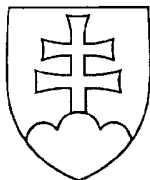


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286072

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

C07D 471/00

C07D 487/00

A61K 31/4353

A61K 31/519

A61P 35/00

C07D 401/00

C07D 403/00

- (21) Číslo prihlášky: **873-2001**
(22) Dátum podania prihlášky: **17. 12. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 2. 2008**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2008**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **98204444.8**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **23. 12. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 2. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **02/2002**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **6. 2. 2008**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP99/10214**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/39082**

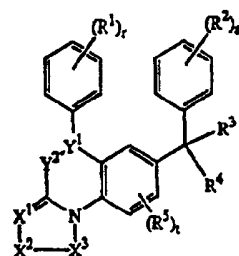
(73) Majiteľ: **Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse, BE;**

(72) Pôvodca: **Angibaud Patrick René, Issy-les-Moulineaux, Cedex, FR;**
Venet Marc Gaston, Issy-les-Moulineaux, Cedex, FR;
Bourdrez Xavier Marc, Issy-les-Moulineaux Cedex, FR;

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

(54) Názov: **1,2-anelované chinolínové deriváty, spôsob ich prípravy, medziprodukty, farmaceutický prostriedok a ich použitie**

(57) Anotácia:
Sú opísané chinolínové deriváty všeobecného vzorca (I), ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami a ich stereochemicky izoméne formy, spôsob ich prípravy, medziprodukty tohto spôsobu, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie v medicíne. Opísané zlúčeniny vykazujú inhibičnú aktivitu k farnezyl proteinovej transferáze a geranylgeranyl transferáze.



(I)

SK 286072 B6

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nových 1,2-anelovaných chinolínových derivátov, ich prípravy, farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú uvedené nové zlúčeniny a použitia týchto zlúčenín ako liečiva, rovnako ako postupov liečenia podávaním týchto zlúčenín.

Doterajší stav techniky

Onkogény často kódujú proteínové zložky signálnych dráh, ktoré vedú k stimulácii bunkového rastu a mitogenéze. Expresia onkogénov v kultivovaných bunkách vedie k bunkovej transformácii, charakterizovanej schopnosťou buniek rásť v mäkkom agare a rastom buniek ako hustých ložísk postrádajúcich kontaktnú inhibíciu vykazovanú netransformovanými bunkami. Mutácia a/alebo nadmerná expresia určitých onkogenov je často spojená s ľudskou rakovinou. Konkrétna skupina onkogénov je známa ako *ras*, ktorá bola identifikovaná u cicavcov, vtákov, hmyzu, mäkkýšov, rastlín, húb a kvasiniek. Rodina cicavčích *ras* onkogénov sa skladá z troch veľkých členov („izomorfov“): onkogény *H-ras*, *K-ras* a *N-ras*. Tieto onkogény *ras* kódujú vysoko príbuzné proteíny genericky známe ako $p21^{ras}$. Pri pripojení na plazmové membrány, mutantné alebo onkogénne formy $p21^{ras}$ poskytnú signál na transformáciu a nekontrolovaný rast malígnych nádorových buniek. Na dosiahnutie tohto transformačného potenciálu sa musí prekursor $p21^{ras}$ onkoproteínu podrobiť enzymaticky katalyzovanej farnezyllácii cysteínového zvyšku umiestneného v karboxylole zakončenom tetrapeptide. Takže inhibitory enzýmov, ktoré katalyzujú túto modifikáciu, napr. farnezyl transferáza, budú brániť pripojeniu $p21^{ras}$ a blokovať aberujúci rast *ras*-transformovaných nádorov. Všeobecne sa v stave techniky uznáva, že inhibitory farnezyl transferázy môžu byť veľmi vhodné ako protirakovinové činidlá proti nádorom, v ktorých sa *ras* podieľa na transformácii.

K-ras B izoforma bola zistená ako dominantná izoforma, ktorá je mutovaná v karcinómoch ľudí, predovšetkým v karcinómoch v hrubom čreve (50 % výskyt) a pankrease (90 % výskyt). Ale bolo rovnako zistené, že aktivácia proteínu *ras* v *K-ras* B izoforme transformovaných karcinómov je rezistentná k inhibícii farnezyl transferázy. Izoforma prepožičiava rezistenciu proti inhibítorom farnezyl transferázy, ale robí túto izoformu takisto substrátom pre geranylgeranyl transferázu I. Preto inhibitory geranylgeranyl transferázy môžu inhibovať aberujúci rast *K-ras* transformovaných tumorov, ktoré sú rezistentné proti inhibítorom farnezyl transferázy.

Pretože sú mutované onkogénne formy *ras* často nachádzané v mnohých ľudských karcinómoch, predovšetkým vo viac ako 50 % karcinómov hrubého čрева a pankreasu (Kohl a kol., Science, zv. 260, 1834 - 1837, 1993), predpokladá sa, že by inhibitory farnezyl transferázy mohli byť veľmi užitočné proti týmto typom rakoviny.

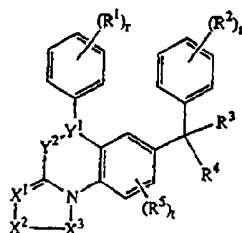
V EP-0 371 564 sa opisuje (1H-azol-1-ylmetyl)substituovaný chinolín a chinolínové deriváty, ktoré potlačujú plazmovú elimináciu retinových kyselín. Niektoré z týchto zlúčenín majú rovnako schopnosť inhibovať tvorbu androgénov z progesterónov a/alebo inhibovať pôsobenie aromatázového enzýmového komplexu.

Vo WO 97/16443, WO 97/21701, WO 98/40383 a WO 98/49157 sú opísané 2-chinolínové deriváty, ktoré vykazujú inhibičnú aktivitu proti farnezyl transferáze.

Podstata vynálezu

Neočakávane bolo zistené, že predložené nové 1,2-anelované chinolínové zlúčeniny, nesúce dusíkom alebo uhlíkom viazaný imidazol, vykazujú inhibičnú aktivitu k farnezyl proteínovej transferáze a geranylgeranyl transferáze.

Predložený vynález sa týka zlúčenín vzorca



(I)

alebo farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami a ich stereochemicky izomérnych foriem, kde

$=X^1-X^2-X^3$ - je trojvázbový radikál vzorca

- 5 $=N-CR^6=CR^7-$ (x-1),
 $=CR^6-CR^7=CR^8-$ (x-6),
 $=N-N=CR^6-$ (x-2),
 $=CR^6-N=CR^7-$ (x-7),
 $=N-NH-C(=O)-$ (x-3),
 $=CR^6-NH-C(=O)-$ (x-8), alebo
 $=N-N=N-$ (x-4),
10 $=CR^6-N=N-$ (x-9),
 $=N-CR^6=N-$ (x-5),

- kde každé R^6 , R^7 a R^8 sú nezávisle vodík, C_{1-4} alkyl, hydroxyskupina, C_{1-4} alkyloxyskupina, aryloxyskupina, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl,
15 kyanoskupina, aminoskupina, tioskupina, C_{1-4} alkyltioskupina, aryltioskupina alebo aryl;
 $>Y^1-Y^2$ - je trojvázbový radikál vzorca

- $>CHCHR^9-$ (y-1),
 $>C=N-$ (y-2),
20 $>CH-NR^9-$ (y-3), alebo
 $>C=CR^9-$ (y-4);

- kde každé R^9 je nezávisle vodík, halogén, halogénkarbonyl, aminokarbonyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, kyanoskupina, karboxyl, C_{1-4} alkyl C_{1-4} alkyloxy skupina, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl, aryl;
25 r a s sú nezávisle každý 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5; t je 0, 1, 2 alebo 3;
každé R^1 a R^2 sú nezávisle hydroxyskupina, halogén, kyanoskupina, C_{1-6} alkyl, trihalogénmetyl, trihalogénmetoxyskupina, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkyloxyskupina, hydroxy C_{1-6} alkyloxy skupina, C_{1-6} alkyltioskupina, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, amino C_{1-6} alkyloxyskupina, mono- alebo di(C_{1-6} alkyl)amino-
30 noskupina, mono- alebo di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyloxyskupina, aryl, aryl C_{1-6} alkyl, aryloxyskupina alebo aryl C_{1-6} alkyloxyskupinám, hydroxykarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, aminokarbonyl, amino C_{1-6} alkyl, mono- alebo di(C_{1-6} alkyl)aminokarbonyl, mono- alebo di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyl; alebo dva R^1 alebo R^2 substituenty susediace popri seba na fenyllovom kruhu môžu nezávisle tvoriť spoločne dvojvázbový radikál vzorca

- 35 $-O-CH_2-O-$ (a-1),
 $-O-CH_2-CH_2-O-$ (a-2),
 $-O-CH=CH-$ (a-3),
 $-O-CH_2-CH_2-$ (a-4),
 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-5), alebo
40 $-CH=CH-CH=CH-$ (a-6);

- R^3 je vodík, halogén, C_{1-6} alkyl, kyanoskupina, halogén C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, kyano C_{1-6} alkyl, amino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyltio C_{1-6} alkyl, aminokarbonyl C_{1-6} alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, aryl,
45 aryl C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, mono- alebo di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyl;
alebo radikál vzorca

- $-O-R^{10}$ (b-1),
 $-S-R^{10}$ (b-2),
50 $-NR^{11}R^{12}$ (b-3),

- kde R^{10} je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, aryl, aryl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl C_{1-6} alkyl, alebo radikál vzorca $-Alk-OR^{13}$ alebo $-Alk-NR^{14}R^{15}$;
 R^{11} je vodík, C_{1-6} alkyl, aryl alebo aryl C_{1-6} alkyl;
55 R^{12} je vodík, C_{1-6} alkyl, aryl, hydroxyskupina, aminoskupina, C_{1-6} alkyloxyskupina; C_{1-6} alkylkarbonyl C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonylaminoskupina, mono- alebo di(C_{1-6} alkyl)amino-skupina, C_{1-6} alkylkarbonyl, aminokarbonyl, arylkarbonyl, halogén C_{1-6} alkylkarbonyl, aryl C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkylkarbonyl, mono- alebo di(C_{1-6} alkyl)aminokarbonyl, pričom alkylová časť môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými z arylu alebo C_{1-3} al-

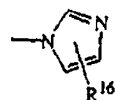
kyloxykarbonylu, aminokarbonylkarbonylu, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkylkarbonylu, alebo radikálom alebo vzorca -Alk-OR¹³ alebo -Alk-NR¹⁴R¹⁵; pričom Alk je C₁₋₆alkándiyl;

R¹³ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, hydroxy C₁₋₆alkyl, aryl alebo arylC₁₋₆alkyl;

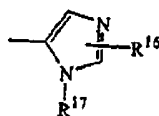
R¹⁴ je vodík, C₁₋₆alkyl, aryl alebo arylC₁₋₆alkyl;

5 R¹⁵ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, aryl, alebo arylC₁₋₆alkyl;

R⁴ je radikál vzorca



(c-1),



(c-2),

kde R¹⁶ je vodík, halogén, aryl, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkylalkyl, C₁₋₆alkyloxy skupina, C₁₋₆alkyltio skupina, aminoskupina, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)amino skupina, hydroxykarbonyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkyltioC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylS(O)C₁₋₆alkyl alebo C₁₋₆alkylS(O)₂C₁₋₆alkyl; R¹⁶ môže takisto byť
15 viazaný na jeden z atómov dusíka v imidazolovom kruhu vo vzorci (c-1) alebo (c-2), pričom v tomto prípade je význam R¹⁶, pokiaľ je viazaný na dusík, obmedzený na vodík, aryl, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkylS(O), C₁₋₆alkyl, alebo C₁₋₆alkylS(O)₂-C₁₋₆alkyl;
R¹⁷ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkyl, trifluórmetyl, alebo di(C₁₋₆alkyl)aminosulfonyl;
R⁵ je C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy alebo halogén-;

20 Aryl je fenyl, naftyl, alebo fenyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, každý nezávisle vybraný z halogén-, C₁₋₆alkylu, C₁₋₆alkyloxyskupiny, alebo trifluórmetylu.

Konkrétna skupina zlúčenín obsahuje tieto zlúčeniny vzorca (I), kde každé R¹ a R² sú nezávisle hydroxyskupina, halogénskupina, kyanoskupina, C₁₋₆alkyl, trihalogénmetyl, trihalogénmetoxy skupina, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkyloxy skupina, hydroxyC₁₋₆alkyloxyskupina, C₁₋₆alkyltioskupina, C₁₋₆alkyloxy C₁₋₆alkyloxy
25 skupina, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, aminoC₁₋₆alkyloxyskupina, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoskupina, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyloxy skupina, aryl, arylC₁₋₆alkyl, aryloxyskupina alebo arylC₁₋₆alkyloxy-skupina, hydroxykarbonyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl; alebo dva R¹ alebo R² substituenty susediace na fenylom kruhu môžu tvoriť dohromady dvojvázbový radikál vzorca

30 -O-CH₂-O- (a-1),

-O-CH₂-CH₂-O- (a-2),

-O-CH=CH- (a-3),

-O-CH₂-CH₂- (a-4),

-O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-5), alebo

35 -CH=CH-CH=CH- (a-6);

R¹⁶ je vodík na vodík, halogén, aryl, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy skupina, C₁₋₆alkyltioskupina, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoskupina, hydroxykarbonyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkyltioC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylS(O)C₁₋₆alkyl, alebo C₁₋₆alkylS(O)₂C₁₋₆alkyl; R¹⁶ tiež môže byť viazaný
40 na atómy dusíka v imidazolovom kruhu vzorca (c-1), v tomto prípade význam R¹⁶, pokiaľ je viazaný na dusík, je obmedzený na vodík, aryl, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkylS(O)C₁₋₆alkyl alebo C₁₋₆alkylS(O)₂C₁₋₆alkyl; R¹⁷ je vodík, C₁₋₆alkyl, trifluórmetyl, alebo di(C₁₋₆alkyl)aminosulfonyl.

Ako sa bude používať v nasledujúcich definíciách a ďalej, halogén je generické označenie pre fluór, chlór, jód a bróm; termín C₁₋₆alkyl definuje priamy a vetvený reťazec nasýtených uhľovodíkových radikálov, majúci od 1 do 4 atómov uhlíka, ako je napríklad metyl, etyl, propyl, butyl, 1-metyletyl, 2-metylpropyl a podobné; termín C₁₋₆alkyl zahŕňa C₁₋₆alkylové radikály a ich vyššie homológy, majúce 5 až 6 atómov uhlíka, ako je napríklad 2-metylbutyl, pentyl, hexyl, 2-metylpentyl a podobné; C₁₋₆alkándiyl definuje dvojvázne priame alebo vetvené reťazce nasýtených uhľovodíkových radikálov majúcich od 1 do 6 atómov uhlíka, ako je napríklad metylén, 1,2-etándiyl, 1,3-propándiyl, 1,4-butándiyl, 1,5-pentándiyl, 1,6-hexándiyl a ich vetvené izoméry; C₂₋₆alkenyl definuje priame alebo vetvené reťazce uhľovodíkových radikálov obsahujúcich jednu dvojnú väzbu a majúce od 2 do 6 atómov uhlíka, ako je napríklad etenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-metyl-2-butenyl, a podobné. Termín „S(O)“ označuje sulfoxid a „S(O)₂“ sulfón.

Výrazom farmaceuticky prijateľné kyselinové adičné soli, ako boli spomínané, sa rozumie, že zahŕňajú formy terapeuticky účinných netoxických adičných soli s kyselinami, ktoré sú zlúčeniny vzorca (I) schopné tvoriť. Zlúčeniny vzorca (I), ktoré majú bázičké vlastnosti, môžu byť konvertované na ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami spracovaním uvedenej bázičkej formy s vhodnou kyselinou. Príslušné kys-

liny zahŕňajú napríklad anorganické kyseliny ako kyseliny halogenovodíkové, čiže chlorovodíková alebo bromovodíková kyselina; sírová, dusičná, fosforečná a podobné kyseliny; alebo organické kyseliny, ako je napríklad kyselina octová, propánová, hydroxyoctová, mliečna, pyrohroznová, oxalová (čiže etándiová), malónová, jantárová (čiže butándiová kyselina), maleínová, fumarová, jablčná, vínna, citrónová, metánsulfónová, etánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, cyklámová, salicylová, p-aminosalicylová, pamoová a podobné kyseliny.

Termín kyslé adičné soli takisto zahŕňa hydráty a adičné formy s rozpúšťadlami, ktoré sú schopné zlúčeniny vzorca (I) tvoriť. Příkladmi takých foriem sú napríklad hydráty, alkoholáty a podobné.

Termín „stereochemicky izoméne formy“ zlúčenín vzorca (I), ako sa tu používa, definuje všetky možné zlúčeniny vytvorené z rovnakých atómov viazaných rovnakou sekvenciou väzieb, ale majúce odlišné trojrozmerné štruktúry, ktoré nie sú vnútorne zameniteľné, v ktorých sa zlúčeniny vzorca (I) môžu vyskytovať. Pokiaľ to nie je uvedené alebo spomínané inak, označuje chemické označenie zlúčenín zmes všetkých možných stereochemicky izomérnych foriem, ktoré uvedená zlúčenina môže vykazovať. Uvedená zmes môže obsahovať všetky diastereoméry a/alebo enantioméry základnej molekulovej štruktúry uvedenej zlúčeniny. Všetky stereochemicky izoméne formy zlúčenín vzorca (I), v čistej forme alebo v zmesi navzájom, sú brané za zahrnuté do rozsahu predloženého vynálezu.

Niektoré zo zlúčenín vzorca (I) môžu rovnako existovať v svojich tautomérnych formách. O týchto formách, hoci nie sú explicitne uvedené v uvedenom vzorci, sa predpokladá, že sú zahrnuté do rozsahu predloženého vynálezu.

Pokiaľ to nebude uvedené inak, termín „zlúčeniny vzorca (I)“ je mienený tak, že takisto zahŕňa farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami a všetky stereoizoméne formy.

Skupina zaujímavých zlúčenín sa skladá z tých zlúčenín vzorca (I), kde platí jedno alebo viac z nasledujúcich obmedzení:

$=X^1-X^2-X^3$ je trojväzbový radikál vzorca (x-1), (x-2), (x-3), (x-4) alebo (x-9), kde každé R^6 nezávisle je vodík, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, aminoskupina alebo aryl, a R^7 je vodík; $>Y^1-Y^2-$ je trojväzbový radikál vzorca (y-1), (y-2), (y-3) alebo (y-4), kde každé R^9 je nezávisle vodík, halogén, karboxyl, C_{1-4} alkyl alebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl; - r je 0, 1, alebo 2; - s je 0 alebo 1; - t je 0;

R^1 je halogén, C_{1-6} alkyl alebo dva R^1 substituenty orto- navzájom na fenylovom kruhu môžu nezávisle spoločne tvoriť dvojväzbový radikál vzorca (a-1);

R^2 je halogén;

R^3 je halogén alebo radikál vzorca (b-1) alebo (b-3), pričom

R^{10} je vodík alebo radikál vzorca -Alk-OR¹³

R^{11} je vodík;

R^{12} je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, hydroxyskupina, C_{1-6} alkyloxy skupina alebo mono- alebo di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkylkarbonyl;

Alk je C_{1-6} alkándiyl a

R^{13} je vodík;

R^{14} je radikál vzorca (c-1) alebo (c-2), kde

R^{16} je vodík, halogén, alebo mono- alebo

di(C_{1-6} alkyl)aminoskupina;

R^{17} je vodík alebo C_{1-6} alkyl; aryl je fenyl.

Konkrétna skupina zlúčenín sa skladá z tých zlúčenín vzorca (I), kde $=X^1-X^2-X^3$ je trojväzbový radikál vzorca (x-1), (x-2), (x-3) alebo (x-9), $>Y^1-Y^2-$ je trojväzbový radikál vzorca (y-2), (y-3) alebo (y-4), r je 0 alebo 1; s je 1; t je 0; R^1 je halogén, C_{1-4} alkyl alebo tvorí dvojväzbový radikál vzorca (a-1); R^2 je halogén alebo C_{1-4} alkyl, R^3 je vodík alebo radikál vzorca (b-1) alebo (b-3), R^4 je radikál vzorca (c-1) alebo (c-2), R^6 je vodík, C_{1-4} alkyl alebo fenyl; R^7 je vodík, R^9 je vodík alebo C_{1-4} alkyl, R^{10} je vodík alebo -Alk-OR¹³, R^{11} je vodík, a R^{12} je vodík alebo C_{1-6} alkylkarbonyl; a R^{13} je vodík.

Výhodnými zlúčeninami sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde

$=X^1-X^2-X^3$ je trojväzbový radikál vzorca (x-1), $>Y^1-Y^2-$ je trojväzbový radikál vzorca (y-4), r je 0 alebo 1, s je 1, t je 0, R^1 je halogén, prednostne chlór a najvýhodnejšie 3-chlór-, R^2 je halogén, prednostne 4-chlór- alebo 4-fluór-, R^3 je vodík alebo radikál vzorca (b-1) alebo (b-3), R^4 je radikál vzorca (c-1) alebo (c-2), R^6 je vodík, R^7 je vodík, R^9 je vodík, R^{10} je vodík, R^{11} je vodík a R^{12} je vodík.

Dalšími výhodnými zlúčeninami sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde $=X^1-X^2-X^3$ je trojväzbový radikál vzorca (x-2) alebo (x-3), $>Y^1-Y^2-$ je trojväzbový radikál vzorca (y-2), (y-3) alebo (y-4), r a s sú 1, t je 0, R^1 je halogén, prednostne chlór-, a najvýhodnejšie 3-chlór-, alebo R^1 je C_{1-4} alkyl, prednostne 3-metyl, R^2 je halogén, prednostne chlór-, a najvýhodnejšie 4-chlór-, R^3 je radikál vzorca (b-1) alebo (b-3), R^4 je radikál vzorca (c-2), R^6 je C_{1-4} alkyl, R^9 je vodík, R^{10} a R^{11} sú vodík a R^{12} je vodík alebo hydroxyskupina.

Najvýhodnejšími zlúčeninami vzorca (I) sú:

7-[(4-fluórfenyl)(1H-imidazol-1-yl)metyl]-5-fenylimidazol-[1,2-a]-chinolín;

α -(4-chlórfenyl)- α -(1-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-fenylimidazo-[1,2-a]-chinolín-7-metanol;

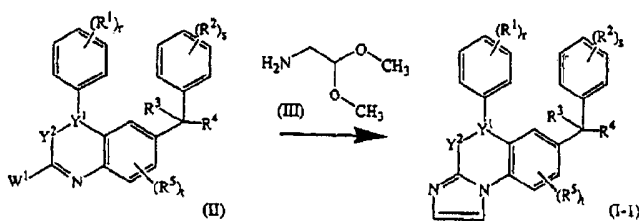
5-(3-chlórfenyl)- α -(4-chlórfenyl)- α -(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-imidazo[1,2-a]chinolín-7-metanol;
 5-(3-chlórfenyl)- α -(4-chlórfenyl)- α -(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-imidazo[1,2-a]chinolín-7-metánamín;
 5-(3-chlórfenyl)- α -(4-chlórfenyl)- α -(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1,5-a]chinolín-7-metánamín;
 5-(3-chlórfenyl)- α -(4-chlórfenyl)-1-metyl- α -(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]chinolín-7-me-

tanol;
 5-(3-chlórfenyl)- α -(4-chlórfenyl)- α -(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1,5-a]chinolín-7-metánamín;
 5-(3-chlórfenyl)- α -(4-chlórfenyl)- α -(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1,5-a]chinazolín-7-metanol;
 5-(3-chlórfenyl)- α -(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro- α -(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)tetrazolo[1,5-a]chinazolín-7-

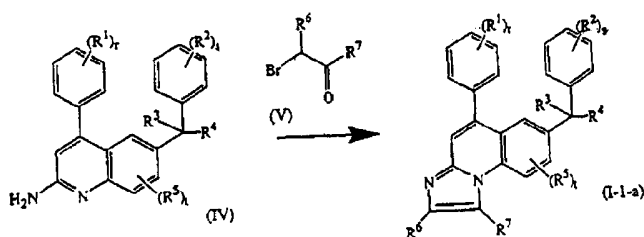
-metanol;
 5-(3-chlórfenyl)- α -(4-chlórfenyl)- α -(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1,5-a]chinazolín-7-metánamín;
 5-(3-chlórfenyl)- α -(4-chlórfenyl)-N-hydroxy- α -(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)tetrahydro[1,5-a]chinolín-7-

-metánamín;
 α -(4-chlórfenyl)- α -(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-5-(3-metylfenyl)-tetrazolo[1,5-a]chinolín-7-metánamín;
 ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami a ich stereochemicky izoméne formy.

Zlúčeniny vzorca (I), kde $=X^1-X^2-X^3$ je trojväzbový radikál vzorca (x-1) a R^6 a R^7 sú vodík, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-1), môžu byť všeobecne pripravené reakciou medziproduktu vzorca (II) s reakčnou látkou vzorca (III) alebo jej funkčnými derivátmi, kde W^1 je príslušná odstupujúca skupina, ako je chlór-, nasledovanou intramolekulárnou cyklizáciou, ktorá môže byť vykonaná v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je xylén, a v prítomnosti vhodnej kyseliny, napríklad kyseliny octovej. Reakcia sa bežne uskutočňuje za zvýšených teplôt ležiacich v rozmedzí od 80 °C do teploty refluxu.

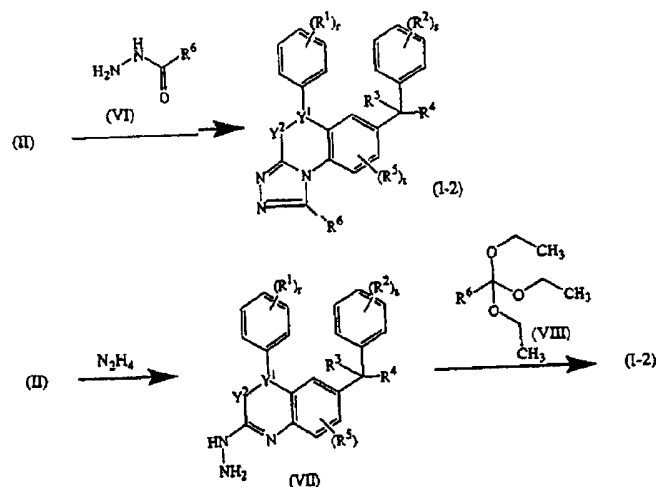


Alternatívne zlúčeniny vzorca (I), kde $=X^1-X^2-X^3$ je trojväzbový radikál vzorca (x-1), $>Y^1-Y^2$ je trojväzbový radikál vzorca (y-4), R^9 je vodík a R^6 a/alebo R^7 nie sú vodík, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-1-a), môžu byť pripravené reakciou zlúčeniny vzorca (IV) s reakčnou látkou vzorca (V), nasledovanou intramolekulárnou cyklizáciou, ktorá môže byť vykonávaná v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je etanol. Reakcia sa bežne vykonáva pri teplotách ležiacich v rozmedzí od teploty miestnosti do 80 °C.

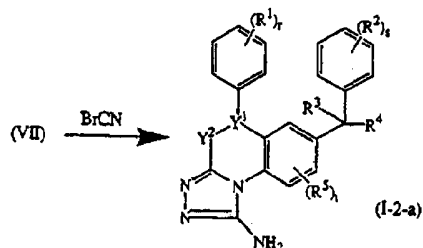


Zlúčeniny vzorca (I), kde $=X^1-X^2-X^3$ je trojväzbový radikál vzorca (x-2), reprezentované zlúčeninami vzorca (I-a), môžu byť všeobecne pripravené reakciou zlúčeniny vzorca (II) s medziproduktom vzorca (VI). Uvedená reakcia sa môže vykonávať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je 1-butanol, pri zvýšených teplotách ležiacich v rozmedzí od 80 °C do teploty refluxu.

Alternatívne môžu byť zlúčeniny vzorca (I-2) pripravené reakciou zlúčeniny vzorca (VIII) s medziproduktom vzorca (VII). Uvedená reakcia sa môže vykonávať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je n-butanol, pri teplote ležiacej v rozmedzí medzi teplotou miestnosti a teplotou refluxu. Medziprodukty vzorca (VII) môžu byť pripravené reakciou medziproduktu vzorca (II) s N_2H_4 . Uvedená reakcia môže prebiehať v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je dioxán. Reakcia sa bežne uskutočňuje pri teplote ležiacej v rozmedzí medzi teplotou miestnosti a 100 °C.

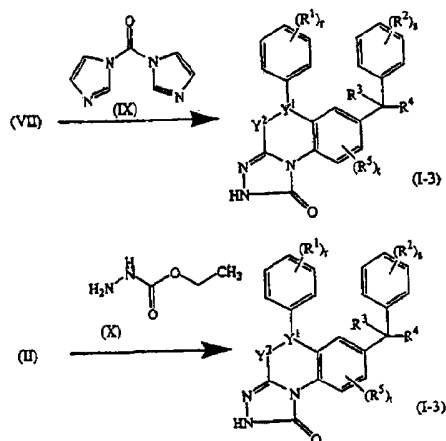


Zlúčenina vzorca (I-2), kde R^6 je amin, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-2-a), môžu byť pripravené reakciou medziproduktu vzorca (VII) s BrCN v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je metanol. Reakcia sa
 5 bežne uskutočňuje pri teplotách ležiacich v rozmedzí medzi $0^\circ C$ a $100^\circ C$.



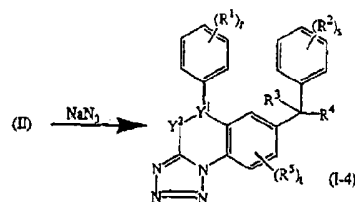
Zlúčeniny vzorca (I), kde $=X^1-X^2-X^3$ je trojväzbový radikál vzorca (x-3), reprezentované zlúčeninami
 10 vzorca (I-3), môžu byť všeobecne pripravené reakciou zlúčeniny vzorca (IX) s medziproduktom vzorca (VII) v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán. Reakcia sa môže vykonávať pri teplotách ležiacich v rozmedzí medzi $0^\circ C$ a $50^\circ C$.

Alternatívne môžu byť zlúčeniny vzorca (I-3) pripravené reakciou zlúčeniny vzorca (X) s medziproduk-
 15 tom vzorca (II). Uvedená reakcia sa môže vykonávať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je 1-butanol, pri zvýšenej teplote ležiacej v rozmedzí od $80^\circ C$ do teploty refluxu.

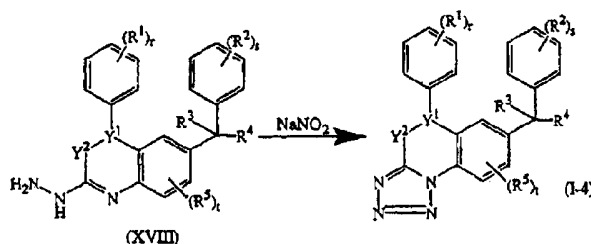


Zlúčeniny vzorca (I), kde $=X^1-X^2-X^3$ je trojväzbový radikál vzorca (x-4), reprezentované zlúčeninami
 20 vzorca (I-4), môžu byť všeobecne pripravené reakciou medziproduktu vzorca (II) s NaN_3 v reakčne inertnom

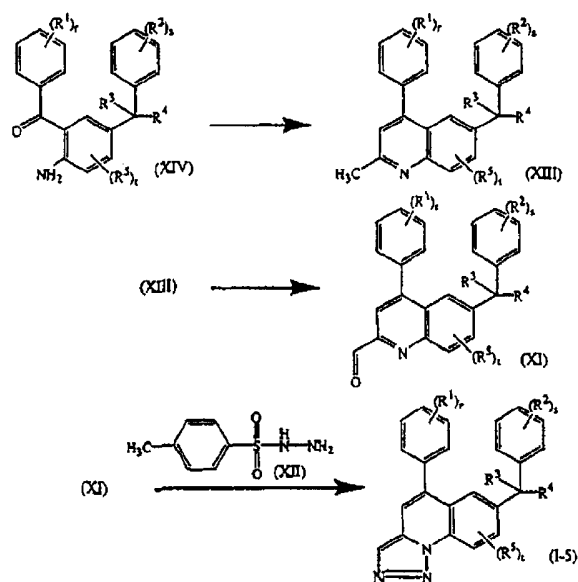
rozpúšťadle, ako je N,N-dimetylformamid. Uvedená reakcia sa môže vykonávať pri zvýšenej teplote ležiacej v rozmedzí medzi 60 °C a 150 °C.



- 5 Zlúčeniny vzorca (I-4) môžu byť takisto pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XVIII) s NaNO₂ v kyslom vodnom prostredí, ako je napríklad HCl vo vode.

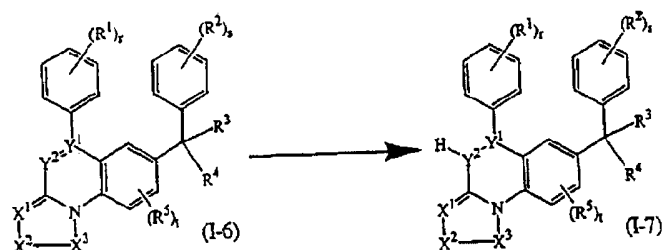


- 10 Zlúčeniny vzorca (I), kde =X¹-X²-X³ je trojvázbový radikál vzorca (x-9), >Y¹-Y²- je trojvázbový radikál vzorca (y-4) a R⁹ je vodík, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-5), môžu byť všeobecne pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XI) so zlúčeninou vzorca (XII) v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je metanol. Bežné reakčné teploty ležia v rozmedzí od teploty miestnosti do 80 °C. Medziprodukty vzorca (XI) môžu byť pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XIII) s SeO₂ v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je dioxán. Reakcia sa môže bežne vykonávať pri zvýšenej teplote ležiacej v rozmedzí medzi teplotou miestnosti a teplotou refluxu. Medziprodukty vzorca (XIII) môžu byť všeobecne pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XIV) s 2-propanómom v kyselinovom roztoku, ako je zmes kyseliny octovej a H₂SO₄. Reakcia sa môže bežne vykonávať pri zvýšenej teplote ležiacej v rozmedzí medzi teplotou miestnosti a teplotou refluxu.

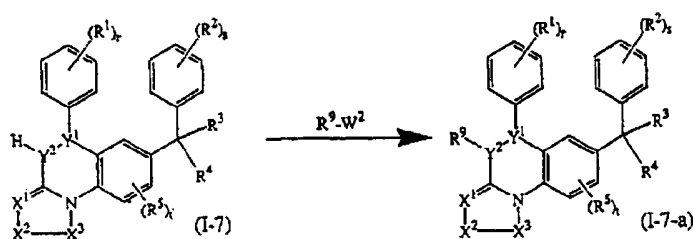


20

- 25 Zlúčeniny vzorca (I-6), definované ako zlúčeniny vzorca (I), kde >Y¹-Y²- je trojvázbový radikál vzorca (y-2) alebo (y-4), môžu byť konvertované na zodpovedajúce zlúčeniny vzorca (I-7), kde >Y¹-Y²- je trojvázbový radikál vzorca (y-3) alebo (y-1) a R⁹ je vodík, použitím zo stavu techniky známych redukčných postupov, ako je spracovanie s NaBH₄ alebo LiAlH₄ vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metanol alebo tetrahydrofuran.

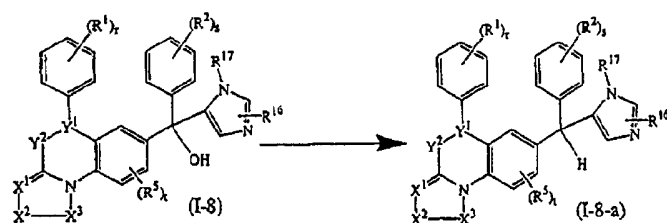


Obrátene, zlúčeniny vzorca (I-7) môžu byť konvertované na zlúčeniny vzorca (I-7-a), kde $>Y^1-Y^2$ je trojväzbový radikál vzorca (y-3) alebo (y-1) a R^9 je iný ako vodík, reakciou týchto zlúčenín vzorca (I-7) s re-
 5 akčným činidlom vzorca R^9-W^2 , kde W^2 je vhodná odstupujúca skupina ako je jód-, v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid a v prítomnosti NaH. Reakcia sa bežne uskutočňuje pri teplotách ležiacich medzi 0°C a teplotou miestnosti.



10

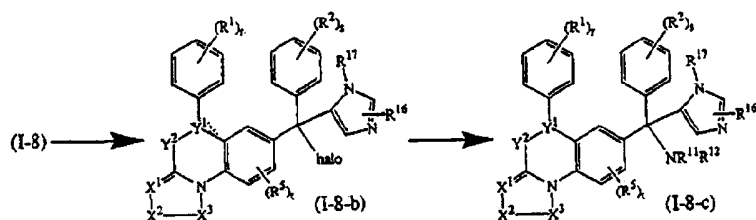
Zlúčeniny vzorca (I), kde R^3 je radikál vzorca (c-2) a R^4 je hydroxyskupina, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-8), môžu byť konvertované na zlúčeniny vzorca (I-8-a), kde R^4 je vodík, tým, že sa podrobia zlúče-
 15 nininy vzorca (I-8) vhodným redukčným podmienkam, ako je miešanie v kyseline octovej v prítomnosti formamidu.



20

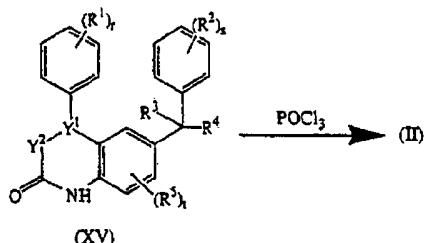
Ďalej môžu byť zlúčeniny vzorca (I-8) konvertované na zlúčeniny vzorca (I-8-b), kde R^4 je halogén, reakciou zlúčenín vzorca (I-8) s vhodným halogenačným činidlom, ako je tionylchlorid alebo bromid fosforitý. Následne môžu byť zlúčeniny vzorca (I-8-b) spracované s reakčným činidlom vzorca $H-NR^{11}R^{12}$ v reakčne inertnom rozpúšťadle, čím sa získajú zlúčeniny vzorca (I-8-c).

25



Medziprodukty vzorca (II) môžu byť pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XV) s vhodným halogenačným činidlom, ako je POCl_3 .

30

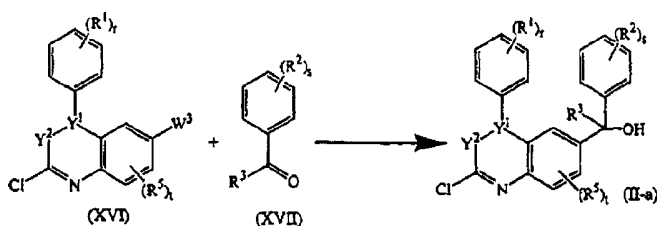


Medziprodukty vzorca (XV), kde $>Y^1-Y^2-$ je vzorca (y-1) alebo (y-4) a R^4 je vzorca (c-1), môžu byť pripravené, ako je opísané vo WO 97/16443, od strany 6 riadku 16 do strany 16 riadku 3.

Medziprodukty vzorca (XV), kde $>Y^1-Y^2-$ je vzorca (y-1) alebo (y-4) a R^4 je vzorca (c-2), môžu byť pripravené, ako je opísané vo WO 97/21701, od strany 7 riadku 28 do strany 16 riadku 3.

Medziprodukty vzorca (XV), kde $>Y^1-Y^2-$ je vzorca (y-2) alebo (y-3) a R^4 je vzorca (c-1) alebo (c-2), môžu byť pripravené, ako je opísané vo WO 98/49157, od strany 6 riadku 27 do strany 13 riadku 14.

Alternatívne môžu byť medziprodukty vzorca (II), kde W^1 je chlór- a R^3 je hydroxy-, reprezentované medziproduktmi vzorca (II-a), pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XVI), kde W^3 je vhodná odstupujúca skupina, ak je Br, s medziproduktom-ketónom vzorca (XVII). Táto reakcia sa uskutočňuje konvertovaním medziproduktu vzorca (XVI) na organokovovú zlúčeninu, jej miešaním so silnou bázou, ako je butyllítium, a následne pridávaním medziproduktu ketónu vzorca (XVII). Hydroxyderivát môže byť následne konvertovaný na ďalšie medziprodukty, kde R^4 má iný význam, pomocou zo stavu techniky známych transformácií funkčných skupín.



Medziprodukty vzorca (IV) môžu byť pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XIV) s CH_3CN v prítomnosti NaH a vhodnej bázy ako pyridínu. Reakcia sa môže bežne vykonávať pri zvýšenej teplote ležiacej v rozmedzí medzi 50°C a 100°C .

Medziprodukty vzorca (XIV) môžu byť pripravené postupmi opísanými vo WO 97/16443 a WO 97/21701.

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

Zlúčeniny vzorca (I), ako sú pripravené v uvedených postupoch, sú zvyčajne racemické zmesi enantiomér, ktoré môžu byť oddelené navzájom postupmi rezolúcie známymi zo stavu techniky. Racemické zlúčeniny vzorca (I) môžu byť konvertované na zodpovedajúce formy diastereomérnych solí reakciou s vhodnou chirálnou kyselinou. Uvedené formy diastereomérnych solí sú postupne separované, napríklad selektívnou alebo frakčnou kryštalizáciou, a enantioméry sú z nich potom uvoľnené alkáliou. Alternatívny postup separácie enantiomérnych foriem zlúčenín vzorca (I) zahŕňa kvapalinovú chromatografiu pri použití chirálnej stacionárnej fázy. Uvedené čisté stereochemicky izomérne formy môžu byť tiež odvodené zo zodpovedajúcich čistých stereochemicky izomérnych foriem príslušných východiskových materiálov s tým, že reakcia prebieha stereospecificky. Výhodne, pokiaľ je požadovaný špecifický stereoizomér, uvedená zlúčenina bude syntetizovaná stereospecifickými metódami prípravy. Tieto metódy výhodne využívajú enantioméne čisté východiskové materiály.

Zlúčeniny vzorca (I), farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami a ich stereoizomérne formy majú hodnotné farmakologické vlastnosti v tom, že prekvapivo majú inhibičné účinky ako farnesyl proteín transferázy (FPTázy) i geranylgeranyl transferázy (GGTázy).

Ďalej zlúčeniny vzorca (I), predovšetkým tie zlúčeniny vzorca (I), kde $=X^1-X^2-X^3$ je trojväzbový radikál vzorca (x-4), vykazujú potenčnú inhibíciu GGTázy.

Ďalšie zlúčeniny vzorca (I) sú stanovené ako zvláštne vhodné na inhibíciu aktivity FPTázy.

Tento vynález poskytuje metódy inhibície abnormálneho rastu buniek vrátane transformovaných buniek, podávaním účinného množstva zlúčeniny podľa vynálezu. Abnormálny rast buniek sa týka rastu buniek nezávisle od normálneho mechanizmu rastu (napr. strata inhibície kontaktu). Ten zahŕňa abnormálny rast: (1)

nádorových buniek (tumorov) exprimujúcich aktivovaný *ras* onkogén; (2) nádorových buniek, v ktorých je *ras* proteín aktivovaný ako výsledok onkogénnej mutácie iného génu; (3) benígnych alebo malígnych buniek iných proliferčných ochorení, v ktorých prebieha aberujúca *ras* aktivácia. Ďalej sa v literatúre predpokladá, že *ras* onkogény sa podieľajú na raste tumorov *in vivo* nie len priamym účinkom na rast nádorových buniek, ale tiež nepriamo, teda podporovaním tumorom indukovanej angiogenézy (Rak, J. a kol., Cancer Research, 55, 4575 - 4580, 1995). Preto by farmakologicky ciele mutančné *ras* onkogény prípadne mohli potlačovať rast pevných tumorov *in vivo*, sčasti, inhibíciou angiogenézy indukovanej tumorom.

Tento vynález takisto poskytuje spôsob inhibície rastu tumorov podávaním účinného množstva zlúčeniny podľa predloženého vynálezu subjektu, napr. cicavcovi (a konkrétne človekovi), ktorý potrebuje také liečenie. Konkrétne tento vynález poskytuje spôsob inhibície rastu tumorov exprimujúcich aktivovaný *ras* onkogén podávaním účinného množstva zlúčenín podľa predloženého vynálezu. Príklady tumorov, ktoré môžu byť inhibované, ale bez obmedzenia sa iba na ne, sú rakovina pľúc (čiže adenokarcinóm), rakoviny pankreasu (ako pankreatický karcinóm samotný, napríklad exokrinný pankreatický karcinóm), rakoviny časti hrubého čreva (ako kolorektálne karcinómy, ako je napr. adenokarcinóm časti hrubého čreva a adenóm časti hrubého čreva), hematopoézy tumorov lymfoidného kmeňa (ako akútna leukémia lymfocytov, lymfóm B-buniek, Burkittov lymfóm), myeloidná leukémia (napr. akútna myeloidná leukémia (AML), tyroidná folikulárna rakovina, myelodysplastický syndróm (MDS), tumory mezenchymálneho pôvodu (ako fibrosarkómy a rabdomyosarkómy), melanómy, teratokarcinómy, neuroblastómy, gliómy, benígny tumor kože (ako keratoacantomasy), karcinóm prsníka, karcinóm pečene, karcinóm vaječníkov, karcinóm močového mechúra a epidermálny karcinóm.

Tento vynález tiež poskytuje spôsob inhibície proliferčných ochorení, benígnych a malígnych, kde proteíny *ras* sú aberantne aktivované ako dôsledok onkogénnej mutácie génu. Uvedená inhibícia sa dosahuje podávaním účinného množstva zlúčenín tu opísaných, subjektu, ktorý takú liečbu potrebuje. Napríklad benígna proliferčná choroba neurofibromatóza alebo tumory, v ktorých je aktivovaný *ras* vďaka mutácii alebo preexprimovaniu onkogénov tyrozín-kinázy, môžu byť inhibované zlúčeninami podľa vynálezu.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú predovšetkým vhodné na liečenie proliferčných ochorení, benígnych i malígnych, kde *K-ras* B izoforma je aktivovaná ako výsledok onkogénnej mutácie.

Predložený vynález teda opisuje zlúčeniny vzorca (I) na použitie ako liečivo rovnako ako použitie týchto zlúčenín vzorca (I) na výrobu liečiva na liečenie jedného alebo viacerých z uvedených chorobných stavov.

S ohľadom na ich vhodné farmakologické vlastnosti môžu byť predmetné zlúčeniny formulované do rôznych farmaceutických foriem na účely podávania.

Pri príprave farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu je účinné množstvo konkrétnej zlúčeniny, vo forme soli kyseliny alebo vo forme soli bázy, ako účinnej zložky, spojené v dokonalú zmes s farmaceuticky prijateľným nosičom, ktorý môže mať rad foriem v závislosti od formy prípravku požadovaného na podávanie. Tieto farmaceutické prostriedky sú vhodné v jednotnej dávkovej forme, vhodnej, prednostne, na orálne, rektálne, perkutánne podávanie alebo parenterálnou injekciou. Napríklad pri príprave prostriedkov v orálnej dávkovej forme môže byť použité akékoľvek obvyklé farmaceutické médium, ako je napríklad voda, glykoly, oleje, alkoholy, a podobné v prípade orálnych kvapalných prípravkov ako sú suspenzie, sirupy, elixíry a roztoky; alebo pevné nosiče, ako sú škroby, cukry, kaolín, mazadlá, spojivá, dezintegračné činidlá a podobné v prípade práškov, piluliek, kapsúl a tabliet. Pre ľahkosť svojho podávania reprezentujú tablety a kapsuly najvhodnejšiu orálnu dávkovú jednotkovú formu, pričom v tomto prípade sa zvyčajne používajú pevné farmaceutické nosiče. Pri parenterálnych prostriedkoch obsahuje obvykle nosič sterilnú vodu, aspoň z väčšej časti, pričom môžu byť zahrnuté aj iné prísady, napríklad na uľahčenie rozpustnosti. Môžu byť napríklad pripravené injekčné roztoky, v ktorých obsahuje nosič fyziologický roztok, roztok glukózy alebo zmes fyziologického roztoku a roztoku glukózy. Môžu byť rovnako pripravené injekčné suspenzie, v ktorých sa použijú vhodné kvapalné nosiče, suspendačné činidlá a podobné. V prostriedkoch vhodných na perkutánne podávanie výhodne obsahuje nosič látky zvyšujúce penetráciu a/alebo vhodné zvlhčujúce činidlá, výhodne kombinované s vhodnými prísadami akejkoľvek povahy v menších množstvách, pričom tieto prísady nevykazujú závažné škodlivé účinky na kožu. Uvedené prísady majú uľahčovať podávanie na kožu a/alebo môžu napomáhať príprave požadovaných prostriedkov. Tieto prostriedky môžu byť podávané rôznymi cestami, napr. ako transdermálne náplasti, ako miestne aplikácie alebo ako masti. Osobitne výhodné je formulovať uvedené farmaceutické prostriedky na uľahčenie podávania a jednotnosť dávok v jednotkovej dávkovej forme. Jednotková dávková forma, ako sa používa v opise a nárokoch, označuje fyzikálne diskretne jednotky vhodné ako jednotné dávkovanie, keď každá jednotka obsahuje vopred stanovené množstvo účinnej zložky vyrátané na zaistenie požadovaného liečebného účinku, v spojení s požadovaným farmaceutickým nosičom. Príklady takých jednotkových dávkových foriem sú tablety (vrátane delených alebo potáhaných tabliet), kapsuly, piluly, vrecká s práškom, obličky, injekčné roztoky alebo suspenzie, obsah čajové lyžičky, obsah polievkovej lyžice a podobné, a ich oddelené násobky.

Odborník, ktorý pozná stav techniky, ľahko stanoví z ďalej uvedených výsledkov testov účinné množstvo. Všeobecne sa predpokladá, že účinné množstvo bude od 0,01 mg/kg do asi 100 mg/kg telesnej hmot-

nosti, prednostne od 0,05 mg/kg do 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Môže byť výhodné podávať požadovanú dávku ako dve, tri, štyri alebo viac poddávok v príslušných intervaloch počas dňa. Uvedené poddávky môžu byť formulované ako jednotkové dávkové formy, napríklad obsahujúce 0,5 až 500 mg, a najmä 1 mg až 200 mg účinnej látky na dávkovú jednotku.

5 Nasledujúce príklady sú uvedené na účely doloženia vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

10 V postupoch opísaných ďalej budú používané nasledujúce skratky: „TF“ pre tetrahydrofurán, „DIPE“ pre diizopropyléter, „EtOAc“ pre etylacetát, „DME“ pre 1,2-dimetoxyetán a „EtOAc“ pre etylacetát.

A. Príprava medziproduktov

15 Príklad A1

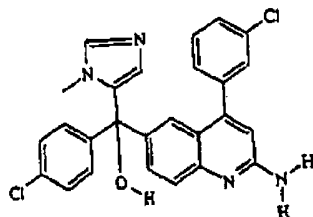
a) Zmes ($\pm$)-6-[(4-fluórfenyl)(1H-imidazol-1-yl)metyl]-4-fenyl-2(1H)-chinolínu (0,0253 mol) vo fosforylchloride (30 ml) bola refluxovaná 1 hodinu. Zmes bola odparená takmer do sucha a produkt bol použitý bez ďalšej purifikácie, za získania 10,4 g (99 %) ($\pm$)-2-chlór-6-[(4-fluórfenyl)(1H-imidazol-1-yl)metyl]-4-fenylchinolínu (medziprodukt 1).

20 b) Zmes medziproduktu (1) (0,0251 mol) v 2,2-dimetoxyetylamine (20 ml) bola miešaná pri 120 °C 12 hodín. Zmes bola naliata do ľadovej vody a extrahovaná CH_2Cl_2 . Organická vrstva bola sušená (MgSO_4) a odparená takmer do sucha. Olejový zvyšok (21 g) bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a odparené, bolo získaných 10 g (83 %) ($\pm$)-N-(2,2-dimetoxyetyl)-6-[(4-fluórfenyl)(1H-imidazol-1-yl)metyl]-4-fenyl-2-chinolínamínu (medziprodukt 2).

25

Príklad A2

a) Príprava medziproduktu (3)

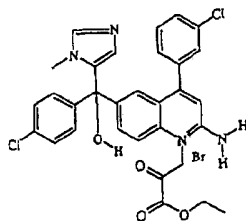


30

Hydrid sodný (0,0384 mol) bol pridávaný po častiach do zmesi ($\pm$)-[2-amino-5-[(4-chlórphenyl)hydroxy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]fenyl]-(3-chlórphenyl)metanónu (0,00961 mol) a acetonitrilu (0,058 mol) v pyridíne (30 ml). Zmes bola miešaná pri 90 °C počas 6 hodín a potom bola ochladená. Bola pridaná voda. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný CH_2Cl_2 . Organický roztok bol premytý H_2O , sušený (MgSO_4), filtrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok (6,1 g) bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 2,9 g (63 %) medziproduktu 3.

35

b) Príprava medziproduktu (4)



40

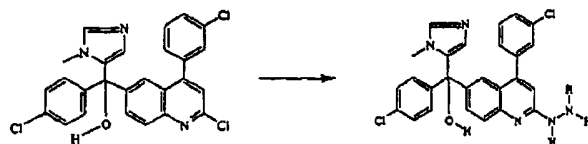
Etyl-brómpyruvát (0,0023 mol) bol pridaný do zmesi medziproduktu (3) (0,0019 mol) v DME (5 ml). Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 19 hodín. Živica bola odfiltrovaná, premytá dietyléterom a použitá bez ďalšej purifikácie, za získania medziproduktu (4).

45

Príklad A3

Zmes ($\pm$)-6-[(4-chlórfenyl-1H-imidazol-1-ylmetyl]-4-fényl-2(1H)-chinolínu (0,022 mol) vo fosforylchloride (100 ml) bola miešaná a refluxovaná 2 hodiny. Zmes bola odparená vo vákuu, zvyšok bol odoberaný CH_2Cl_2 a alkalizovaný K_2CO_3 (10 %). Organická vrstva bola sušená (MgSO_4), odfiltrovaná a odparená. Produkt bol použitý bez ďalšej purifikácie, za získania 8 g (85 %) ($\pm$)-2-chlór-6-[(4-chlórfenyl)-(1H-imidazol-1-ylmetyl)-4-fenylchinolínu (medziprodukt 5).

Príklad A4

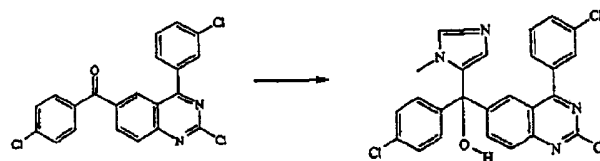


Medziprodukt 6

Medziprodukt 7

Zmes medziproduktu (6) (0,0242 mol) v hydrazínhydrate (120 ml) a dioxáne (240 ml) bola miešaná pri 70 °C cez noc a potom bola teplota znížená na teplotu miestnosti. Bola pridaná voda a zmes bola extrahovaná CH_2Cl_2 . Organická vrstva bola oddelená, premytá nasýteným roztokom NaCl , sušená (MgSO_4), filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 11,8 g medziproduktu 7.

Príklad A5



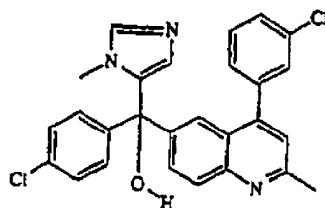
Medziprodukt 8

Medziprodukt 9

Roztok butyllítia v hexáne (1,6 M) (74,4 mol) bol po kvapkách pridávaný pri -70 °C pod prietokom N_2 do zmesi 1-metylimidazolu (0,119 mol) v TF (200 ml). Zmes bola miešaná pri -70 °C počas 30 minút. Bol pridaný chlórtrietyl sílan (0,119 mol). Zmes bola pomaly privedená na 10 °C a opäť ochladená na -70 °C. Roztok butyllítia v hexáne (1,6 M) (74,4 ml) bol pridávaný po kvapkách. Zmes bola miešaná pri -70 °C 1 hodinu, privedená na -15 °C a opäť ochladená na -70 °C. Zmes medziproduktu (8) (0,052 mol) v TF (200 ml) bola pridaná po kvapkách. Zmes bola miešaná pri -70 °C počas 30 minút, hydrolyzovaná, extrahovaná EtOAc a dekantovaná. Organická vrstva bola sušená (MgSO_4), filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 12 g (46,5 %) medziproduktu (9).

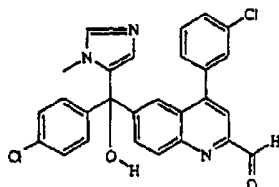
Príklad A6

a) Príprava medziproduktu (10)



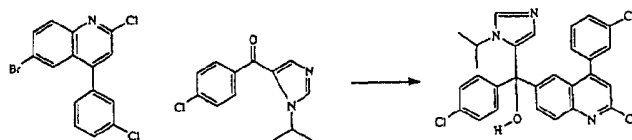
Zmes ($\pm$)-[2-amino-5-[(4-chlórfenyl)hydroxy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]fenyl](3-chlórfenyl)metanónu (0,0415 mol) a 2-propanónu (0,124 mol) v kyseline sírovej (0,6 ml) a kyseline octovej (55 ml) bola miešaná a refluxovaná cez noc, privedená na teplotu miestnosti, naliata na ľad, alkalizovaná NH_4OH a extrahovaná CH_2Cl_2 . Organická vrstva bola separovaná, sušená (MgSO_4), filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok (30 g) bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 12 g (60 %) produktu. Časť tejto frakcie (2 g) kryštalizovala z CH_3CN . Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 1,25 g (37,5 %) medziproduktu (10).

b) Príprava medziproduktu (11)



Zmes medziproduktu (10) (0,0116 mol) a oxidu seleničitého (0,0116 mol) v dioxáne (55 ml) a vode (5,5 ml) bola miešaná a refluxovaná 3 hodiny. Zmes bola ochladená, filtrovaná cez celit, premytá CH_2Cl_2 , sušená (MgSO_4), filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 5,66 g medziproduktu (11).

Príklad A7



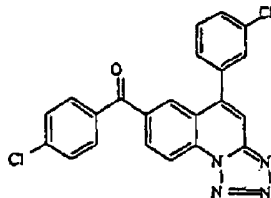
Medziprodukt 12 + medziprodukt 13

medziprodukt 14

Butyllítium v hexáne (1,6 M) (5,3 ml) bolo pridané po kvapkách pri -70°C do zmesi medziproduktu (12) (0,0071 mol) v tetrahydrofuráne (25 ml). Zmes bola miešaná pri -70°C počas 30 minút. Roztok medziproduktu (13) (0,0078 mol) v TF (10 ml) bol pridaný po kvapkách. Zmes bola miešaná 1 hodinu, hydrolyzovaná a extrahovaná EtOAc. Organická vrstva bola separovaná, sušená (MgSO_4), filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené takmer do sucha. Zvyšok (3,9 g) bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Dve čisté frakcie boli spojené a ich rozpúšťadlá boli odparené, za získania 1,3 g (95 %) východiskového materiálu (medziprodukt 13) a 0,71 g (19 %) medziproduktu (14).

Príklad A8

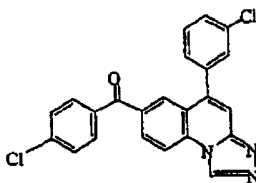
Príprava medziproduktu (15)



Zmes (4-chlórfenyl)[2-chlór-4-(3-chlórfenyl)-6-chinolín]metanónu (0,016 mol) a NaN_3 (0,024 mol) v DMF (50 ml) bola miešaná pri 100°C 8 hodín, privedená na teplotu miestnosti a naliata na ľad. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá H_2O a odobieraná v CH_2Cl_2 . Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odobieraný do CH_3CN . Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 5,1 g medziproduktu (15) (76 %).

Príklad A9

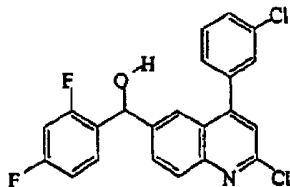
Príprava medziproduktu (16)



5 Zmes (4-chlórfenyl)[2-chlór-4-(3-chlórfenyl)-6-chinolín]metanónu monohydrochloridu (0,0349 mol) a
 10 hydrazínkarboxaldehydu (0,0524 mol) v 1-butanole (180 ml) bola miešaná a refluxovaná cez víkend. Roz-
 púšťadlo bolo odparené. Bol pridaný TF (100 ml) a HCl 3N (200 ml). Zmes bola miešaná a refluxovaná 3
 hodiny. Zmes bola ochladená, naliata na ľad, alkalizovaná NH_4OH , filtrovaná cez celit, premytá EtOAc a de-
 kantovaná. Organická vrstva bola sušená (MgSO_4), filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok (11,8 g)
 bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97 : 3 :
 : 0,1; 20 - 45 em). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Výťažok: 5 g medziproduktu 16
 (34 %).

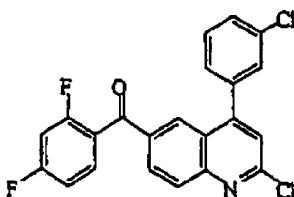
Príklad A10

a) Príprava medziproduktu (17)



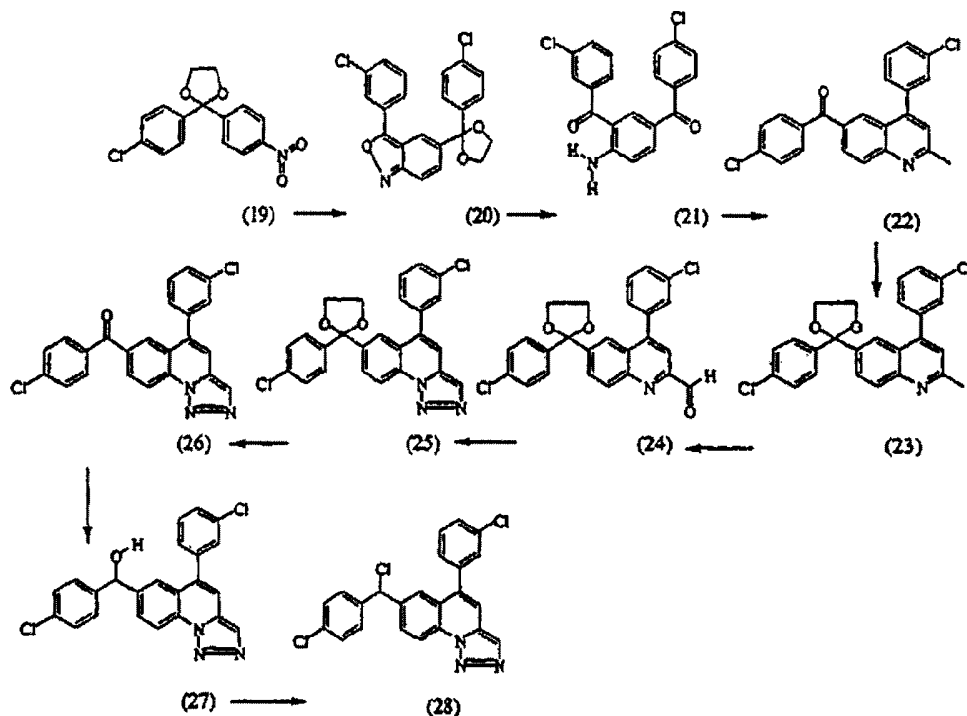
15 Zmes 6-bróm-2-chlór-4-(3-chlórfenyl)chinolínu (0,0276 mol) v TF (30 ml) bola ochladená na -70°C pod
 prietokom N_2 . Po kvapkách bolo pri -70°C pridané BuLi 1,6N v hexáne (0,033 mol). Zmes bola miešaná pri
 20 -70°C 1 hodinu. Roztok 2,4-difluórbenzaldehydu (0,0276 mol) v TF (100 ml) bol pridávaný po kvapkách pri
 -70°C . Zmes bola miešaná pri -70°C 1 hodinu, studená bola hydrolyzovaná a extrahovaná EtOAc. Organic-
 ká vrstva bola separovaná, premytá H_2O , sušená (MgSO_4), filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok
 bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,5 : 0,5; 20 - 45
 em). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Výťažok: 2,5 g medziproduktu 17 (46 %).

25 b) Príprava medziproduktu (18)



30 MnO_2 (0,0374 mol) bol pridaný do zmesi medziproduktu (17) (0,0125 mol) v dioxáne (50 ml). Zmes bola
 miešaná pri 80°C cez noc, privedená na teplotu miestnosti, filtrovaná pres celit a premytá CH_2Cl_2 . Filtrát bol
 odparený. Výťažok: 5 g medziproduktu (18) (96 %).

Príklad A11



a) Zmes (4-chlórphenyl)(4-nitrofenyl)-metanónu (0,0382 mol), 1,2-etándiolu (0,0764 mol) a p-toluénsulfónovej kyseliny (0,19 mol) v toluéne (150 ml) bola miešaná a refluxovaná v Dean Starkovom zariadení 24 hodín. Zmes bola premytá K_2CO_3 10 % a potom s vodou. Organická vrstva bola sušená, odfiltrovaná a odparená, za získania (98 %) medziproduktu 19.

b) Medziprodukt 19 a potom 3-chlór-benzacetónitril (0,147 mol) boli pridané do zmesi NaOH (0,409 mol) v metanole (100 ml). Zmes bola miešaná a refluxovaná. Potom bol pridaný ľad a potom etanol. Zmes bola ponechaná kryštalizovať. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá etanolom a sušená, za získania medziproduktu 20.

c) $TiCl_3$ (15 % v H_2O ; 308 ml) bol pridaný pri teplote miestnosti do zmesi medziproduktu 20 (0,124 mol) v TF (308 ml). Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 48 hodín. Bola pridaná voda a zmes bola extrahovaná CH_2Cl_2 . Organická vrstva bola oddelená, premytá K_2CO_3 10 %, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania medziproduktu 21.

d) Zmes medziproduktu 21 (0,097 mol) a 2-propanónu (0,291 mol) v H_2SO_4 (1 ml) a kyseline octovej (100 ml) bola miešaná a refluxovaná 24 hodín. Zmes bola naliata na ľad a NH_4OH a extrahovaná dvakrát s CH_2Cl_2 . Spojená organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný v CH_3CN , odfiltrovaný a sušený za získania 24 g (63 %) medziproduktu 22.

e) Zmes medziproduktu 22 (0,0255 mol), 1,2-etándiolu (0,102 mol) a p-toluénsulfónovej kyseliny (0,0305 mol) v toluéne (200 ml) bola miešaná a refluxovaná 16 hodín. Zmes bola naliata na ľad. K_2CO_3 10 % bol pridaný a zmes bola extrahovaná dvakrát s CH_2Cl_2 . Spojená organická vrstva bola sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z DIPE a pentánu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 9 g (80 %) medziproduktu 23.

f) Zmes medziproduktu 23 (0,0206 mol), SeO_2 (0,0206 mol) v dioxáne (100 ml) a H_2O (10 ml) bola miešaná a refluxovaná 3 hodiny. Zmes bola odfiltrovaná za horúca cez celit, premytá H_2O a CH_2Cl_2 a dekantovaná. Organická vrstva bola sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: cyklohexán/EtOAc 80 : 20). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 4,68 g (50 %) medziproduktu 24.

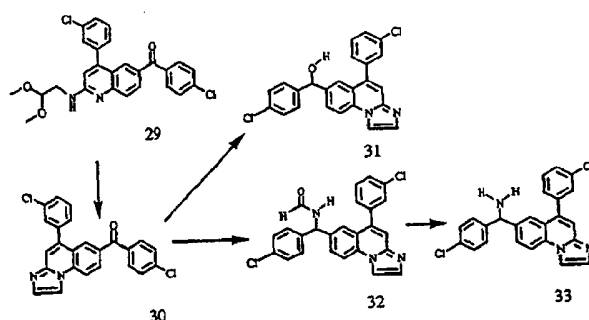
g) Zmes medziproduktu 24 (0,0104 mol) a 4-metyl-benzénsulfónovej kyseliny, hydrazidu (0,0114 mol) v metanole (60 ml) bola miešaná pri 50 °C cez noc. Zmes bola ponechaná ochladiť na teplotu miestnosti. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá etanolom a sušená, za získania 4,09 g (85 %) medziproduktu 25.

h) Zmes medziproduktu 25 (0,00865 mol) v HCl 6N (40 ml) a TF (140 ml) bola miešaná pri teplote miestnosti 48 hodín. Zmes bola naliata na ľad, alkalizovaná s K_2CO_3 (10 %) a extrahovaná s EtOAc. Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: CH_2Cl_2 /EtOAc 95 : 5). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 1,2 g (33 %) medziproduktu 26.

i) $NaBH_4$ (0,00344 mol) bol pridaný pri teplote miestnosti do roztoku medziproduktu 26 (0,00286 mol) v TF (10 ml) a metanole (10 ml). Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 15 minút. Bola pridaná H_2O a zmes bola extrahovaná CH_2Cl_2 . Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 1,2 g medziproduktu 27.

j) Zmes medziproduktu 27 (0,00286 mol) v CH_2Cl_2 (20 ml) bola miešaná pri 0 °C pod N_2 . Bol pridaný $SOCl_2$ (5 ml). Zmes bola miešaná pri 10 °C počas 1 hodiny, rozpúšťadlo bolo odparené, za získania medziproduktu 28.

Príklad A12



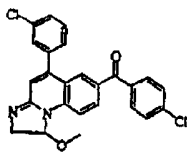
a) Zmes medziproduktu 29, pripraveného analogicky k príkladu A1 (0,0727 mol), v kyseline octovej (90 ml) a xylénu (300 ml), bola miešaná 72 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný v CH_2Cl_2 . 10 % K_2CO_3 bol pridaný a filtrovaný cez celit. Organická vrstva bola dekantovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: CH_2Cl_2 / CH_3OH 99 : 1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok rekryštalizoval z CH_3CN . Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 6,7 g (56 %) medziproduktu 30.

b) $NaBH_4$ (0,0086 mol) bol pridaný po častiach pri 10 °C do roztoku medziproduktu 30 (0,00719 mol) v metanole (30 ml) a TF (20 ml). Zmes bola miešaná 15 minút. Bola pridaná voda a zmes bola koncentrovaná. Koncentrát bol odoberaný v CH_2Cl_2 . Organická vrstva bola separovaná, premytá vodou, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z 2-propanólu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 1,45 g (48 %) medziproduktu 31.

c) Zmes medziproduktu 30 (0,0096 mol) vo formamide (19 ml) a kyseliny octovej (20 ml) bola miešaná pri 160 °C počas 48 hodín. Zmes bola ochladená. Bol pridaný ľad. Zmes bola extrahovaná CH_2Cl_2 a dekantovaná. Organická vrstva bola sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 4,2 g medziproduktu 32.

d) Zmes medziproduktu 32 (0,0096 mol) v HCl 3N (60 ml) a 2-propanolu (60 ml) bola miešaná pri 80 °C počas 2,5 hodiny. Zmes bola naliata na ľad, alkalizovaná NH_4OH a extrahovaná CH_2Cl_2 . Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: CH_2Cl_2 / CH_3OH / NH_4OH 98 : 2 : 0,1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z CH_3CN a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 1,15 g (29 %) medziproduktu 33.

Príklad A13



Medziprodukt 34

Zmes medziproduktu 29 (0,0472 mol) v kyseline octovej (30 ml) a xylénu (200 ml) bola miešaná a refluxovaná počas 48 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný do CH_2Cl_2 , premytý K_2CO_3 10 %, sušený, filtrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99 : 1 : 0,1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 15,6 g (75 %) medziproduktu 34.

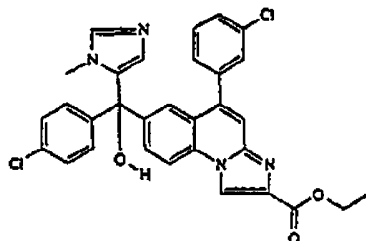
B. Príprava finálnych zlúčenín

Príklad B1

Zmes medziproduktu (2) (0,0207 mol) v kyseline octovej (10 ml) a zmesových xylénoch (100 ml) bola miešaná a refluxovaná 12 hodín a ochladená. Zmes bola odparená a zvyšok bol odoberaný vodou, alkalizovaný NaOH (2N) a extrahovaný CH_2Cl_2 . Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a odparené. Zvyšok konvertoval na soľ kyseliny etándiovej (2 : 3) v $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/$ 2-propanóne, za získania 3,5 g (30 %) ($\pm$)-7-[(4-fluórfenyl)(1H-imidazol-1-yl)metyl]-5-fenylimidazo[1,2-a]-chinolín-etándioátu (2 : 3) hemihydrátu; t. t. 204,3 °C (zlúč. 3).

Príklad B2

Príprava zlúčeniny (95)



Zmes medziproduktu (4) (0,0019 mol) v etanole (5 ml) bola miešaná pri 80 °C počas 5 hodín, potom bola ochladená a odoberaná do CH_2Cl_2 . Organický roztok bol premytý K_2CO_3 (10 %), sušený, filtrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z 2-propanónu a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 0,14 g (12 %) zlúčeniny (95); t. t. 143 °C.

Príklad B3

Zmes medziproduktu (5) (0,029 mol) a formylhydrazínu (0,043 mol) v 1-butanole (150 ml) bola miešaná a refluxovaná 48 hodín. Zmes bola odparená, zvyšok bol odoberaný v CH_2Cl_2 a premytý vodou. Organická vrstva bola sušená, filtrovaná a odparená. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol rozpustený v 2-propanóne a bol konvertovaný na soľ kyseliny etándiovej (2 : 3) za získania 4,4 g (26,1 %) ($\pm$)-7-[(4-chlórfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-5-fenyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]chinolín-etándioátu (2 : 3) hemihydrátu; (zlúč. 5).

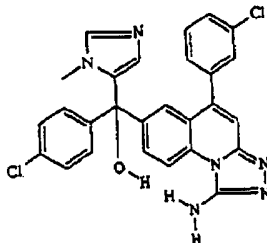
Príklad B4

Zmes medziproduktu (7) (0,0071 mol) a trietyl-ortoacetátu (0,0086 mol) v n-butanole (35 ml) bola miešaná pri 100 °C cez noc. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný v CH_2Cl_2 , premytý vodou a nasýteným NaCl roztokom, sušený, filtrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizo-

val z 2-propanónu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 1,95 g (53 %) ($\pm$)-5-(3-chlórfenyl)- α -(4-chlórfenyl)-1-metyl- α -(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]chinolín-7-metanolu (zlúč. 19).

Príklad B5

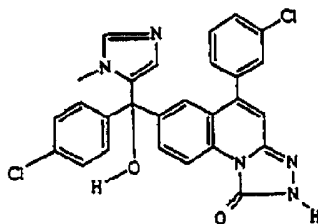
Príprava zlúčeniny (20)



Brómkyán (0,00815 mol) bol pridaný po častiach pri 5 °C do roztoku medziproduktu (7) (0,00815 mol) v metanole (80 ml). Zmes bola miešaná pri 60 °C 10 minút, a potom bola privedená na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný do K₂CO₃ (10 %), prefiltrovaný, premytý K₂CO₃ (10 %) a H₂O a sušený. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z TF/DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 1,45 g (34 %) zlúčeniny (20).

Príklad B6

Príprava zlúčeniny (22)



1,1'-Karbonyl-bis-1H-imidazol (0,0055 mol) bol pridaný pri teplote miestnosti do roztoku medziproduktu (7) (0,00367 mol) v TF (30 ml) a zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 30 minút. Bol pridaný ľad a potom voda, a zmes bola extrahovaná dvakrát s EtOAc. Spojená organická vrstva bola oddelená, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný v CH₂Cl₂. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená. Zvyšok kryštalizoval z TF/dietyléteru. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,85 g (45 %) zlúčeniny (22).

Príklad B7

Zmes medziproduktu (5) (0,029 mol) a etylkarbazátu (0,0436 mol) v 1-butanole (150 ml) bola miešaná a refluxovaná jednu noc.

Zmes bola odparená vo vákuu, zvyšok bol odoberaný v CH₂Cl₂ a premytý vodou. Organická vrstva bola sušená, odfiltrovaná a odparená. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a odparené. Zvyšok bol rozpustený v 2-propanóne a konvertovaný na soľ kyseliny etándiovej (1 : 1) za získania 1 g (6,3 %) ($\pm$)-7-5-[(4-chlorfenyl)-1H-imidazol-1-ylmetyl]-5-fenyl[1,2,4]triazol-[4,3-a]chinolín-1(2H)-onu etándioátu (1 : 1) hemihydrátu; t. t. 198, 3 °C. (zlúč. 7).

Príklad B8

Zmes medziproduktu (9) (0,006 mol) a azidu sodného (0,018 mol) v DMF (20 ml) bola miešaná pri 140 °C počas 4 hodín. Zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a naliata do ľadovej vody. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá vodou a odoberaná v CH₂Cl₂. Organický roztok bol sušený, filtrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z CH₃CN a 2-propanónu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 1,2 g (38,3 %) ($\pm$)-5-(3-chlórfenyl)- α -(4-chlorfenyl)- α -(1-metyl-1H-imidazol-5yl)tetrazolo[1,5-a]chinazolín-7-metanolu; t. t. 139 °C (zlúč. 29).

Príklad B9

Zmes medziproduktu (11)/0,0116 mol) a p-toluénsulfónhydrazidu (0,0128 mol) v CH₃OH (60 ml) bola miešaná pri 60 °C po 2 hodiny a potom bola privedená na teplotu miestnosti. Bola pridaná voda. Zmes bola extrahovaná CH₂Cl₂. Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Dve čisté frakcie boli spojené a ich rozpúšťadla boli odparené. Požadovaná frakcia kryštalizovala z 2-propanónu a CH₃CN. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 1,25 g (21 %) (±)-5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-α-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]chinolín-7-metanolu; t. t. 222 °C (zlúč. 26).

Príklad B10

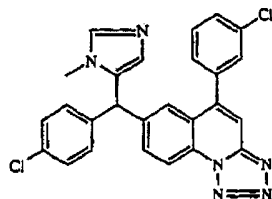
Zmes zlúčeniny (29) (0,008 mol) v metanole (60 ml) bola ochladená na 5 °C. Tetrahydroboritan sodný (0,008 mol) bol pridaný po častiach. Zmes bola miešaná pri 5 °C po 1 hodinu, bola hydrolyzovaná, extrahovaná CH₂Cl₂ a dekantovaná. Organická vrstva bola sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z 2-propanónu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 1,8 g (44,6 %) (±)-5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-α-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)tetrazolo[1,5-a]chinazolín-7-metanolu; t. t. 212 °C (zlúč. 30).

Príklad B11

Disperzia hydridu sodného (80 %) v minerálnom oleji (0,0083 mol) bola pridaná pri 5 °C pod prietokom N₂ do zmesi medziproduktu (10) (0,007 mol) v DMF (33 ml). Zmes bola miešaná pri 5 °C počas 30 minút. Bol pridaný jódmetán (0,008 mol). Zmes bola miešaná pri 5 °C 30 minút a potom bola hydrolyzovaná. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá vodou a odoberaná v CH₂Cl₂. Organický roztok bol sušený, filtrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z CH₃CN a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,8 g (22 %) (±)-5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-4-metyl-α-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1,5-a]chinazolín-7-metanolu; t. t. 235 °C (zlúč. 35).

Príklad B12

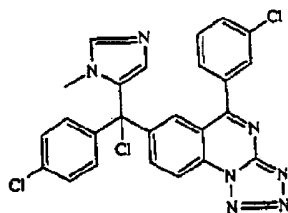
Príprava zlúčeniny (94)



Zmes (±)-5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-α-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1,5-a]chinolín-7-metanolu (0,005 mol) vo formamide (10 ml) a kyseline octovej (20 ml) bola miešaná pri 160 °C počas 5 hodín, naliata na ľad, alkalizovaná NH₄OH a extrahovaná CH₂Cl₂. Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z CH₃CN a dietyléteru. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 0,84 g (35 %) zlúčeniny (94); t. t. 166 °C.

Príklad B13

Príprava zlúčeniny (31)



Zlúčenina (29) (0,006 mol) bola pridaná pri nízkej teplote do tionylchloridu (30 ml). Zmes bola miešaná pri 40 °C 2 hodiny. Rozpúšťadlo bolo odparené za získania zlúčeniny (31).

Príklad B14

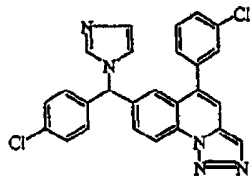
Zmes 2-propanolu a NH_3 (35 ml) bola pridávaná rýchlo po kvapkách pri 0 °C do zmesi zlúčeniny (31) (0,006 mol) v TF (35 ml). Zmes bola miešaná pri 0 °C počas 30 minút a potom bola privedená na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný v CH_2Cl_2 a H_2O a zmes bola dekantovaná. Organická vrstva bola sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z CH_2Cl_2 a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 0,6 g (20 %) ($\pm$)-5-(3-chlórfenyl)- α -(4-chlórfenyl)- α -(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-tetrazolo-[1,5-a]chinazolín-7-metánamínu; t. t. 159 °C (zlúč. 32).

Príklad B15

n-Butyllítium (0,0129 mol) bolo pomaly pridávané pri -70 °C pod prietokom N_2 do roztoku 1-metylimidazolu (0,0129 mol) v TF (25 ml). Zmes bola miešaná 30 minút. Bol pridaný chlórtrietylsilán (0,0129 mol). Zmes bola ponechaná ohriať na teplotu miestnosti a potom bola ochladená na -70 °C. Bolo pridané n-butyllítium (0,0129 mol). Zmes bola miešaná pri -70 °C 1 hodinu, potom bola ponechaná ohriať na -15 °C a ochladila sa na -70 °C. Bol pridaný roztok ($\pm$)- α -(4-chlórfenyl)-5-fenylimidazo[1,2-a]chinolín-7-metanónu (0,0107 mol) v TF (12 ml). Zmes bola miešaná pri -70 °C 1 hodinu. Bola pridaná voda. Zmes bola extrahovaná EtOAc. Organická vrstva bola oddelená, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z 2-propanólu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 0,9 g (18 %) ($\pm$)- α -(4-chlórfenyl)- α -(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-5-fenyl-imidazo[1,2-a]chinolín-7-metanolu (zlúčenina 11).

Príklad B16

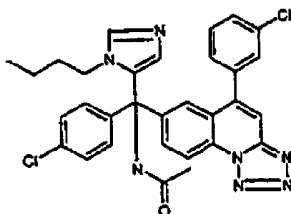
Príprava zlúčeniny (25)



Zmes medziproduktu 28 (0,00286 mol) a 1H-imidazolu (0,017 mol) v CH_3CN (20 ml) bola miešaná a refluxovaná 48 hodín a potom bola privedená na teplotu miestnosti. Bola pridaná H_2O . Zmes bola extrahovaná CH_2Cl_2 . Organická vrstva bola oddelená, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98 : 2 : 0,1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z CH_3CN a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 0,55 g zlúčeniny 25 (40 %).

Príklad B17

Príprava zlúčeniny (144)



Do CH_3CN (5 ml) bola pridávaná H_2SO_4 konc. (0,1 ml). Potom bola po častiach pridávaná zlúčenina (142) (0,00042 mol). Zmes bola miešaná pri 80 °C počas 2 hodín, privedená na teplotu miestnosti a naliata do ľadovej vody. Bol pridaný EtOAc. Zmes bola alkalizovaná K_2CO_3 10 % a extrahovaná EtOAc. Organická vrstva bola separovaná, premytá H_2O , sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96 : 4 : 0,1; 15 - 40

µm). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Táto frakcia kryštalizovala z CH₃CN a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,11 g zlúčeniny (144) (44 %).

Príklad B18

Zmes zlúčeniny 53 (0,00464 mol) v SOCl₂ (30 ml) bola miešaná pri 60 °C 6 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené, za získania zlúčeniny 76.

Príklad B19

Zmes zlúčeniny 16 (0,0022 mol) v 1,2-etándiole (15 ml) a H₂SO₄ (konc.) (5 kvapiek) bola miešaná a refluxovaná pri 125 °C počas 6 hodín. Bol pridaný K₂CO₃ (10 %) a zmes bola extrahovaná CH₂Cl₂. Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: toluén/2-propanol/NH₄OH 88 : 12 : 0,8). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok konvertoval na soľ kyseliny etándiovej (1 : 1) v 2-propanóne a kryštalizoval z CH₃CN/2-propanónu. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá dietyléterom a sušená, za získania 0,5 g zlúčeniny 41 (35 %); t. t. 150 °C.

Príklad B20

4-(3-Chlórfenyl)-α⁶-(4-chlórfenyl)-2-hydrazino-α⁶-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-3,6-chinolíndimetanol (0,00371 mol) bol pridaný do HCl 1N (25 ml) a miešaný pri teplote miestnosti. Roztok NaNO₂ (0,00408 mol) v H₂O (5 ml) bol pridávaný po kvapkách a získaná reakčná zmes bola miešaná a refluxovaná počas jednej hodiny. Zmes bola ponechaná ochladiť na teplotu miestnosti, potom bola naliata na ľadovú vodu a zrazenina bola odfiltrovaná, premytá vodou, premytá dietyléterom a sušená, za získania 1,95 g zlúčeniny 82 (92 %; t. t. >280 °C).

Príklad B21

HCl 3N (20 ml) bola pridávaná po kvapkách do roztoku zlúčeniny 51 (0,0123 mol) v H₂O (80 ml) (až do pH = 2). Zmes bola miešaná jednu hodinu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 5 g zlúčeniny 53 (70 %); t. t. >260 °C.

Príklad B22

NH₂CH₃ (2,5 ml) bol pridávaný po kvapkách pri teplote miestnosti do zmesi zlúčeniny 25 a zlúčeniny 47 (0,0086 mol) v TF (45 ml). Zmes bola miešaná pri 40 °C 30 minút, hydrolyzovaná a extrahovaná CH₂Cl₂. Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: toluén/2-propanol/NH₄OH 85 : 15 : 1). Tri frakcie boli spojené a ich rozpúšťadlá boli odparené. Frakcia 1 kryštalizovala z CH₃CN a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,4 g zlúčeniny 48 (9 %); t. t.: 167 °C. Frakcia 2 kryštalizovala z CH₃CN a dietyléteru. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,6 g zlúčeniny 49 (13 %); t. t. 206 °C.

Príklad B23

(R)-1-(1-izokýnatoetyl)naftalén (0,0039 mol) bol pridaný do zmesi zlúčeniny 18 (0,00196 mol) v TF (10 ml). Zmes bola miešaná a refluxovaná 18 hodín, hydrolyzovaná a extrahovaná CH₂Cl₂. Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: cyklohexan/2-propanol/NH₄OH 70 : 30 : 1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z CH₃CN a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,55 g zlúčeniny 135 (40 %).

Príklad B24

Zlúčenina 18 (0,008 mol) bola purifikovaná a rozdelená na svoje enantiómy chirálnou chromatografiou na kolóne cez Chiralcel OD (elučné činidlo: etanol 100 %). Dve čisté frakcie boli spojené a ich rozpúšťadlá boli odparené. Frakcia 1 konvertovala na soľ kyseliny etándiovej (1 : 1). Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 1,59 g zlúčeniny 28 (34 %); t. t. 180 °C. Frakcia 2 konvertovala na soľ kyseliny etándiovej (1 : 1) a kryštalizovala z etanolu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 1,85 g zlúčeniny 27 (39 %); t. t. 172 °C.

Príklad B25

K_2CO_3 (0,96 mol) bol pridaný pri 5 °C do zmesi hydroxylamínu hydrochloridu (0,09 mol) v H_2O (10 ml). Zmes bola miešaná počas 15 minút. Roztok zlúčeniny 69 (0,003 mol) bol pridávaný po kvapkách. Zmes bola miešaná pri 5 °C 30 minút. Bola pridaná ľadová voda a zmes bola extrahovaná CH_2Cl_2 . Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 95 : 5 : 0,3). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Tento zvyšok kryštalizoval z EtOAc. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,17 g zlúčeniny (98) (11 %); t. t. 191 °C.

Príklad B26

NH_4OH konc. (10 ml) bol pridávaný po kvapkách pri 5 °C do zmesi zlúčeniny 76 (0,00464 mol) v TF (20 ml). Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 2 hodiny, naliata na ľad a extrahovaná CH_2Cl_2 . Organická vrstva bola oddelená, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 95 : 5 : 0,1). Dve čisté frakcie boli spojené a ich rozpúšťadlá boli odparené. Frakcia 1 kryštalizovala z CH_3CN a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,55 g zlúčeniny (77) (21 %); t. t. >250 °C. Frakcia 2 bola purifikovaná chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 95 : 5 : 0, 1; 20 - 45 μm). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z CH_3CN . Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,17 g zlúčeniny (80) (6 %); t. t. >250 °C.

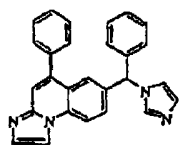
Príklad B27

Metánamín (30 ml; 40 % v H_2O) bol pridaný do zmesi zlúčeniny 119 (0,004 mol) v TF (20 ml). Zmes bola miešaná 1 hodinu. Bol pridaný 10 % K_2CO_3 a zmes bola extrahovaná CH_2Cl_2 . Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 905 : 10 : 0,1 a 80 : 20 : 0,1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z TF a dietyléteru. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 1,1 g zlúčeniny 121 (48 %); t. t. 224 °C.

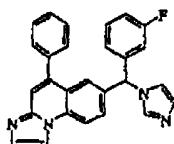
Príklad B28

$LiAlH_4$ (0,00663 mol) bol pridaný pri 5 °C pod prietokom N_2 do TF (30 ml). Potom bola po častiach pridávaná zlúčenina 52 (0,00331 mol). Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 1 hodinu. Bol pridaný EtOAc. Zmes bola hydrolyzovaná za studena, filtrovaná cez celit a premytá EtOAc. Filtrát bol extrahovaný EtOAc. Organická vrstva bola oddelená, premytá H_2O , sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: cyklohexán/2-propanol/ NH_4OH 80 : 20 : 1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Táto frakcia kryštalizovala z 2-propanónu a dietyléteru. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,98 g zlúčeniny (75) (51 %).

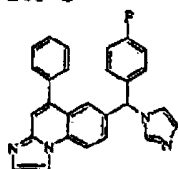
Nasledujúce zlúčeniny boli pripravené analogicky k jednému z uvedených príkladov (číslo analogického príkladu, podľa ktorého boli pripravené, je uvedené v hranatých zátvorkách za číslom zlúčeniny).



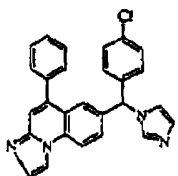
Etándioát(2:3)hydrát ydrate
(2:1) **zl.** 1[B1]; *b.t.*
225°C



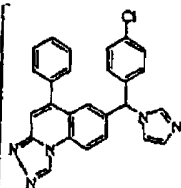
Etándioát(2:3)hydrát
(1:1) **zl.** 2[B1]; *b.t.*
203°C



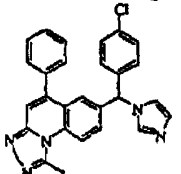
Etándioát(2:3)hydrát
(2:1) **zl.** 3[B1]; *b.t.*
204°C



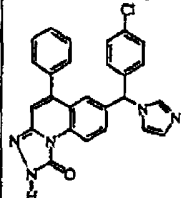
Etándioát(2:3)hydrát
(2:1) **zl.** 4[B1]; *b.t.*
202°C



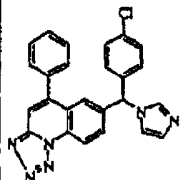
Etándioát(2:3)hydrát
(2:1) **zl.** 5[B3]



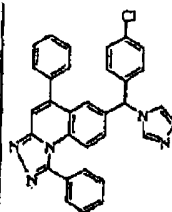
zl. 6[B3]; *b.t.* 259°C



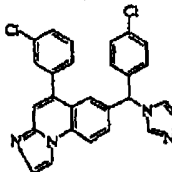
Etándioát(1:1)hydrát
(2:1) **zl.** 7[B7]; *t.t.*
198°C



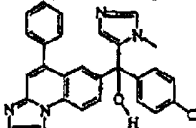
Etándioát(1:1) **zl.**
8[B20]



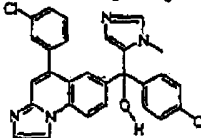
Etándioát(2:3) **zl.**
9[B3]; *b.t.* 194°C



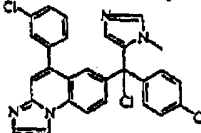
zl. 10[B1]; *b.t.* 131°C



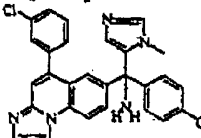
zl. 11[B15]



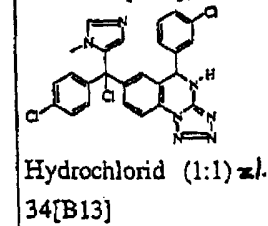
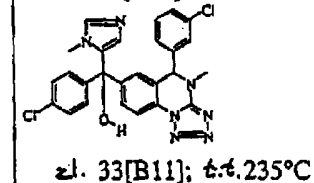
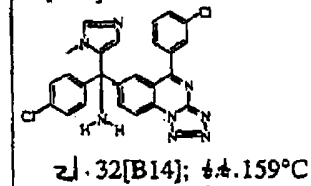
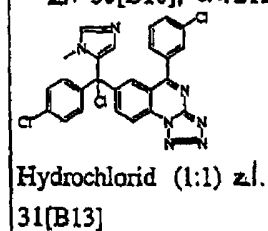
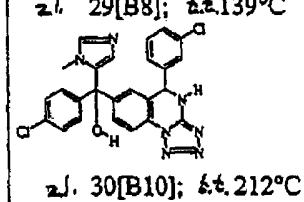
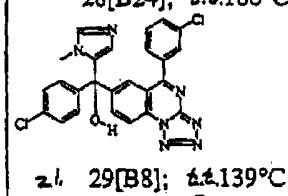
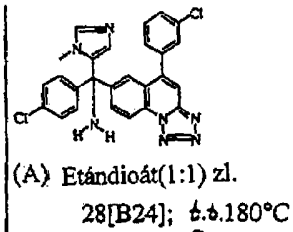
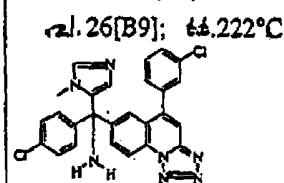
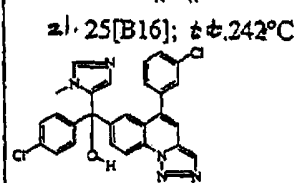
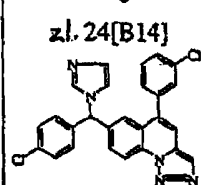
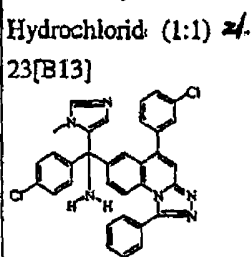
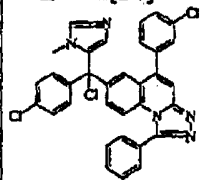
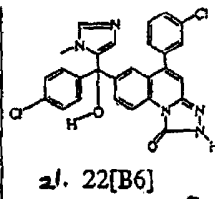
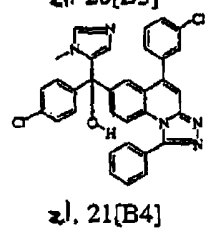
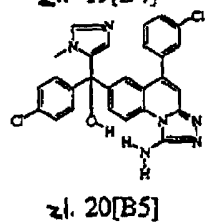
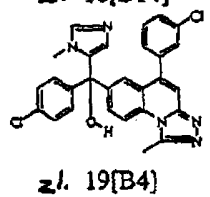
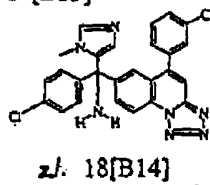
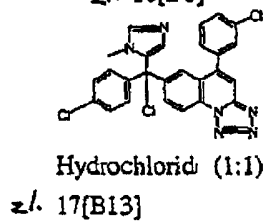
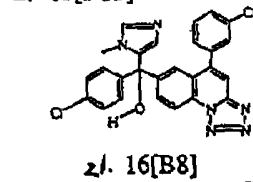
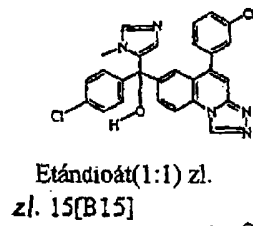
zl. 12[B15]

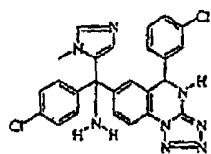


Hydrochlorid (1:2) **zl.**
13[B13]

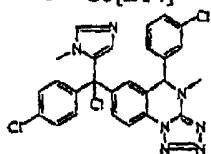
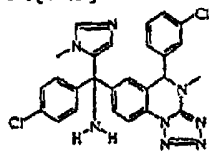


Etándioát(1:2)hydrát
(2:3) **zl.** 14[B14]

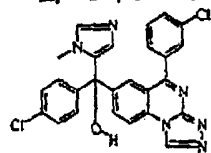




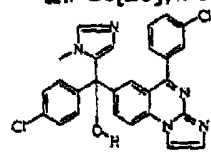
z.l. 35[B14]

Hydrochlorid (1:1) z.l.
36[B13]

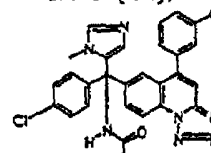
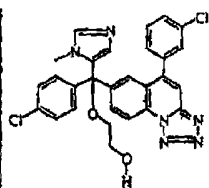
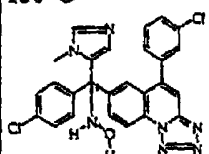
z.l. 37; t.t. 237°C[B14]



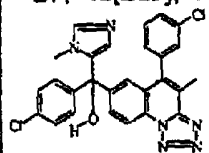
z.l. 38[B3]; t.t. >260°C



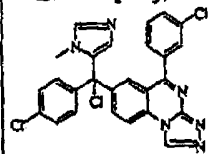
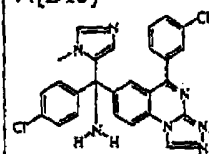
z.l. 39[B1]; t.t. 200°C

z.l. 40[B17]; t.t.
>260°CEtándioát(1:1)hydrát.
(1:1) z.l. 41[B19]; t.t.
150°C

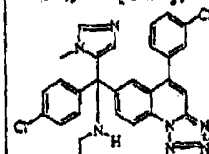
z.l. 42[B25]; t.t. 205°C



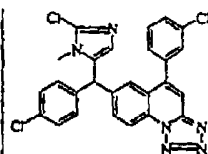
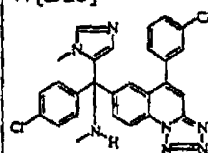
z.l. 43[B8]; t.t. >260°C

Hydrochlorid (1:1) z.l.
44[B13]

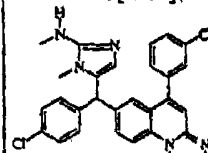
z.l. 45[B14]; t.t. 217°C



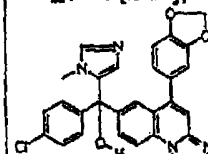
z.l. 46[B25]; t.t. 214°C

Hydrochlorid (1:1) z.l.
47[B13]

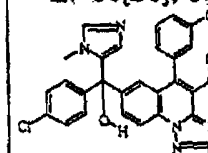
z.l. 48[B14]; t.t. 167°C



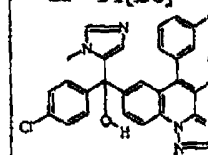
z.l. 49[B22]; t.t. 206°C



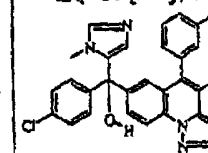
z.l. 50[B8]; t.t. 255°C

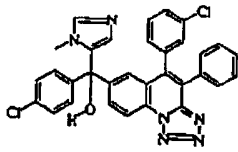
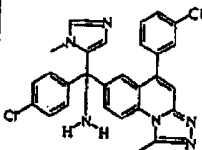
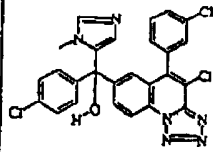
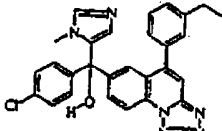
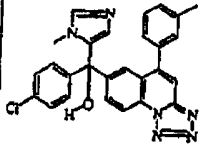
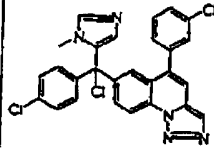
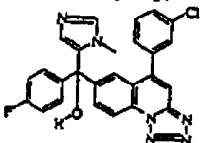
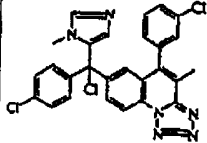
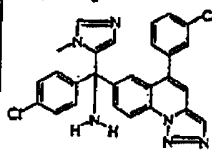
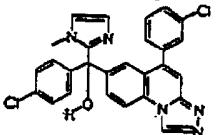
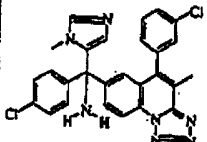
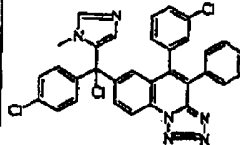
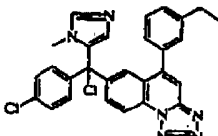
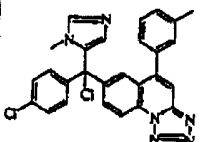
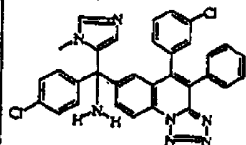
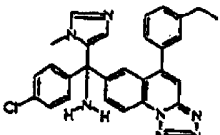
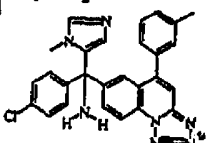
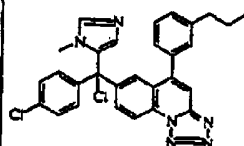
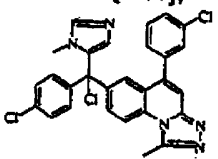
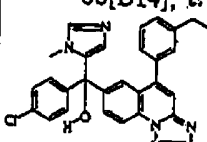
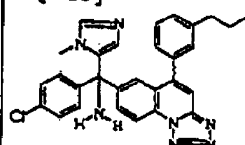


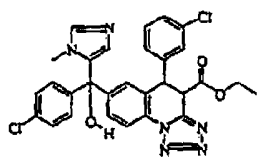
z.l. 51[B8]



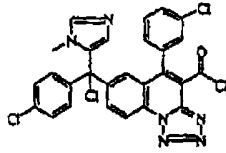
z.l. 52[B8]; t.t. >260°C

Hydrochlorid (1:1) z.l.
53[B21]; t.t. >260°C

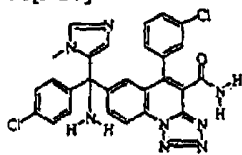
		
z/l. 54[B8]	Hydrat (1:1) z/l. 61[B14]; $\delta\delta$. 199°C	z/l. 68[B8]; $\delta\delta$. >260°C
		
z/l. 55[B8]; $\delta\delta$. 245°C	z/l. 62[B8]; $\delta\delta$. 218°C	Hydrochlorid (1:1) z/l. 69[B13]
		
z/l. 56[B8]; $\delta\delta$. 204°C	Hydrochlorid (1:1) z/l. 63[B13]	z/l. 70[B14]; $\delta\delta$. 231°C
		
Hydrat (1:1) z/l. 57[B3]	z/l. 64[B14]; $\delta\delta$. >260°C	Hydrochlorid (1:1) z/l. 71[B13]
		
Hydrochlorid (1:1) z/l. 58[B13]	Hydrochlorid (1:1) z/l. 65[B13]	z/l. 72[B14]; $\delta\delta$. >260°C
		
z/l. 59[B14]; $\delta\delta$. 131°C	z/l. 66[B14]; $\delta\delta$. 213°C	Hydrochlorid (1:1) z/l. 73[B13]
		
Hydrochlorid (1:1) z/l. 60[B13]	z/l. 67[B8]; $\delta\delta$. 222°C	z/l. 74[B14]; $\delta\delta$. 163°C



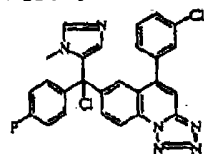
z/l. 75[B28]; $\pm$. 215°C



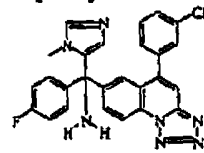
Hydrochlorid (1:1) z/l.
76[B18]



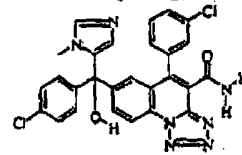
z/l. 77[B26]; $\pm$.
>250°C



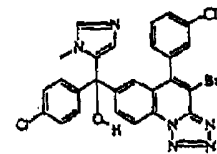
Hydrochlorid (1:1) z/l.
78[B13]



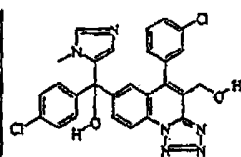
z/l. 79[B14]; $\pm$. 216°C



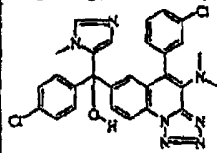
z/l. 80[B26]; $\pm$.
>250°C



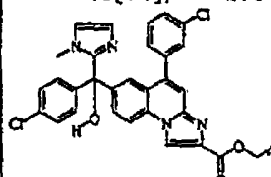
z/l. 81[B20]; $\pm$. 280°C



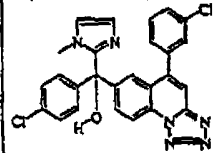
Hydrochlorid (1:1) z/l.
82[B20]; $\pm$. >280°C



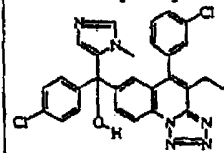
z/l. 83[B8]; $\pm$. 270°C



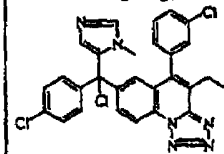
Hydrat (1:1) z/l. 84[B2]



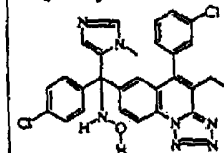
z/l. 85[B15]



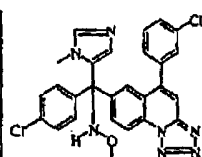
z/l. 86[B8]; $\pm$. 260°C



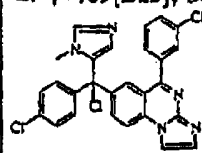
Hydrochlorid (1:1) z/l.
87[B13]



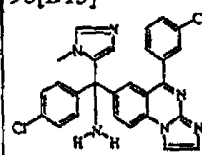
z/l. 88[B25]; $\pm$. 220°C



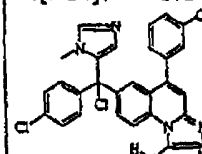
z/l. 89[B25]; $\pm$. 157°C



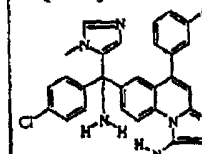
Hydrochlorid (1:2) z/l.
90[B13]



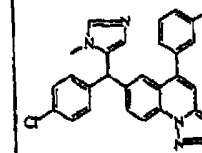
Hydrat (1:1) z/l.
91[B14]; $\pm$. 173°C



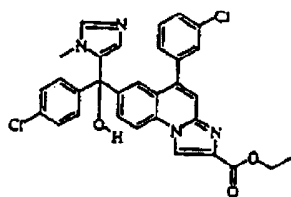
Hydrochlorid (1:2) z/l.
92[B13]



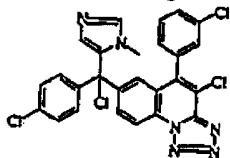
Ethanedioat (2:5) Hydrat
(1:2) z/l. 93[B14]; $\pm$.
208°C



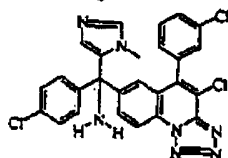
z/l. 94[B12]; $\pm$. 166°C



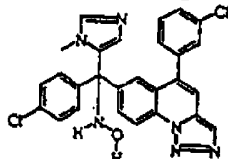
2/ 95[B2]; t.d. 243°C



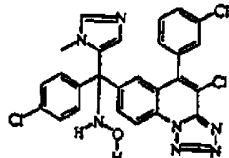
Hydrochlorid (1:1) z/l.
96[B13]



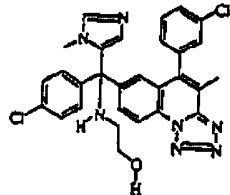
2/ 97[B14]; t.d. 281°C



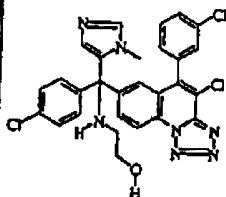
2/ . 98[B25]; t.f. 191°C



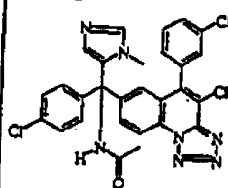
21. 99[B25]; λ_{max} 280°C



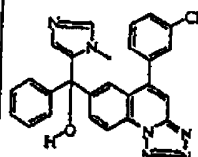
21. 100[B25]; f.t.
215°C



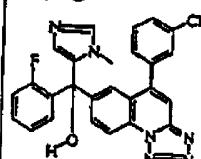
2/ 101[B25]; b.t.
218°C



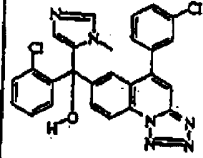
2. 102[B17]; t.t.
241°C



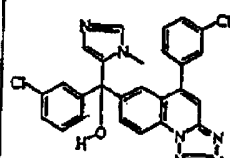
z.f. 103[B20]; t.b.
233°C



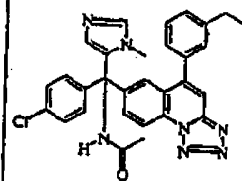
21. 104[B8]; $d.f. 255^{\circ}\text{C}$



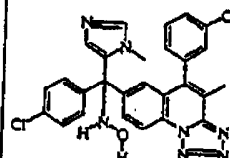
21. 105[B20]; t.t.
239°C



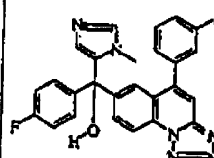
z.f. 106[B8]; $d.f.$ 263°C.



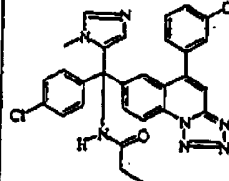
21. 107[B17]; δ δ .
207°C



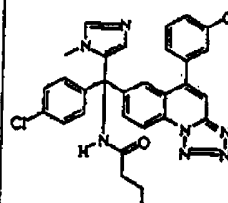
21. 108[B25]; t.t.
290°C



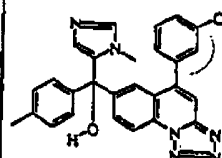
21. 109[B8]; d.d. 232°C



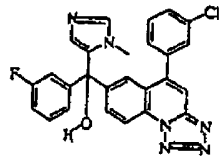
21. 110[B17]; t.t.
232°C



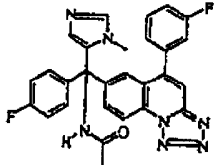
21. 111[B17]; t.t.
197°C



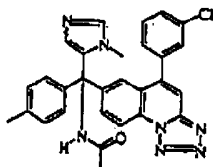
z. 112[B8]; 4.6, 220°C



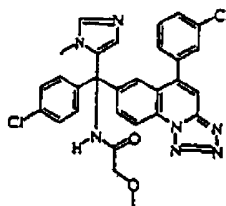
z/l. 113[B8]; t.t. 246°C



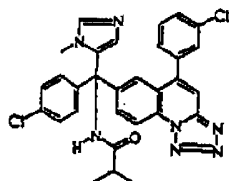
z/l. 114[B17]; t.t. 236°C



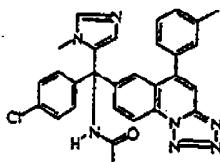
z/l. 115[B17]; t.t. 245°C



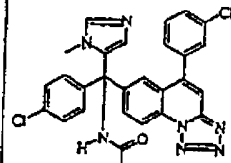
z/l. 116[B17]; t.t. 210°C



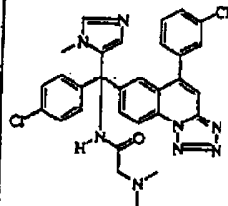
z/l. 117[B17]; t.t. 238°C



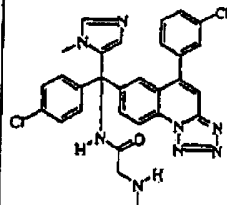
z/l. 118[B17]; t.t. 223°C



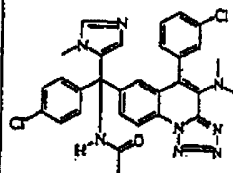
Sulfat (2:1) z/l. 119[B17]



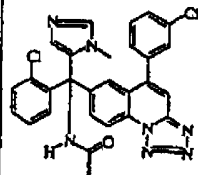
z/l. 120[B27]; t.t. 206°C



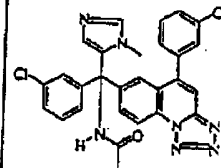
z/l. 121[B27]; t.t. 224°C



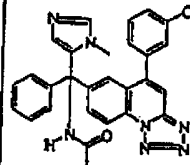
z/l. 122[B17]; t.t. >300°C



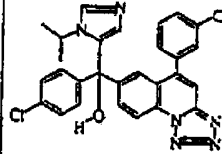
z/l. 123[B17]; t.t. 243°C



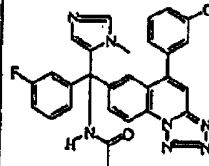
z/l. 124[B17]; t.t. 286°C



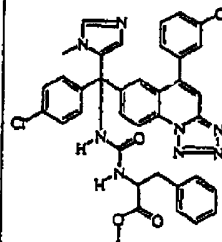
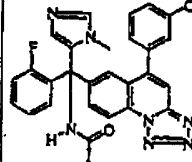
Hydrat (1:1) z/l. 125[B17]; t.t. 235°C



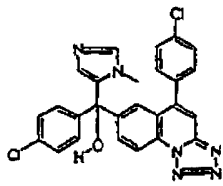
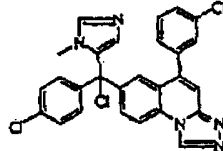
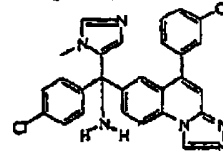
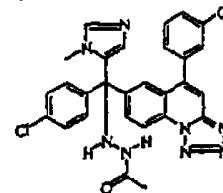
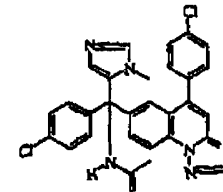
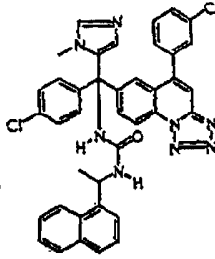
z/l. 126; t.t. 270°C



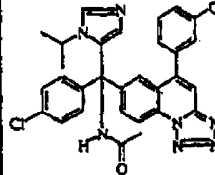
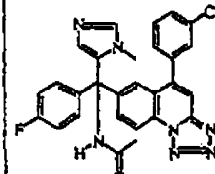
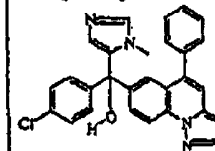
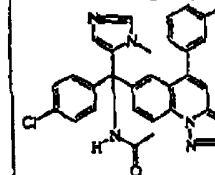
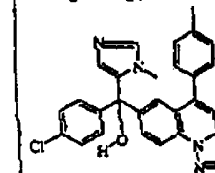
z/l. 127[B17]; t.t. 259°C

[R(R*,S*)]+[S(R*,R*)]
z/l. 128[B23]; t.t. 187°C

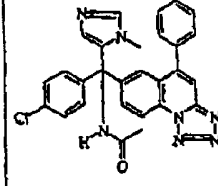
z/l. 129[B17]; t.t. 241°C

zl. 130[B8]; *z.t.* 198°CHydrochlorid (1:1) zl.
131[B13]zl. 132[B14]; *z.t.*
260°Czl. 133[B25]; *z.t.*
228°Czl. 134[B17]; *z.t.*
260°C

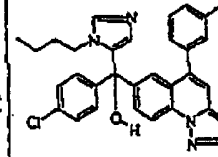
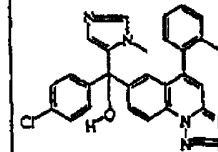
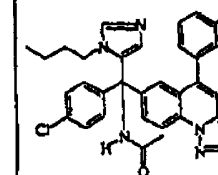
[R(R*,R*)]+[S(R*,S*)]

zl. 135[B23]; *z.t.* 230°Czl. 136[B17]; *z.t.*
210°CHydrat (1:1) Zl.
137[B17]; *z.t.* 217°CZl. 138[B8]; *z.t.* 270°CHydrat (1:1) zl.
139[B17]; *z.t.* 185 °C

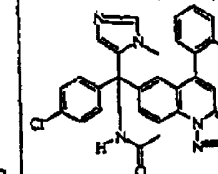
zl. 140[B8]



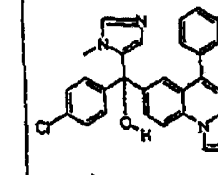
zl. 141[B17]

zl. 142[B8]; *z.t.* 212°Czl. 143[B8]; *z.t.*
>260°C

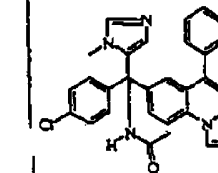
zl. 144[B17]



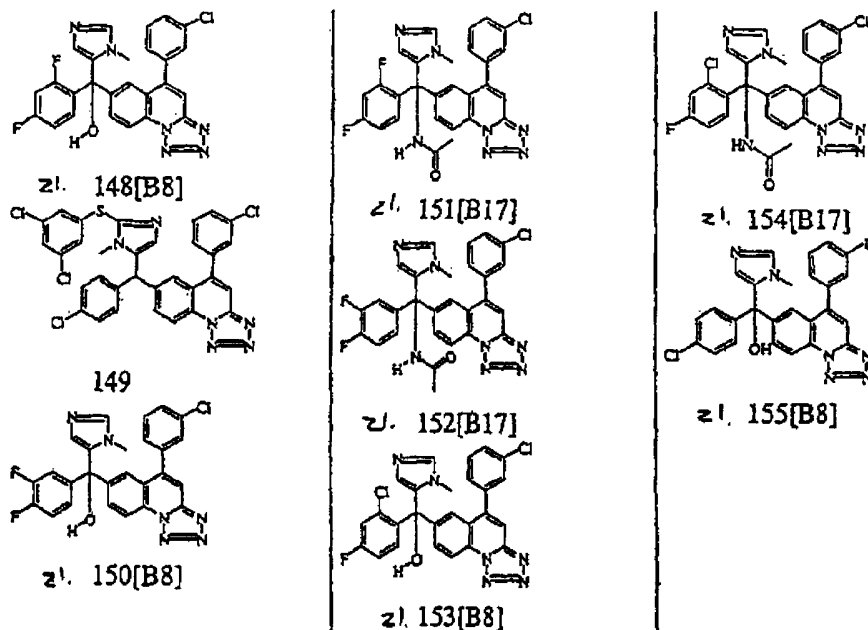
zl. 145[B17]



zl. 146[B15]



zl. 147[B17]



Farmakologický príklad

5

Príklad C. 1: „Test in vitro na inhibíciu farnesyl proteín-transferázy“

Test in vitro na inhibíciu farnesyl proteín-transferázy bol uskutočnený v podstate, ako je opísané vo WO 98/40383, str. 33 - 34.

10 Príklad C. 2: „Test reverzie Ras-transformovaného bunkového fenotypu“

Test reverzie ras-transformovaného bunkového fenotypu bol uskutočnený v podstate, ako je opísané vo WO 98/40383, str. 34 - 36.

Príklad C. 3: „Sekundárny tumorový model farnesyl proteín-transferázy inhibítora“

15 Sekundárny tumorový model farnesyl proteín-transferázy inhibítora bol použitý, ako je opísané vo WO 98/40383, str. 37.

Príklad C. 4: „Test geranylgeranyl-transferázy Typ I“

20 Stav techniky: Enzým GGTáza I katalyzuje kovalentné pripojenie C-20 geranylgeranyl časti odvodennej z geranylgeranyl-pyrophosphátu na K-ras onkogénový produkt p21^{K-ras}. Geranylgeranylácia prebieha cez vznik tioéterovej väzby na jediný, špecifický cysteinový zvyšok obsiahnutý v cys-A-A-X-motíve, kde A označuje neutrálne aminokyseliny a X označuje C-terminálny leucín alebo metionín. Farnesylácia H, N a K-ras izoformami farnesyl proteín-transferázou je požadovaná na aktiváciu a pripojenie p21^{ras} na plazmové membrány. Ale K-ras izoforma, ktorá je dominantnou izoformou ras v nádoroch ľudí, je tiež izoprenylovaná GGTázou I.

25 Preto inhibítory GGTázy I môžu inhibovať aberujúci rast K-ras transformovaných tumorov ľudí, ktoré sú rezistentné k inhibítorom proteín-farnesyltransferázy.

30 Metódy: Zlúčeniny boli skúmané in vitro použitím enzýmu GGTázy pripraveného z Kirsten vírusom transformovaných buniek ľudského osteosarkómu (KHOS). V teste sa meralo kovalentné prichytenie rádioaktivity z [³H]-geranylgeranyl-pyrophosphátu na K-ras peptidový substrát biotínKKKKKKSKTLCVIM alebo biotínYRASNRSCAIL substrát.

Meranie: Percentá aktivity kontrolnej GGTázy I.

Odvožené premenné: Aktivita kontrolného enzýmu = [CPM³H-geranyl-geranyl peptid produktu v prítomnosti rozpúšťadla nosiča].

35 Koncentrácia testovanej zlúčeniny = 10 μM. Kontrolná aktivita testovanej zlúčeniny v % = [aktivita CPM³H-geranylgeranyl peptid produktu v prítomnosti testovanej zlúčeniny/kontrolného enzýmu] X 100 %.

Štandardné podmienky: Zlúčeniny boli rozpustené v DMSO v koncentrácii 20 mM. Ďalšie zriedenia boli pripravené v DMSO. Finálna koncentrácia DMSO v testovanom médiu bola 10 %. Koncentrácia testovanej zlúčeniny na skrining bola 10 μM.

D. Príklady zloženia: Filmom potiahnuté tablety

Príprava jadra tablety:

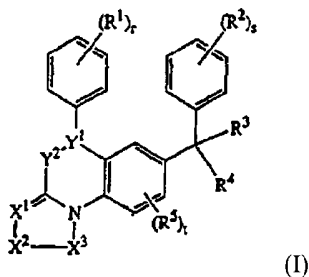
5 Zmes 100 g zlúčeniny vzorca (I), 570 g laktózy a 200 g škrobu je dobre zmiešaná a potom zvlhčená roztokom 5 g dodecylsulfátu sodného a 10 g polyvinylpyrolidónu v asi 200 mg vody. Vlhká prášková zmes je preosiata, sušená a opäť preosiata. Potom je pridaných 100 g mikrokryštalickej celulózy a 15 g hydrogenovaného rastlinného oleja. To celé sa dobre zmieša a zlisuje do tablet, za získania 10 000 tablet, každá obsahuje 10 mg zlúčeniny vzorca (I).

10 Povlak:

Do roztoku 10 g metylcelulózy v 75 ml denaturovaného etanolu je pridaný roztok 5 g etylcelulózy v 150 ml dichlórmetánu. Potom sa pridá 75 ml dichlórmetánu a 2,5 ml 1,2,3-propántriolu. 10 g polyetylén glykolu sa roztopí a rozpustí v 75 ml dichlórmetánu. Tento roztok je pridaný do predchádzajúceho a potom sa pridá 2,5 g oktaedekanoátu horečnatého, 5 g polyvinylpyrolidónu a 30 ml koncentrovanej farebnej suspenzie a celé sa to homogenizuje. Jadrá tablet sú potiahnuté takto získanou zmesou v potaňovacom zariadení.

PATENTOVÉ NÁROKY

20 1. Zlúčenina vzorca (I)



alebo farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinami alebo ich stereochemicky izomérna forma, kde $=X^1-X^2-X^3-$ je trojväzbový radikál vzorca

- 25 $=N-CR^6=CR^7-$ (x-1),
 $=CR^6-CR^7=CR^8-$ (x-6),
 $=N-N=CR^6-$ (x-2),
 $=CR^6-N=CR^7-$ (x-7),
 30 $=N-NH-C(=O)-$ (x-3),
 $=CR^6-NH-C(=O)-$ (x-8), alebo
 $=N-N=N-$ (x-4),
 $=CR^6-N=N-$ (x-9),
 $=N-CR^6=N-$ (x-5),

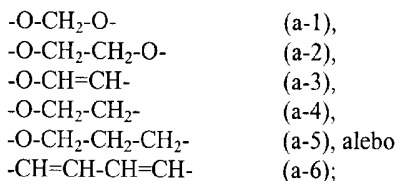
35 kde každé R^6 , R^7 a R^8 sú nezávisle vodík, C_{1-4} alkyl, hydroxyskupina, C_{1-4} alkyloxyskupina, aryloxyskupina, C_{1-4} alkyl-oxykarbonyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, mono- alebo di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino C_{1-4} alkyl, kyanoskupina, aminoskupina, tioskupina, C_{1-4} alkyltioskupina, aryltioskupina alebo aryl;
 $>Y^1-Y^2-$ je trojväzbový radikál vzorca

- 40 $>CHCHR^9-$ (y-1),
 $>C=N-$ (y-2),
 $>CH-NR^9-$ (y-3), alebo
 $>C=CR^9-$ (y-4);

45 kde každé R^9 nezávisle je vodík, halogén, halogénkarbonyl, aminokarbonyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, kyanoskupina, karboxyl, C_{1-4} alkyl C_{1-4} alkyloxy skupina, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, mono- alebo di- $(C_{1-4}$ alkyl)aminoskupina, mono- alebo di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino C_{1-4} alkyl, aryl;
 ras sú nezávisle každý 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5; t je 0, 1, 2 alebo 3;

50 každé R^1 a R^2 sú nezávisle hydroxyskupina, halogén, kyanoskupina, C_{1-6} alkyl, trihalogénmetyl, trihalogénmetoxyskupina, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkyloxyskupina, hydroxy C_{1-6} alkyloxy skupina, C_{1-6} alkyltioskupina, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyloxyskupina, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, amino C_{1-6} alkyloxyskupina, mono- alebo di- $(C_{1-6}$ alkyl)-

aminoskupina, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyloxyskupina, aryl, arylC₁₋₆alkyl, aryloxyskupina alebo arylC₁₋₆alkyloxyskupinám, hydroxykarbonyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, aminokarbonyl, aminoC₁₋₆alkyl, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminokarbonyl, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl; alebo dva R¹ alebo R² substituenty susediace popri seba na fenylovom kruhu môžu nezávisle tvoriť spoločne dvojitý väzbový radikál vzorca



R³ je vodík, halogén, C₁₋₆alkyl, kyanoskupina, halogénC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, kyanoC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyltioC₁₋₆alkyl, aminokarbonylC₁₋₆alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, aryl, arylC₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl; alebo radikál vzorca



kde R¹⁰ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonylC₁₋₆alkyl, alebo radikál vzorca -Alk-OR¹³ alebo -Alk-NR¹⁴R¹⁵;

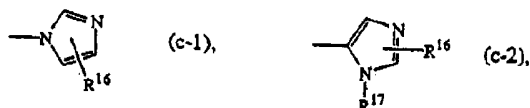
R¹¹ je vodík, C₁₋₆alkyl, aryl alebo arylC₁₋₆alkyl;

25 R¹² je vodík, C₁₋₆alkyl, aryl, hydroxyskupina, aminoskupina, C₁₋₆alkyloxyskupina; C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonylaminoskupina, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoskupina, C₁₋₆alkylkarbonyl, aminokarbonyl, arylkarbonyl, halogén C₁₋₆alkylkarbonyl, arylC₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkylkarbonyl, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminokarbonyl, pričom alkylová časť môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými z arylu alebo C₁₋₃alkyloxykarbonylu, aminokarbonylkarbonylu, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)amino C₁₋₆alkylkarbonylu, alebo radikálom alebo vzorca -Alk-OR¹³ alebo -Alk-NR¹⁴R¹⁵; pričom Alk je C₁₋₆alkándiyl;

R¹³ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, aryl alebo arylC₁₋₆alkyl;

R¹⁴ je vodík, C₁₋₆alkyl, aryl alebo arylC₁₋₆alkyl; R¹⁵ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, aryl, alebo arylC₁₋₆alkyl;

35 R⁴ je radikál vzorca



kde R¹⁶ je vodík, halogén, aryl, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkylalkyl, C₁₋₆alkyloxy skupina, C₁₋₆alkyltioskupina, aminoskupina, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoskupina, hydroxykarbonyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkyltioC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl-S(O)C₁₋₆alkyl alebo C₁₋₆alkylS(O)₂C₁₋₆alkyl;

R¹⁶ môže tiež byť viazaný na jeden z atómov dusíka v imidazolovom kruhu vo vzorci (c-1) alebo (c-2), pričom v tomto prípade je význam R¹⁶, pokiaľ je viazaný na dusík, obmedzený na vodík, aryl, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkylS(O), C₁₋₆alkyl alebo C₁₋₆alkylS(O)₂C₁₋₆alkyl;

45 R¹⁷ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl; arylC₁₋₆alkyl, trifluórmetyl, alebo di(C₁₋₆alkyl)aminosulfonyl;

R⁵ je C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyskupina alebo halogén-;

aryl je feny, naftalenyl, alebo feny substituuovaný jedným alebo viacerými substituentmi, každý nezávisle vybraný z halogén-, C₁₋₆alkylu, C₁₋₆alkyloxyskupiny alebo trifluórmetylu.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde každé R¹ a R² sú nezávisle hydroxyskupina, halogénskupina, kyanoskupina, C₁₋₆alkyl, trihalogén-metyl, trihalogénmetoxy skupina, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkyloxy skupina, hydroxyC₁₋₆alkyloxyskupina, C₁₋₆alkyltio skupina, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyloxyskupina, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, aminoC₁₋₆alkyloxyskupina, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoskupina, mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyloxyskupina, aryl, arylC₁₋₆alkyl, aryloxyskupina alebo arylC₁₋₆alkyloxyskupina, hydroxykarbonyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl; alebo

55 dva R¹ alebo R² substituenty susediace na fenylovom kruhu môžu tvoriť dohromady dvojitý väzbový radikál vzorca

- O-CH₂-O- (a-1),
 -O-CH₂-CH₂-O- (a-2),
 -O=CH=CH- (a-3),
 -O-CH₂-CH₂- (a-4),
 5 -O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-5), alebo
 -CH=CH-CH=CH- (a-6);

R¹⁶ je vodík na vodík, halogén, aryl, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyskupina, C₁₋₆alkyltioskupina, mono- alebo di(C₁₋₄alkyl)aminoskupina, hydroxykarbonyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkyltioC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylS(O)C₁₋₆alkyl, alebo C₁₋₆alkylS(O)₂C₁₋₆alkyl;

R¹⁶ tiež môže byť viazaný na atómy dusíka v imidazolovom kruhu vzorca

(c-1), v tomto prípade význam R¹⁶, pokiaľ je viazaný na dusík, je obmedzený na vodík, aryl, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkylS(O)C₁₋₆alkyl alebo C₁₋₆alkylS(O)₂C₁₋₆alkyl;

R¹⁷ je vodík, C₁₋₆alkyl, trifluórmetyl, alebo di(C₁₋₆alkyl)aminosulfonyl.

3. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 2, kde =X¹-X²-X³ je trojväzbový radikál vzorca (x-1), (x-2), (x-3) alebo (x-9), pričom každé R⁶ nezávisle je vodík, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyloxykarbonyl, aminoskupina alebo aryl a R⁷ je vodík; >Y¹-Y²- je trojväzbový radikál vzorca (y-1), (y-2), (y-3) alebo (y-4), kde každé R⁹ nezávisle je vodík, halogén, karboxyl, C₁₋₄alkyl alebo C₁₋₄alkyloxykarbonyl; r je 0, 1 alebo 2; s je 0 alebo 1; t je 0; R¹ je halogén, C₁₋₆alkyl alebo dva R¹ substituenty orto- navzájom na fenylovom kruhu môžu nezávisle tvoriť dohromady dvojväzbový radikál vzorca (a-1); R² je halogén; R³ je halogén alebo radikál vzorca (b-1) alebo (b-3), pričom R¹⁰ je vodík alebo radikál vzorca -Alk-OR¹³, R¹¹ je vodík, a R¹² je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, hydroxyskupina, C₁₋₆alkyloxyskupina alebo mono- alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkylkarbonyl, Alk je C₁₋₆alkándiyl a R¹³ je vodík; R⁴ je radikál vzorca (c-1) alebo (c-2), pričom R¹⁶ je vodík, halogén alebo mono- alebo di(C₁₋₄alkyl)aminoskupina; R¹⁷ je vodík alebo C₁₋₆alkyl; aryl je fenyl.

4. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 3, kde =X¹-X²-X³ je trojväzbový radikál vzorca (x-1), >Y¹-Y²- je trojväzbový radikál vzorca (y-4), r je 0 alebo 1, s je 1, t je 0, R¹ je 3-chlór-, R² je 4-chlór- alebo 4-fluór-, R³ je vodík alebo radikál vzorca (b-1) alebo (b-3), R⁴ je radikál vzorca (c-1) alebo (c-2), R⁶ je vodík, R⁷ je vodík, R⁹ je vodík, R¹⁰ je vodík, R¹¹ je vodík a R¹² je vodík.

5. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 4, kde =X¹-X²-X³ je trojväzbový radikál vzorca (x-2) alebo (x-3), >Y¹-Y²- je trojväzbový radikál vzorca (y-2), (y-3) alebo (y-4), *ras* sú 1, t je 0, R¹ je 3-chlór-, alebo 3-metyl, R² je 4-chlór-, R³ je radikál vzorca (b-1) alebo (b-3), R⁴ je radikál vzorca (c-2), R⁶ je C₁₋₄alkyl, R⁹ je vodík, R¹⁰ a R¹¹ sú vodík a R¹² je vodík alebo hydroxyskupina.

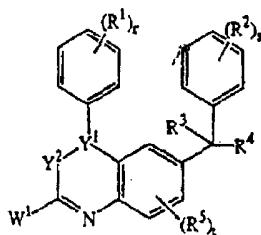
6. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2 vybraná z:

- 7-[(4-fluórfenyl)(1H-imidazol-1-yl)metyl]-5-fenylimidazol-[1,2-a]-chinolínu;
 α-(4-chlórfenyl)-α-(1-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-fenylimidazo[1,2-a]-chinolín-7-metanolu;
 5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-α-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-imidazo[1,2-a]chinolín-7-metanolu;
 5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-α-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-imidazo[1,2-a]chinolín-7-metánamínu;
 40 5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-α-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1,5-a]chinolín-7-metánamínu;
 5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-1-metyl-α-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]chinolín-7-metanolu;
 5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-α-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1,5-a]chinolín-7-metánamínu;
 5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-α-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1,5-a]chinazolín-7-metanolu;
 45 5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-α-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)tetrazolo[1,5-a]chinazolín-7-metanolu;
 5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-α-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1,5-a]chinazolín-7-metánamínu;
 5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-N-hydroxy-α-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)tetrahydro[1,5-a]chinolín-7-metánamínu;
 50 α-(4-chlórfenyl)-α-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-5-(3-metylfenyl)-tetrazolo[1,5-a]chinolín-7-metánamínu;
 ich farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami alebo ich stereochemicky izomérnych foriem.

7. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje farmaceuticky prijateľný nosič, a ako účinnú zložku terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny, ako je definovaná v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 6.

8. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny, ako je definovaná v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 6, dokonalo zmieša s farmaceuticky prijateľným nosičom.

9. Zlúčenina vzorca (II)

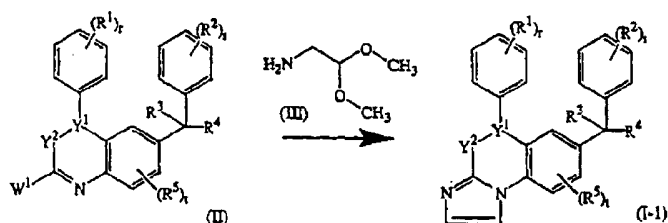


adičná soľ s kyselinou alebo ich stereochemicky izomérna forma, kde W^1 je chlór a symboly $r, s, t, >Y^1-Y^2-$, R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 sú definované v nároku 1.

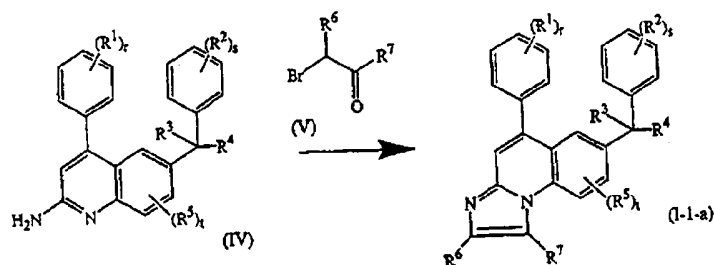
10. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 na použitie ako liečivo.

11. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 1, kde

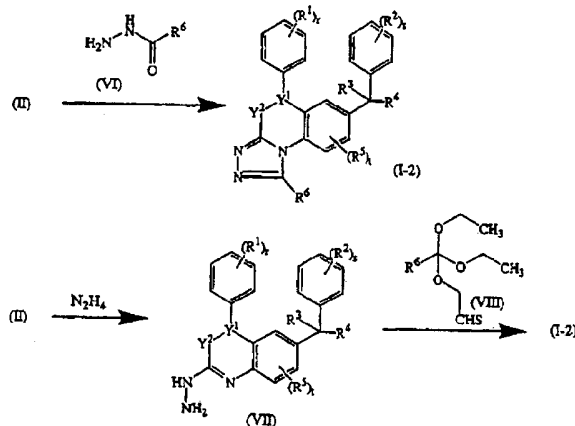
a) $=X^1-X^2-X^3$ je trojvázbový radikál vzorca (x-1) a R^6 a R^7 sú vodík, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-1), reakciou medziproduktu vzorca (II) s reakčnou látkou vzorca (III) alebo jej funkčnými derivátmi, kde W^1 je odstupujúca skupina, nasledovanou intramolekulárnou cyklizáciou;



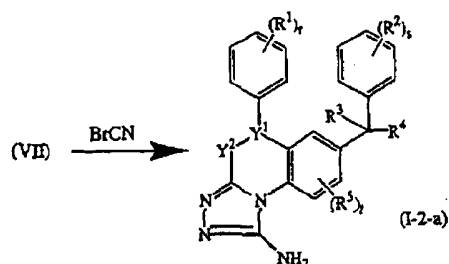
b) $=X^1-X^2-X^3$ je trojvázbový radikál vzorca (x-1), $>Y^1-Y^2-$ je trojvázbový radikál vzorca (y-4), R^9 je vodík a R^6 a/alebo R^7 nie sú vodík, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-1-a), reakciou zlúčeniny vzorca (IV) s reakčnou látkou vzorca (V), nasledovanou intramolekulárnou cyklizáciou;



c) $=X^1-X^2-X^3$ je trojvázbový radikál vzorca (x-2), reprezentované zlúčeninami vzorca (I-2), reakciou zlúčeniny vzorca (II) s medziproduktom vzorca (VI) alebo reakciou zlúčeniny vzorca (VIII) s medziproduktom vzorca (VII); medziprodukty vzorca (VII) sú pripravené reakciou medziproduktu vzorca (II) s N_2H_4 ;

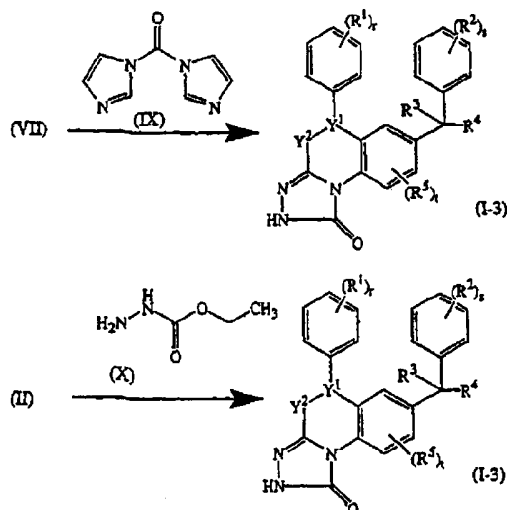


d) zlúčeniny vzorca (I-2), kde R^6 je amin, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-2-a), sú pripravené reakciou medziproduktu vzorca (VII) s BrCN ;



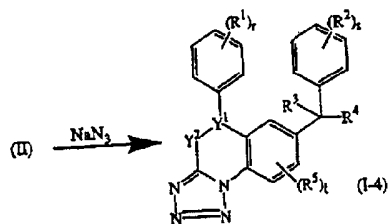
5

e) $=X^1-X^2-X^3$ je trojväzbový radikál vzorca (x-3), reprezentované zlúčeninami vzorca (I-3), reakciou zlúčeniny vzorca (IX) s medziproduktom vzorca (VII) alebo reakciou zlúčeniny vzorca (X) s medziproduktom vzorca (II);



10

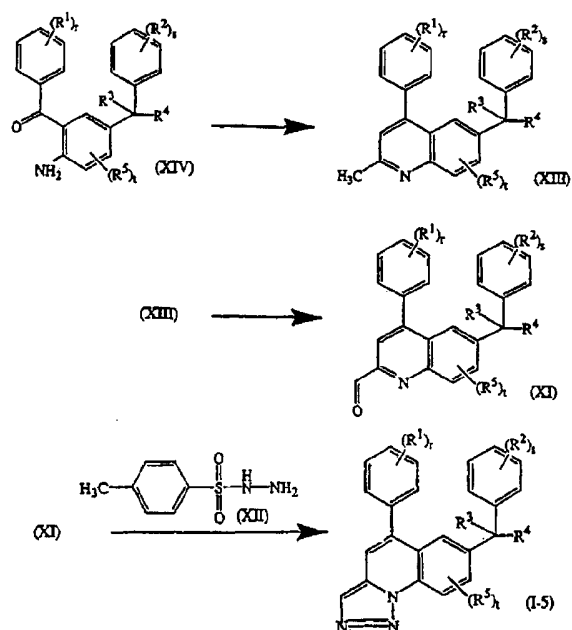
f) $=X^1-X^2-X^3$ je trojväzbový radikál vzorca (x-4), reprezentované zlúčeninami vzorca (I-4), reakciou medziproduktu vzorca (II) s NaN_3 ;



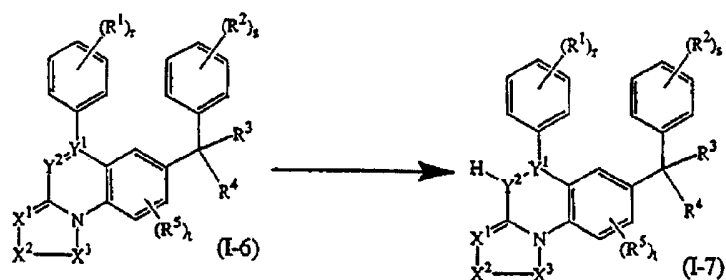
15

g) $=X^1-X^2-X^3$ je trojväzbový radikál vzorca (x-9), $>Y^1-Y^2-$ je trojväzbový radikál vzorca (y-4) a R^9 je vodík, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-5), reakciou medziproduktu vzorca (XI) so zlúčeninou vzorca (XII); medziprodukty vzorca (XI) sú pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XIII) s SeO_2 ; medziprodukty vzorca (XIII) sú pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XIV) s 2-propanónom;

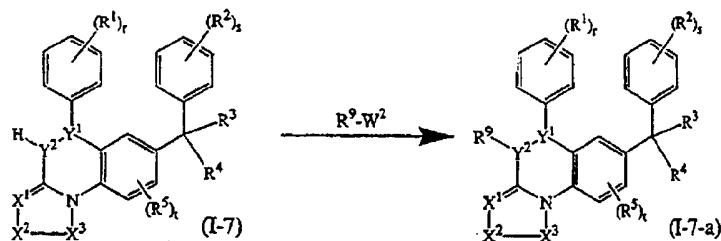
20



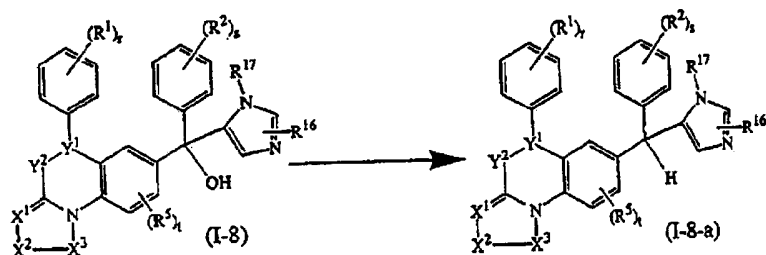
- h) Zlúčeniny vzorca (I-6), definované ako zlúčeniny vzorca (I), kde $>Y^1-Y^2-$ je trojvázbový radikál vzorca (y-2) alebo (y-4), sú konvertované na zodpovedajúce zlúčeniny vzorca (I-7), kde $>Y^1-Y^2-$ je trojvázbový radikál vzorca (y-3) alebo (y-1) a R⁹ je vodík, reakciou s NaBH₄ alebo LiAlH₄; obrátene, zlúčeniny vzorca (I-7) sú konvertované na zodpovedajúce zlúčeniny vzorca (I-6) oxidáciou s MnO₂;



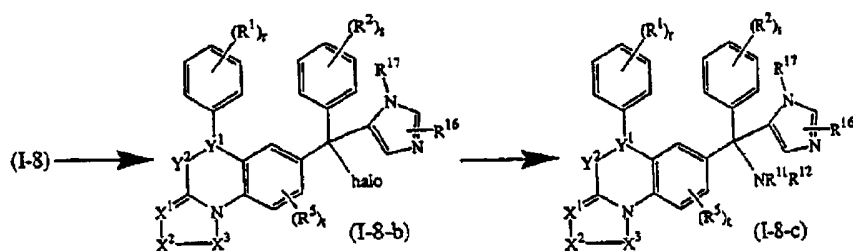
- i) Zlúčeniny vzorca (I-7) sú konvertované na zlúčeniny vzorca (I-7-a), kde $>Y^1-Y^2-$ je trojvázbový radikál vzorca (y-3) alebo (y-1) a R⁹ je iný ako vodík, reakciou týchto zlúčenín vzorca (I-7) s reakčným činidlom vzorca R⁹-W² kde W² je vhodná odstupujúca skupina;



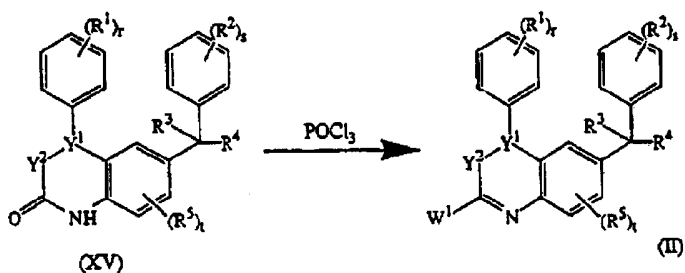
- j) R³ je radikál vzorca (c-2) a R⁴ je hydroxyskupina, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-8), sú konvertované na zlúčeniny vzorca (I-8-a), kde R⁴ je vodík, miešaním zlúčenín vzorca (I-8) v kyseline octovej v prítomnosti formamidu;



- k) Zlúčeniny vzorca (I-8) sú konvertované na zlúčeniny vzorca (I-8-b), kde R^4 je halogén, reakciou zlúčenín vzorca (I-8) s halogenačným činidlom; následne sú zlúčeniny vzorca (I-8-b) spracované s reakčným činidlom vzorca $H-NR^{11}R^{12}$, za získania zlúčeniny vzorca (I-8-c);



- pričom v uvedených reakčných schémach $=X^1-X^2-X^3$, $>Y^1-Y^2-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{16} a R^{17} , r , s , t sú definované v nároku 1, a W^1 a W^2 sú odstupujúce skupiny;
- 1) alebo zlúčeniny vzorca (I) sú konvertované navzájom zo stavu techniky známymi transformačnými reakciami; alebo, pokiaľ je to žiaduce; zlúčenina vzorca (I) je konvertovaná na farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou, alebo naopak, adičná soľ s kyselinou zlúčeniny vzorca (I) je konvertovaná na voľnú bázičnú formu s alkáliou; a, pokiaľ je to žiaduce, sa pripravujú ich stereochemicky izoméne formy.
12. Spôsob prípravy medziproduktu vzorca (II), ako je definovaný v nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že medziprodukt vzorca (XV) reaguje s halogenačným činidlom;



- pričom radikály $>Y^1-Y^2-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 sú definované v nároku 1, a W^1 je odstupujúca skupina.

Koniec dokumentu