičná; fosforečná a ďalšie kyseliny; alebo organické kyseliny, ako sú napríklad octová, propánová, hydroxyoctová, mliečna, pyrohroznová, oxálová, malónová, jantárová (t. j. butándiová kyselina), maleínová, fumárová, jablčná, vínna, citrónová, metánsulfónová, etánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, cyklaminová, salicylová, p-aminosalicylová, palmová a ďalšie kyseliny.

Zlúčeniny vzorca (I), ktoré majú kyslé vlastnosti, môžu byť prevedené na ich farmaceuticky prijateľné adičné soli so zásadou pôsobením uvedenej kyslej formy s vhodnou organickou alebo anorganickou zásadou. Vhodná forma zásaditej soli zahŕňa napríklad soli amónne, soli alkalických kovov a kovov alkalických zemín, napríklad soli lítia, sodíku, draslíka, horčíka, vápnika, a pod., soli s organickými zásadami, napríklad benzatínové, N-metyl-D-glukamínové, hydrobamínové soli, a soli s aminokyselinami, ako je napríklad arginín, lyzín, a pod.

Pojem kyslá alebo zásaditá adičná soľ tiež zahŕňa hydratované a rozpustené adičné formy, ktoré sú schopné tvoriť zlúčeniny vzorca (I). Príklady takých foriem: hydráty, alkoholáty, a pod.

Termín stereochemicky izoméne formy zlúčenín vzorca (I), ako bolo uvedené, definuje všetky možné zlúčeniny, ktoré sa skladajú z rovnakých atómov spojených väzbou s rovnakou sekvenciou väzieb, ale ktoré majú rozdielne nezameniteľné trojrozmerné štruktúry, ktoré zlúčeniny vzorca (I) môžu tvoriť. Zmienené alebo uvedené chemické označenie zlúčeniny zahŕňa zmes všetkých možných stereochemicky izomérnych foriem, ktoré uvedená zlúčenina môže tvoriť. Uvedená zmes môže obsahovať všetky diastereoméry a/alebo enantioméry základnej molekulárnej štruktúry uvedenej zlúčeniny. Všetky stereochemicky izoméne formy zlúčenín vzorca (I) v čistej forme alebo ich zmesi, sú zahrnuté do rozsahu predstavovaného vynálezu.

Niektoré zlúčeniny vzorca (I) môžu tiež existovať v ich tautomérických formách. Takéto formy, aj keď nie explicitne uvedené v uvedenom vzorci, sú takisto zahrnuté do rozsahu predstavovaného vynálezu.

Vždy, keď bude v nasledujúcom texte použitý termín „zlúčeniny vzorca (I)“, sú mienené takisto farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami alebo zásadami a všetky stereoizomérické formy.

X je najlepšie atóm kyslíka.

R^1 je vhodné atóm vodíka; alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, najlepšie metyl, etyl, propyl; Ar^1 je najlepšie fenyl; Ar^2 alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, najlepšie benzyl, metoxyfenyletyl; radikál vzorca $-Alk-C(=O)-R^9$, kde Alk je najlepšie metylén a R^9 je najlepšie hydroxy skupina; alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, napríklad éter; alkylamino skupina s 1 až 8 atómami uhlíka substituovaná alkyloxykarbonyl skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka.

R^2 a R^3 každý samostatne je najlepšie atóm vodíka, halogénu, najlepšie fluóru, chlór, bróm; alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, najlepšie metyl, trihalogénmetyl, najlepšie trifluórmetyl; alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, najlepšie metoxy alebo etoxy; Ar^1 oxy skupina, najlepšie fenoxi; Ar^2 alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, najlepšie benzyloxy; trihalogénmetoxy, najlepšie trifluórmetoxy skupina.

R^4 a R^5 každý samostatne je vhodné atóm vodíka; Ar^1 , najlepšie fenyl; alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, najlepšie metyl; alkytio skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, najlepšie metyltio; aminoalkyloxykarbonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, najlepšie metoxykarbonyl.

R^6 a R^7 každý samostatne je vhodné vodík; halogén, najlepšie chlór, fluór; alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, najlepšie metyl; alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, najlepšie metoxy skupina.

R^8 je vhodné atóm vodíka; alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, najlepšie metyl, etyl alebo propyl skupina; Ar^1 , najlepšie chlórphenyl; alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, substituovaná hydroxy skupinou (najlepšie hydroxymetylén), alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka (najlepšie metoxymetylén), amino skupina, mono- alebo dialkylamino skupina s 1 až 6 atómami uhlíka (najlepšie N,N-dimetylaminometylén), Ar^2 alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka (najlepšie chlórbenzyloxymetyl skupina) alebo alkytio skupina s 1 až 6 atómami uhlíka (metyltio-metylén).

R^{10} a R^{11} sú atóm vodíka.

Najlepšie je substituent R^{10} umiestnený na 5 alebo 7 pozícii chinolínovej časti a substituent R^{11} je umiestnený na 8 pozícii, keď R^{10} je na 7-pozícii.

Zaujímavá skupina zlúčenín sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde R^1 je atóm vodíka, alkyl skupina s 1 až 12 atómami uhlíka alebo alkyloxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

Ďalšia skupina zaujímavých zlúčenín sú tie zlúčeniny, kde R^3 je atóm vodíka a R^2 je atóm halogénu, najlepšie chlór, predovšetkým 3-chlór.

Ďalšia skupina zaujímavých zlúčenín sú tie zlúčeniny, kde R^2 a R^3 sú na susedných pozíciách vo forme dvojmočného radikálu vzorca (a-1).

Ďalšia skupina zaujímavých zlúčenín sú tie zlúčeniny, kde R^5 je atóm vodíka a R^4 je atóm vodíka, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo Ar^1 , najlepšie fenyl.

Ďalšia skupina zaujímavých zlúčenín sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde R^7 je atóm vodíka a R^6 je atóm halogénu, najlepšie chlór, predovšetkým 4-chlór.

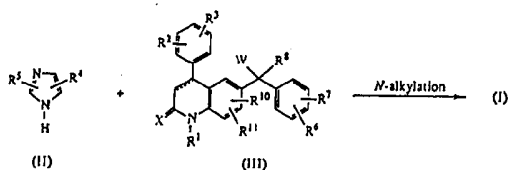
Zvláštne zlúčeniny sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde R^8 je atóm vodíka, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo hydroxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

Zaujímavejšie zlúčeniny sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde R^1 je metyl skupina, R^2 je 3-chlór, R^4 je atóm vodíka alebo 5-metyl, R^5 je atóm vodíka, R^6 je 4-chlór a R^8 je atóm vodíka, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo hydroxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

Preferované zlúčeniny sú:

4-(3-chlórfenyl)-6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-1-metyl-2(1H)-chinolinón;
4-(3-chlórfenyl)-6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-2(1H)-chinolinón;
6-[1-(4-chlórfenyl)-2-hydroxy-1-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-1-metyl-4-fenyl-2(1H)-chinolinón;
4-(3-chlórfenyl)-6-[1-(4-chlórfenyl)-1-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-1-metyl-2(1H)-chinolinón;
4-(3-chlórfenyl)-6-[1-(4-chlórfenyl)-1-(5-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-1-metyl-2(1H)-chinolinón;
4-(3-chlórfenyl)-6-[1-(4-chlórfenyl)-2-hydroxy-1-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-1-metyl-2(1H)-chinolinón;
4-(3-chlórfenyl)-6-[(4-chlórfenyl)(1H-imidazol-1-yl)metyl]-1-(2-metoxetyl)-2(1H)-chinolinón etándioát (2 : 3) monohydrát;
6-[(4-chlórfenyl)(1H-imidazol-1-yl)metyl]-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-metyl-2(1H)-chinolinón etándioát (1 : 1);
ich stereoizomérické formy a farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinou alebo zásadou.

Zlúčeniny vzorca (I) môžu byť pripravené N-alkyláciou imidazolu vzorca (II) alebo reakciou soli alkalického kovu s derivátom vzorca (III).

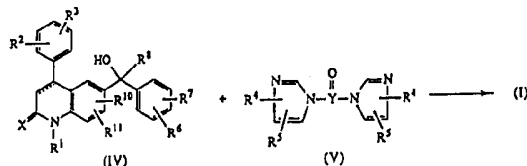


Vo vzorci (III) W reprezentuje príslušné reakčné odštiepiteľné skupiny, ako napríklad atóm halogénu, napr. fluór, chlór, bróm, jód alebo sulfonyloxy skupinu, napr. 4-metylbenzénsulfonyloxy skupinu, benzénsulfonyloxy skupinu, 2-naftalénsulfonyloxy skupinu, metánsulfonyloxy skupinu, trifluórmetylsulfonyloxy skupinu a podobné reakčné odštiepiteľné skupiny.

Opísaná N-alkylácia je obvyčajne uskutočňovaná miešaním reaktantov v prítomnosti vhodného rozpúšťadla, ako je napríklad polárne aprotické rozpúšťadlo, napr. N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoxid, acetonitril; najlepšie v prítomnosti vhodnej zásady, ako uhlíčan draselný, alebo organických zásad, ako je napríklad

N,N-dimetyl-4-pyridínamin, pyridín, N,N-dietyletánamin. V niektorých prípadoch môže byť výhodné používať nadbytok imidazolu (II) alebo viazať imidazol najskôr do vhodnej soli, ako napríklad soli alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, reakciou (II) s vhodnou zásadou, ako bolo uvedené, a následovne použitie uvedenej soli v reakcii s alkylačným činidlom vzorca (III).

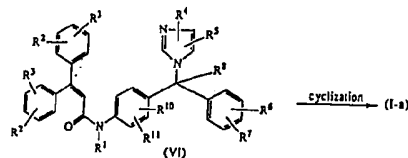
Zlúčeniny vzorca (I) môžu tiež byť pripravené reakciou medziproduktu vzorca (IV) s činidlom vzorca (V), kde Y je atóm uhlíka alebo síry, ako napríklad 1,1'-karbonylbis[1H-imidazol].



Uvedená reakcia môže byť obvykle uskutočňovaná vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v éteri, tetrahydrofuráne; optimálne v prítomnosti zásady, ako je napríklad hydrid sodíka.

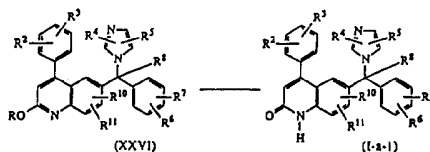
Vo všetkých predchádzajúcich a nasledujúcich prípadoch, môžu byť reakčné produkty izolované z reakčnej zmesi a v prípade, keď je to nutné, ďalej čistené všeobecne známymi metódami, ako je napríklad extrakcia, destilácia, kryštalizácia, tritúcia a chromatografia.

Zlúčeniny vzorca (I), kde bodkovaná čiara predstavuje väzbu, sú definované ako zlúčeniny vzorca (I-a) a môžu tiež byť získané cyklizáciou medziproduktu vzorca (VI).

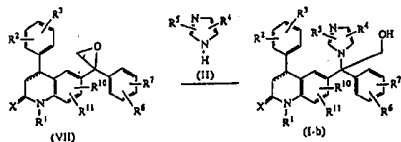


Cyklizačná reakcia (VI) môže byť uskutočňovaná v súlade s technicky známymi cyklizačnými procedúrami, opísanými napríklad v *Synthesis*, 739 (1915). Najlepšie je reakcia uskutočňovaná v prítomnosti vhodnej Lewisovej kyseliny, napr. v čistom chloride hlinitom alebo vo vhodnom rozpúšťadle, ako napríklad v aromatickom uhľovodíku, napr. chlórbenzéne. Mierne zvýšená teplota môže zvýšiť rýchlosť reakcie. Takisto závisí od povahy substituentov R^2/R^3 , tieto substituenty na jednej fenyllovej časti môžu byť odlišné od substituentov R^2/R^3 na druhej fenyllovej časti, ako je uvedené v Natarajan M. et al., *Indian Journal of Chemistry*, 23B: 720 - 727 (1984).

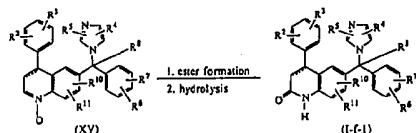
Zlúčeniny vzorca (I-a-1), kde R^1 je atóm vodíka, X je atóm kyslíka a bodkovaná čiara predstavuje väzbu, môžu byť pripravené hydrolýzou medziproduktu vzorca (XXVI), kde R je alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, v súlade s technicky známymi metódami, ako napríklad miešanie medziproduktu (XXVI) vo vodnom roztoku kyseliny. Vhodná kyselina je napríklad kyselina chlorovodíková. Následovne zlúčeniny vzorca (I-a-1) môžu byť postupne konvertované na zlúčeniny vzorca (I-a) technicky známymi N-alkylačnými metódami.



Zlúčenina vzorca (I-b), definovaná ako zlúčenina vzorca (I), kde R^8 je hydroxymetylén skupina, môže byť pripravená reakciou epoxidu vzorca (VII) s imidazolom vzorca (II).

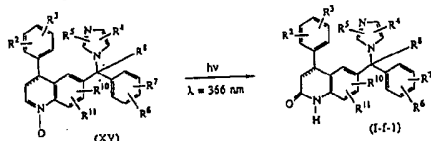


Zlúčeniny vzorca (I), kde R^1 je atóm vodíka a X je atóm kyslíka, sú definované ako zlúčeniny vzorca (I-f-1) a môžu byť pripravené reakciou nitrónu vzorca (XV) s anhydridom karboxylovej kyseliny, ako napríklad acet anhydrid, taká forma zodpovedá esteru na 2 pozícii chinolínovej časti. Uvedený ester chinolínu môže byť hydrolyzovaný in situ na zodpovedajúci chinolínón použitím zásady, ako je napríklad uhličitan draselný.

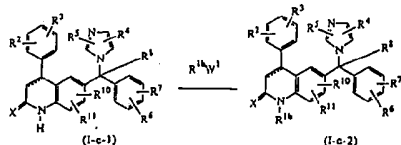


Alebo zlúčeniny vzorca (I-f-1) môžu byť pripravené reakciou nitrónu vzorca (XV) so sulfonylom obsahujúcim elektrofilné činidlo, ako je napríklad p-toluénsulfonyl chlór v prítomnosti zásady, ako je napríklad hydrogén uhličitý draselný. Reakcia pôvodne zahŕňa vytváranie derivátu 2-hydroxy-chinolínu, ktorý je potom tautomerizovaný na požadovaný derivát chinolínónu. Aplikácia technicky známych podmienok fáze prenosovej katalýzy môže zvýšiť rýchlosť reakcie.

Zlúčeniny vzorca (I-f-1) môžu tiež byť pripravené intramolekulárnym fotochemickým priešmykom zlúčenín vzorca (XV). Uvedený priešmyk môže byť uskutočnený rozpustením reagentov v inertnom rozpúšťadle a ožiarení vlnovou dĺžkou 366 nm. Je výhodné používať roztoky zbavené plynu a uskutočňovať reakciu v inertnej atmosfére, ako je napríklad bezkyslíkový argón alebo dusík, s cieľom minimalizovať nežiaduce vedľajšie reakcie alebo znížiť množstvo výnosu.



Zlúčeniny vzorca (I), kde R^1 je atóm vodíka, uvedené zlúčeniny sú definované ako zlúčeniny vzorca (I-c-1) a môžu byť konvertované do zlúčenín vzorca (I-c-2), kde R^{1b} je definovaný ako R^1 s výnimkou vodíka. Napríklad, zlúčeniny vzorca (I-c-1) môžu byť N-alkylované s R^{1b} -W¹, kde W¹ je odštiepiteľná reakčná skupina, ako napríklad atóm halogénu alebo sulfonyloxylová skupina, v prítomnosti zásady, ako napríklad hydridu sodíka.

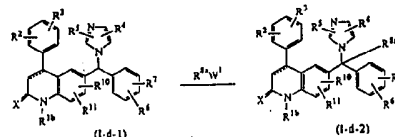


Uvedená reakcia môže byť obvyčajne uskutočnená miešaním reagentov v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako napríklad N,N-dimetylformamide. Je vhodné uskutočňovať reakciu pri mierne nižších teplotách. Ďalej môže byť vý-

hodné uskutočniť uvedenú N-alkyláciu v inertnej atmosfére, ako napríklad v argóne alebo plynnom dusíku. Uvedená reakcia môže byť tiež uskutočnená použitím technicky známeho fázového katalytického prenosu (PTC), ako je miešanie reaktantov v zmesi vodného koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného a organického rozpúšťadla, ako je tetrahydrofurán, v prítomnosti fázového prenosového katalyzátora, ako je napríklad benzyltrietylamóniuchlorid (BTEAC).

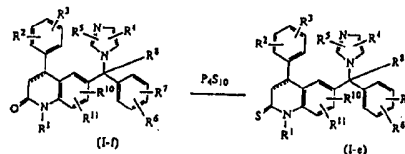
V prípade, kde R^{1b} je aryl, môže byť N-alkylácia uskutočnená reakciou zlúčeniny vzorca (I-c-1) s reaktantom ako difenyliodid chlorid v prítomnosti chloridu meďnatého (CuCl) vo vhodnom rozpúšťadle, napr. metanole a v prítomnosti zásady, ako napríklad metoxid sodný.

Zlúčeniny vzorca (I), kde R^1 je R^{1b} a R^8 je atóm vodíka, sú definované ako zlúčeniny vzorca (I-d-1) a môžu byť teda konvertované do zlúčenín vzorca (I-d-2), kde R^{8a} je hydroxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, mono- alebo di-alkylaminoalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka. Napríklad, zlúčeniny vzorca (I-d-1) môžu byť alkylované činidlom vzorca R^{8a} -W¹, kde W¹ je reakčná odštiepiteľná skupina, ako napríklad atóm halogénu alebo sulfonyloxylová skupina, v prítomnosti zásady, ako je napríklad hydrid sodný.



Uvedená alkylácia môže byť obvyčajne uskutočnená miešaním reagentov v inertom rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofurán alebo N,N-dimetylformamid, v prítomnosti zásady, ako je terciárny-butoxid draselný. Ďalej môže byť výhodné uskutočňovať uvedenú alkyláciu v inertnej atmosfére, ako je napríklad argón alebo plynný dusík.

Zlúčenina vzorca (I-e), definovaná ako zlúčenina vzorca (I), kde X je atóm síry, môže byť pripravená reakciou zodpovedajúcej zlúčeniny vzorca (I-f), definovanej ako zlúčenina vzorca (I), kde X je atóm kyslíka, s reagentom, ako je sulfid fosforečný alebo Lawessonovo činidlo ($C_{14}H_{14}O_2P_2S_4$).



Uvedená reakcia môže byť uskutočnená miešaním a optimálnym ohrevom zlúčeniny vzorca (I-f) v prítomnosti sulfidu fosforečného (P_4S_{10}) alebo Lawessonovho činidla vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad pyridín.

Zlúčeniny vzorca (I) môžu byť tiež pripravené vytvorením imidazolového kruhu ako koncového kroku. Uvedená cyklizačná reakcia je doložená v príkladoch vyhotovenia číslo 19 a 21.

Zlúčeniny vzorca (I) môžu byť tiež konvertované navzájom pomocou známych reakcií alebo transformáciou funkčnej skupiny. Niekoľko takých transformácií je už opísané. Inými príkladmi sú hydrolyzy karboxylových esterov na zodpovedajúcu karboxylovú kyselinu alebo alkohol; hydrolyza amidov na zodpovedajúce karboxylové kyseliny alebo amíny; amino skupiny na imidazole alebo fenyle mó-

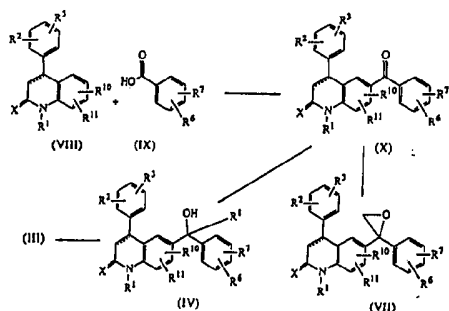
žu byť nahradené vodíkom technicky známymi diazotačnými reakciami a nasledovne nahradená diazo-skupina vodíkom; alkoholy môžu byť konvertované na estery a étery; primárne amíny môžu byť konvertované na sekundárne alebo terciárne amíny; dvojité väzby môžu byť hydrogenované na zodpovedajúcu jednoduchú väzbu.

Medziprodukty opísané môžu byť pripravené známymi metódami. Niektoré tieto metódy sú ukázané ďalej.

Medziprodukty vzorca (IV) môžu byť pripravené substitučnou reakciou derivátu 4-fenyl-2-chinolínu vzorca (VIII) s karboxylovou kyselinou vzorca (IX) alebo jej funkčným derivátom, napr. chloridom kyseliny, pri vzniku ketónu vzorca (X). Uvedená reakcia je uskutočnená miešaním reaktantov vo vhodnom rozpúšťadle v prítomnosti kyseliny, ako je polyfosforečná kyselina. Postupne môže byť ketón redukovaný pri vzniku medziproduktu, kde R^8 je atóm vodíka, alebo zreaguje s vhodným adičným činidlom. Medziprodukty vzorca (III) môžu byť pripravené z medziproduktu vzorca (IV) reakciou medziproduktu vzorca (IV) s vhodným činidlom, ktoré konvertuje hydroxy skupinu na reaktívnu odštiepiteľnú skupinu. Vhodné konverzné reagenty sú napríklad tionylný chlorid získaný z medziproduktu vzorca (III), kde W je atóm chlóru alebo chlór-sulfitová skupina; alebo p-toluénsulfonylchlorid získaný z medziproduktu vzorca (III), kde W je p-toluénsulfonylová skupina.

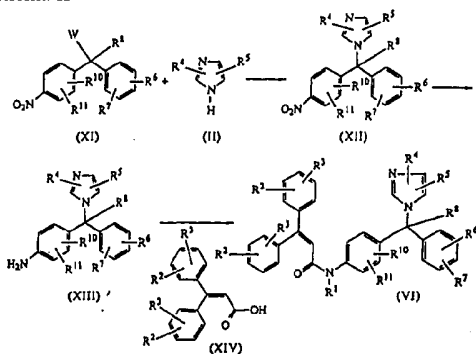
Medziprodukty vzorca (VII) môžu byť pripravené reakciou ketónu vzorca (X) so sírnym ylidom, napr. dimetyl-oxosulfonium metylidom, pri vhodných podmienkach.

Schéma I

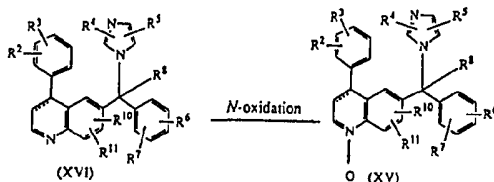


Medziprodukty vzorca (VI) môžu byť pripravené, ako je to opísané v schéme II. Deriváty nitrofenylu vzorca (XI) reagujú s imidazolom vzorca (II) v technicky známych podmienkach, pri vzniku medziproduktu vzorca (XII). Uvedený derivát nitrofenyl je nasledovne redukovaný pri vzniku anilínového derivátu vzorca (XIII), ktorý potom reaguje s derivátom kyseliny vzorca (XIV) pri vzniku medziproduktu vzorca (VI).

Schéma II



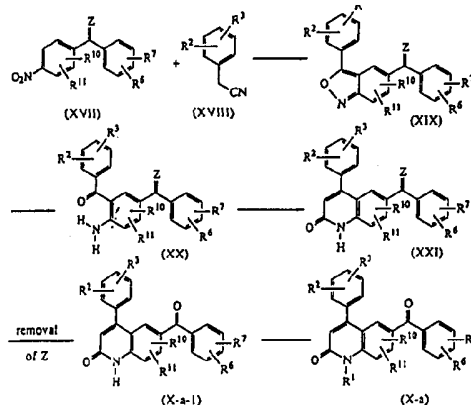
Nitronové medziprodukty vzorca (XV) môžu byť pripravené N-oxidáciou chinolínových derivátov vzorca (XVI) s vhodným oxidačným činidlom, ako je napríklad m-chlórperoxobenzoová kyselina vo vhodnom rozpúšťadle, ako napríklad dichlór-metáne. Chinolíny vzorca (XVI) môžu byť pripravené analogicky konverziou medziproduktov vzorca (X) na medziprodukty vzorca (III) a nasledovnou N-alkyláciou medziproduktu vzorca (II), ale je potrebné vychádzať z derivátov chinolínu pripravených bežným postupom, napr. opísaným v J. Kenner et al., *J. Chem. Soc.* 299 (1935). Uvedená N-oxidácia môže byť tiež uskutočnená na prekuzore chinolínu vzorca (XVI).



Pri medziproduktoch vzorca (XVI) je predpokladaná metabolizácia do zlúčenín vzorca (I). Preto medziprodukt vzorca (XVI) môže pôsobiť ako kladná droga zlúčenín vzorca (I).

Medziprodukty vzorca (X-a) sú medziprodukty vzorca (X), kde bodkovaná čiara je väzba, ktoré môžu byť pripravené podľa schémy III.

Schéma III



V schéme III reagujú medziprodukty vzorca (XVII) s medziproduktmi vzorca (XVIII), kde Z je vhodná ochranná oxo skupina, ako napríklad 1,3-dioxalán, pri vzniku medziproduktov vzorca (XIX), ktoré sú nasledovne konvertované na medziprodukty vzorca (XX) katalytickou hydrogenáciou, napr. použitím plynného vodíka a paládia na uhlie v inertnom rozpúšťadle, ako je napr. tetrahydrofurán. Medziprodukty vzorca (XX) sú konvertované na medziprodukty vzorca (XXI) podrobením medziproduktov (XX) acetylačnej reakcii, napr. spracovaním s anhydridom karboxylovej kyseliny, napr. acetanhydridom v inertnom rozpúšťadle, napr. v toluéne, vhodne v prítomnosti zásady na zachytenie kyseliny uvoľnenej počas reakcie, a nasledovne spracované so zásadou, ako je napr. terciárny butoxid draselný v inertnom rozpúšťadle, napr. 1,2-dimetoxyetáne. Medziprodukty vzorca (X-a-1), sú medziprodukty vzorca (X-a), kde R¹ je atóm vodíka, a môžu byť získané odstránením ochrannnej skupiny Z z medziproduktov vzorca (XXI) použitím známych reakčných podmienok, napr. v kyslom prostredí. Medziprodukty vzorca (X-a-1) môžu byť konvertované na medziprodukty vzorca (X-a) použitím známych N-alkylačných reakcií.

Medziprodukty vzorca (X-a-1) môžu byť takisto získané reakciou medziproduktov vzorca (XIX) s TiCl_3 v prítomnosti vody, v inertnom rozpúšťadle, ako je napr. tetrahydrofurán, alebo katalytickou hydrogenáciou, pri vzniku medziproduktov vzorca (XXII), ktoré sú nasledovne konvertované na medziprodukty (X-1) použitím rovnakých reakcií, ktoré sú uvedené na konverziu medziproduktov (XX) na medziprodukty (XXI).

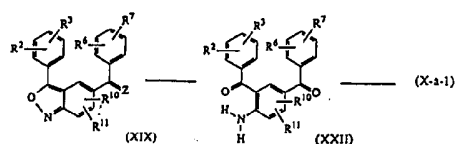
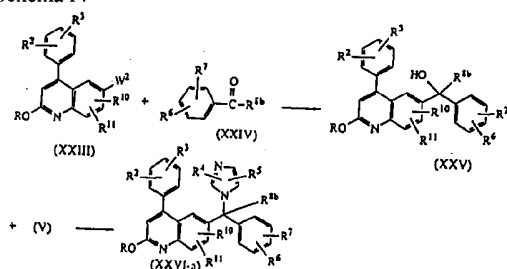


Schéma IV ukazuje hlavné rysy syntézy medziproduktov vzorca (XXVI-a), kde R^{8b} je substituent vhodne vybratý z R^8 tak, aby bol vhodný na adičnú reakciu organolitného derivátu medziproduktu (XXIII) na oxo skupinu medziproduktu (XXIV). R^{8b} je napríklad atóm vodíka, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxykarbonyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, a pod.

Schéma IV



V schéme IV na medziprodukt vzorca (XXIII), kde W^2 je atóm halogénu, pôsobí organolitné činidlo, ako napríklad N-butyllitium v inertnom rozpúšťadle, ako napríklad tetrahydrofuráne, ktorý nasledovne reaguje s medziproduktom vzorca (XXIV) pri vzniku medziproduktu vzorca (XXV), ktorý je nasledovne konvertovaný na medziprodukt vzorca (XXVI), reakciou s medziproduktom vzorca (V).

Zlúčeniny vzorca (I) a niektoré medziprodukty majú aspoň jedno stereogénne centrum vo svojej štruktúre. Toto stereogénne centrum môže byť predstavované v R alebo S konfigurácii.

Zlúčeniny vzorca (I), pripravené podľa opísaných procesov, sú všeobecne racemické zmesi enantiomérů, ktoré môžu byť separované nasledujúcimi známymi deliacimi postupmi. Racemické zlúčeniny vzorca (I) môžu byť konvertované na zodpovedajúcu formu diastereomérickej soli reakciou s vhodnou chirálnou kyselinou. Uvedené formy diastereomérickej soli sú nasledovne separované, napríklad selekčnou alebo frakčnou kryštalizáciou a enantioméry sú uvoľnené zásadami. Alternatívny spôsob separácie enantiomérů foriem zlúčenín vzorca (I), zahŕňa kvapalinovú chromatografiu chirálnou stacionárnou fázou. Uvedené čisté stereochemicky izoméne formy môžu tiež byť odvodené zo zodpovedajúcich čistých stereochemicky izomérnych foriem vhodných vstupných materiálov, za predpokladu, že reakcia prebehne stereospecificky. Predovšetkým, ak je požadovaný špecifický stereoizomér, bude uvedená zlúčenina syntetizovaná stereospecifickými metódami prípravy. Tieto metódy budú najlepšie upotrebené na enantiomérsky čisté vstupné materiály.

Tento vynález poskytne metódu na inhibíciu abnormálneho rastu buniek vrátane transformácie buniek, podávaním účinného množstva zlúčeniny podľa tohto vynálezu. Ab-

normálny rast buniek súvisí s bunkovým rastom, ktorý je nezávislý od normálnych regulačných mechanizmov (napr. strate inhibičného kontaktu). Toto zahŕňa abnormálny rast: (1) tumorových buniek (tumorov) vyvolanom zaktivovaním *ras* onkogénu; (2) tumorových buniek, v ktorých je *ras* proteín aktivovaný následkom onkogénnej mutácie iného génu; (3) nezhubných a zhubných buniek iných proliferatívnych chorôb, v ktorých sa vyskytuje odchýlka *ras* aktívácie.

Okrem toho sa predpokladá, že *ras* onkogény nielen prispievajú k rastu tumorov in vivo priamym účinkom na rast tumorovej bunky, ale tiež nepriamo, t. j. uľahčením tumorom vyvolanej angiogenézie (Rak. J. et al., *Cancer Research*, 55, 4575 - 4580, 1995). Preto, farmakologicky cieľenou mutáciou *ras* onkogénov by mohol byť čiastočne potlačený rast tumoru in vivo, inhibíciou tumorom spôsobenej angiogenézie.

Tento vynález tiež poskytuje metódu na inhibíciu tumorového rastu podávaním účinného množstva zlúčeniny podľa vynálezu subjektu, napr. cicavcovi (a najmä človeku), pri potrebe takej liečby. Tento vynález poskytuje najmä metódu na inhibíciu rastu tumorov vyvolanom aktivovaným *ras* onkogénom podávaním účinného množstva zlúčenín podľa vynálezu. Príklady tumorov, ktoré môžu byť inhibované, ale nie sú obmedzené, rakovina pľúcneho laloku (napr. adenokarcinóm, rakoviny pankreatu (napr. pancreatic carcinoma, ako je napríklad exocrine pancreatic carcinoma), rakoviny hrubého čreva (napr. colorectal carcinomas, ako je napríklad adenokarcinóm hrubého čreva a adenóm hrubého čreva), hematopoetické tumory lymfatického pôvodu (napr. akútna lymfocytová leukémia, lymfóm z B-buniek, Burkittov lymfóm), myeloidná leukémia (napríklad akútna myeloidná leukémia (Aml)), folikulárna rakovina štítnej žľazy, myelodysplastický syndróm (MDS), tumory mezenchymálneho pôvodu (napríklad fibrosarkóm a rhabdomyosarkóm), melanóm, teratokarcinóm, neuroblastóm, glióm, benígny tumor kože (napríklad keratoakátom), karcinóm prsníka, ľadvinovú karcinóm, karcinóm vaječníka, karcinóm močového mechúra a epidermálny karcinóm.

Tento vynález môže tiež poskytnúť metódu na inhibíciu proliferatívnych chorôb, zhubných aj nezhubných, kde *ras* proteíny sú abnormálne aktivované následkom onkogénnej mutácie v génoch, t. j. *ras* gén sám o sebe nie je aktivovaný mutáciou k onkogenetickej mutácii do nejakej onkogénnej formy, uvedenou inhibíciou je dosiahnuté (?) podávanie účinného množstva tu opísaných zlúčenín subjektu ako vyžaduje liečba. Napríklad benigna proliferatívna porucha neurofibromatóza alebo tumory, v ktorých je *ras* aktivovaný spôsobenou mutáciou alebo urýchlením tyrozínovej kinázy onkogénov, môžu byť inhibované zlúčeninami podľa tohto vynálezu.

Predmet vynálezu tiež uvádza do vzťahu zlúčeniny vzorca (I), ako boli definované a ich použitie ako liečiva.

Vzhľadom na ich užitočné farmakologické vlastnosti môžu byť uvedené zlúčeniny formulované do rôznych farmaceutických foriem na liečebné účely. Na prípravu farmaceutických kompozícií podľa tohto vynálezu je účinné množstvo jednotlivých zlúčenín vo forme adičnej soli s kyselinou alebo zásadou, ako aktívne prísady, kombinované v zmesi s farmaceuticky prijateľným nosičom, ktorý môže mať širokú paletu foriem, ktoré závisia od formy požadovanej na podávanie liekov. Tieto farmaceutické kompozície sú vhodné v nečlenenej dávkovej forme, najlepšie na orálnu, rektálnu, podkožnú alebo injekčnú aplikáciu. Napríklad na prípravu zlúčeniny vo forme na orálne dávkovanie, môže byť použitý ktorýkoľvek z obvyklých farmaceutických nosičů, ako sú napríklad voda, glykoly, oleje, alkoholy,

a pod., v prípade tekutiny na orálne podanie pripravenej ako suspenzie, sirupy, elixíry a roztoky, alebo pevné nosiče, ako škroby, cukry, kaolín, lubrikanty, spojivá, činitele, dezintegrácie, a pod., v prípade práškov, piluliek, kapsul, tabliet. Na uľahčenie podávania predstavujú tablety a kapsuly najvýhodnejšie formy orálnych dávkovacích jednotiek, v tomto prípade sú zrejme použité pevné farmaceutické nosiče. Na parenterálne kompozície bude nosič obvykle obsahovať sterilnú vodu, pri najmenšom vo väčšom podiele, napriek tomu môže obsahovať ďalšie zložky, ktoré uľahčujú napríklad rozpúšťanie. Injekčné roztoky, napríklad môžu byť pripravené v nosiči, ktorý sa skladá zo soľného roztoku, glukózového roztoku alebo zo zmesi soľného a glukózového roztoku. Injekčné suspenzie môžu tiež byť prípadne pripravené vo vhodných tekutých nosičoch, môžu byť použité suspenzačné prostriedky a pod.

V kompozíciách vhodných na podkožné podávanie zahŕňa nosič vhodné prostriedky, ktoré zvyšujú penetráciu a/alebo vhodný zmäčiaci prostriedok, voľne kombinovaný s vhodnými aditívami v malých podieloch, ktorých vlastnosti nespôsobujú významné poškodenie kože. Uvedené aditíva môžu uľahčiť podávanie kožou a/alebo môžu byť užitočné na prípravu požadovaných kompozícií. Tieto kompozície môžu byť aplikované rôznymi cestami, napr. ako transdermálna náplasť, ako spot-on, ako masť. Je obzvlášť výhodné formulovať uvedené farmaceutické kompozície vo forme dávkovej jednotky na uľahčenie podávania a rovnomernosti dávkovania. Forma jednotky dávkovania, ako je uvedené v opise a nárokoch, sa týka fyzikálnej diskretnej jednotky vhodnej ako jednotková dávka, každá jednotka obsahuje vopred dané množstvo aktívnej prísady vypočítané na vyvolanie požadovaného terapeutického účinku v spojení s požadovaným farmaceutickým nosičom. Príklady takých foriem jednotkovej dávky sú tablety (vrátane lisovaných alebo potiahnutých tabliet), kapsúl, piluliek, práškových balíčkov, obličiek, injekčných roztokov alebo suspenzií, sirupov dávkovaných lyžičkou a lyžicou, a pod., a ich oddelené násobné dávky.

Odborník v odbore by mohol ľahko určiť účinné množstvo z výsledkov testov, ktoré sú predstavené ďalej. Obvyčajne je uvažované, že účinné množstvo by bolo od 0,01 mg/kg do 100 mg/kg telesnej hmotnosti, najmä od 0,05 mg/kg do 10 mg/kg telesnej hmotnosti. To umožňuje podávať liek požadovanej dávky ako dvoj, tri, štyri alebo viac sub-dávky vo vhodných intervaloch po celý deň. Uvedené sub-dávky môžu byť formulované ako jednotkové dávky, ktoré napríklad obsahujú 0,5 až 500 mg, najmä 1 mg až 200 mg aktívnej prísady na jednotkovú dávku.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Experimentálna časť

V nasledujúcom texte „THF“ znamená tetrahydrofurán, „DIPE“ znamená diizopropyléter, „DCM“ znamená dichlórmetán, „DMF“ znamená N,N-dimetylformamid a „CAN“ znamená acetonitril. Niektoré zlúčeniny vzorca (I) v čistej stereochemickej konfigurácii neboli experimentálne určené. V týchto prípadoch boli stereochemické izomérmé formy, ktoré boli izolované ako prvé, označené ako „A“ a druhé ako „B“, bez neskoršieho odkazu na skutočnú stereochemickú konfiguráciu.

A. Príprava medziproduktov

Príklad 1

a) Imidazol (121,8 g) bol pridaný ku zmesi 1-(chlór-fenylmetyl)-4-nitro-benzénu (88,7 g) v ACN (1000

ml) a reakčná zmes sa miešala pod refluxom počas 24 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol rozpustený v toluéne, premytý 10 % roztokom K_2CO_3 , vysušený ($MgSO_4$), odfiltrovaný a odparený. Zvyšok bol vyčistený chromatografickou kolónou cez silikagél (eluent : CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2). Čisté frakcie boli odoberané a rozpúšťadlo bolo odparené, výťažok 53 g (53 %) 1-[(4-nitrofenyl)fenylmetyl]-1H-imidazolu (medziprodukt. 1-a).

b) Zmes medziproduktu (1-a) (39 g) v etanole (300 ml) bola hydrogenovaná ($3,9 \cdot 10^5$ Pa H_2) s Raneyovým niklom (20 g) ako katalyzátorom. Po sorpcii vodíka (3 ekvivalenty) bol katalyzátor odfiltrovaný a filtrát bol odparený, výťažok 34,6 g ($\pm$)-4-[(1H-imidazol-1-yl)fenylmetyl]benzénaminu (medziprodukt. 1-b).

c) Zmes medziproduktu (1-b) (8,92 g) a 1-chlór-3,3-difeny-2-propen-1-ón (10,42 g) v DCM (100 ml) bola miešaná cez noc pri izbovej teplote. Zmes bola naliata do 10 % roztoku, $NaHCO_3$. Táto zmes bola extrahovaná s DCM a separovaná. Organická vrstva bola vysušená ($MgSO_4$), prefiltrovaná a odparená, výťažok 22,85 g (100 %) ($\pm$)-N-[4-[(1H-imidazol-1-yl)fenylmetyl]fenyl]-3,3-difeny-2-propen-1-aminu (medziprodukt. 1-c). Produkt bol použitý bez ďalšieho čistenia.

Príklad 2

a) 4-Chlórbenzoová kyselina (21,23 g) a 3,4-dihydro-4-fenyl-2(1H)-chinolinón (15 g) bol zahrievaný v polyfosforovej kyseline (150 g) pri 140 °C počas 24 hodín. Zmes bola vliata do ľadovej vody a odfiltrovaná. Zrazenina bola zachytená v DCM. Organická vrstva bola premytá $NaHCO_3$ (10 %) a vodou, vysušená ($MgSO_4$) a odparená. Zvyšok bol kryštalizovaný z 2-propanónu, výťažok 12,34 g (50 %) ($\pm$)-6-(4-chlórbenzoyl)-3,4-dihydro-4-fenyl-2(1H)-chinolinónu; teplota topenia 204 °C (medziprodukt. 2-a).

b) Borohydrid sodný (12,5 g) bol pridaný postupne pri 0 °C k roztoku medziproduktu (2-a) (20 g) v metanole (200 ml) a THF (5 ml), zmes bola miešaná pri izbovej teplote 2 hodiny. Zmes bola prudko ochladená vodou a odparená. Zvyšok bol zachytený v DCM a premytý K_2CO_3 (10 %). Organická vrstva bola vysušená ($MgSO_4$), odfiltrovaná a odparená. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 96/4). Čisté frakcie boli odoberané a odparené, výťažok 2,8 g (14 %) ($\pm$)-6-[(4-chlór-fenyl)hydroxymetyl]-3,4-dihydro-4-fenyl-2(1H)-chinolinónu (medziprodukt. 2-b).

Príklad 3

Zmes ($\pm$)-6-[hydroxy(3-fluór-fenyl)metyl]-4-fenyl-2(1H)-chinolinónu (11 g) v tionyli chloride (11 ml) a DCM (120 ml) bola miešaná pri izbovej teplote počas 12 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené do sucha a produkt bol použitý bez ďalšieho čistenia, výťažok 11,6 g ($\pm$)-6-[chlór(3-fluór-fenyl)metyl]-4-fenyl-2(1H)-chinolinónu (100) (medziprodukt. 3).

Príklad 4

Zmes hydridu sodíka (1,75 g) v THF (30 ml) bola miešaná počas 5 minút. Tetrahydrofurán bol odstránený odparením. Bol pridaný dimetyl sulfoxid (120 ml), potom trimetylsulfónium jodid (12,1 g) a výsledná zmes bola miešaná počas 30 minút pri izbovej teplote v prúde N_2 . Postupne bol pridaný 6-(4-chlórbenzoyl)-1-metyl-4-fenyl-2(1H)-chinolinón (17 g) a reakčná zmes bola miešaná počas 2 hodín pri izbovej teplote. Bol pridaný etylacetát a voda. Organická vrstva bola separovaná, dvakrát premytá vodou, vysušená ($MgSO_4$), prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Surový produkt bol použitý v ďalšej reakcii bez ďal-

šieho čistenia, výťažok 17,6 g (100 %) ($\pm$)-6-(2-(4-chlórphenyl)-2-oxyranil)-1-metyl-4-fenyl-2(1H)-chinolinónu (medziprodukt. 4).

Príklad 5

a) Zmes 6-(4-chlórbenzoyl)-1-metyl-4-fenyl-2(1H)-chinolinónu (24 g) vo formamide (130 ml) a kyseline mravčej (100 ml) bola miešaná a zahrievaná na 160 °C počas 12 hodín. Zmes bola vliata do Tadovej vody a extrahovaná DCM. Organická vrstva bola vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a odparená do sucha. Produkt bol použitý bez ďalšieho čistenia, výťažok 24,2 g (93 %) ($\pm$)-N-[(4-chlórphenyl)(1,2-dihydro-1-metyl-2-oxo-4-fenyl-6-chinolinylnyl)metyl]formamidu (medziprodukt. 5-a).

b) Zmes medziproduktu (5-a) (21,2 g) v kyseline chlorovodíkovej (3N) (150 ml) a 2-propanole (150 ml) bola miešaná a pod refluxom ponechaná cez noc. Zmes bola vliata do ľadu, pH zmesi bolo upravené NH_4OH a zmes bola extrahovaná DCM. Organická vrstva vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a odparená do sucha. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1). Čistá frakcia bola odoberaná a odparená, výťažok 11,6 g (59 %) ($\pm$)-6-[amino-(4-chlórphenyl)metyl]-1-metyl-4-fenyl-2(1H)-chinolinónu (medziprodukt. 5-b).

c) EtylN-kyano-metanimidát (3,6 g) bol pridaný po kvapkách pri izbovej teplote k roztoku medziproduktu (5-b) (10,6 g) v etanole (90 ml) a zmes bola miešaná počas 48 hodín pri izbovej teplote. Bola pridaná voda a etylacetát, organická vrstva bola zliata, premytá vodou, vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a odparená do sucha. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1). Čistá frakcia bola odoberaná a odparená, výťažok 10,5 g (88 %) ($\pm$)-N-[(4-chlórphenyl)(1,2-dihydro-1-metyl-2-oxo-4-fenyl-6-chinolinylnyl)metyl]amino[metylén]cyanamidu (medziprodukt. 5-c).

d) Etyl 2-brómacetát (2,45 ml) bol po kvapkách pridaný pri 5 °C k roztoku medziproduktu (5-c) (9 g) a draselskej soli 2-metyl-2-propanolu (2,37 g) v dimetyl sulfoxide (100 ml) a zmes bola miešaná pri izbovej teplote cez noc. Potom bola pridaná voda a etylacetát, organická vrstva bola zliata, vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a odparená do sucha. Produkt bol použitý bez ďalšieho čistenia, výťažok ($\pm$)-etyl N-[(4-chlórphenyl)(2,3-dihydro-1-metyl-2-oxo-4-fenyl-6-chinolinylnyl)-metyl]-N-[(cyanoimino)metyl]glycínu (medziprodukt. 5-d).

Príklad 6

a) 2-Izokyanato-1,1-dimetoxy-etán (5,3 g) bol pomaly pridaný k roztoku ($\pm$)-6-[amino(4-chlórphenyl)metyl]-4-fenyl-2(1H)-chinolinónu (11 g) v metanole (100 ml) a zmes bola miešaná a zahrievaná na 80 °C počas 5 hodín. Zmes bola odparená do sucha a produkt bol použitý bez ďalšieho čistenia, výťažok 15,4 g (100 %) ($\pm$)-N-[(4-chlórphenyl)(1,2-dihydro-2-oxo-4-fenyl-6-chinolinylnyl)-metyl]-N'-(2,2-dimetoxyetyl)tiourea (medziprodukt. 6-a).

b) Zmes medziproduktu (6-a) (15,3 g), jódmetánu (2,27 ml) a uhličitanu draselného (5 g) v 2-propanole (50 ml) bola miešaná cez noc pri izbovej teplote. Zmes bola odparená, zvyšok bola zachytený v DCM a premytý 10 % K_2CO_3 . Organická vrstva bola vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a odparená, výťažok 17,8 g (100 %) ($\pm$)-metyl N-[(4-chlórphenyl)(1,2-dihydro-2-oxo-4-fenyl-6-chinolinylnyl)-metyl]-N'-(2,2-dimetoxy-etyl)karbamimidotioát (medziprodukt. 6-b), ktorý bol použitý bez ďalšieho čistenia.

Príklad 7

a) Toluén (1900 ml) bol miešaný v banke s guľatým dnom (5 l) vodným separátorom. (4-Chlórphenyl)-(4-nitrophenyl)metanón (250 g) bol pridaný po častiach. Postupne bola pridaná p-toluénsulfónová kyselina (54,4 g). Do zmesi bol priliaty etylénglykol (237,5 g). Zmes bola miešaná pod refluxom počas 48 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol rozpustený v etylacetáte (5 l) a dvakrát premytý 10 % roztokom K_2CO_3 . Organická vrstva bola oddelená, vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný v DIPE, prefiltrovaný a vysušený (vákum, 40 °C, 24 hodín), výťažok 265 g (91 %) 2-(4-chlórphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-1,3-dioxolánu (medziprodukt. 7-a).

b) Hydroxid sodný (16,4 g) a (3-metoxy-fenyl)acetonitril (20,6 ml) boli pridané pri izbovej teplote k roztoku medziproduktu. (7-a) (25 g) v metanole (100 ml) a zmes bola miešaná pri izbovej teplote cez noc. Bola pridaná voda, zrazenina bola odfiltrovaná, premytá v chladnom metanole a vysušená. Produkt bol použitý bez ďalšieho čistenia, výťažok 30 g (90 %) 5-[2-(4-chlórphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-3-(metoxyfenyl)-2,1-benzizoxazólu (medziprodukt. 7-b).

c) Medziprodukt. (7-b) (30 g) v THF (250 ml) bol hydrogenovaný s paládiom na uhlíku (3 g) ako katalyzátorom pri izbovej teplote počas 12 hodín pod tlakom 2,6.105 Pa v Parrovom aparáte. Po sorpcii H_2 (1 ekvivalent) boli katalyty prefiltrované cez celit a filtrát bol odparený do sucha. Produkt bol použitý bez ďalšieho čistenia, výťažok 31,2 g (100) 3-(metoxyfenyl)[2-amino-5-[2-(4-chlórphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]fenyl]metanónu (medziprodukt. 7-c).

d) Acetanhydrid (13,9 ml) bol pridaný k roztoku medziproduktu. (7-c) (31,2 g) v toluéne (300 ml) a zmes bola miešaná pod refluxom počas 2 hodín. Zmes bola odparená do sucha a produkt bol použitý bez ďalšieho čistenia, výťažok 36,4 g (100) N-[2-(3-metoxybenzoyl)-4-[2-(4-chlórphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]fenyl]acetamidu (medziprodukt. 7-d).

e) Terciárny butoxid draselný (33 g) bol postupne pridaný pri izbovej teplote k roztoku medziproduktu (7-d) (36,4 g) v 1,2-dimetoxyetáne (350 ml) a zmes bola miešaná pri izbovej teplote cez noc. Zmes bola hydrolyzovaná a extrahovaná DCM. Organická vrstva bola vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a odparená do sucha. Produkt bol použitý bez ďalšieho čistenia, výťažok 43 g (100) 6-[2-(4-chlórphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-4-(3-metoxyfenyl)-2(1H)-chinolinónu (medziprodukt. 7-e).

f) Zmes medziproduktu (7-e) (43 g) v HCl (3N, 400 ml) a metanolu (150 ml) bola miešaná pod refluxom cez noc. Zmes bola ochladená a odfiltrovaná. Zrazenina bola premytá vodou a dietyléterom a vysušená. Produkt bol použitý bez ďalšieho čistenia, výťažok 27 g (94 %) 6-(4-chlórbenzoyl)-4-(3-metoxyfenyl)-2(1H)-chinolinónu (medziprodukt. 7-f).

g) Metyl jodid (1,58 ml) bol pridaný k roztoku medziproduktu. (7-f) (7,6 g) a benzyltrietylamónium chloridu (BTEAC) (2,23 g) v THF (80 ml) a hydroxide sodnom (40 %, 80 ml). Zmes bola miešaná pri izbovej teplote počas 2 hodín. Bola pridaná voda a zmes bola extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol čistený rýchlou chromatografickou kolónou cez silikagél (eluent: DCM 100 %). Požadované frakcie boli odoberané a rozpúšťadlo bolo odparené, výťažok 7,1 g (90 %) 6-(4-chlórbenzoyl)-4-(3-metoxyfenyl)-1-metyl-2(1H)-chinolinónu (medziprodukt. 7-g).

h) Medziprodukt. (7-g) (6,8 g) bol pridaný do DCM (210 ml), miešaný pri 0 °C. Tribromborán (67,3 ml) bol pridaný po kvapkách a reakčná zmes bola miešaná pri 0 °C

počas 15 minút. Zmes bola ochladená na izbovú teplotu, miešaná pri izbovej teplote počas 30 minút a bol pridaný 10 % K_2CO_3 . Organická vrstva bola separovaná, vysušená ($MgSO_4$), prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené, výťažok 6,6 g 6-(4-chlórbenzoyl)-4-(3-metoxifynyl)-1-metyl-2(1H)chinolinónu (medziprodukt. 7-h) (kvantitatívny výnos; použitý v ďalšom reakčnom kroku, bez ďalšieho čistenia).

i) Zmes medziproduktu (7-h) (9,5 g), propyl jodidu (5,9 ml) a K_2CO_3 (10,1 g) bola miešaná pod refluxom počas 4 hodín. Bola pridaná voda a zmes bola extrahovaná DCM. Organická vrstva bola separovaná, vysušená ($MgSO_4$), prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené, výťažok 10,4 g (100) 6-(4-chlórbenzoyl)-1-metyl-4-(3-propoxyfenyl)-2(1H)-chinolinónu (medziprodukt. 7-i).

j) Roztok medziproduktu. (7-i) (3,55 g) v metanole (20 ml) a THF (20 ml) bol ochladený. Postupne bol pridaný borohydrid sodný (0,37 g). Zmes bola miešaná pri izbovej teplote 30 minút, hydrolyzovaná a extrahovaná DCM. Organická vrstva bola separovaná, vysušená ($MgSO_4$), prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené do sucha, výťažok 3,5 g (100 %) ($\pm$)-6-[(4-chlórfenyl) hydroxymetyl]-1-metyl-4-(3-propoxyfenyl)-2(1H)-chinolinónu (medziprodukt. 7-j).

k) Roztok medziproduktu (8-a) (3,5 g) v tionyli chloride (30 ml) bol miešaný pod refluxom cez noc. Rozpúšťadlo bolo odparené do sucha a produkt bol použitý bez ďalšieho čistenia, výťažok 3,7 g (100 %) ($\pm$)-6-[chlór(4-chlórfenyl)-metyl]-1-metyl-4-(3-propoxyfenyl)-2(1H)-chinolinónu (medziprodukt. 7-k).

Príklad 8

a) HCL/dietyléter (30,8 ml) bol pridaný k roztoku 4-amino-4'-chlórbenzofenónu (35 g) v etanole (250 ml) pri izbovej teplote a zmes bola miešaná 15 minút. Postupne boli pridané $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (69,4 g) a potom $ZnCl_2$ (2,05 g) a zmes bola miešaná pri 65 °C 30 minút. Bol pridaný 3-chlór-1-fenyl-1-propanón (25,46 g) a zmes bola miešaná pod refluxom cez noc. Zmes bola naliata do ľadu a extrahovaná DCM. Organická vrstva bola premytá 10 % K_2CO_3 , vysušená ($MgSO_4$), prefiltrovaná a odparená. Zvyšok bol prekryštalizovaný z ACN. Materská vrstva bola vyčistená v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1). Čistá frakcia boli odoberané a odparené, výťažok 19,4 g, (37 %) (4-chlórfenyl)(4-fenyl-6-chinolinyl)metanónu (medziprodukt. 8-a).

b) Použitím rovnakého reakčného postupu, ako bol opísaný v príklade 7j, medziprodukt (8-a) bol konvertovaný na ($\pm$)- α -(4-chlórfenyl)-4-fenyl-6-chinolinmetanol (medziprodukt. 8-b).

c) Použitím rovnakého reakčného postupu, ako bol opísaný v príklade 7k, medziprodukt (8-b) bol konvertovaný na ($\pm$)-6-[chlór(4-chlórfenyl)metyl]-4-fenylchinolín hydrochlorid (medziprodukt. 8-c).

d) Zmes medziproduktu. (8-c) (12,6 g) a 1H-imidazolu (11,8 g) v ACN (300 ml) bola miešaná pod refluxom 16 hodín. Zmes bola odparená do sucha a zvyšok bol zachytený v DCM. Organická vrstva bola premytá v 10 % K_2CO_3 , vysušená ($MgSO_4$), prefiltrovaná a odparená. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97, 5/2, 5/0, 1). Čistá frakcia bola odoberaná a odparená. Zvyšok bol konvertovaný na soľ kyseliny dusičnej (1 : 2) a kryštalizovaný z $CH_3OH/2$ -propanol/dietyléteru, výťažok 4,28 g (28 %) ($\pm$)-6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-4-fenylchinolín dinitrát.monohydrátu (medziprodukt. 8-d, t. t. 152 °C).

Príklad 9

a) Medziprodukt (7-a), (50 g) a (3-chlórfenyl)acetonitril (34,8 ml) boli vmiešané do zmesi hydroxidu sodného (32,8 g) v metanole (100 ml). Zmes bola miešaná pod refluxom do úplného rozpustenia. Reakcia bola uskutočnená dvakrát s rovnakým množstvom. Zmesi boli spojené. Bol pridaný ľad a potom etanol. Zmes sa nechala vykryštalizovať. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá etanolom a vysušená, výťažok 58 g (86 %) 3-(3-chlórfenyl)-5-[2-(4-chlórfenyl)-1,3-dioxolán-2-yl]-2,1-benzizooxazolu (medziprodukt. 9-a).

b) $TiCl_3/15$ % H_2O (308 ml) bol pridaný pri izbovej teplote ku zmesi medziproduktu (9-a) (51 g) v THF (308 ml). Zmes bola miešaná pri izbovej teplote počas dvoch dní. Bola pridaná voda a zmes bola extrahovaná DCM. Organická vrstva bola separovaná, premytá v 10 % K_2CO_3 , vysušená ($MgSO_4$), prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Časť tejto frakcie (5,9 g) bola prekryštalizovaná z 2-propanón/ CH_3OH /dietyléteru. Zrazenina bola odfiltrovaná a vysušená, výťažok 1,92 g (41 %) 1-amino-2,4-fenylén(3-chlórfenyl)(4-chlórfenyl)dimetanónu (medziprodukt. 9-b).

c) Použitím rovnakého reakčného postupu, ako bol opísaný v príklade 7d, medziprodukt (9-b) bol konvertovaný na N-[2-(3-chlórbenzoyl)-4-(4-chlórbenzoyl)fenyl]ace-tamid (medziprodukt. 9-c).

d) Použitím rovnakého reakčného postupu, ako bol opísaný v príklade 7e, medziprodukt (9-c) bol konvertovaný na 6-(4-chlórbenzoyl)-4-(3-chlórfenyl)-2(1H)-chinolinón (medziprodukt. 9-d).

e) Hydrid sodný (601 g) bol postupne pridávaný v prúde N_2 k roztoku medziproduktu. (9-d) (15 g) v dimetyl sulfoxide (200 ml). Zmes bola miešaná pri izbovej teplote počas 30 minút. Bol pridaný 2-chlóretyl metyl éter (25,2 ml). Zmes bola miešaná pri 50 °C 72 hodín, vyliala na ľad a extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola separovaná, premytá vodou, vysušená ($MgSO_4$), prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: cyklohexán/etyl acetát 70/30). Čistá frakcia bola odoberaná a rozpúšťadlo bolo odparené, výťažok 6,2 g (36 %) 6-(4-chlórbenzoyl)-4-(3-chlórfenyl)-1-(2-metoxetyl)-2(1H)chinolinónu (medziprodukt. 9-e).

f) Použitím rovnakého reakčného postupu, ako bol opísaný v príklade 7j, medziprodukt (9-e) bol konvertovaný na ($\pm$)-4-(3-chlórfenyl)-6-[(4-chlórfenyl)hydroxymetyl]-1-(2-metoxetyl)-2(1H)-chinolinón (medziprodukt. 9-f).

g) Použitím rovnakého reakčného postupu, ako bol opísaný v príklade 7k, medziprodukt (9-f) bol konvertovaný na ($\pm$)-6-(chlór(4-chlórfenyl)metyl)-4-(3-chlórfenyl)-1-(2-metoxetyl)-2(1H)-chinolinón (medziprodukt. 9-g).

Príklad 10

a) N-Butyllítium (37,7 ml) bolo pomaly pridané pri -20 °C v prúde N_2 ku zmesi 6-bróm-4-(3-chlórfenyl)-2-metoxychinolínu (20 g) v THF (150 ml). Zmes bola miešaná pri -20 °C 30 minút a potom bola pomaly pridaná, pri -20 °C v prúde N_2 , zmes etyl 4-chlór- α -oxobenzénacetátu (12,2 g) v THF (80 ml). Zmes bola zohriata na izbovú teplotu a miešaná pri izbovej teplote 1 hodinu. Bola pridaná voda a zmes bola extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola separovaná, vysušená ($MgSO_4$), prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok (26,3 g) bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: CH_2Cl_2 /cyklohexán 90/10). Čistá frakcia bola odoberaná a rozpúšťadlo bolo odparené, výťažok 9,3 g (33,5) ($\pm$)-etyl 4-(3-chlórfenyl)-&-(4-chlórfenyl)-&-hydroxyl-2-metoxyl-6-chinolinacetátu (medziprodukt. 10-a).

b) Medziprodukt (10-a) (9,3 g) a 1,1'-karbonylbis-1H-imidazol (22 g) boli zahriate na 120 °C počas 1 hodiny. Zmes bola ochladená. Bol pomaly pridaný ľad a zmes bola extrahovaná DCM. Organická vrstva bola separovaná, vysušená (MgSO₄), prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok (10,6 g) bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: CH₂Cl₂/2-propanol/NH₄OH 95/5/0,5). Výťažok 7,15 g (±)-etyl 4-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-α-(1H-imidazol-1-yl)-2-metoxi-6-chinolinacetátu (medziprodukt. 10-b).

B. Príprava koncových zlúčenín

Príklad 11

Zmes medziproduktu (1-c) (22,85 g) a chloridu hlinitého (48 g) v chlór-benzéne (200 ml) bola zahrievaná cez noc na 95 °C. Zmes bola ochladená, vliata do ľadovej vody, pomocou NH₄OH bolo upravené pH na zásadité a odparená do sucha. Zvyšok bol zachytený v DCM a etanole. Zvyšok bol prefiltrovaný a odparený. Zvyšok bol zachytený v DCM a miešaný s 3N HCl cez noc. Zmes bola extrahovaná, vodná vrstva bola premytá etylacetátom, pH bolo pomocou NH₄OAc upravené na zásadité a potom extrahované etylacetátom a organická vrstva bola vysušená (MgSO₄) a odparená. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0, 05) (35 - 70 zrn). Čistá frakcia bola odoberaná a odparená, výťažok 2,13 g (16 %) (±)-6-[(1H-imidazol-1-yl)fenylmetyl]-4-fenyl-2(1H)chinolinónu; t. t. 253,0 °C (zl. 1).

Príklad 12

Hydrid sodný (0,002 g) a potom 1,1'-karbonylbis-1H-imidazol (2,5 g) boli postupne pridávané pri izbovej teplote k medziproduktu (2-b) (2,8 g), rozpustené v THF (30 ml) a zmes bola miešaná 1 hodinu pri teplote 60 °C. Zmes bola hydrolyzovaná vodou a odparená. Zvyšok bol zachytený v DCM a premytý vodou. Organická vrstva bola vysušená (MgSO₄), prefiltrovaná a odparená. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: toluén/2-propanol/NH₄OH 90/10/0,5). Čistá frakcia bola odoberaná. Zvyšok (2,1 g) bol vykryštalizovaný z 2-propanónu, výťažok 1,55 g (48 %) (±)-6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-3,4-dihydro-4-fenyl-2(1H)chinolinónu; t. t. 225,0 °C (zl. 57).

Príklad 13

Zmes medziproduktu (3) (11,6 g), imidazolu (6,5 g) a uhlíčitánu draselného (13,8 g) v ACN (150 ml) bola umiestnená pod refluxom 12 hodín. Zmes bola odparená do sucha, zvyšok bol zachytený vo vode a extrahovaný dichlórmetanom. Organická vrstva bola vysušená (MgSO₄) a zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5) (70 - 200 μm). Čistá frakcia bola odoberaná a odparená, výťažok 9 g (71%) (±)-6-[(3-fluórfenyl)(1H-imidazol-1-yl)metyl]-4-fenyl-2(1H)chinolinónu; (zl. 5).

Príklad 14

Hydrid sodný (1, 15 g) bol postupne pri 10 °C a pod N₂ pridávaný ku zmesi zlúčeniny (2) (10 g) v DMF (100 ml) a zmes bola miešaná pri izbovej teplote 30 minút. Po kvapkách bol pri 15 °C pridaný jódmetán (1,5 ml) a zmes bola miešaná pri izbovej teplote 1 hodinu. Zmes bola vliata do ľadovej vody a prefiltrovaná. Zrazenina bola zachytená v zmesi DCM a metanolu. Organická vrstva bola vysušená (MgSO₄), prefiltrovaná a odparená. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: etyl acetát/CH₃OH 95/5). Čistá frakcia bola odoberaná a odparená.

Zvyšok (3,3 g) bol prekryštalizovaný z CH₃CN/DIPE, výťažok 1,9 g (19 %) (±)-6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl]-1-metyl-4-fenyl-2(1H)chinolinónu; t. t. 154,7 °C (zl. 5).

Príklad 15

Roztok metoxidu sodného v metanole (2,8 ml) bol po kvapkách pridaný do zmesi zlúčeniny (2) (6 g) a difenyljód chloridu (6,9 g) v metanole (400 ml). Bol pridaný chlorid meďnatý (1,72 g) a zmes bola miešaná a zahrievaná na 60 °C 12 hodín. Zmes bola prefiltrovaná cez celit a filtrát bol odparený. Zvyšok bol zachytený DCM a 10 % NH₄OH. Vodná vrstva bola extrahovaná DCM. Kombinované organické vrstvy boli premyté vodou, vysušené (MgSO₄), prefiltrované a odparené vo vákuu do sucha. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0, 1). Čisté frakcie boli odoberané a odparené. Zvyšok (1,1 g) bol rozpustený v CH₃OH a konvertovaný na soľ: kyseliny dusičnej (1 : 1) v CH₃OH, výťažok 0,9 g (11,2 %) (±)-6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-1,4-difenyl-2(1H)chinolinónu mononitrátu; t. t. 212,4 °C (zl. 19).

Príklad 16

Draselná soľ 2-metyl-2-propanolu (1,35 g) bola postupne pridaná pri 0 °C pod N₂ ku zmesi zlúčeniny (15) (2,8 g) a jódmetánu (1,9 ml) v tetrahydrofuráne (85 ml) a zmes bola miešaná pri izbovej teplote 5 minút. Zmes bola vliata do ľadovej vody a extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola vysušená (MgSO₄), prefiltrovaná a odparená. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97, 5/2, 5/0, 1). Čisté frakcie boli odoberané a odparené. Zvyšok (2,3 g) bol prekryštalizovaný z CH₃OH a dietyléteru, výťažok 1,7 g (60 %) (±)-4-(3-chlórfenyl)-6-[1-(4-chlórfenyl)-1-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-1-metyl-2(1H)chinolinónu; t. t. 102,2 °C (zl. 62).

Príklad 17

Zmes medziproduktu (4) (17,6 g) a imidazolu (9,3 g) v ACN (250 ml) bola cez noc miešaná pod refluxom, potom ochladená na izbovú teplotu. Precipitát bol prefiltrovaný, premytý 10 % vodným roztokom K₂CO₃ a dietyléteru, potom na vzduchu vysušený, výťažok 11,2 g (55 %) produktu. Vzorka (3 g) bola prekryštalizovaná z THF, metanolu, dietyléteru. Precipitát bol prefiltrovaný a vysušený, výťažok 2 g (37 %) (±)-6-[1-(4-chlórfenyl)-2-hydroxyl-1-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-1-metyl-4-fenyl-2(1H)chinolinón monohydrátu; t. t. 180 °C (zl. 59).

Príklad 18

1-Chlór-4-chlórmetylbenzén (3,2 g) bol pridaný k roztoku zlúčeniny (59) (7 g) a benzyltrietylammónium chloridu (1,75 g) v hydroxide sodnom (40 %) (100 ml) a THF (100 ml) a zmes bola cez noc miešaná pri izbovej teplote. Boli pridané voda a etylacetát. Organická vrstva bola zdekantovaná, premytá vodou, vysušená (MgSO₄), prefiltrovaná a odparená do sucha. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98, 5/1, 5/0, 1). Čisté frakcie boli odoberané a odparené. Zvyšok (3,7 g) bol prekryštalizovaný z 2-propanónu/ (C₂H₅)₂ 20, výťažok 2,1 g (24 %) (±)-6-[1-(4-chlórfenyl)-2-[(4-chlórfenyl)metoxy]-1-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-1-metyl-4-fenyl-2(1H)chinolinónu; t. t. 176,8 °C (zl. 61).

Príklad 19

Metoxid sodný (0,8 ml) bol pridaný pri izbovej teplote k roztoku medziproduktu (5-d) v metanole (100 ml), zmes bola cez noc miešaná pri izbovej teplote a potom miešaná pod refluxom 2 hodiny. Bola pridaná voda a zmes bola extrahovaná DCM. Organická vrstva bola vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a odparená do sucha. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1). Čisté frakcie boli odoberané a odparené, výťažok 8,3 g (79 %) produktu. Vzorka (2,3 g) bola konvertovaná na soľ etándiovej kyseliny (2 : 3) a prekryštalizovaná z 2-propanónu, výťažok 2,35 g (63 %) ($\pm$)-metyl 4-amino-1-[(4-chlórfenyl)-(1,2-dihydro-1-metyl-2-oxo-4-fenyl-6-chinolinyl)-metyl]-1H-imidazole-5-karboxylát etándioátu (2 : 3); t. t. 168,7 °C (zl. 70).

Príklad 20

Kyselina dusičná (30 ml) a nasledovne dusitan sodný (0,64 g) boli pridané pri 0 °C k roztoku zlúčeniny (70) (4,6 g) v kyseline fosforečnej (45 ml) a zmes bola miešaná pri 0 °C 45 minút. Postupne bola opatrne pridaná kyselina fosforečná (30 ml) a zmes bola miešaná pri izbovej teplote 1 hodinu. Zmes bola vyliala do ľadu, pomocou NH_4OH bolo upravené pH a extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a odparená do sucha. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98, 5/1, 5/0, 1). Čisté frakcie boli odoberané a odparené. Zvyšok (1,5 g) bol konvertovaný na soľ etándiovej kyseliny (2 : 3) a prekryštalizovaný z 2-propanónu a DIPE, výťažok 3,14 g (20 %) ($\pm$)-metyl-1-[(4-chlórfenyl)-(1,2-dihydro-1-metyl-2-oxo-4-fenyl-6-chinolinyl)metyl]-1H-imidazol-5-karboxylát etándioátu (2 : 3); t. t. 140,8 °C (zl. 54).

Príklad 21

Medziprodukt (6-b) (15,66 g) bol pridaný ku kyseline sírovej (120 ml), bol ochladený na 0 °C a zmes bola jednu noc miešaná pri izbovej teplote. Zmes bola opatrne pridaná k ochladenému roztoku pri 0 °C a skoncentrovaná NH_4OH . Bázičná vodná vrstva bola extrahovaná DCM. Organická vrstva bola vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a odparená do sucha. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97, 5/2, 5/0, 2). Čisté frakcie boli odoberané a odparené, výťažok 7,4 g (52 %) produktu. Vzorka bola vykryštalizovaná z 2-propanónu, výťažok 2 g ($\pm$)-6-[(4-chlórfenyl)-2-(metyltio)-1H-imidazol-1-yl]metyl]-4-fenyl-2(1H)-chinolínón monohydrátu; t. t. 205,6 °C (zl. 51).

Príklad 22

Roztok zlúčeniny (17) (12,7 g) v hydroxide sodnom (3 N) (130 ml) bol cez noc miešaný pri 120 °C. Zmes bola ochladená na izbovú teplotu a NH_4OH bol pridaný až do pH = 5,2. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá vodou a vysušená na vzduchu, výťažok 12 g ($\pm$)-6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-2-oxo-4-fenyl-1(2H)-chinolín-1-octovej kyseliny (zl. 38).

Príklad 23

N,N'-Metántetrayl-biscyklohexánamín (5,3 g) v DCM bol po kvapkách pridaný pri izbovej teplote ku zmesi zlúčeniny (38) (12,4 g) a metyl-2-amino-4-metyl-pentanoátu (6 g) v THF (120 ml) a 1-hydroxybenzotriazolhydráte, zmes bola cez noc miešaná pri izbovej teplote. Zmes bola vyliala do vody a extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a odparená. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez sili-

kagél (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0, 1). Čisté frakcie boli odoberané a odparené, výťažok 6,8 g (43 %) produktu. Vzorka bola vykryštalizovaná z DIPE, výťažok 1 g ($\pm$)-metyl-2-[[2-[6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-1,2-dihydro-2-oxo-4-fenyl-1-chinolinyl]-2-oxoetyl]-amino]-4-etyl-pentanoátu; t. t. 117,9 °C (zl. 39).

Príklad 24

Zlúčenina (2) (1 g) bola rozpustená v N-hexáne (81 ml) a etanole (54 ml). Tento roztok bol separovaný a vyčistený v chromatografickej kolóne cez Chiracel AD kolónu (250 g, 20 μm , Diacel; eluent: N-hexán/etanol 60/40 vol. %). Dve požadované frakčné skupiny boli odoberaté. Frakcie, ktoré zodpovedali prvému chromatografickému vrcholu, boli odparené. Zvyšok bol rozpustený v malom množstve DCM. Dietyléter bol pridaný do zvyšku. Zrazenina bola prefiltrovaná cez Milipór filter (10 μm), potom vysušená (vákuum; 40 °C; 2 hodiny), výťažok 0,430 g (43 %). Táto frakcia bola rozpustená v 2-propanóne a vyzrážaná DIPE. Zrazenina bola prefiltrovaná a vysušená, výťažok 0,25 g (25 %) ($\pm$)-(A)-6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-4-fenyl-2(1H)-chinolínónu; t. t. 190,0 °C; $[\alpha]_D^{20} = +13,10'$ (c = 0,1 % v metanole) (zl. 6). Frakcie, ktoré zodpovedali prvému chromatografickému vrcholu, boli odparené. Zvyšok bol rozpustený v malých množstvách DCM. Dietyléter bol pridaný do vzniknutej zrazeniny. Zrazenina bola prefiltrovaná cez Milipór filter (10 μm), potom vysušená (vákuum; 40 °C; 2 hodiny), výťažok 0,410 g (41 %). Táto frakcia bola rozpustená v 2-propanóne a vyzrážaná DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a vysušená, výťažok 0,20 g (20 %) (-)-(B)-6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-4-fenyl-2(1H)-chinolínónu; t. t. 155,8 °C; $[\alpha]_D^{20} = -6,32'$ (c = 0,1 % v metanole) (zl. 7).

Príklad 25

Pentasulfid fosforečný (4,45 g) bol postupne pridaný pri izbovej teplote k roztoku ($\pm$)-4-(3-chlórfenyl)-6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-2(1H)-chinolínónu (4,5 g) v pyridíne (54 ml) a zmes bola miešaná pod refluxom 4 hodiny. Zmes bola odparená do sucha a zvyšok bol zachytený v etylacetáte. Organická vrstva bola premytá HCl a vodou, vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a odparená do sucha. Zvyšok bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Čisté frakcie boli odoberané a odparené. Zvyšok bol vykryštalizovaný z DMF, výťažok 1,6 g (33 %) ($\pm$)-4-(3-chlórfenyl)-6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-2(1H)-chinolín-tión monohydrátu; t. t. 263,5 °C (zl. 72).

Príklad 26

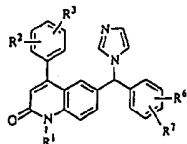
Imidazol (3,34 g) bol pridaný k roztoku medziproduktu. (8-b) (3,7 g) v ACN (50 ml). Zmes bola miešaná pod refluxom 4 hodiny. Bola pridaná voda a zmes bola extrahovaná DCM. Organická vrstva bola separovaná, vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené do sucha. Zvyšok (3,8 g) bol vyčistený v chromatografickej kolóne cez silikagél (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Čisté frakcie boli odoberané a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol vykryštalizovaný z 2-propanónu/DIPE, odfiltrovaný a vysušený, výťažok 1,8 g (45 %) ($\pm$)-6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-1-metyl-4-(3-propoxyfenyl)-2(1H)-chinolínón etándioátu (2 : 3).sesquihydrátu (zl. 74).

Príklad 27

Zmes medziproduktu (10-b) (7,1 g) v THF (25 ml) a HCl 3N (190 ml) bola miešaná pri 120 °C 2 hodiny. Zmes bola vyliala na ľad, pomocou K_2CO_3 bolo upravené pH na

zásadité a extrahovaná DCM. Organická vrstva bola separovaná, vysušená (MgSO_4), prefiltrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené, výťažok 6,2 g (90 %) ($\pm$)-etyl 4-(3-chlórfenyl)- α -(4-chlórfenyl)-1,2-dihydro- α -(1H-imidazol-1-yl)-2-oxo-6-chinolínacetátu (zl. 87).

Tabuľka 1

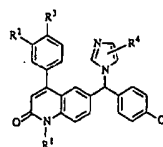


Zl. čis.	Ex. čis.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Fyzikálne dáta
1	11	H	H	H	H	H	tl. 255 °C
2	11	H	H	H	4-Cl	H	tl. 260 °C (s)
3	11	H	H	H	3-Cl	H	tl. 248 °C
4	11	H	H	H	4-F	H	tl. 248,8 °C
5	13	H	H	H	3-F	H	-
6	24	H	H	H	4-Cl	H	(+)-(A)
7	24	H	H	H	4-Cl	H	(-)(B)
8	14	CH ₃	H	H	4-Cl	H	tl. 160 °C
9	14	CH ₂ -CH ₃	H	H	4-Cl	H	tl. 170 °C
10	14	benzyl	H	H	4-Cl	H	tl. 180 °C / HNO ₃ .1/2 H ₂ O
11	12	H	4-Cl	H	4-Cl	H	tl. 170 °C .1/2 H ₂ O
12	12	H	2-Cl	H	4-Cl	H	tl. 244 °C
13	12	H	3-Cl	H	4-Cl	H	tl. 250 °C
14	14	(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	4-Cl	H	tl. 170 °C
15	13	CH ₃	3-Cl	H	4-Cl	H	tl. 184 °C
16	14	(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	4-Cl	H	tl. 118 °C / C ₂ H ₅ O ₄ .1/2 H ₂ O
17	14	CH ₂ COOC ₂ H ₅	H	H	4-Cl	H	tl. 140 °C
18	12	H	CH ₃	H	4-Cl	H	-
19	15	fenyl	H	H	4-Cl	H	tl. 215 °C / HNO ₃
20	12	H	CF ₃	H	4-Cl	H	tl. 244 °C
21	12	H	3-F	H	4-Cl	H	-

Zl. čis.	Ex. čis.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Fyzikálne dáta
22	24	H	3-Cl	H	4-Cl	H	tl. 214 °C / (A)
23	24	H	3-Cl	H	4-Cl	H	tl. 214 °C / (B)
24	12	H	3-O-CH ₃	H	4-Cl	H	tl. 174 °C / 1/2 H ₂ O
25	12	H	H	H	4-CH ₃	H	tl. 230 °C
26	12	H	3-Cl	4-Cl	4-Cl	H	tl. 260 °C
27	12	H	4-CH ₃	H	4-Cl	H	tl. 185 °C
28	12	H	2-CH ₃	H	4-Cl	H	tl. 234 °C
29	14	4-metoxi-fenyletyl	H	H	4-Cl	H	tl. 156 °C
30	12	H	3-Br	H	4-Cl	H	tl. > 260 °C
31	12	H	H	H	2-Cl	4-Cl	tl. 176 °C
32	12	H	H	H	2-Cl	H	tl. 240 °C
33	12	H	H	H	4-O-CH ₃	H	tl. 210 °C
34	12	H	H	H	3-Cl	4-Cl	tl. 226 °C
35	14	H	3-CH ₃	H	4-Cl	H	tl. 162 °C
36	14	CH ₃	3-O-CH ₃	H	4-Cl	H	tl. 280 °C / HNO ₃ .1/2 H ₂ O
37	11	CH ₃	3-Cl	5-Cl	4-Cl	H	tl. 260 °C
38	22	H	H	H	4-Cl	H	-
39	23	CH ₂ -CO-NH-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	H	4-Cl	H	-
40	12	H	3-fenoxi	H	4-Cl	H	tl. 230 °C
41	12	H	3-benzoyloxy	H	4-Cl	H	tl. 154 °C
42	12	H	3-etoxi	H	4-Cl	H	tl. 156 °C
43	14	CH ₃	3-etoxi	H	4-Cl	H	tl. 142 °C .3/2 C ₂ H ₅ O ₄
44	14	CH ₃	3-benzoyloxy	H	4-Cl	H	tl. 136 °C / C ₂ H ₅ O ₄ .1/2 H ₂ O
45	12	H	3-O-CF ₃	H	4-Cl	H	tl. 255 °C
74	26	CH ₃	3-propoxy	H	4-Cl	H	.3/2 C ₂ H ₅ O ₄ / 3/2 H ₂ O
75	26	CH ₃	3-butoxy	H	4-Cl	H	.3/2 C ₂ H ₅ O ₄ / H ₂ O
76	26	CH ₃	3-O-CH(CH ₃) ₂	H	4-Cl	H	.3/2 C ₂ H ₅ O ₄ / 2 H ₂ O
77	26	CH ₂ O-CH ₂ -CH ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	.3/2 C ₂ H ₅ O ₄ / H ₂ O
78	26	CH ₃	2-etoxi	H	4-Cl	H	-

Zl. čis.	Ex. čis.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Fyzikálne dáta
79	26	CH ₃	3-OH	H	4-Cl	H	-
80	26	(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	-
81	26	CH ₃	3-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	4-Cl	H	-
84	26	CH ₃	3-CH=CH-CH ₃	H	4-Cl	H	(E)

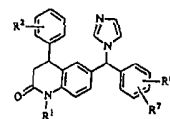
Tabuľka 2



Zl. čis.	Ex. čis.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Fyzikálne dáta
46	13	H	H	H	2-CH ₃	tl. > 260 °C
47	13	H	H	H	4-fenyl	tl. 240 °C
48	13	H	H	H	4-CH ₃	tl. 260 °C
49	13	H	H	H	5-CH ₃	tl. > 260 °C
50	13	H	H	H	2-fenyl	tl. 180 °C
51	21	H	H	H	2-S-CH ₃	.H ₂ O
52	13	H	Cl	H	4-CH ₃	-
53	11	H	Cl	H	5-CH ₃	-
54	20	CH ₃	H	H	5-CO-CH ₃	tl. 140 °C / 3/2 C ₂ H ₅ O ₄
55	14	CH ₃	Cl	H	5-CH ₃	tl. 140 °C / 3/2 C ₂ H ₅ O ₄
56	20	CH ₃	Cl	H	5-CO-O-CH ₃	tl. 140 °C / 3/2 C ₂ H ₅ O ₄
85	28	CH ₃	Cl	H	2-fenyl	-
86	28	CH ₃	Cl	H	2-fenyl	.C ₂ H ₅ O ₄
83	28	CH ₃	-O-CH ₂ -O-	H	H	.C ₂ H ₅ O ₄

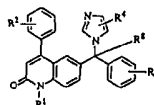
* : R² a R³ vzaté spolu vytvárajú dvojmočný radikál

Tabuľka 3



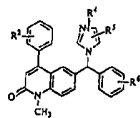
Zl. čis.	Ex. čis.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Fyzikálne dáta
57	12	H	H	4-Cl	H	tl. 226 °C

Tabuľka 4



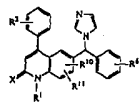
Zl. čis.	Ex. čis.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Fyzikálne dáta
58	12	H	H	H	4-Cl	CH ₃	255 °C
59	17	CH ₃	H	H	4-Cl	CH ₂ -OH	tl. 160-170 °C / H ₂ O
60	12	H	H	H	4-Cl	4-chlorofenyl	> 260 °C / 1/2 H ₂ O
61	18	CH ₃	H	H	4-Cl	4-chlorobenzyl-oxymetyl	tl. 180 °C
62	16	CH ₃	3-Cl	H	4-Cl	CH ₃	tl. 125 °C
63	16	CH ₃	3-Cl	H	4-Cl	CH ₂ -CH ₃	tl. 158 °C / C ₂ H ₅ O ₄ / H ₂ O
64	18	CH ₃	3-Cl	CH ₃	4-Cl	CH ₃	tl. 170 °C
65	18	CH ₃	3-Cl	H	4-Cl	(CH ₂) ₂ -CH ₃	tl. 160 °C / HCl / H ₂ O
66	17	CH ₃	3-Cl	H	4-Cl	CH ₂ -OH	tl. 180 °C
67	18	CH ₃	3-Cl	H	4-Cl	CH ₂ -O-CH ₃	tl. 176 °C / C ₂ H ₅ O ₄
68	12	CH ₃	3-Cl	H	4-Cl	CH ₂ -H(CH ₂) ₂	tl. 98-110 °C
69	12	CH ₃	3-Cl	H	4-Cl	CH ₂ -S-CH ₃	tl. 120-150 °C
87	27	H	3-Cl	H	4-Cl	-COO-CH ₂ -CH ₃	.C ₂ H ₅ O ₄ / H ₂ O
68	14	CH ₃	3-Cl	H	4-Cl	-COO-CH ₂ -CH ₃	-

Tabuľka 5



Zl. číslo	Ex. číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Fyzikálne údaje
70	18	H	4-NH ₂	5-COO CH ₃	4-Cl	tl. 168,7 °C / 3/2C ₂₁ H ₁₆ O ₄
71	18	3-Cl	4-NH ₂	5-COO CH ₃	4-Cl	

Tabuľka 6



Zl. číslo	Ex. číslo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fyzikálne údaje
72	25	S	H	3-Cl	4-Cl	H	H	H	tl. 283,5 °C / H ₂ O tl. 181,1 °C / 1/2 H ₂ O
73	25	S	CH ₃	3-Cl	4-Cl	H	H	H	
89	26	O	CH ₃	3-Cl	4-Cl	H	H	H	
82		O	H	3-Cl	4-Cl	7-CH ₃	8-CH ₃	8-CH ₃	tl. 181 °C

C. Farmakologický príklad

Príklad 28: Skúška inhibície farnezylovej proteín-transferázy in vitro

Ludská farnezylová proteín-transferáza bola pripravená v podstate, ako bolo opísané (Y. Reiss et al., *Methods: A Companion to Methods in Enzymology*, vol 1, 241 - 245, 1990). Kirstenovým vírusom transformované ľudské osteosarkomové (KROS) bunky (American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA), ktoré vyrástli ako pevné tumory v nahých myšiach alebo ako pestované mnohovrstevné bunkové kultúry, boli použité ako zdroj ľudského enzýmu. Stručne, bunky alebo tumory boli homogenizované v tlmacom roztoku, obsahujúcom 50mM TRIS, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA a 0,2 mM fenylimetylsulfonylfuorid (pH 7,5). Homogenát bol odstredený 28.000 x g počas 60 minút a supernatanty boli vybraté. Bola pripravená 30 – 50 % amóniumsulfátová frakcia a výsledný precipitát bol resuspendovaný v malom (10 - 20 ml) objeme dialyzačného pufru, ktorý obsahoval 20 mM TRIS, 1 mM ditiotritolu a 20 µM ZnCl₂. Amóniumsulfátová frakcia bola cez noc dialyzovaná menenými rovnakými tlmacími roztokmi. Dialyzovaný materiál bol aplikovaný na 10 x 1 cm Q Fast Flow Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology Inc., Piscataway, NJ, USA), ktorá bola preekvilibrovaná 100 ml dialyzačného tlmacieho roztoku doplneného 0,05 M NaCl. Kolóna bola premytá dodatočne 50 ml dialyzačného tlmacieho roztoku plus 0,05 M NaCl, nasledoval dialyzačný tlmiaci roztok pripravený s gradientom z 0,05 M do 0,25 M NaCl. Aktivita enzýmov bola eluovaná s lineárnym gradientom od 0,25 do 1,0 M NaCl pripraveným v dialyzačnom tlmacom roztoku. Frakcie obsahujúce 4 až 5 ml objemu eluátu boli odoberané z kolóny a analyzované na aktivitu farnezylovej proteínovej transferázy. Frakcie s aktívnymi enzýmami boli zliate a doplnené 100 µM ZnCl₂. Vzorky enzýmov boli uskladnené zamrznuté pri -70 °C. Aktivita farnezylovej proteínovej transferázy bola zmeraná použitím scintilačnej priamej skúšky na farnezylovú transferázu [³H](Amersham International Plc., England) pri podmienkach špecifikovaných výrobcom. Ku skúške inhibítora enzýmov, 0,20 µCi [³H]-farnezylpyrofosfátového substrátu a biotínovaného laminárneho B peptidového substrátu (biotínYRASNRSCAIM), boli zmiešané s testovými zlúčeninami v reakčnom tlmacom roztoku, ktorý obsahoval 50 mM HEPES, 30 mM MgCl₂, 20 mM KCl, 5 mM ditiotritolu, 0,01 % Triton X-100. Pokusné zlúčeniny boli dodané v 10 µl objemoch dimetylsulfoxidu (DMSO)

na dosiahnutie koncentrácií 1 a 10 µg/ml v koncovom objeme 100 µl. Reakčná zmes mala teplotu 37 °C. Reakcia enzýmu začala pridaním 20 µl zriedenej ľudskej farnezylovej proteín-transferázy. Vhodná príprava enzýmov bola adovaná, aby poskytovala medzi 4000 až 15000 cpm reakčného produktu počas 60 minút inkubácie reakcie pri 37 °C. Reakcie boli ukončené pridaním STOP/scintilačného koncového činidla (Amersham). Reakčný produkt, [³H]-farnezyl-(Cys)-biotín laminárny B peptid, bol zachytený na streptavidíne viazaním scintiláciou proximálnych kvapiek. Množstvo [³H]-farnezyl-(Cys)-bio N laminárne syntetizovaného B peptidu v prítomnosti alebo neprítomnosti skúšaných zlúčenín bolo kvantifikované ako cpm načítaním WALLAC modelom 1480 Mikrobeta Liquid Scintillation Counter. Cpm produktu bolo považované za aktivitu farnezylovej proteín transferázy. Aktivita proteínovej farnezylovej transferázy pozorovaná v prítomnosti testovanej zlúčeniny bola normalizovaná na farnezylovú transferázu v prítomnosti 10 % DMSO a vyjadrená ako percento inhibície. V samostatných štúdiách, niektoré testované zlúčeniny mali 50 % alebo vyššiu inhibičnú aktivitu farnezylovej proteín-transferázy a boli určené na koncentračne závislú inhibíciu aktivity enzýmov. Účinky testovaných zlúčenín v týchto štúdiách boli vypočítané ako IC₅₀ (koncentrácia testovanej zlúčeniny produkujúca 50 % inhibíciu aktivity enzýmu) použitím LGIC50 počítačového programu vytvoreného Science Information Division of R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute (Spring House, PA, USA) na VAX počítači.

Tabuľka 7:

Zl. číslo	IC ₅₀ (mM)	Zl. číslo	IC ₅₀ (mM)
1	0,93	29	2,4
2	0,18	30	0,021
3	1,4	31	0,48
4	0,315	32	0,53
7	0,11	33	0,85
8	0,07	34	0,8
10	0,22	37	0,086
11	0,32	39	0,047
12	3,2	47	0,105
13	0,034	49	0,3
14	0,7	53	0,032
15	0,018	57	1,2
17	0,23	58	0,27
18	0,04	59	0,013
20	0,24	62	0,022
21	0,15	63	0,03
23	0,015	64	0,011
24	0,032	65	0,051
25	0,262	66	0,056
26	0,227	77	0,0072
27	0,193	83	0,0034
28	2,2		

Príklad 29: „Reverzná skúška bunky ras-transformovaného fenotypu“

Vloženie aktivovaných onkogénov ako mutácie *ras* génu do myši NIH 3T3 sa bunky premenia na bunky transformovaného fenotypu. Bunky sa stanú tumorogénne, majú zakotvený nezávislý rast v polotuhom prostredí a strácajú kontaktnú inhibíciu rastu. Stratou kontaktnej inhibície rastu vytvárajú bunky kultúru, ktorá už nemá naďalej formu rovnakých monovrstiev. Lepšie, bunky sa navrhia v multiceulárnych uzlinách a zmení sa veľmi vysoko saturácia hustoty v plastických tkanivách kultivačných nádob. Činitele, ako napríklad inhibítory proteínovej farnezylovej transferázy, ktoré obracajú *ras* transformovaný fenotyp, obnovujú jednotnosť modelu monovrstevného rastu buniek v kultúre. Táto obnova je ľahko pozorovateľná počítaním počtu buniek v tkanive kultivačného taniera. Transformované bunky dosiahnu vyššie počty buniek ako bunky, ktoré sa navrhia naspäť k netransformovanému fenotypu. Zlúčeniny, ktoré sa vrátia k transformovanému fenotypu môžu vyprodukovať tumorové účinky v tumorovom ložisku *ras* gémovej mutácie.

Metóda:

Zlúčeniny sú triedené v tkanivovej kultúre na NIH 313 celách, transformované T24 aktivovaným *Judským H-ras* génom. Cely sú osiate v počítačovej hustote 200.000 ciel na celú plochu (9,6 cm² plocha povrchu) v šiestich-celkom zoskupit' sa miskách tkanivovej kultúry. Testované zlúčeniny sú okamžite pridané k 3,0 ml média rastu buniek v 3,0 µl objemu DMSO, s koncovou koncentraciou DMSO v médiu rastovej cely 0,1 %. Testované zlúčeniny sú použité v koncentráciách 5, 10, 50, 100 a 500 nM spoločne s DMSO riadenou kontrolou prísady. (V prípade vysokej aktivity je pozorované pri 5 nM, testovaná zlúčenina je skúšaná len pri nižšej koncentrácii.) Cely sa môžu prudko množiť počas 72 hodín. Potom sú cely oddelené v 1,0 ml tripsyn-EDTA disociačnom médiu na cely a počítané na Coulterovom časticovom počítadle.

Meracie techniky:

Počty ciel vyjadrené ako koncový počet buniek boli merané použitím Coulterovho časticového počítadla.

Celkové počty ciel boli korigované na počiatočnú vstupnú hustotu ciel odpočítaním 200.000.

Počty kontrolovaných ciel = [počty ciel z buniek inkubovaných prísadou DMSO - 200.000]

Počty ciel testovanej zlúčeniny = [počty ciel z inkubovaných ciel testovanou zlúčeninou - 200.000]

$$\% \text{ inhibície testovanej zlúčeniny} = \left[1 - \frac{\text{počty ciel testovanej zlúčeniny}}{\text{počty kontrolovaných ciel}} \right] \times 100 \%$$

IC₅₀ (t. j. koncentrácia testovanej zlúčeniny potrebná na inhibíciu aktivity enzýmu pri 50 %) je vypočítaná, ak postačujúce dáta sú dostupné, zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8:

z.l. č.ís.	IC ₅₀ (nM)	z.l. č.ís.	IC ₅₀ (nM)
23	204	29	500
63	294	30	189
64	133	31	189
66	53	32	68
67	114	33	445
69	500		

D. Príklady zloženia

Nasledujúce formulácie dokumentujú typické vzorové farmaceutické zloženia v jednotke dávky vhodnej formy na systém alebo aktuálny príspevok teplokrvným zvieratám podľa predstavovaného vynálezu.

„Aktívna ingrediencia“ (A. I.) používané všade na tieto príklady sú uvádzané vo vzťahu so zlúčeninou vzorca (I), farmaceuticky prijateľnou adičnou soľou s kyselinou alebo zásadou alebo jej stereochemicky izomérnou podobou.

Príklad 30: Orálne roztoky

9 g metyl 4-hydrobenzoátu a 1 g propyl 4-hydrobenzoátu sú rozpustené v 15 ml vriacej prečistenej vody. V 3 l tohto roztoku je najskôr rozpustené 10 g 2,3-dihydroxybutándiovej kyseliny a potom 20 g A.I. Druhý roztok je spojený so zostávajúcou časťou prvého roztoku, k tomuto je pridané 12 l 1,2,3-propántriolu a 3 l 70 % roztoku sorbitolu. 40 g sacharínu sodného je rozpustené v 0,5 l vody a je pridané 2 ml malinového a 2 ml egrešového výťažku. Druhý roztok je spojený s prvým, je pridaná voda q.s. na objem 20 l, takže predpokladaný orálny roztok zahŕňa 5 mg A.I. v jednej kávovej lyžičke (5 ml). Výsledný roztok je plnený do vhodných kontajnerov.

Príklad 31: Kapsula

20 g A.I., 6 g lauryl sulfonátu sodného, 56 g škrobu, 56 g laktózy, 0,8 g koloidného dioxidu kremíka a 1,2 g stearánu horečnatého je intenzívne zmiešané dohromady. Výsledná zmes je postupne plnená do 1000 vhodných želatínou vytvrdených kapsúl, každá obsahuje 20 mg A.I.

Príklad 32: Povlakom potiahnuté tablety

Príprava jadra tablety

Zmes 100 g A.I., 570 g laktózy a 200 g škrobu je dobre premiešaná a potom navlhčená roztokom 5 g dodecyl sulfátu sodného a 10 g polyvinyl-pyrrolidínu v asi 200 ml vody. Mokrá prášková zmes je preosiata, vysušená a znovu preosiata. Potom je pridané 100 g mikrokryštalickej celulózy a 15 g hydrogenovaných rastlinných olejov. Celok je dobre premiešaný a vylisovaný do tablety, získa sa 10.000 tablet, každá obsahuje 10 mg aktívnej prísady.

Povlak

K roztoku 10 g metyl celulózy v 75 ml denaturovaného etanolu je pridaný roztok 5 g etyl celulózy v 150 ml dichlórmetáne. Potom je pridané 75 ml dichlórmetánu a 2,5 ml 1,2,3-propántriolu. 10 g polyetylén glykolu sa rozohreje a rozpustí v 75 ml dichlórmetánu. Posledný uvedený roztok je pridaný k prvému a potom je pridané 2,5 g magnéziu oktaedekánátu, 5 g polyvinyl-pyrrolidínu a 30 ml koncentrovanej farebnej suspenzie a celá zmes je homogenizovaná. Jadrá tablety sú pokryté takto získanou zmesou v povlakovacom prístroji.

Príklad 33: Injekčný roztok

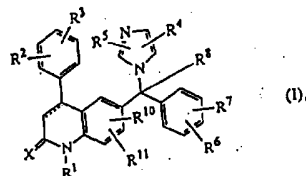
1,8 g metyl 4-hydroxybenzoátu a 0,2 g propyl 4-hydroxybenzoátu bolo rozpustené v 0,5 l vriacej vody na injekcie. Po ochladení asi na 50°C boli pridané, pri nepretrávajúcom miešaní, 4 g kyseliny mliečnej, 0,05 g propylén glykolu a 4 g A.I. Roztok bol ochladený na izbovú teplotu a doplnený vodou na injekcie q.s. na 1 l objemu, bol získaný roztok s 4 mg/l A.I. Roztok bol sterilizovaný pri filtrovaní a plnený do sterilných kontajnerov.

Príklad 34: Čapíky

3 gramy A.I. boli rozpustené v roztoku 3 gramov 2,3-dihydrobutándiovej kyseliny v 25 ml polyetylén glykolu 400. 12 gramov detergentu a 300 gramov triglyceridu boli spoločne roztavené. Posledná uvedená zmes bola dobre premiešaná s prvým roztokom. Takto získaná zmes bola naliata do formy pri teplote 37 - 38 °C a bolo vyformovaných 100 čapíkov, každý obsahoval 30 mg/ml A.I.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty 2-chinolónu vzorca (I),



ich stereoizomerické formy, ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami alebo zásadami; kde

bodkovaná čiara znázorňuje voľnú väzbu;

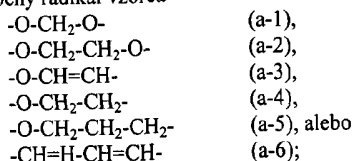
X je kyslík alebo siera;

R¹ je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 12 atómami uhlíka, Ar¹, Ar² alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka,

chinolínylalkyllová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, pyridylalkyllová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkyllová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, mono- alebo di(alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka)aminoalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo xadikál so vzorcom $-\text{Alk}^1\text{-C}(=\text{O})-\text{R}^9$, $-\text{Alk}^1\text{-S}(\text{O})-\text{R}^9$ alebo $-\text{Alk}^1\text{-S}(\text{O})_2-\text{R}^9$,

kde Alk^1 je alkándiyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, R^9 je hydroxylová skupina, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, amino skupina, alkylamino skupina s 1 až 8 atómami uhlíka alebo alkylamino skupina s 1 až 8 atómami uhlíka substituovaná alkyloxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka;

R^2 a R^3 každý nezávisle sú atóm vodíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyano skupina, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxyalkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoalkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, mono- alebo di(alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka)aminoalkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, Ar^1 , Ar^2 alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, Ar^2 oxy skupina, Ar^2 alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, trihalogénmetyllová skupina, trihalogénmetoxylová skupina, alkenyl skupina s 2 až 6 atómami uhlíka; alebo keď na susedných pozíciách R^2 a R^3 môže byť súčasne dvojmocný radikál vzorca



R^4 a R^5 každý nezávisle sú atóm vodíka, Ar^1 , alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltio skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, amino skupina, hydroxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyloxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka;

R^6 a R^7 každý nezávisle sú atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupina, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo Ar^1 oxy skupina;

R^8 je atóm vodíka, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, kyano skupina, hydroxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, kyanoalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxykarbonylalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxykarbonylalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, mono alebo di(alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka)aminoalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, halogénalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, aminokarbonylalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, Ar^1 , Ar^2 alkyloxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka;

R^{10} je atóm vodíka, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyloxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo atóm halogénu;

R^{11} je atóm vodíka alebo alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka;

Ar^1 je fenylová skupina alebo fenylová skupina substituovaná alkyl skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyl skupinou, amino skupinou, alkyloxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo atómom halogénu; a

Ar^2 je fenylová skupina alebo fenylová skupina substituovaná alkyl skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, amino skupinou, alkyloxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo atómom halogénu.

2. Deriváty 2-chinolónu podľa nároku 1, kde X je atóm kyslíka.

3. Deriváty 2-chinolónu podľa nároku 1, kde R^1 je atóm vodíka, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo oxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

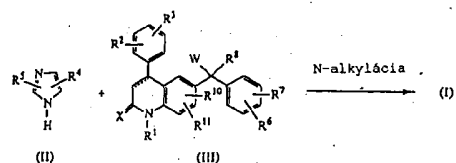
4. Deriváty 2-chinolónu podľa nároku 1, kde R^6 je atóm vodíka a R^7 je atóm halogénu.

5. Deriváty 2-chinolónu podľa nároku 1, kde R^8 je atóm vodíka, alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyloxyalkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

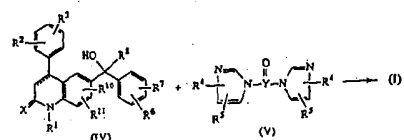
6. Deriváty 2-chinolónu podľa nároku 1, ktorými sú 4-(3-chlórfenyl)-6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-1-metyl-2(1H)-chinolínón; 4-(3-chlórfenyl)-6-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-2(1H)-chinolínón; 6-[1-(4-chlórfenyl)-2-hydroxyl-1-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-1-metyl-4-fenyl-2(1H)-chinolínón; 4-(3-chlórfenyl)-6[1-(4-chlórfenyl)-1-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-1-metyl-2(1H)-chinolínón; 4-(3-chlórfenyl)-6-[1-(4-chlórfenyl)-1-(5-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-1-metyl-2(1H)-chinolínón; 4-(3-chlórfenyl)-6-[1-(4-chlórfenyl)-2-hydroxyl-1-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-1-metyl-2(1H)-chinolínón; 4-(3-chlórfenyl)-6-[(4-chlórfenyl)(1H-imidazol-1-yl)metyl]-1-(2-metoxymetyl)-2(1H)-chinolínón etándioát (2 : 3) monohydrát; 6-[(4-chlórfenyl)(1H-imidazol-1-yl)metyl]-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-metyl-2(1H)-chinolínón etándioát (1 : 1); ich stereoizomérické formy alebo ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami alebo zásadami.

7. Spôsob prípravy derivátov 2-chinolónu podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je charakterizovaný

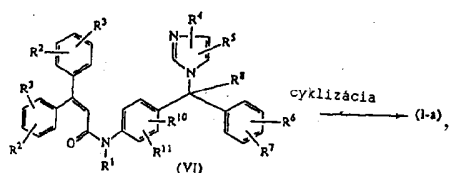
a) N-alkyláciou imidazolu vzorca (II) alebo jeho soli alkalického kovu zlúčeninou vzorca (III)



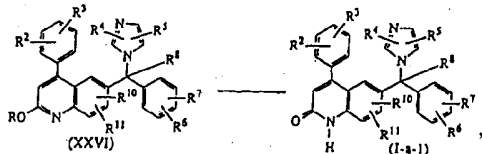
b) reakciou medziproduktu vzorca (IV) s činidlom vzorca (V), kde Y je atóm uhlíka alebo síry, ako napríklad 1,1'-karbonyl-bis[1H-imidazol];



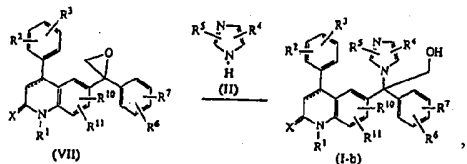
c) cyklizáciou medziproduktu vzorca (VI), pri získaní zlúčeniny vzorca (I-a), definovanej ako zlúčenina vzorca (I), kde bodkovaná čiara je voľná väzba;



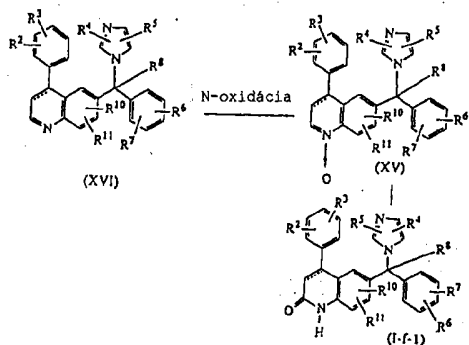
d) hydrolyzou medziproduktu vzorca (XXVI), kde R je alkyl skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, vo vodnom kyslom roztoku, poskytujúcou zlúčeninu vzorca (I-a-1), ktorá je definovaná ako zlúčenina vzorca (I-a), kde R¹ je atóm vodíka;



e) otvorením epoxidu vzorca (VII) imidazolom vzorca (II) na získanie zlúčeniny vzorca (I-b), definovanej ako zlúčenina vzorca (I), kde R⁸ je hydraxymetylén;

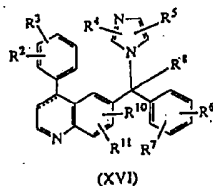


f) transformovaním medziproduktu nitrónu vzorca (XV), pripraveného N-oxidáciou derivátu chinolónu vzorca (XVI), esterifikáciou a nasledovnou hydrolyzou alebo intramolekulárnou fotochemickou transformáciou, tak sú získané zlúčeniny vzorca (I-f-1);



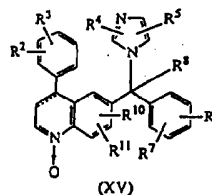
alebo, ak je požadovaná konverzia zlúčeniny vzorca (I) na farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinou alebo naopak, konverziou adičnej soli s kyselinou do voľnej zásaditej formy so zásadami; a/alebo prípravou ich stereochemicky izomérnych foriem.

8. Zlúčeniny vzorca (XVI), kde radikály R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ a R¹¹ majú význam uvedený v nároku 1 alebo jej farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou



ako medziprodukty na prípravu derivátov 2-chinolónu podľa nároku 1.

9. Zlúčeniny vzorca (XV), kde radikály R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰ a R¹¹ majú význam uvedený v nároku 1 alebo jej farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou



ako medziprodukty na prípravu derivátov 2-chinolónu podľa nároku 1.

10. Farmaceutická kompozícia, ktorá obsahuje farmaceuticky prijateľné nosiče, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ako aktívnu prísadu obsahuje terapeuticky účinné množstvo derivátu 2-chinolónu podľa nároku 1 až 6.

11. Deriváty 2-chinolónu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 na použitie ako liek.

Koniec dokumentu