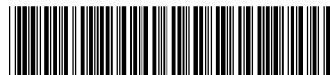




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P960004 A2

HR P960004 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP:

C07D 239/91 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

(21) Broj prijave:

P960004A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

05.01.1996.

(43) Datum objave prijave patenta:

28.02.1998.

(31) Broj prve prijave: 195 01 481.2

(32) Datum podnošenja prve prijave: 19.01.1995.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelj:

Bayer Aktiengesellschaft, 51368 Leverkusen, DE
Fred Robert Heiker, Paul-Ehrich-Strasse 8, 42113 Wuppertal, DE
Ulrich Niewoehner, Gartenstrasse 3, 42929 Wermelskirchen, DE
Wolfgang Hartwig, 62, Rocky Rapids Road, Stamford, 06903 CT, US
Helmuth Schuetz, Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal, DE
Erwin Bischoff, Pahlkestrasse 73, 42115 Wuppertal, DE
Elisabeth Perzborn, Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal, DE
Matthias Schramm, Humperdinckstrasse 15, 51375 Leverkusen, DE
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma: **2,8-DISUBSTITUIRANI KINAZOLINONI**

(57) Sažetak: Proizvedeni su 2,8-disupstituirani kinazolinoni, pri čemu se najprije uobičajenom reakcijom kondenzira kinazilinsonski osnovni kostur, a na kraju se u položaj 8 uvode željeni supstituenti. Spojevi su prikladni kao aktivne tvari u lijekovima, osobito za liječenje upala, tromboembolijskih oboljenja, te srčanih i bolesti krvnog optoka.

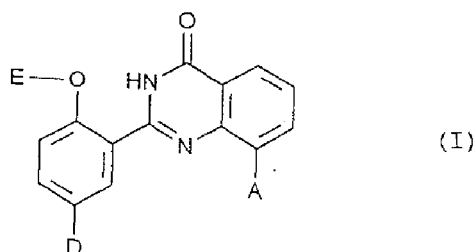
HR P960004 A2

Predloženi izum odnosi se na 2,8-disupstituirane kinazolinone, postupak za njihovu proizvodnju i njihovu upotrebu u lijekovima, osobito za liječenje upala, tromboembolijskih, srčanih i bolesti krvnog optoka i oboljenja urogenitalnog sistema.

Iz publikacije PCT WO 93/12095 poznati su kinoksalinoni sa selektivnim cGMP PDE inhibitorским djelovanjem.

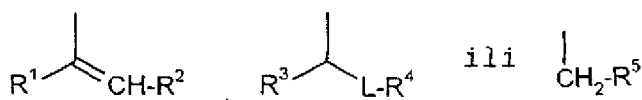
Fosfodiesteraze (PDE's) imaju značajnu ulogu u regulaciji intracelularnih razina cGMP i cAMP. Od dosada opisanih fosfodiesteraznih izoenzimskih skupina PDE I do PDE V [nomernklatura prema Beavo-u i Reifsnnyderu (usporedi Beavo, J.A. i Reifsnnyder, D.H.: Trends in Pharmacol. Sci 11, 150-155 (1990))] PDE I aktivirana sa Ca-kalmodulinom, PDE II koja se može stimulirati sa cGMP i cGMP specifična PDE V uglavnom su odgovorne za metabolizam cGMP. Na osnovi različite razdiobe tih PGE's koje metaboliziraju cGMP u tkivu, selektivni inhibitori bi trebali, ovisno o razdiobi odgovarajućeg izoenzima u tkivu, povisiti razinu cGMP u odgovarajućem tkivu. To može dovesti do specifičnog, antiagregacijskog, antispastičkog, dilatacijskog djelovanja na krvne žile, antiaritmičkog i/ili antiinflamacijskog djelovanja.

Predloženi izum odnosi se na 2,8-disupstituirane kinazolinone opće formule (I)



u kojoj

A predstavlja oksiranil koji je po potrebi supstituiran s ravnim ili razgranatim alkilom sa do 8 ugljikovih atoma, koji sa svoje strane može biti supstituiran s fenilom, ili ostatak formule



gdje

R^1 predstavlja vodik ili ravan ili razgranati alkil sa do 6 ugljikovih atoma,

R^2 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 8 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s fenilom,

R^3 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 5 ugljikovih atoma ili skupinu formule $-\text{OR}^6$,

gdje

R^6 predstavlja vodik, hidroksi zaštitnu skupinu ili ravan ili razgranati alkil sa do 5 ugljikovih atoma,

R^4 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa 2 do 10 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s fenilom,

L predstavlja ostatak formule $-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{N}_3)$ ili $-\text{CH}(\text{OSO}_2\text{R}^7)$,

gdje

R^7 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 4 ugljikova atoma ili fenil,

R^5 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa 3 do 8 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s fenilom, ili benzil ili 2-feniletal,

D predstavlja vodik ili skupinu formule $-\text{SO}_2-\text{NR}^8\text{R}^9$,

gdje

R^8 i R^9 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil ili ravan ili razgranati alkil sa do 6 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s hidroksi, ili zajedno s dušikovim atomom tvore peteročlani do šesteročlani zasićeni heterocikl sa do 2 daljnja heteroatoma iz niza S, N i/ili O, koji je po potrebi, također preko slobodne N-funkcije, supstituiran s ravnim ili razgranatim alkilom sa do 6 ugljikovih atoma, koji sa svoje strane može biti supstituiran s hidroksi, E predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 8 ugljikovih atoma, i njihove tautomere i soli.

Tvari prema izumu mogu biti prisutne kao soli. U okviru izuma prednost imaju fiziološki nedvojbene soli.

Fiziolološki nedvojbene soli mogu biti soli spojeva prema izumu s anorganskim ili organskim kiselinama. Prednost, imaju soli s anorganskim kiselinama kao što su primjerice solna kiselina, bromovodična kiselina, fosforna kiselina ili sumporna kiselina, ili soli s organskim karbonskim ili sulfonskim kiselinama kao što su primjerice octena kiselina, maleinska kiselina, fumarna kiselina, jabučna kiselina, limunska kiselina, vinska kiselina, mliječna kiselina, benzojeva kiselina, ili metansulfonska kiselina, etansulfonska kiselina, fenilsulfonska kiselina, toluolsulfonska kiselina ili naftalidindisulfonska kiselina.

Spojevi prema izumu opće formule (I) mogu se pojaviti u različitim stereokemijskim oblicima, koji se ponašaju ili kao slika i zrcalna slika (enantiomeri), ili koji se ne ponašaju kao slika i zrcalna slika (diastereomeri). Izum se odnosi na antipode kao također i na racemične oblike, te na diastereomerne smjese. Racemični oblici mogu se rastaviti, jednako kao diastereomeri, na poznat način u stereoizomernu pojedinačnu sastojku.

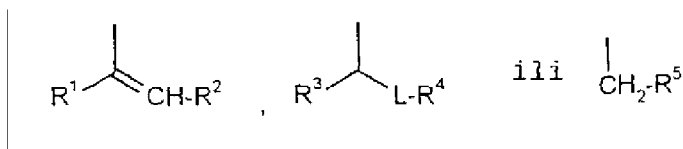
Peteročlani do šesteročlani zasićeni heterocikl vezan preko dušikovog atoma, koji osim toga kao heteroatome može sadržavati do 2 kisikova, sumporna i/ili dušikova atoma predstavlja općenito piperidil, morfolinil ili piperazinil. Posebnu prednost ima morfolinil.

Hidroksi zaštitna skupina u okviru gore navedene definicije predstavlja općenito zaštitnu skupinu iz niza: trimetilsilil, trietilsilil, triizopropilsilil, terc.butil-dimetilsilil, trifenilsilil ili benzil. Prednost imaju trimetilsilil, terc.butil-dimetilsilil ili benzil.

Osobitu prednost imaju spojevi opće formule (I)

u kojoj

A predstavja oksiranil, koji je po potrebi supstituiran s ravnim ili razgranatim alkilom sa do 7 ugljikovih atoma, koji sa svoje strane može biti supstituiran s fenilom, ili ostatak formule



gdje

R^1 predstavlja vodik ili ravan ili razgranati alkil sa do 5 ugljikovih atoma,

R^2 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 6 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s fenilom,

R^3 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 4 ugljikova atoma ili skupinu formule $-OR^6$,

gdje

R^6 predstavlja vodik, benzil, acetyl ili ravan ili razgranati alkil sa do 4 ugljikova atoma,

R^4 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa 2 do 8 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s fenilom,

L predstavlja ostatak formule $-CO-$, $-CH(OH)-$, $-CH_2-$, $-CH(N_3)$ ili $-CH(OSO_2R^7)$,

gdje

R^7 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 3 ugljikova atoma ili fenil,

R^5 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa 3 do 7 ugljikovih atoma, koji je sa svoje strane supstituiran s fenilom, ili benzil ili 2-feniletal,

D predstavlja vodik ili skupinu formule $-SO_2-NR^8R^9$,

gdje

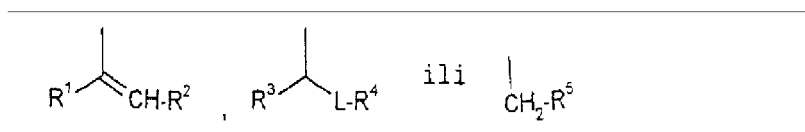
R^8 i R^9 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil ili ravan ili razgranati alkil sa do 5 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s hidroksi, ili zajedno s dušikovim atomom tvore morfolinilni, piperidinilni ili piperazinilni prsten, koji je po potrebi, također preko slobodne N-funkcije, supstituiran s ravnim ili razgranatim alkilom sa do 4 ugljikova atoma, koji sa svoje strane može biti supstituiran s hidroksi,

E predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 6 ugljikovih atoma, i njihovi tautomeri i soli.

Osobitu prednost imaju spojevi opće formule (I)

u kojoj

A predstavlja oksiranil koji je po potrebi supstituiran s ravnim ili razgranatim alkilom sa do 6 ugljikovih atoma, koji sa svoje strane može biti supstituiran s fenilom, ili ostatak formule



gdje

R^1 predstavlja vodik ili ravan ili razgranati alkil sa do 3 ugljikova atoma,

R^2 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 6 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s fenilom,

R^3 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 4 ugljikova atoma ili skupinu formule $-OR^6$,

gdje

R^6 predstavlja vodik, benzil, acetil ili ravan ili razgranati alkil sa do 3 ugljikova atoma,

R^4 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa 2 do 7 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s fenilom,

L predstavlja ostatak formule $-CO-$, $-CH(OH)-$, $-CH_2-$, $-CH(N_3)$ ili $-CH(OSO_2R^7)$,

gdje

R^7 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 3 ugljikova atoma ili fenil,

R^5 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa 3 do 6 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s fenilom, ili benzil ili 2-feniletil,

D predstavlja vodik ili skupinu formule $-SO_2-NR^8R^9$,

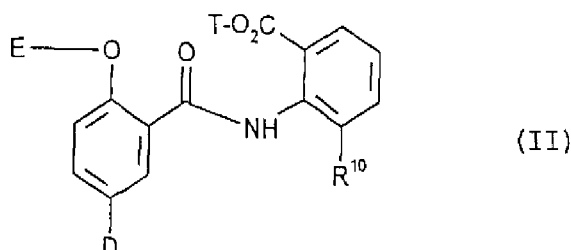
gdje

R^8 i R^9 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil ili ravan ili razgranati alkil sa do 3 ugljikova atoma, ili zajedno s dušikovim atomom tvore morfolinilni ili piperidinilni prsten,

E predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 4 ugljikova atoma,

i njihovi tautomeri i soli.

Osim toga pronađen je postupak za proizvodnju spojeva prema izumu opće formule (I), naznačen time, da se najprije spojevi opće formule (II)

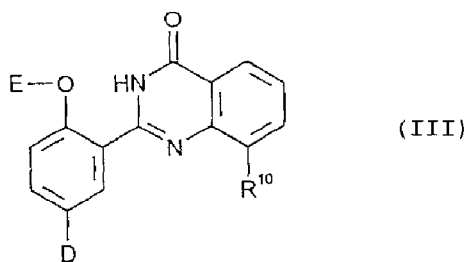


u kojoj

D ima gore navedeno značenje,
T predstavlja C₁-C₄-alkil

i

R¹⁰ predstavlja halogen, ponajprije brom ili jod, cikliziraju s formamidom u spojeve opće formule (III)



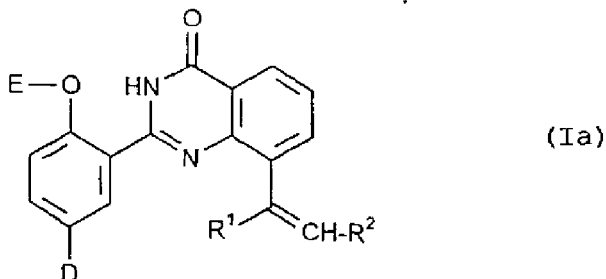
u kojoj

D, E i R¹⁰ imaju gore navedeno značenje,
i u posljednjoj fazi sa spojevima opće formule (IV)



u kojoj

R¹ i R² imaju gore navedeno značenje, u inernim otapalima, u prisutnosti baze i u sistemu tri-o-tolilfosfin/paladij-II-acetat prevedu se u spojeve opće formule (Ia)



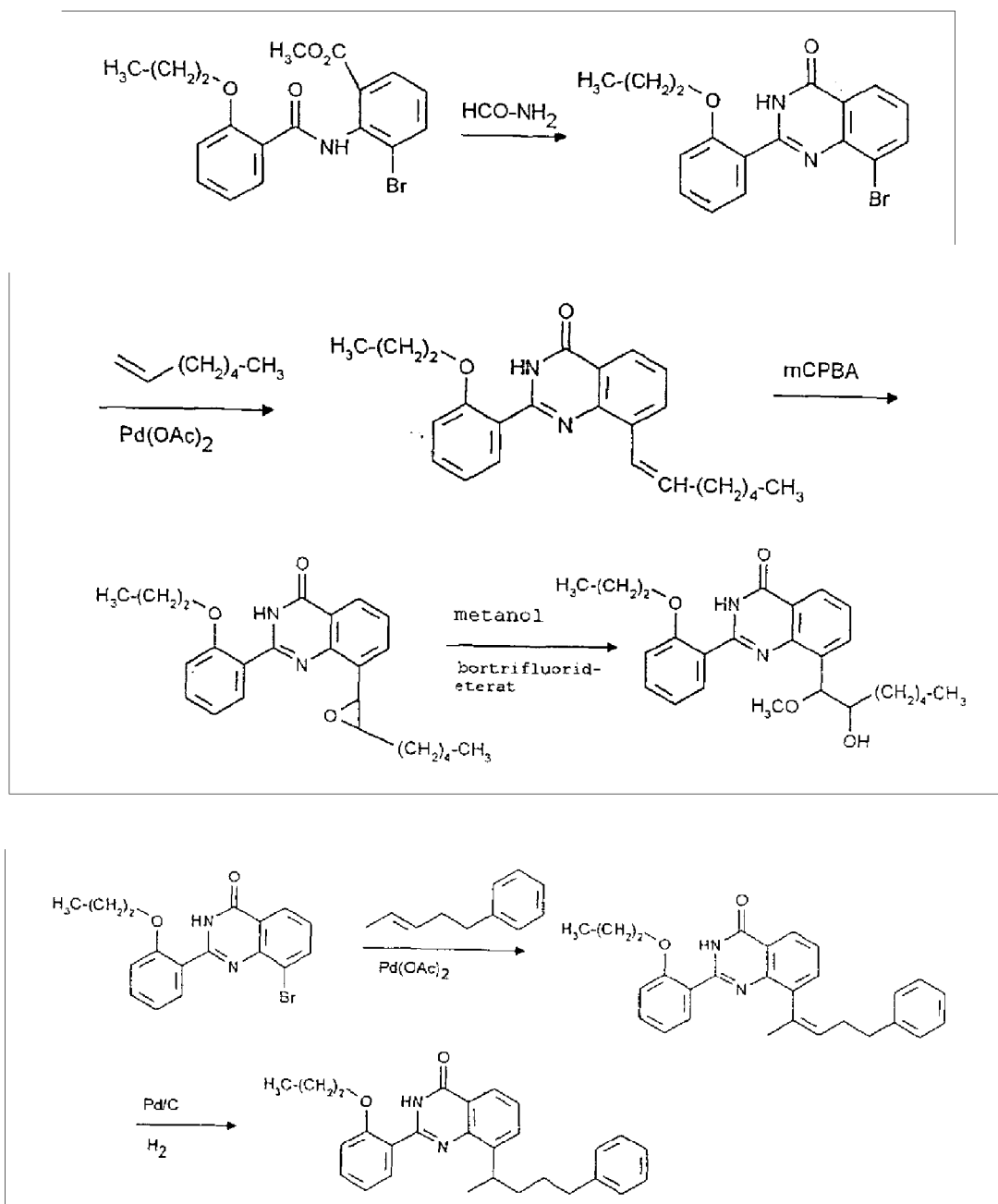
u kojoj

D, E, R¹ i R² imaju gore navedeno značenje, i po potrebi dvostruku vezu se hidrira,
ili u sličaju da A = supstituirani oksiranil, po potrebi, dvostruku vezu se po uobičajenim metodama oksidira sa sredstvom za oksidaciju u inernim otapalima u odgovarajuće epoksidne spojeve i oni se reakcijama otvaranja prstena prevode u odgovarajuće hidroksi spojeve,

i polazeći od hidroksi spojeva, po potrebi nakon aktivacije, provode se reakcije nukleofilne supstitucije,

ili se hidroksi spojevi oksidiraju u okso spojeve.

Postupci prema izumu mogu se primjerice objasniti sa slijedećom shemom formula:



ili

5

10

Za postupak prikladna su inertna organska otapala koja se ne mijenjaju pod uvjetima reakcije. Tu spadaju ponajprije eteri kao primjerice dietileter, dioksan, tetrahidrofuran, glikolmono- ili dimetileter, halogenirani ugljikovodici kao di-, tri- ili tetraklormetan, dikloretilen, trikloretilen, octeni ester, toluol, acetonitril, dimetilformamid, triamid heksametilfosforne kiseline i aceton. Razumljivo je da se mogu koristiti i mješavine otapala. Posebnu prednost imaju diklormetan i dimetilformamid.

15

Reakcijska temperatura može općenito varirati u velikom području. Općenito se radi u području od -20°C do 200°C, ponajprije od 0°C do 25°C.

Ciklizaciju se provodi općenito u temperaturnom području od +50°C do 200°C, ponajprije od +160°C do +180°C.

20

Pripremanje spojeva opće formule (Ia) vrši se općenito u jednom od gore navedenih otapala, ponajprije dimetilformamidu i u prisutnosti baze.

25

Kao baze mogu se upotrijebiti općenito anorganske ili organske baze. Zu ponajprije spadaju alkalni karbonati kao natrijev karbonat, kalijev karbonat ili cesijev karbonat, ili alkalni ili zemnoalkalni alkoholati ili amidi kao natrijev ili kalijev metanolat, natrijev ili kalijev etanolat, kalijev terc.butilat ili kalijev amid, ili organski amini (trialkil (C₁-C₆) amini) kao trietilamin ili tributilamin. Posebnu prednost ima tributilamin.

Baze se općenito uzimaju količinom od 0,05 mola do 10 mola, ponajprije od 1 mola do 2 mola u odnosu prema 1 molu spoja opće formule (III).

- 5 Postupci prema izumu provode se općenito u temperaturnom području od 0°C do +180°C, ponajprije od +30°C do +150°C.

Faze postupka prema izumu provode se općenito pod normalnim tlakom. Međutim, također je moguće raditi i pod povišenim ili pod smanjenim tlakom (npr. u području od 0,5 do 5 bara).

10

Epoksidiranje se provodi u jednom od gore navedenih otapala, ponajprije u suhom triklormetanu, u prisutnosti sredstva za oksidaciju, kao primjerice m-klorperbenzojeve kiseline ili H₂O₂. Prednost ima m-klorperbenzojeva kiselina.

Epoksidiranje se općenito provodi u temperaturnom području od -20°C do +50°C, ponajprije od 0°C do +30°C.

15

Hidriranje se općenito provodi u jednom od gore navedenih alkohola, ponajprije metanolu.

Kao katalizatori prikladni su općenito paladijevi spojevi. Prednost ima Pd/C.

- 20 Katalizator se stavlja količinom pd 0,01 mola do 0,4 mola, ponajprije 0,05 mola do 0,2 mola u odnosu prema 1 molu odgovarajućeg alkohola.

Hidriranje se općenito provodi u temperaturnom području od -20°C do +50°C, ponajprije od 0°C do +30°C.

- 25 Hidriranje se općenito provodi pod normalnim tlakom. Međutim, također je moguće raditi pod povišenim ili pod smanjenim tlakom (npr. u području od 0,5 do 5 bara).

Epoksidiranje se vrši po metodama opisanim u literaturi [usporedi Takano et al., Heterocycles 29,(1989), 249] i također u jednom od gore navedenih alkohola, ponajprije metanolu, u prisutnosti bortrifluorid-eterata.

- 30 Kemijska pretvorba s kloridima alkilsulfonske kiseline vrši se, polazeći od odgovarajućih slobodnih hidroksi spojeva, u jednom od gore navedenih otapala i jednoj od baza, ponajprije s diklormetanom i trietilaminom u temperaturnom području od -20°C do +20°C, ponajprije 0°C i pod normalnim tlakom.

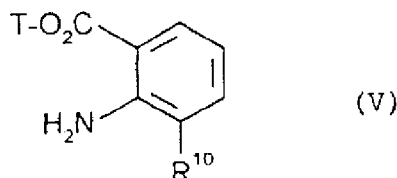
Uvođenje azidnog ostatka vrši se općenito kemijskom pretvorbom odgovarajućih alkilsulfoniloksi supstituiranih spojeva s natrijevim azidom u jednom od gore navedenih otapala, ponajprije dimetilformamidu, u temperaturnom području od 50°C do +120°C, ponajprije pri 100°C i pod normalnim tlakom.

35

Ketoni se proizvode polazeći od odgovarajućih hidroksi spojeva po poznatim metodama (Swernova oksidacija) .

- 40 Spojevi u obliku čistih enantiomera dostupni su po uobičajenim metodama, primjerice pomoću kromatografije racemičnih spojeva opće formule (I) na kiralnim fazama.

Spojevi opće formule (II) su djelomično poznati ili novi i tada se mogu proizvesti tako da se spojevi opće formule (V)

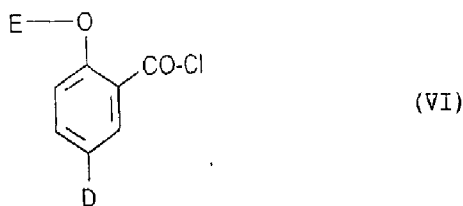


45

u kojoj

R¹⁰D i T imaju gore navedeno značenje, kemijski pretvore sa kloridima 2-n-alkoksibenzojeve kiseline formule (VI)

50



u kojoj

- 5 D i E imaju gore navedeno značenje, u inernim otapalima i u prisutnosti baze.

Kao otapala prikladna su gore navedena otapala, pri čemu se prednost daje diklormetanu.

- 10 Kao baze prikladni su ciklički amini, kao primjerice piperidin, piridin, pirimidin, dimetilarainopiridin ili C₁-C₄-alkilamini, kao primjerice trietilamin. Prednost se daje trietilaminu i piridinu.

Baze se stavljaju općenito količinom od 0,5 mola do 2 mola, ponajprije od 1 mola do 1,2 mola u odnosu prema 1 molu spoja opće formule (V).

- 15 Reakcijska temperatura može se općenito mijenjati u širokom rasponu. Općenito se radi u području od -20°C do +200°C, ponajprije od 0°C do 25°C.

Spojevi opće formule (V) (npr. J. Heterocyclic. Chem., 26 (5), 1989, 1405-1413) i (VI) (npr. EP-0 526 004 A1) poznati su sami po sebi.

- 20 Spojevi opće formule (III) su novi i mogu se proizvesti kako je gore opisano.

Spojevi opće formule (IV) su poznati.

- 25 Spojevi opće formule (Ia) su novi i mogu se proizvesti kako je gore opisano.

Spojevi prema izumu općih formula (I) i (Ia) pokazuju nepredvidljiv, dragocjeni spektar farmakološkog djelovanja.

- 30 Oni inhibiraju jednu ili više fosfodiesteraza (PDE I, PDE II i PDE V) koje metaboliziraju cGMP. To dovodi do diferenciranog porasta cGMP. Povišenje razine cGMP može dovesti do antitrombotičkog, vazodilatoričkog i/ili antiaritmickog djelovanja. Selektivnost je određena zajedno s razdiobom izoenzima u tkivu.

Osim toga spojevi prema izumu pojačavaju djelovanje tvari, kao što su primjerice EDRF (Endothelium-derived relaxing factor) i ANP (atrial natriuretic peptide), koji povišuju razinu cGMP.

- 35 Oni se stoga mogu upotrijebiti kao lijekovi za liječenje upalnih oboljenja kao što su primjerice astma, upalne dermatoze, za liječenje visokog krvnog tlaka, stabilne i nestabilne angine, bolesti perifernih i kardijalnih krvnih žila, aritmija, za liječenje tromboembolijskih oboljenja i ishemija kao infarkta miokarda, moždanog udara, tranzitornih i ishemijskih udara, Angine pectoris, perifernih poremećaja prokrvljenosti, sprečavanje restenoza kao nakon terapije trombolize, 40 perkutanih transluminalnih angioplastija (PTA) i bajpasa, perkutanih transluminalnih koronarnih angioplastija (PTCA), bajpasa, septičkog šoka i bolesti urogenitalnog sistema kao primjerice hipertrofije prostate, impotencije i inkontinencije.

Aktivnost fosfodiesteraza (PDE's)

- 45 PDE II koja se može stimulirati sa cGMP, PDE III koja se može suzbiti sa c-GMP i cAMP specifična PDE IV izoliraju se ili iz svinjskog ili goveđeg srčanog miokarda. PDE I koja se može stimulirati sa Ca-kalmodulinom izolira se iz svinjske aorte ili svinjskog mozga. cGMP specifična PDE V dobije se iz svinjskog tankog crijeva, svinjske aorte i/ili humanih krvnih pločica. Čišćenje se vrši pomoću kromatografije s anionskom izmjenom na MonoQ^R Pharmacia uglavnom po metodi M. Honeya i Miles D. Houslaya, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990).

- 50 Određivanje enzimatske aktivnosti vrši se u ispitnoj smjesi koja u 100 μl u 20 mM tris/HCl-pufera pH 7,5 sadrži 5 mM MgCl₂, 0,1 mg/ml telećeg serumskog albumina i ili 800 Bq ³HcAMP ili ³HcGMP. Krajnja koncentracija odgovarajućih nukleotida je 10⁻⁶ mol/l. Reakcija se potiče dodatkom enzima, količina enzima se odmjeri tako da se tijekom inkubacije od 30 minuta kemijski pretvori pribli. 50% supstrata. Da bi se ispitala PDE II koja se može stimulirati sa cGMP kao supstrat se 55 upotrebljava ³HcAMP i reakcijskoj smjesi doda se 10⁻⁶ mol/l neobilježenog cGMP. Da bi se ispitala PDE I ovisna o Ca-kalmodulinu, reakcijskoj smjesi doda se još 1 μM CaCl₂ i 0,1 μM kalmodulina. Reakcija se zaustavlja dodatkom 100

μ l acetonitrila koji sadrži 1 mM cAMP i 1 mM AMP. 100 μ l reakcijske smjese rastavi se na HPLC-koloni i proizvod raspada kontinuirano se kvantitativno određuje s protočnim scintilacijskim brojačem. Mjeri se koncentracija tvari kod koje se brzina reakcije sprečava za 50%.

5 Inhibitori fosfodiesteraza in vitro.

Broj primjera	PDE I IC ₅₀ [μ M]	PDE II IC ₅₀ [μ M]	PDE V IC ₅₀ [μ M]
14	5	5	3
15	3	5	
16		5	5
20	10	2	5
29		0,5	1

Spojevi su istraženi glede antihipertenzivne aktivnosti na narkotiziranoj svinji.

10 Antihipertenzivna aktivnost bila je mjerena nakon intravenozne aplikacije na SHR-štakorima.

Za određivanje cikličkih nukleotida uzeta su tkiva srca i aorti i neposredno zatim duboko smrznuta. Uzorci su pulverizirani u tekućem dušiku, ekstrahirani sa 70%-tnim etanolom i pomoću komercijalnog radioimunoškog pokusa (Amersham) određen je sadržaj cGMP i cAMP.

15 Djelovanje na erekcijsko izlučivanje izmjereno je na narkotiziranim kunićima (CG. Stief et al., World Journal Urology 1990, str. 233-236).

20 Tvari se apliciraju u dozama od 0,1 do 10 mg/kg izravno u Corpus cavernosum, intraduodenalno, rektalno, oralno, transdermalno ili intravenozno.

25 Nove tvari mogu se na poznat način prevesti u uobičajene formulacije, kao što su tablete, dražeje, pilule, granulat, aerosol, sirup, emulzije, suspenzije i otopine, uz upotrebu inertnog, neotrovnog, farmaceutski prikladnog nosioca ili otapala. Pri tome terapijski učinkovit spoj treba biti prisutan koncentracijom od otprilike 0,5 do 90 mas. % ukupne smjese, tj. količinama koje su dovoljne da se postigne navedeni raspon doziranja.

Formulacije se proizvode primjerice smješavanjem aktivne tvari s otapalima i/ili nosiocima, po potrebi uz upotrebu emulgatora i/ili dispergatora, pri čemu, npr. u slučaju upotrebe vode kao sredstva za razrjeđenje, kao pomoćna sredstva mogu se po potrebi upotrijebiti organska otapala.

30 Aplikacija se vrši na uobičajen način, ponajprije oralno, parenteralno, transdermalno, perlingualno ili intravenozno.

Općenito, za postizanje značajnijeg rezultata kod intravenozne aplikacije korisnim se je pokazalo dati količinu od otprilike 0,01 do 10 mg/kg, ponajprije otprilike 0,1 do 10 mg/kg tjelesne težine.

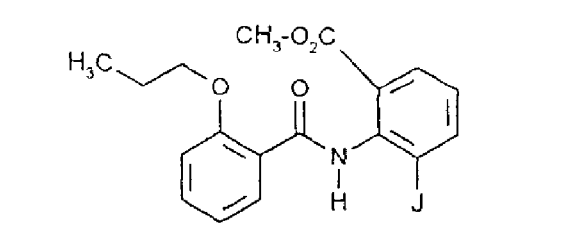
35 Usprkos tome po potrebi može biti potrebno odstupiti od navedenih količina, i to ovisno o tjelesnoj težini, odnosno o vrsti puteva aplikacije, o individualnoj reakciji na lijek, vrsti njegove formulacije i trenutku, odnosno intervalu u kojem se lijek daje. Tako u nekim slučajevima može biti dovoljno ići s manje od prethodno navedenih minimalnih količina, dok se u drugim slučajevima moraju prekoračiti navedene gornje granice. U slučaju aplikacije većih količina preporuča se podijeliti ih u više pojedinačnih davanja tijekom dana.

40

Polazni spojevi

Primjer I

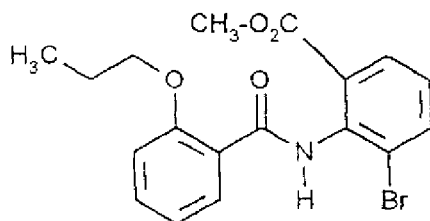
45 Metilester 2-(2-n-propoksibenzamido)-3-jod-benzojeve kiseline



27,9 g (0,1 mola) metilestera 2-amino-3-jod-benzojeve kiseline i 15,4 ml (0,11 mola) trietilamina otopi se u 170 ml aps. CH_2Cl_2 . Pri 0°C dokaplje se otopinu od 20 g (0,1 mola) klorida 2-n-propoksibenzojeve kiseline u 80 ml aps. CH_2Cl_2 . Miješa se preko noći pri 20°C , talog se odfiltrira i promućka se sa 100 ml 1 n HCl, 100 ml 1 n NaOH i 100 ml zasićene otopine NaCl. Organsku fazu se osuši preko Na_2SO_4 , ispari se u vakuumu i ostatak se očisti kromatografijom preko silika gela (eluent: toluol/etilester octene kiseline 95:5).
 Iskorištenje: 36 g (81,4%).
 $R_f = 0,25$ (toluol/etilester octene kiseline 10:1).

Primjer II

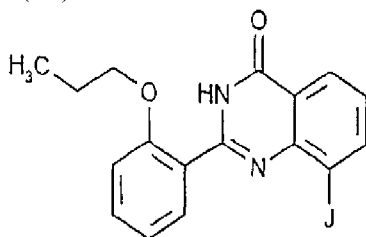
Metilester 2-(2-n-propoksibenzamido)-3-brom-benzojeve kiseline



Analogno propisu za primjer I proizveden je naslovni spoj polazeći od metilestera 2-amino-3-brom-benzojeve kiseline.
 Iskorištenje: 60,4%.
 $R_f = 0,10$ (toluol/etilester octene kiseline 5:1).

Primjer III

2-(2-n-propoksifenil)-8-jod-kinazolin-4-(3H)-on

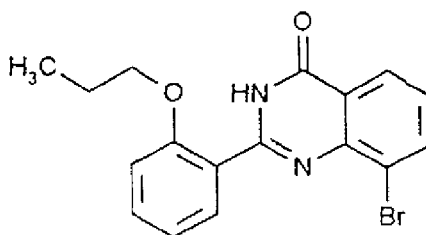


19,4 g (44,17 mmola) spoja iz primjera I miješa se 10 sati pri 180°C u 216 ml formamida. Nakon hlađenja doda se 500 ml vode i 4 puta se ekstrahira sa po 300 ml CH_2Cl_2 . Sjedinjene organske faze se osuše preko MgSO_4 , otapalo se ispari u vakuumu i ostatak se pomiješa s mješavinom od 100 ml dietiletera i 50 ml petroletera. Proizvod se odsisa (17,8 g) i prekrizalizira iz aps. etanola.
 Iskorištenje: 14,56 g (81,2%).

Talište: 174°C .

Primjer IV

2-(2-n-propoksifenil)-8-brom-kinazolin-4-(3H)-on



Analogno propisu za primjer III proizveden je naslovni spoj polazeći od spoja iz primjera II.

Iskorištenje: 60%.

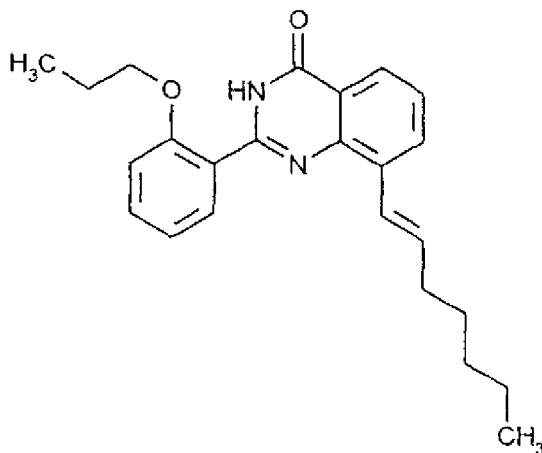
$R_f = 0,7$ (toluol/etilester octene kiseline 10:1).

Proizvodni primjeri

5

Primjer 1

2-(2-n-propoksifenil)-8-(1-hepten-1-il)-kinazolin-4(3H)-on

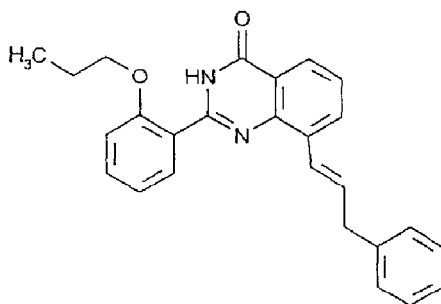


- 10 5 g (12,3 mmola) spoja iz primjera III, 3,7 ml (15,4 mmola) tributilamina, 6,6 ml (46,2 mmola) 1-heptena, 375 mg tri-o-tolilfosfina (1,23 mmola) i 138 mg paladij(II)acetata (0,6 mmola) miješa se u 50 ml suhog DMF-a 2,5 sata pri 100°C. Ohladi se na sobnu temperaturu i nakon dodatka 50 ml etilestera octene kiseline 3 puta se ispere sa po 50 ml H₂O. Nakon sušenja preko MgSO₄ organsku fazu ispari se u vakuumu i ostatak se kromatografira preko silika gela s toluol/etilesterom octene kiseline 95:5 kao eluentom. Frakcije koje sadrže proizvod se sjedine i otapalo se ispari u vakuumu. S početka
- 15 uljasti ostatak kristalizira kad se pomiješa s 35 ml petroletera.
Iskorištenje: 2,2 g (47,5%).
Talište: 94°C.

Primjer 2

20

2-(2-n-propoksifenil)-8-(3-fenil-1-propen-1-il)-kinazolin-4(3H)-on

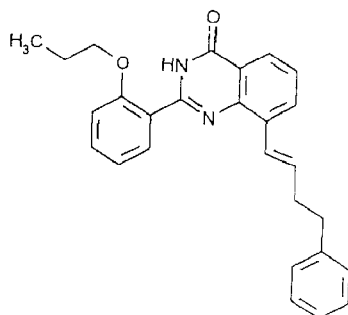


- 25 U analogiji s propisom primjera 1 dobiven je naslovni spoj polazeći od spoja iz primjera III i 3-fenil-1-propena.
Iskorištenje: 63,9%.
Talište: 123-126°C (iz dietiletera).

Primjer 3

30

2-(2-n-propoksifenil)-8-(4-fenil-1-buten-1-il)-kinazolin-4(3H)-on

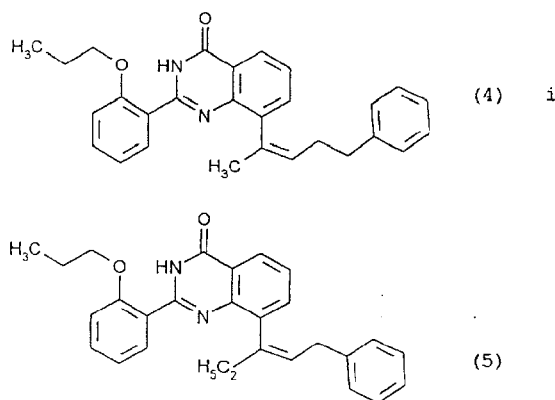


Analogno propisu za primjer 2 dobiven je naslovni spoj polazeći od spoja iz primjera III i 4-fenil-1-butena.
Iskorištenje: 49,9%.

$R_f = 0,27$ (toluol/etilester octene kiseline 10:1).

Primjeri 4 i 5

2-(2-n-propoksifenil)-8-(5-fenil-2-penten-2-il)-kinazolin-4(3H)-on i 2-(2-n-propoksifenil)-8-(5-fenil-3-penten-3-il)-kinazolin-4(3H)-on

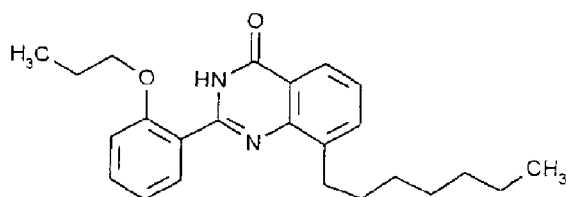


U analogiji s propisom primjera 1 dobiven je naslovni spoj polazeći od spoja iz primjera III i 5-fenil-pentena-2.
Iskorištenje: 64,6%.

Smjesa dvaju izomera koji se hidriraju bez razdvajanja (vidi primjer 8).

Primjer 12

2-(2-n-propoksifenil)-8-(1-heptil)-kinazolin-4(3H)-on



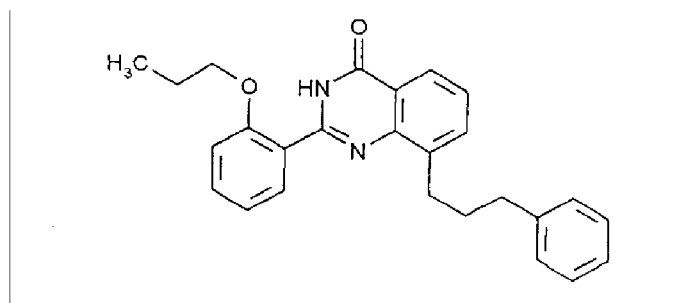
20 mg Pd/C (10%-tnog) prethodno se hidrira 20 minuta u 2 ml aps. metanola. K tome se doda 200 mg (0,53 mmola) spoja iz primjera 1 u mješavini od 2 ml aps. metanola i 0,8 ml etilestera octene kiseline i hidrira se 1 sat pri 20°C. Katalizator se odfiltrira, a otapalo se ispari u vakuumu. Prema DC ostatak je bio čist i kristalizirao je pri sušenju u visokom vakuumu.

Iskorištenje: 180 mg (89,6%).

Talište: 73°C.

Primjer 7

2-(2-n-propoksifenil)-8-(3-fenil-1-propil)-kinazolin-4(3H)-on

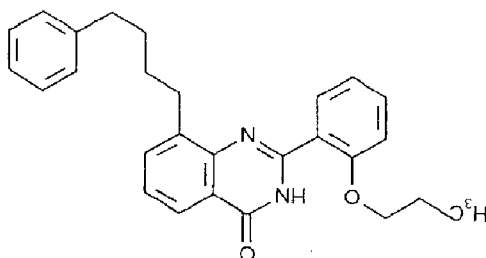


Analogno propisu primjera 6 proizveden je naslovni spoj polazeći od spoja iz primjera 2.
Iskorištenje: 79,7%.

Talište: 89°C.

Primjer 8

2-(2-n-propoksifenil)-8-(4-fenil-1-butil)-kinazolin-4(3H)-on



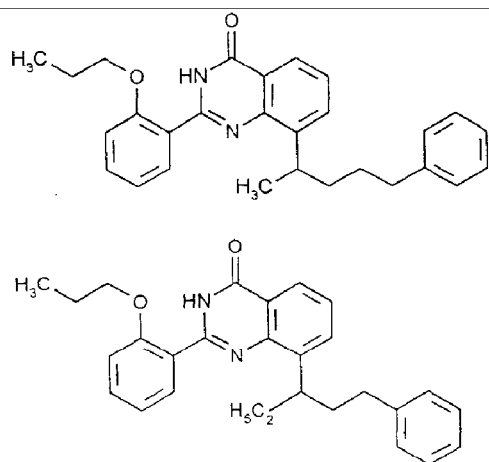
Analogno propisu za primjer 6 proizveden je naslovni spoj polazeći od spoja iz primjera 3.
Iskorištenje: 86,2%.

Talište: 82°C.

Primjeri 9 i 10

2-(2-n-propoksifenil)-8-(5-fenil-2-pentil)-kinazolin-4(3H)-on

2-(2-n-propoksifenil)-8-(5-fenil-3-pentil)-kinazolin-4(3H)-on



Analogno propisu primjera 6 dobiveni su naslovni spojevi polazeći od smjese izomera spoja iz primjera 4. Rastavljanje je provedeno srednjetačnom kromatografijom preko silika gela sa CH_2Cl_2 /etilester octene kiseline (20:5) kao eluentom.

Iskorištenje, primjer 9 : 9%,

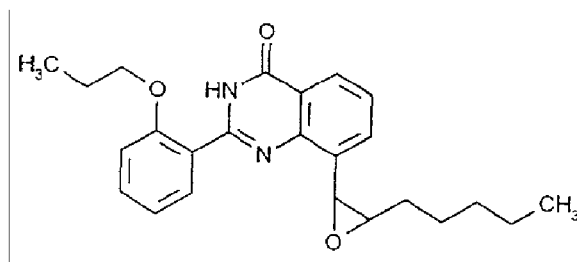
iskorištenje, primjer 10 : 7,8%.

R_f = primjer 9: 0,49 (CH_2Cl_2 /etilester octene kiseline 10:1),

R_f = primjer 10: 0,51 (CH_2Cl_2 /etilester octene kiseline 10:1).

Primjer 11

2-(2-n-propoksifenil)-8-(1,2-epoksi-1-heptil)-kinazolin-4(3H)-on



5

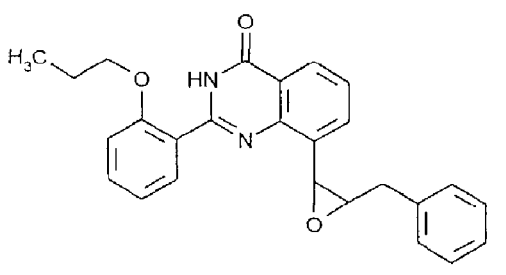
1,5 g (3,98 mmola) spoja iz primjera 1 otopi se pri 0°C u 40 ml suhog kloroforma. K tome se doda 0,98 g (3,98 mmola) 70%-tne m-klor-perbenzojeve kiseline. Pusti se da dođe na sobnu temperaturu i miješa se još 3 sata. Ispere se 3 puta sa po 30 ml 10%-tne otopine natrijevog bisulfita i 2 puta sa po 30 ml 1 n otopine NaOH, osuši se preko MgSO₄ i ispari u vakuumu. Ostatak (1,6 g) kromatografira se preko silika gela s toluol/etilesterom octene kiseline 95:5 kao eluentom. Iskorištenje: 1,06 g (67,8%). Talište: 7 8°C.

10

Primjer 14

15

2-(2-n-propoksifenil)-8-(1,2-epoksi-1-propil)-kinazolin-4(3H)-on



Analogno propisu za primjer 11 proizveden je naslovni spoj polazeći od spoja iz primjera 2.

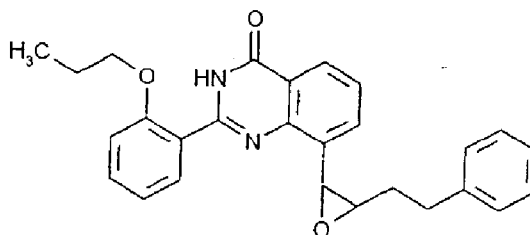
20

Iskorištenje: 47%.

R_f = 0,27 (toluol/etilester octene kiseline 10:1).Primjer 13

25

2-(2-n-propoksifenil)-8-(4-fenil-1,2-epoksi-1-butil)-kinazolin-4(3H)-on



Analogno propisu za primjer 11 proizveden je naslovni spoj polazeći od spoja iz primjera 3.

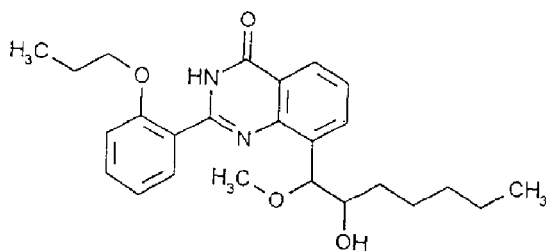
30

Iskorištenje: 61,4%.

R_f = 0,29 (toluol/etilester octene kiseline 1:1).Primjer 14

35

2-(2-n-propoksifenil)-8-(1-metoksi-2-hidroksi-1-heptil)-kinazolin-4(3H)-on



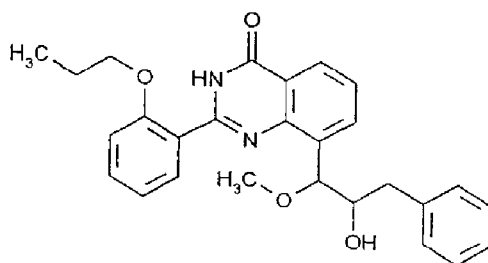
K otopini od 0,2 g (0,51 mmola) spoja iz primjera 11 u 6 ml metanola pri 0°C dokaplje se 0,1 ml bortrifluorid-eterata (0,76 mmola). Nakon 20 minuta pri 0°C doda se 75 ml etilestera octene kiseline i 3 puta se izmućka sa po 50 ml vode. Organsku fazu kromatografira se preko silika gela s toluol/etilesterom octene kiseline 5:1 kao eluentom.

5 Iskorištenje: 160 mg (73,9%).

$R_f = 0,19$ (toluol/etilester octene kiseline 5:1).

Primjer 15

10 2-(2-n-propoksifenil)-8-(3-fenil-1-metoksi-2-hidroksi-1-propil)-kinazolin-4(3H)-on



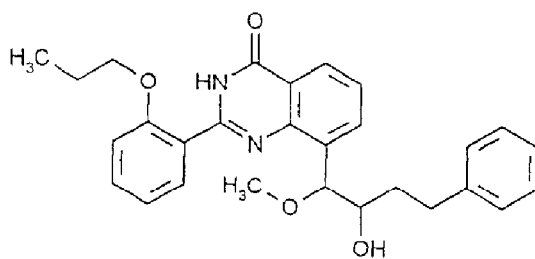
Analogno propisu za primjer 14 proizveden je naslovni spoj polazeći od spoja iz primjera 12.

15 Iskorištenje: 32,5%.

$R_f = 0,20$ (toluol/etilester octene kiseline 5:1).

Primjer 16

20 2-(2-n-propoksifenil)-8-(4-fenil-1-metoksi-2-hidroksi-1-butil)-kinazolin-4(3H)-on



Analogno propisu za primjer 14 proizveden je naslovni spoj polazeći od spoja iz primjera 10.

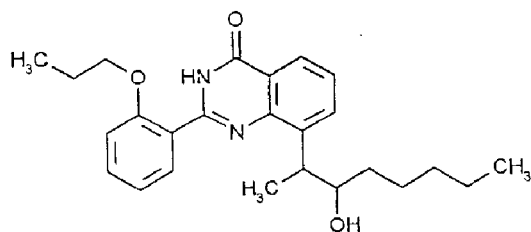
Iskorištenje: 74,4%.

25 $R_f = 0,17$ (toluol/etilester octene kiseline 5:1).

Primjer 17

2-(2-n-propoksifenil)-8-(3-hidroksi-2-oktil)-kinazolin-4(3H)-on

30



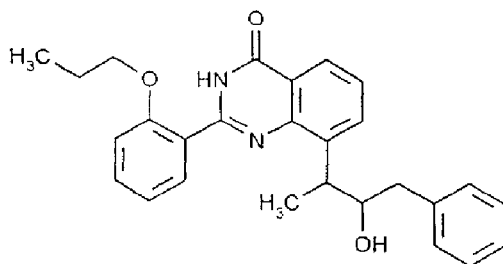
K suspenziji od 0,14 g (1,53 mmola) Cu(I)CN u 3 ml aps. dietiletera pri -78°C dokaplje se 1,9 ml 1,6 molarne otopine metilitija u dietileteru (3,06 mmola). Nakon 1 sata pri -78°C zagrije se na -45°C i dokaplje se 200 mg (0,51 mmola) spoja iz primjera 11 u 2 ml aps. dietiletera. Miješa se 1 sat pri 0°C, zatim se reakciju završi pri 20°C (DC-kontrola, pribl. 1 sat).

5 Nakon dodatka od 50 ml etilestera octene kiseline ispere se 3 puta sa po 30 ml vode. Organsku fazu osuši se preko Na₂SO₄ i ispari se u vakuumu. Ostatak se kromatografira preko silika gela s toluol/ etilesterom octene kiseline 7:1 kao eluentom. Iskorištenje: 80 mg (38,4%).

R_f = 0,22 (toluol/etilester octene kiseline 5:1).

10 Primjer 18

2-(2-n-propoksifenil)-8-(4-fenil-3-hidroksi-2-butil)-kinazolin-4(3H)-on



15

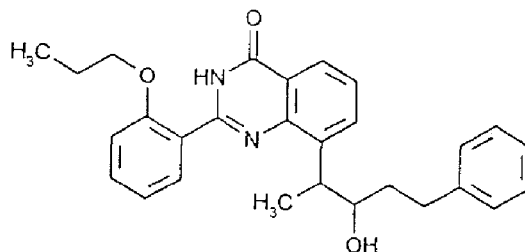
Analogno propisu za primjer 14 proizveden je naslovni spoj polazeći od spoja iz primjera 9.

Iskorištenje: 38,5%.

R_f = 0,21 (toluol/etilester octene kiseline 5:1).

20 Primjer 16

2-(2-n-propoksifenil)-8-(5-fenil-3-hidroksi-2-pentil)-kinazolin-4(3H)-on



25

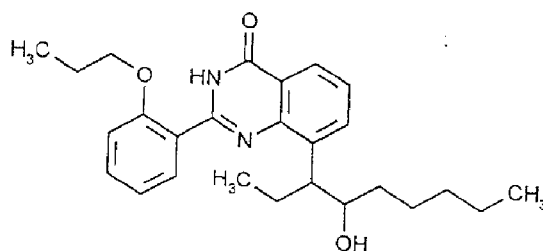
Analogno propisu za primjer 17 proizveden je naslovni spoj polazeći od spoja iz primjera 13.

Iskorištenje: 51,4%.

Smjesa diastereoizomera, R_f = 0,18 i 0,24 (toluol/etilester octene kiseline 5:1).

30 Primjer 20

2-(2-n-propoksifenil)-8-(4-hidroksi-3-nonil)-kinazolin-4(3H)-on



35

1,02 ml 3M otopine C₂H₅MgBr (3,05 mmola) u dietileteru pri -20°C dokaplje se k otopini od 240 mg (0,61 mmola) spoja iz primjera 11 i miješa se 45 min pri -20°C, a zatim 20 minuta pri sobnoj temperaturi. Dodatkom 4 ml aps. tetrahidrofurana otopi se uljasti talog i još jednom se doda 1,02 ml 3 M otopine C₂H₅MgBr za potpuno dovršenje kemijske pretvorbe.

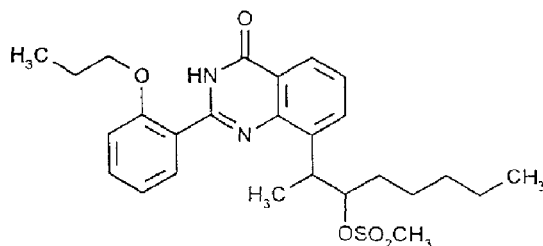
Nakon 15 minuta pri 20°C doda se 7,5 ml etilestera octene kiseline i tri puta se ispere sa po 50 ml vode. Nakon sušenja organske faze preko MgSO_4 otapalo se ispari u vakuumu, i ostatak se kromatografira preko silika gela s toluol/etilesterom octene kiseline 10:1 kao eluentom.

Iskorištenje: 40 mg (15,5%).

$R_f = 0,24$ (toluol/etilester octene kiseline 5:1).

Primjer 21

2-(2-n-propoksifenil)-8-(3-metansulfoniloksi-2-oktil)-kinazolin-4(3H)-on



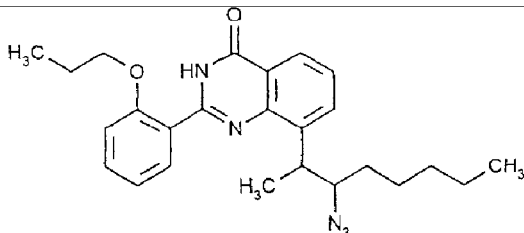
740 mg (1,81 mmola) spoja iz primjera 17 i 0,3 ml (2,17 mmola) trietilamina u 18 ml aps. CH_2Cl_2 pri 0°C pomiješa se sa 0,17 ml (2,17 mmola) klorida metansulfonske kiseline. Izmučka se 2 puta sa po 30 ml 1 n NaOH i 2 puta sa po 30 ml 1 n HCl, organsku fazu se osuši preko MgSO_4 i otapalo se ispari u vakuumu na rotacijskom uređaju za isparavanje. Čvrsti ostatak se preuzme u mješavinu od 30 ml etilestera octene kiseline i 30 ml petroletera i proizvod se odfiltrira.

Iskorištenje: 650 mg (73,8%).

Talište: 195°C.

Primjer 17

2-(2-n-propoksifenil)-8-(3-azido-2-oktil)-kinazolin-4(3H)-on



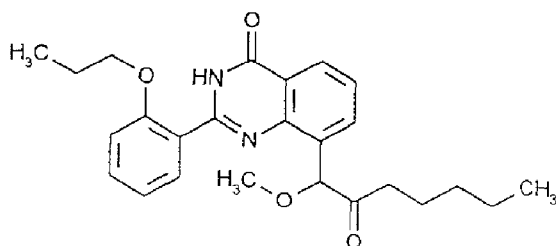
50 mg (0,103 mmola) spoja iz primjera 18 i 13,4 ml (0,206 mmola) natrijevog azida miješa se u 2 ml aps. DMF-a preko noći pri 40°C. Doda se 5 ml etilestera octene kiseline i izmučka se 3 puta sa po 50 ml vode. Nakon sušenja organske faze preko Na_2SO_4 i otapalo se ispari u vakuumu na rotacijskom uređaju za isparavanje, ostatak se očisti kromatografijom u koloni preko silika gela (sredstvo za ispiranje: toluol/etilester octene kiseline 5:1).

Iskorištenje: 31 mg (67%).

$R_f = 0,59$ (toluol/etilester octene kiseline 5:1).

Primjer 23

2-(2-n-propoksifenil)-8-(1-metoksi-2-okso-1-heptil)-kinazolin-4(3H)-on



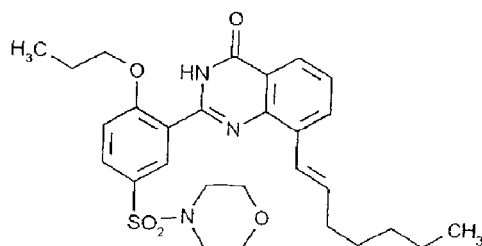
K 0,21 ml (2,46 mmola) oksalilklorida u 13 ml aps. CH_2Cl_2 pri -70°C dokaplje se 0,38 ml (5,41 mmola) aps. DMSO u 4 ml aps. CH_2Cl_2 . Nakon 30 minuta dokaplje se 870 mg (2,05 mmola) spoja iz primjera 14 u 6 ml aps. CH_2Cl_2 , i zatim nakon daljnjih 30 minuta 1,42 ml (10,24 mmola) $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$. Pusti se da dode na sobnu temperaturu i nakon 10 minuta pomiješa se sa 100 ml H_2O . Vodenu fazu ekstrahira se 3 puta sa po 50 ml CH_2Cl_2 , sjedinjene faze u CH_2Cl_2 se osuše preko MgSO_4 i ispari se na rotacijskom uređaju za isparavanje. Ostatak se otopi u 10 ml etanola i nakon dodatka 3 ml 1 n HCl miješa se 3 sata pri sobnoj temperaturi. Etanol se ispari u vakuumu, ostatak se preuzme u 30 ml etilestera octene kiseline i 2 puta se ispere s vodom. Nakon sušenja preko MgSO_4 ispari se rotacijom u vakuumu i ostatak se očisti kromatografijom preko silika gela s toluol/etilesterom octene kiseline 98:2 kao eluentom.

Iskorištenje: 510 mg (58,9%).

$R_f = 0,26$ (toluol/etilester octene kiseline 5:1).

Primjer 24

2-(2-n-propoksi-5-morfolinosulfonilfenil)-8-(1-hepten-1-il)-kinazolin-4(3H)-on



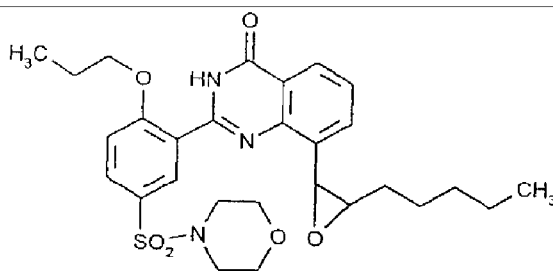
Analogno propisu primjera 1 proizveden je naslovni spoj polazeći od 2-(2-n-propoksi-5-morfolinosulfonilfenil)-8-brom-kinazolin-4(3H)-ona i 1-heptena.

Iskorištenje: 53,2%.

Talište: 112°C (dietileter).

Primjer 25

2-(2-n-propoksi-5-morfolinosulfonilfenil)-8-(1,2-epoksi-1-heptil)-kinazolin-4(3H)-on



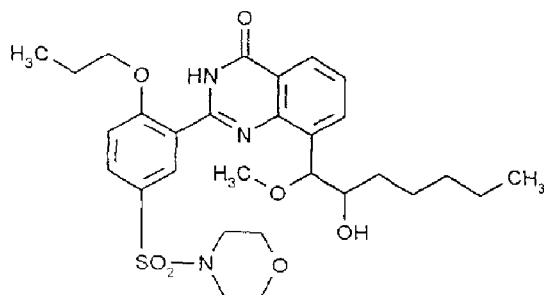
U analogiji s propisom primjera 11 proizveden je naslovni spoj polazeći od spoja iz primjera 24.

Iskorištenje: 90,7%.

Talište: 96°C .

Primjer 26

2-(2-n-propoksi-5-morfolinosulfonilfenil)-8-(1-metoksi-2-hidroksi-1-heptil)-kinazolin-4(3H)-on

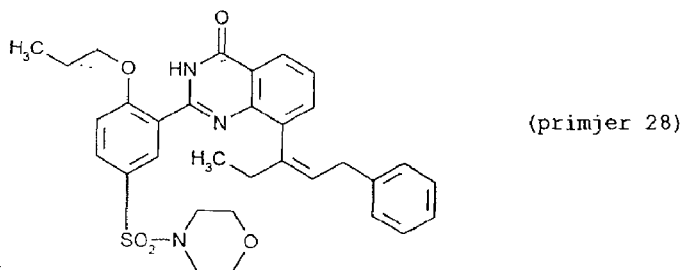
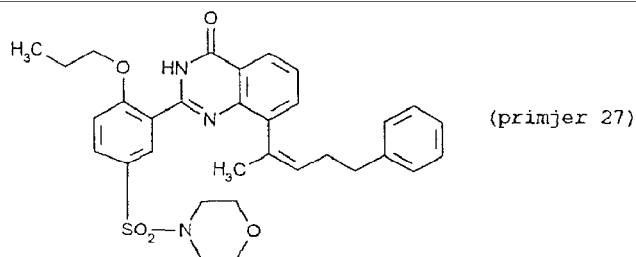


U analogiji s propisom primjera 14 proizveden je naslovni spoj polazeći od spoja iz primjera 25.
Iskorištenje: 20,3%.

5 $R_f = 0,42$ (toluol/etilester octene kiseline 2:1).

Primjeri 27 i 28

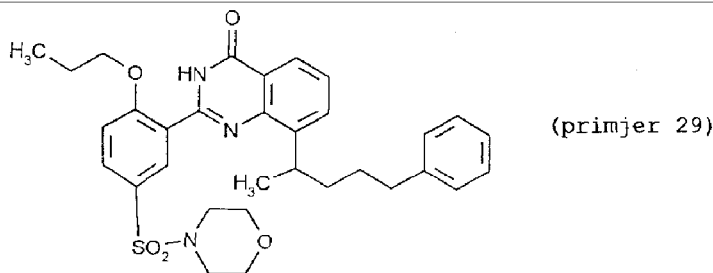
10 2-(2-n-propoksi-5-morfolinosulfonilfenil)-8-(5-fenil-2-penten-2-il)-kinazolin-4(3H)-on i
2-(2-n-propoksi-5-morfolinosulfonilfenil)-8-(5-fenil-3-penten-3-il)-kinazolin-4(3H)-on

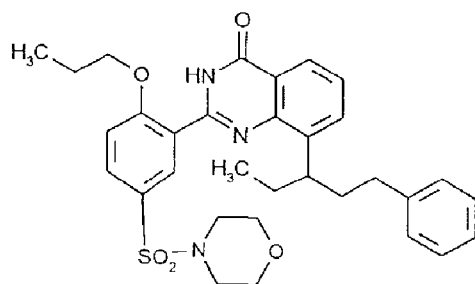


15 U analogiji s propisom primjera 1 dobiveni su naslovni spojevi polazeći od 2-(2-n-propoksi-5-morfolinosulfonil-fenil)-8-brom-kinazolin-4(3H)-ona i 5-fenil-2-pentena.
Iskorištenje: 39%.
Smjesa dvaju izomera hidrirana je bez razdvajanja.

20 Primjeri 19 i 30

2-(2-n-propoksi-5-morfolinosulfonilfenil)-8-(5-fenil-2-pentil)-kinazolin-4(3H)-on i
2-(2-n-propoksi-5-morfolinosulfonilfenil)-8-(5-fenil-3-pentil)-kinazolin-4(3H)-on





(primjer 30)

U analogiji s propisom primjera 6 dobiveni su naslovni spojevi polazeći od smjese izomera iz primjera 27. Razdvajanje je provedeno srednjetačnom kromatografijom preko silika gela sa CH_2Cl_2 /etilester octene kiseline (2:1) kao eluentom.

Iskorištenje primjera 29: 36,3%,

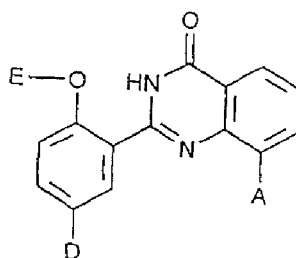
$R_f = 0,44$ (CH_2Cl_2 /etilester octene kiseline 4:1).

Iskorištenje primjera 30: 18,4%,

$R_f = 0,49$ (CH_2Cl_2 /etilester octene kiseline 4:1).

PATENTNI ZAHTJEVI

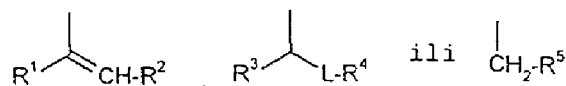
- 2,8-disupstituirani kinazolinoni opće formule (I)



(I)

naznačeni time, da

A predstavlja oksiranil koji je po potrebi supstituiran s ravnim ili razgranatim alkilom sa do 8 ugljikovih atoma, koji sa svoje strane može biti supstituiran s fenilom, ili ostatak formule



gdje

R^1 predstavlja vodik ili ravan ili razgranati alkil sa do 6 ugljikovih atoma,

R^2 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 8 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s fenilom,

R^3 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 5 ugljikovih atoma ili skupinu formule $-\text{OR}^6$,

gdje

R^6 predstavlja vodik, hidroksi zaštitnu skupinu ili ravan ili razgranati alkil sa do 5 ugljikovih atoma,

R^4 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa 2 do 10 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s fenilom,

L predstavlja ostatak formule $-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{N}_3)-$ ili $-\text{CH}(\text{OSO}_2\text{R}^7)-$,

gdje

R^7 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 4 ugljikova atoma ili fenil,

R^5 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa 3 do 8 ugljikovih atoma, koji je sa svoje strane supstituiran s fenilom, ili benzil ili 2-feniletal,

D predstavlja vodik ili skupinu formule $-\text{SO}_2-\text{NR}^8\text{R}^9$,

gdje

R^8 i R^9 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil ili ravan ili razgranati alkil sa do 6 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s hidroksi,

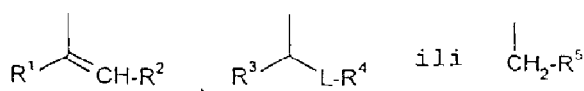
ili zajedno s dušikovim atomom tvore peteročlani do šesteročlani zasićeni heterocikl sa do 2 daljnja heteroatoma iz niza S, N i/ili O, koji je po potrebi, također preko slobodne N-funkcije, supstituiran s ravnim ili razgranatim alkilom sa do 6 ugljikovih atoma, koji sa svoje strane može biti supstituiran s hidroksi,

E predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 8 ugljikovih atoma,

i njihovi tautomeri i soli.

2. 2,8-disupstituirani kinazolinoni opće formule prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da

A predstavlja oksiranil koji je po potrebi supstituiran s ravnim ili razgranatim alkilom sa do 7 ugljikovih atoma, koji sa svoje strane može biti supstituiran s fenilom, ili ostatak formule



gdje

R^1 predstavlja vodik ili ravan ili razgranati alkil sa do 5 ugljikovih atoma,

R^2 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 6 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s fenilom,

R^3 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 4 ugljikova atoma ili skupinu formule $-OR^6$,

gdje

R^6 predstavlja vodik, benzil, acetil ili ravan ili razgranati alkil sa do 4 ugljikova atoma,

R^4 predstavlja ravan ili razgranati alkil s 2 do 8 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s fenilom,

L predstavlja ostatak formule $-CO-$, $-CH(OH)-$, $-CH_2-$, $-CH(N_3)$ ili $-CH(OSO_2R^7)$,

gdje

R^7 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 3 ugljikova atoma ili fenil,

R^5 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa 3 do 7 ugljikovih atoma, koji je sa svoje strane supstituiran s fenilom, ili benzil ili 2-feniletal,

D predstavlja vodik ili skupinu formule $-SO_2-NR^8R^9$,

gdje

R^8 i R^9 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil ili ravan ili razgranati alkil sa do 5 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s hidroksi,

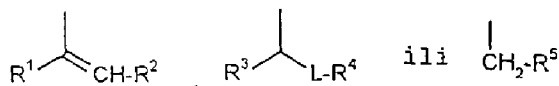
ili zajedno s dušikovim atomom tvore morfolinilni, piperidinilni ili piperazinilni prsten, koji je po potrebi, također preko slobodne N-funkcije supstituiran s ravnim ili razgranatim alkilom sa do 4 ugljikova atoma, koji sa svoje strane može biti supstituiran s hidroksi,

E predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 6 ugljikovih atoma,

i njihovi tautomeri i soli.

3. 2,8-disupstituirani kinazolinoni formule prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da

A predstavlja oksiranil koji je po potrebi supstituiran s ravnim ili razgranatim alkilom sa do 6 ugljikovih atoma, koji sa svoje strane može biti supstituiran s fenilom, ili ostatak formule



gdje

R^1 predstavlja vodik ili ravan ili razgranati alkil sa do 3 ugljikova atoma,
 R^2 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 6 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s fenilom,
 R^3 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 4 ugljikova atoma ili skupinu formule -OR⁶,
gdje

R^6 predstavlja vodik, benzil, acetil ili ravan ili razgranati alkil sa do 3 ugljikova atoma,
 R^4 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa 2 do 7 ugljikovih atoma, koji je po potrebi supstituiran s fenilom,
L predstavlja ostatak formule -CO-, -CH(OH)-, -CH₂-, -CH(N₃) ili -CH(OSO₂R⁷),

gdje

R^7 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 3 ugljikova atoma ili fenil,
 R^5 predstavlja ravan ili razgranati alkil sa 3 do 6 ugljikovih atoma, koji je sa svoje strane supstituiran s fenilom, ili benzil ili 2-feniletal,

D predstavlja vodik ili skupinu formule -SO₂-NR⁸R⁹,

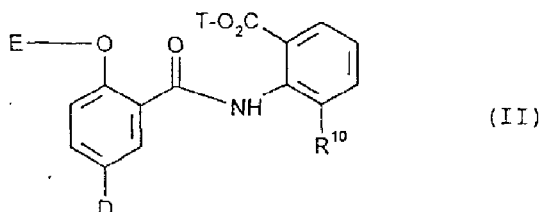
gdje

R^8 i R^9 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik, fenil ili ravan ili razgranati alkil sa do 3 ugljikova atoma, ili zajedno s dušikovim atomom tvore morfolinilni ili piperidinilni prsten,

E predstavlja ravan ili razgranati alkil sa do 4 ugljikova atoma, i njihovi tautomeri i soli.

4. 2,8-disupstituirani kinazolinoni prema zahtjevima 1 do 3, **naznačeni time**, da se primjenjuju za terapiju.

5. Postupak za proizvodnju 2,8-disupstituiranih kinazolinona prema zahtjevima 1 do 3, **naznačen time**, da se najprije spojevi opće formule (II)



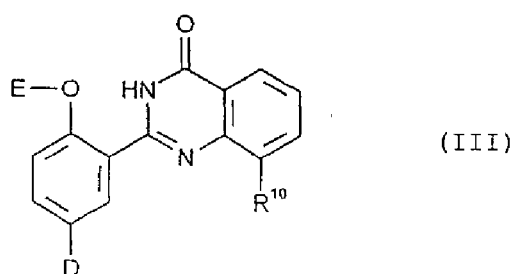
u kojoj

D i E imaju gore navedeno značenje,

T predstavlja C₁-C₄-alkil,

i

R^{10} predstavlja halogen, ponajprije brom ili jod, cikliziraju s formamidom u spojeve opće formule (III)



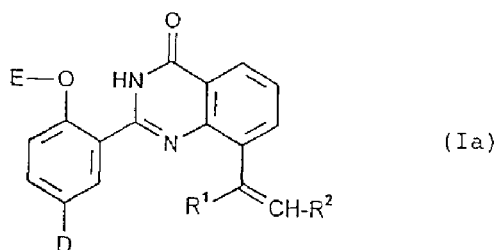
u kojoj

D, E i R^{10} imaju gore navedeno značenje,
a u posljednjoj fazi sa spojevima opće formule (IV)



u kojoj

R^1 i R^2 imaju gore navedeno značenje,
u inertnim otapalima, u prisutnosti baze i u sistemu tri-o-tolilfosfin/paladij-II-acetat prevedu se u spojeve opće
formule (Ia)



u kojoj

D, E, R^1 i R^2 imaju gore navedeno značenje,
i po potrebi hidrira se dvostruku vezu,
ili u slučaju da A = supstituirani oksiranil,
po potrebi dvostruku vezu se po uobičajenim metodama oksidira sa sredstvom za oksidaciju u inertnim otapalima u
odgovarajuće epoksidne spojeve i oni se reakcijama otvaranja prstena prevode u odgovarajuće hidroksi spojeve, a
polazeći od hidroksi spojeva, po potrebi nakon aktivacije, provode se reakcije nukleofilne supstitucije, ili se hidroksi
spojevi oksidiraju u okso spojeve.

6. Lijek, **naznačen time**, da sadrži najmanje jedan 2,8-disupstituirani kinazolinon prema zahtjevima 1 do 3.
7. Lijek prema zahtjevu 6, **naznačen time**, da se koristi za liječenje upala, tromboembolijskih oboljenja te srčanih i bolesti krvnog optoka.
8. Lijek prema zahtjevima 6 i 7, **naznačen time**, da se koristi za liječenje impotencije.
9. Upotreba 2,8-disupstituiranih kinazolinona prema zahtjevima 1 do 3, **naznačena time**, da služi za proizvodnju lijekova.
10. Upotreba prema zahtjevu 9, **naznačena time**, da se lijek upotrebljava za liječenje upala, tromboembolijskih oboljenja te srčanih i bolesti krvnog optoka.

SAŽETAK

Proizvedeni su 2,8-disupstituirani kinazolinoni, pri čemu se najprije uobičajenom reakcijom kondenzira kinazilinsonski osnovni kostur, a na kraju se u položaj 8 uvode željeni supstituenti. Spojevi su prikladni kao aktivne tvari u lijekovima, osobito za liječenje upala, tromboembolijskih oboljenja, te srčanih i bolesti krvnog optoka.