

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-3717**
(22) Přihlášeno: **17.04.1998**
(30) Právo přednosti: **25.04.1997 EP 1997/97201259**
(40) Zveřejněno: **16.02.2000**
(**Věstník č. 2/2000**)
(47) Uděleno: **21.06.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.08.2006**
(**Věstník č. 8/2006**)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1998/002357**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/049157**

(11) Číslo dokumentu:

296 959

(13) Druh dokumentu: **B6**

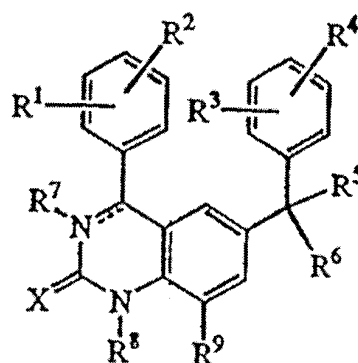
(51) Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
EP 371 564 A; EP 664 128 A.

(73) Majitel patentu:
JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse, BE
(72) Původce:
Angibaud Patrick René, Issy-Les-Moulineaux Cedex, FR
Venet Marc Gaston, Issy-Les-Moulineaux Cedex, FR
Freyne Eddy Jean Edgard, Beerse, BE
(74) Zástupce:
Dr. Karel Čermák, Národní třída 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:
Chinazolón, způsob a meziprodukt pro jeho výrobu a farmaceutický prostředek s jeho obsahem

(57) Anotace:
Chinazolón obecného vzorce I, kde přerušovaná čára znamená případnou vazbu; X je O nebo S; R¹ a R² je každý H, OH, halogen, CN, C₁₋₆alkyl, trihalogenmethyl, trihalogenmethoxy, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, hydroxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxykarbonyl, aminoC₁₋₆alkoxy, mono- nebo di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkoxy, Ar¹, Ar¹-C₁₋₆alkyl, Ar¹-oxy nebo Ar¹-C₁₋₆alkoxy; nebo kde sousední skupiny R¹ a R² tvoří dvojvaznou skupinu; R³ a R⁴ je každý H, halogen, CN, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, Ar¹-oxy, C₁₋₆alkylthio, di(C₁₋₆alkyl)amino, trihalogenmethyl nebo trihalogenmethoxy; R⁵ je H, halogen, CN, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxykarbonyl nebo Ar¹ nebo -O-R¹⁰, -S-R¹⁰, -N-R¹¹R¹²; R⁶ je imidazolová část; R⁷ je H nebo C₁₋₆alkyl, když přerušovaná čára neznámá vazbu; R⁸ je H, C₁₋₆alkyl nebo Ar²CH₂ nebo Het¹CH₂; R⁹ je H, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy nebo halo; nebo R⁸ a R⁹ společně tvoří dvojvaznou skupinu; Ar¹ a Ar² jsou fenyl a Het¹ je pyridyl; má inhibiční účinnost na farnesyltransferázu. Způsob a meziprodukt pro jeho přípravu a farmaceutický prostředek s jeho obsahem.



(I)

CZ 296959 B6

Chinazolon, způsob a meziprodukt pro jeho výrobu a farmaceutický prostředek s jeho obsahem5 Oblast techniky

Vynález je zaměřen na chinazolinonové deriváty, jejich přípravu, farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny a na použití těchto sloučenin jako léčiva.

10

Dosavadní stav techniky

Genetický výzkum vede k identifikaci řady rodin genů, kde mutace mohou vést k rozvoji řady různých národů. Jedna skupina genů je známa jako *ras* a byla identifikována u savců, ptáků, hmyzu, měkkýšů, rostlin, hub a kvasinek. Rodina savčích *ras* genů se skládá ze tří hlavních členů („izoforem“): *H-ras*, *K-ras* a *N-ras* genů. *Ras* geny kódují vysoce příbuzné proteiny genericky známé jako $p21^{ras}$. Tyto $p21^{ras}$ proteiny tvoří rodinu proteinů, která reguluje buněčný růst, pokud jsou vázány k vnitřnímu povrchu plazmatické membrány. Nicméně nadprodukce $p21^{ras}$ proteinů nebo mutantů uvedených *ras* genů, kódujících mutantní nebo onkogenní formy $p21^{ras}$ proteinů vede k nekontrolovanému buněčnému dělení. Aby regulovaly buněčný růst, *ras* proteiny musí být připojeny k vnitřnímu listku plazmatické membrány. Pokud jsou připojené na plazmatické membrány, dávají mutantní a onkogenní formy $p21^{ras}$ signál pro transformaci a nekontrolovaný růst maligních nádorových buněk. Pro získání tohoto transformačního potenciálu musí u prekursoru $p21^{ras}$ onkoproteinu proběhnout enzymaticky katalyzovaná farnesylace cysteinového zbytku umístěného v karboxyterminálním tetrapeptidu. Proto inhibitory enzymu, který katalyzuje tuto modifikaci, farnesyl protein transferázy, budou bránit připojení $p21^{ras}$ na membránu a budou blokovat aberantní růst *ras*-transformovaných tumorů. Proto je v obou obecně přijímáno, že inhibitory farnesyl transferázy mohou být velmi účinnými protinádorovými látkami pro tumory, ve kterých *ras* způsobuje transformaci.

30

Protože mutované, onkogenní formy *ras* jsou často nacházeny u mnoha lidských národů, hlavně v 50 % karcinomů slinivky břišní a tlustého střeva (Kohl a kol., Science, 260, 1834–1837, 1993), soudí se, že farnesyl transferázy mohou být velmi účinné proti těmto typům karcinomů.

35

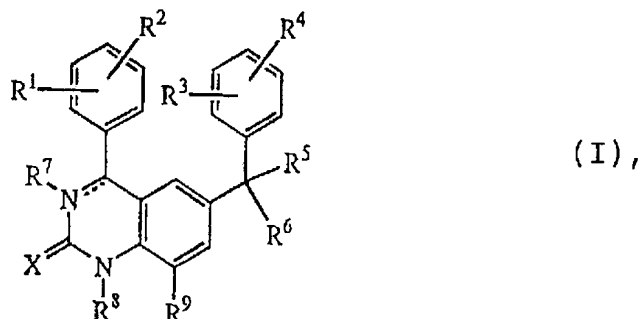
V EP-0 371 564 jsou popsány (1*H*-azol-1-ylmethyl) substituované chinolinové, chinazolinové a chinoxalinové a chinolinonové deriváty, které potlačují eliminaci retinových kyselin z plazmy. Některé z těchto sloučenin také mají schopnost inhibovat tvorbu androgenů z progestinů a/nebo inhibovat působení aromatázového enzymového komplexu.

40

Neočekávaně bylo zjištěno, že předkládané nové sloučeniny, které všechny mají fenylový substituent ve 4-poloze 2-chinazolinonové části nesoucí dusíkem nebo uhlíkem vázaný imidazol, mají inhibiční aktivitu pro farnesyl transferázu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je chinazolinon obecného vzorce I



5 kde

přerušená čára znamená případnou vazbu;

X je kyslík nebo síra;

10

R^1 a R^2 každý nezávisle znamená vodík, hydroxy, halogen, kyan, C_{1-6} alkyl, trihalogenmethyl, trihalogenmethoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxykarbonyl, amino C_{1-6} alkoxy, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkoxy, Ar^1 , Ar^1-C_{1-6} alkyl, Ar^1 -oxy nebo Ar^1-C_{1-6} alkoxy;

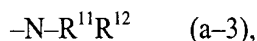
15

R^3 a R^4 každý nezávisle znamená vodík, halogen, kyan, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, Ar^1 -oxy, C_{1-6} alkylthio, di(C_{1-6} alkyl)amino, trihalogenmethyl nebo trihalogenmethoxy;

20

R^5 je vodík, halogen, C_{1-6} alkyl, kyan, halogen C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, kyan C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylthio C_{1-6} alkyl, aminokarbonyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxykarbonyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxykarbonyl, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyl, Ar^1 , Ar^1-C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl; nebo skupina vzorce a-1, a-2 nebo a-3

25



kde

30

R^{10} je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, Ar^1 , Ar^1-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxykarbonyl C_{1-6} alkyl nebo skupina vzorce $-Alk-OR^{13}$ nebo $-Alk-NR^{14}R^{15}$;

R^{11} je vodík, C_{1-6} alkyl, Ar^1 nebo Ar^1-C_{1-6} alkyl;

35

R^{12} je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkoxykarbonyl, C_{1-6} alkylaminokarbonyl, Ar^1 , Ar^1-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl C_{1-6} alkyl, Ar^1 -karbonyl, Ar^1-C_{1-6} alkylkarbonyl, aminokarbonylkarbonyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkylkarbonyl, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, aminokarbonyl, di(C_{1-6} alkyl)amino- C_{1-6} alkylkarbonyl, amino, C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkylkarbonylamino nebo skupina vzorce $-Alk-OR^{13}$ nebo $-Alk-NR^{14}R^{15}$; kde Alk je C_{1-6} alkandyl;

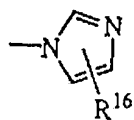
40

R^{13} je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, Ar^1 nebo Ar^1-C_{1-6} alkyl;

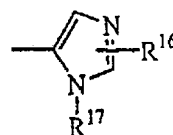
R^{14} je vodík, C_{1-6} alkyl, Ar^1 nebo Ar^1-C_{1-6} alkyl;

R^{15} je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, Ar^1 nebo Ar^1-C_{1-6} alkyl;

R^6 je skupina obecného vzorce b-1 nebo b-2



(b-1)



(b-2)

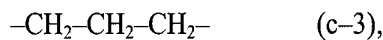
kde R^{16} je vodík, halogen, Ar^1 , C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, amino, C_{1-6} alkoxykarbonyl, C_{1-6} alkylthio C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylS(O) C_{1-6} alkyl nebo C_{1-6} alkyl(O) $_2$ C_{1-6} alkyl; R^{17} je vodík, C_{1-6} alkyl nebo di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

R^7 je vodík nebo C_{1-6} alkyl, když přerušovaná čára neznámá vazbu, a chybí, když přerušovaná čára znamená vazbu;

R^8 je vodík, C_{1-6} alkyl nebo Ar^2CH_2 nebo Het^1CH_2 ;

R^9 je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy nebo halogen; nebo

R^8 a R^9 společně tvoří dvojnásobnou skupinu vzorce c-1 až c-5



Ar^1 je fenyl; nebo fenyl substituovaný 1-2 substituenty nezávisle vybranými z halogenu, C_{1-6} alkylu, C_{1-6} alkoxy a trifluormethylu;

Ar^2 je fenyl; nebo fenyl substituovaný 1-2 substituenty nezávisle vybranými z halogenu, C_{1-6} alkylu, C_{1-6} alkoxy a trifluormethylu; a

Het^1 je pyridyl; pyridyl substituovaný 1-2 substituenty nezávisle vybranými z halogenu, C_{1-6} alkylu, C_{1-6} alkoxy a trifluormethylu;

jeho farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli a stereochemicky izomerní formy.

Výraz halogen, jak se zde používá je generický výraz pro fluor, chlor, brom a jod; C_{1-6} alkyl zahrnuje nasycené uhlovodíkové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methyl, ethyl, propyl, butyl, 1-methylethyl, 2-methylpropyl apod. C_{1-6} alkyl zahrnuje C_{1-6} alkyl a jeho vyšší homology, obsahují 5 až 6 atomů uhlíku, jako je například pentyl, 2-methylbutyl, hexyl, 2-methylpentyl apod. Stejně zbytky přicházejí v úvahu u alkylových částí alkoxy skupin. C_{1-6} alkandienyl znamená dvojnásobnou nasycenou uhlovodíkovou skupinu s rovným nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například methylen, 1,2-ethandiyl, 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl, 1,5-pentandiyl, 1,6-hexandiyl a jejich rozvětvené izomery; C_{2-6} alkenyl znamená uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jednu dvojnásobnou vazbu a mající 2 až 6 atomů uhlíku, například ethenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl apod. Výraz „S(O)“ znamená sulfoxid a „S(O) $_2$ “ znamená sulfon.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, jak jsou zmíněny výše, zahrnují terapeuticky aktivní netoxické adiční soli s kyselinami, které jsou sloučeniny obecného vzorce I schopné tvořit. Sloučeniny obecného vzorce I, které mají bazické vlastnosti mohou být převedeny na své farmaceuticky přijatelné adiční soli zpracováním báze vhodnou kyselinou. Vhodné kyseliny jsou například anorganické kyseliny, jako jsou halogenvodíkové kyseliny, například kyselina chlorovodíková nebo kyselina bromovodíková; kyselina sírová; kyselina dusičná; kyselina fosforečná a podobné kyseliny; nebo organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina propanová, kyselina hydroxyoctová, kyselina mléčná, kyselina pyrohroznová, kyselina oxalová, kyselina malonová, kyselina jantarová (tj. kyselina butandiová), kyselina malonová, kyselina jantarová (tj. kyselina butandiová), kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina methansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina cyklamová, kyselina salicylová, kyselina p-aminosalicylová, kyselina pamoová a podobné kyseliny.

Výraz adiční soli s kyselinami také zahrnuje hydrátové a solvátové adiční formy, které jsou sloučeniny obecného vzorce I schopné tvořit. Příklady takových forem jsou například hydráty, alkoholáty apod.

Výraz stereochemicky izomerní formy sloučenin obecného vzorce I, jak se zde používá znamená všechny možné izomerní formy, které mohou sloučeniny obecného vzorce I vykazovat. Není-li určeno jinak, označuje chemické označení sloučeniny směs všech možných stereochemicky izomerních forem, které může uvedená sloučenina tvořit. Uvedené směsi mohou obsahovat všechny diastereomery a/nebo enantiomery základní molekulové struktury uvedené sloučeniny. Všechny izomerní formy sloučenin obecného vzorce I, jak v čisté formě, tak ve směsi spadají do rozsahu předkládaného vynálezu.

Některé sloučeniny obecného vzorce I mohou také existovat v tautomerních formách. Takové formy, ačkoliv to není explicitně určeno ve shora uvedeném vzorci jsou rovněž zahrnuty do rozsahu předkládaného vynálezu.

V těch sloučeninách, kde přerušovaná čára neznámá vazbu atom dusíku ve 3-poloze chinazolinonového kruhu může umožňovat dodatečnou vazbu, tj. skupinu R^7 . V těch skupinách, kde přerušovaná vazba znamená vazbu není uvedená skupina přítomná.

Jestliže R^8 a R^9 spolu tvoří dvojmocnou skupinu vzorce (c-4) nebo (c-5), část CH_2 v uvedené dvojmocné skupině je výhodně vázána k atomu dusíku 2-chinazolinonové části sloučenin obecného vzorce I.

Výraz „sloučeniny obecného vzorce I“ jak se zde používá zahrnuje také farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami a všechny stereoizomerní formy.

Skupina zajímavých sloučenin se skládá z těch sloučenin obecného vzorce I, kde platí jedna nebo více z následujících omezení:

a) R^1 a R^2 jsou každý nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje vodík, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy nebo trihalogenmethyl; zejména je vodík, halogen nebo C_{1-6} alkyl;

b) R^3 a R^4 jsou každý nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje vodík, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy nebo trihalogenmethyl; zejména je vodík, halogen nebo C_{1-6} alkyl nebo C_{1-6} alkoxy;

c) R^5 je vodík, hydroxy, halogen C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, kyan C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy-karbonyl C_{1-6} alkyl nebo skupina vzorce $-NR^{11}R^{12}$, kde R^{11} je vodík nebo C_{1-6} alkyl a R^{12} je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkylkarbonyl; zejména je R^5 vodík, hydroxy, halogen nebo amino;

d) R^6 je skupina vzorce b-1 nebo b-2, kde R^{16} je vodík nebo C_{1-6} alkyl a R^{17} je C_{1-6} alkyl;

e) R^7 je vodík nebo C_{1-6} alkyl v případě, že přerušovaná čára neznamená vazbu;

f) R^8 je vodík, C_{1-6} alkyl nebo Het^1CH_2 ;

g) R^9 je vodík.

10 Zvláštní skupinu sloučenin tvoří ty sloučeniny obecného vzorce I, kde X je kyslík, R^1 a R^2 jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje vodík, halogen nebo C_{1-4} alkyl; R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze souboru, který tvoří vodík, halogen nebo C_{1-4} alkyl; R^5 je vodík, hydroxy, halogen nebo amino; R^6 je skupina vzorce b-1 nebo b-2, kde R^{16} je vodík nebo C_{1-4} alkyl a R^{17} je C_{1-4} alkyl; R^7 je vodík nebo C_{1-4} alkyl v případě, že přerušovaná čára neznamená vazbu; R^8 je
15 vodík; C_{1-4} alkyl nebo Het^1CH_2 ; a R^9 je vodík

Výhodné sloučeniny jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, kde X je kyslík, R^1 je 3-chlor, R^2 je vodík, R^3 je 4-chlor, R^4 je vodík, R^5 je vodík, C_{1-2} alkyl, halogen nebo amino; R^6 je skupina vzorce b-1 nebo b-2, kde R^{16} je vodík a R^{17} je C_{1-2} alkyl; a R^7 je vodík nebo C_{1-2} alkyl v případě, že přerušovaná čára neznamená vazbu; R^8 je vodík; C_{1-2} alkyl nebo Het^1CH_2 ; a R^9 je vodík
20

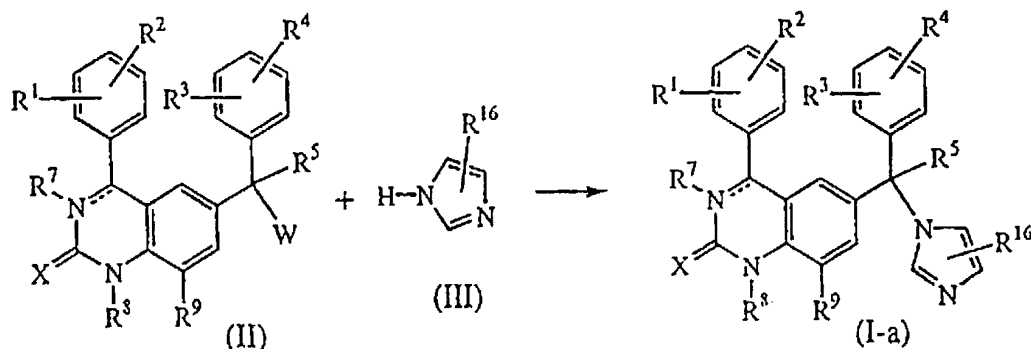
Nejvýhodnější sloučeniny obecného vzorce I jsou

25 6-[amino-(4-chlorfenyl)-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorfenyl)-1-methyl-2(1H)chinazolin; a

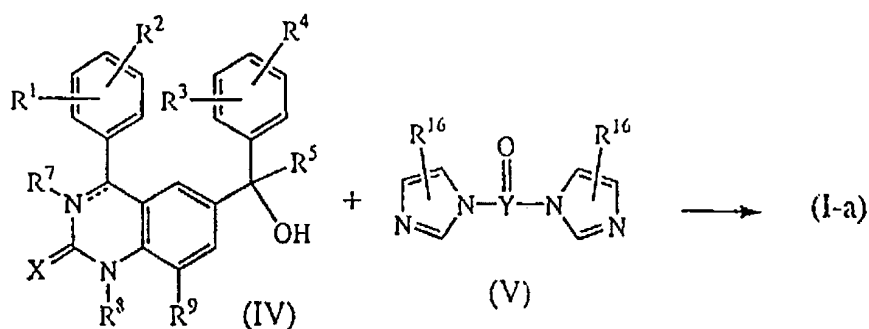
6-[amino-(4-chlorfenyl)-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorfenyl)-3,4-dihydro-1,3-dimethyl-2(1H)chinazolinon;

30 jejich stereoizomerní formy a farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I kde R^6 je skupina vzorce b-1, představované sloučeninami obecného vzorce I-a se mohou obecně připravit N-alkylací meziprojektu obecného vzorce III s meziprojektu obecného vzorce II, kde W je vhodná odstupující skupina, jako je například chlor, brom, methansulfonyloxy nebo benzensulfonyloxy. Reakce se může provést v rozpouštědle inertním pro reakci, jako je například acetonitril a případně v přítomnosti vhodné báze, jako je například uhličitán sodný, uhličitán draselný a triethylamin. Míchání může zvýšit rychlost reakce. Reakce se může obvykle provést při teplotě místnosti až při teplotě refluxu reakční směsi.



40 Dále, sloučeniny obecného vzorce I-a se mohou připravit reakcí meziprojektu obecného vzorce IV s meziprojektu obecného vzorce V, kde Y znamená uhlík nebo síru, jako je například 1,1'-karbonyldiimidazol.

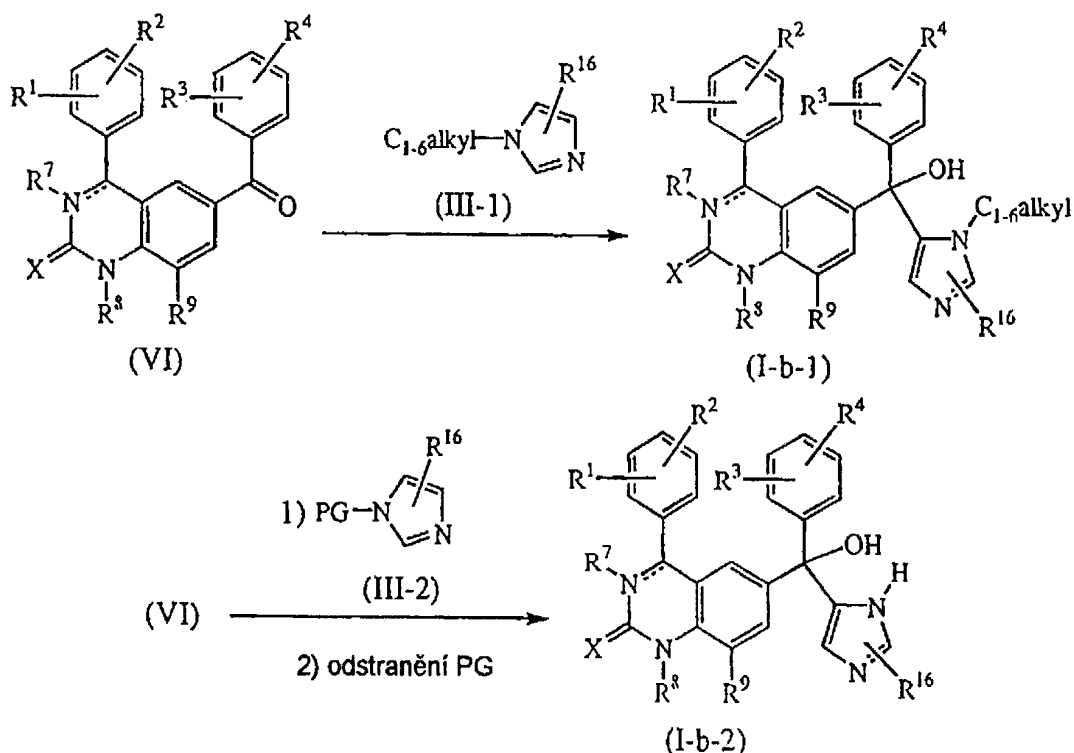


Uvedená reakce se může obvykle provést v rozpouštědle inertním pro reakci, jako je například tetrahydrofuran, případně v přítomnosti báze, jako je například hydrid sodný a při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou refluxu reakční směsi.

5

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^6 znamená skupinu vzorce b-2, R^5 je hydroxy a R^{17} je C_{1-6} alkyl, kde uvedené sloučeniny jsou sloučeninami vzorce I-b-1, se mohou připravit reakcí meziproduktového ketonu obecného vzorce VI s meziproduktem obecného vzorce III-1. Uvedená reakce vyžaduje přítomnost vhodné silné báze, jako je například butyllithium ve vhodném rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran a v přítomnosti vhodného silanového derivátu, jako je například triethylchlorsilan. Během zpracování se meziproduktový silanový derivát hydrolyzuje. Rovněž mohou být aplikovány i jiné postupy s chránicími skupinami obdobnými silanovým derivátům.

10

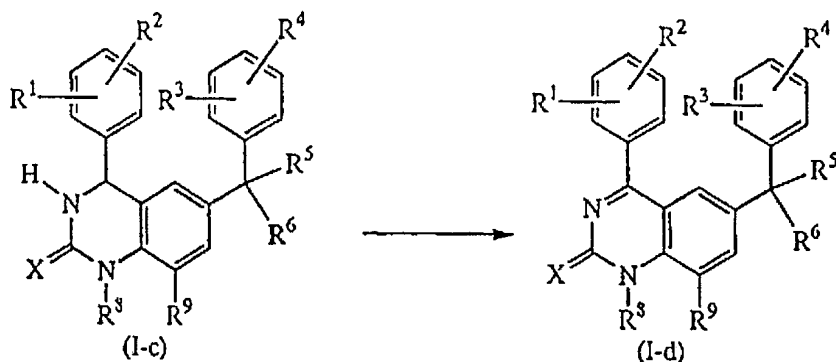


15

Dále, sloučeniny obecného vzorce I, kde R^6 je skupina vzorce b-2, R^5 je hydroxy a R^{17} je vodík, kde uvedené sloučeniny jsou sloučeninami obecného vzorce I-b-2, se mohou připravit reakcí meziproduktového ketonu obecného vzorce VI s meziproduktem obecného vzorce III-2, kde PG je chránicí skupina, jako například sulfonylová skupina, například dimethylaminosulfonylová skupina, která může být odstraněna po adiční reakci. Uvedená reakce se provede analogicky jako při přípravě sloučenin obecného vzorce I-b-1, načež následuje odstranění chránicí skupiny PG a získání sloučeniny obecného vzorce I-b-2.

20

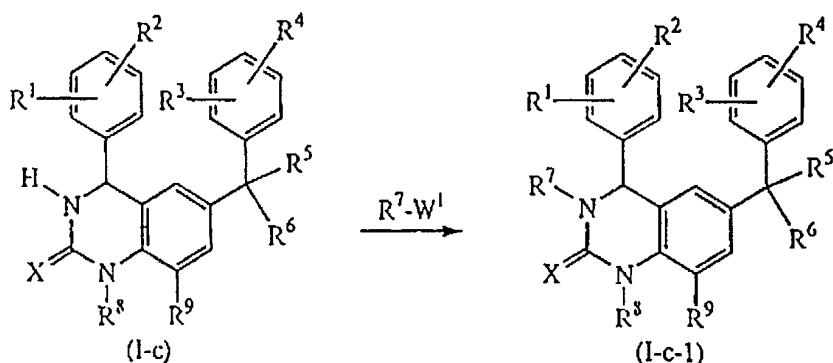
5 Sloučeniny obecného vzorce I-c, definované jako sloučeniny obecného vzorce I, kde R^7 je vodík a přerušovaná čára neznámá vazba, mohou být převedeny na sloučeniny obecného vzorce I-d, definované jako sloučeniny obecného vzorce I, kde přerušovaná čára znamená vazbu, oxidačními postupy známými ve stavu techniky, jako je oxidace s MnO_2 v rozpouštědle inertním pro reakci, například v dichlormethanu.



Opačně, sloučeniny obecného vzorce Id mohou být převedeny na sloučeniny obecného vzorce I-c za použití známých redukčních postupů, jako je například zpracování s borohydridem sodným ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol.

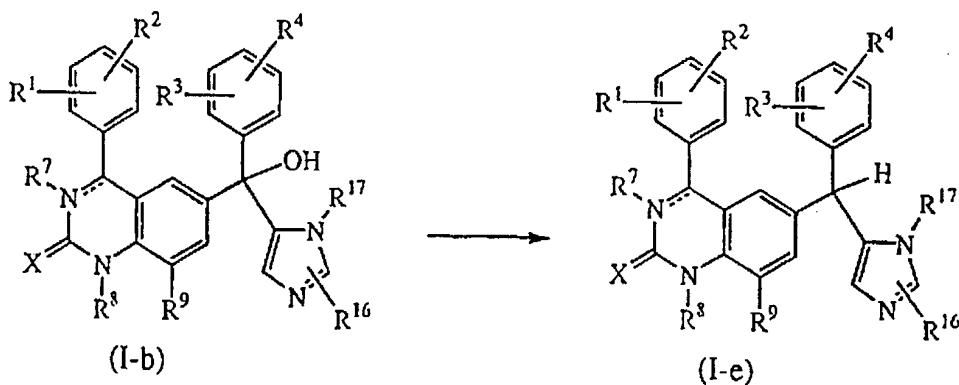
10

Dále, sloučeniny obecného vzorce I-c se mohou převést na sloučeniny obecného vzorce I-c-1 zpracováním sloučeniny obecného vzorce I-c s reakčním činidlem obecného vzorce R^7-W^1 , kde W^1 je vhodná odcházející skupina, jako je například chlor, brom, methansulfonyloxy nebo benzensulfonyloxy, za použití shora uvedeného N-alkylačního postupu.



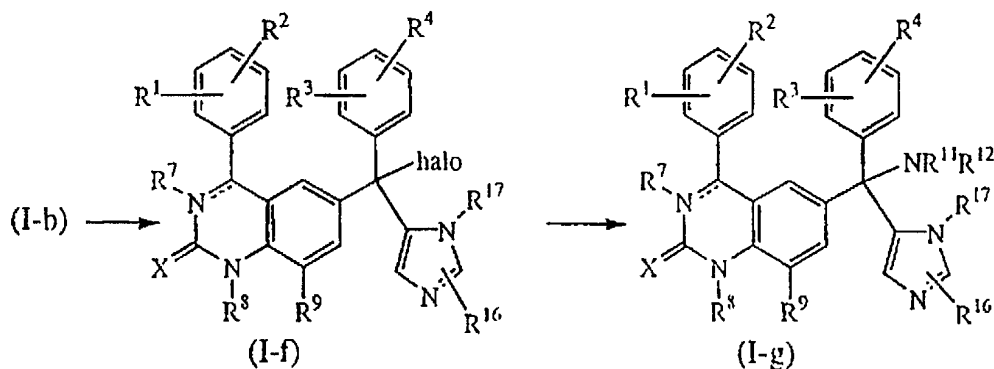
15

Sloučeniny obecného vzorce I-b mohou být převedeny na sloučeniny obecného vzorce I-e, definované jako sloučenina obecného vzorce I, kde R^6 je skupina vzorce b-2 a R^5 je vodík podrobením sloučenin obecného vzorce I-b vhodným redukčním podmínkám, jako je míchání v kyselině octové v přítomnosti formamidu.

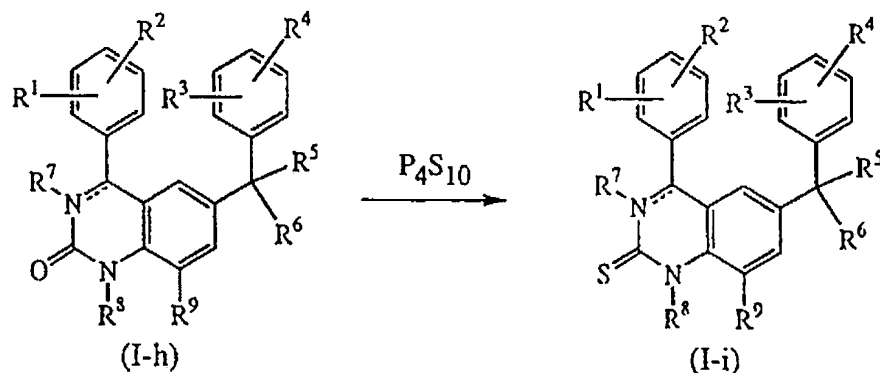


20

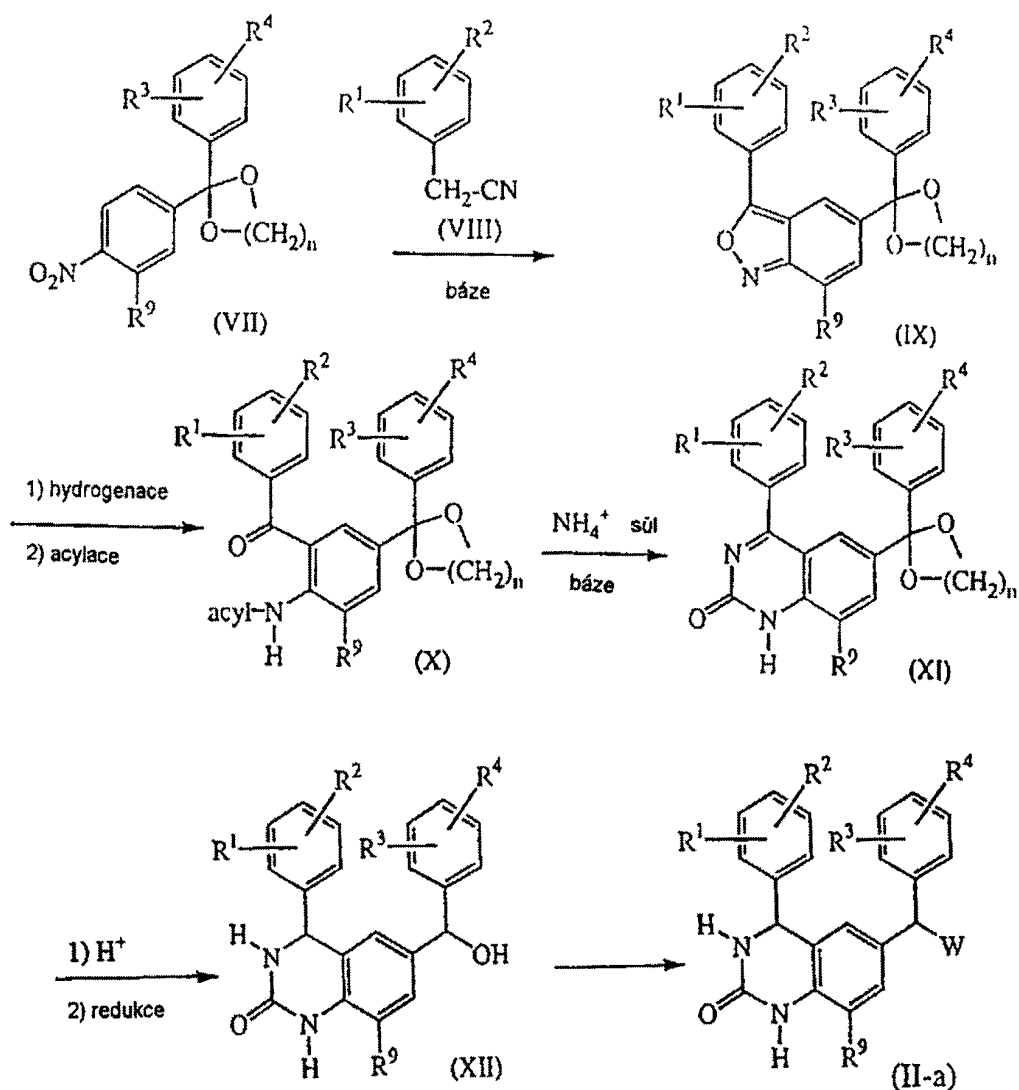
Dále, sloučeniny obecného vzorce I-b mohou být přeměněny na sloučeniny obecného vzorce I-f, kde R^5 je halogen, reakcí sloučenin obecného vzorce I-b s vhodným halogenačním činidlem, jako je například trionylchlorid nebo bromid fosforitý. Postupně, sloučeniny obecného vzorce I-f se mohou zpracovat s reakčním činidlem $H-NR^{11}R^{12}$ v rozpouštědle inertním pro reakci, za získání sloučenin obecného vzorce I-g.



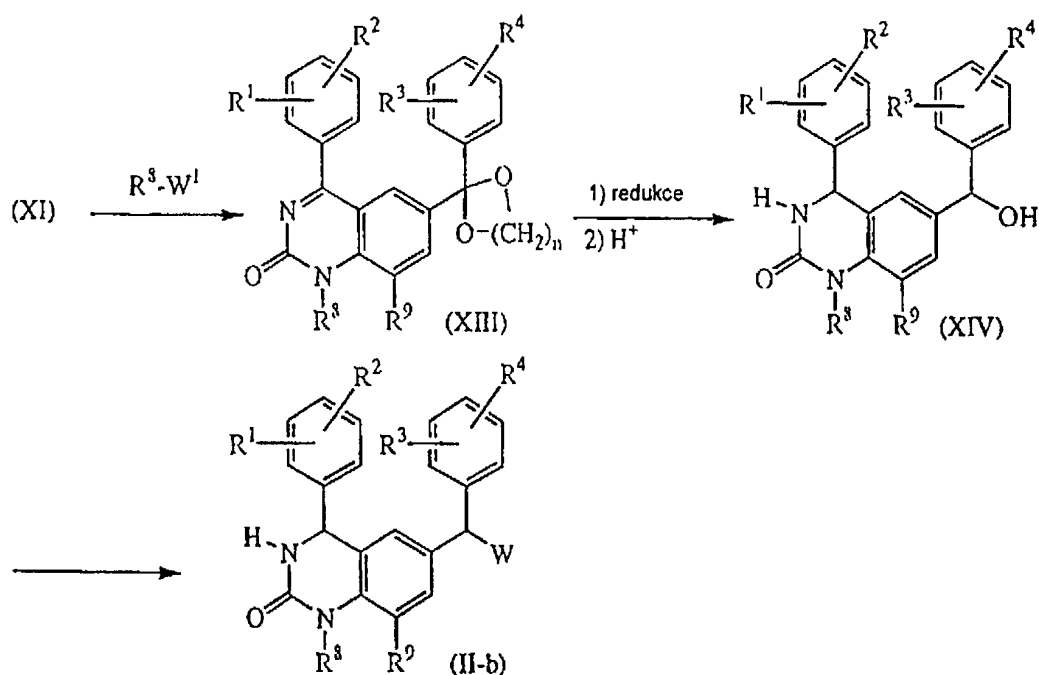
Sloučenina obecného vzorce I-i, definována jako sloučenina obecného vzorce I, kde X je síra, může být připravena reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce I-h, definované jako sloučenina obecného vzorce I, kde X je kyslík s reakčním činidlem, jako je sulfid fosforečný nebo Lawessonovo činidlo ve vhodném rozpouštědle, jako je například pyridin.



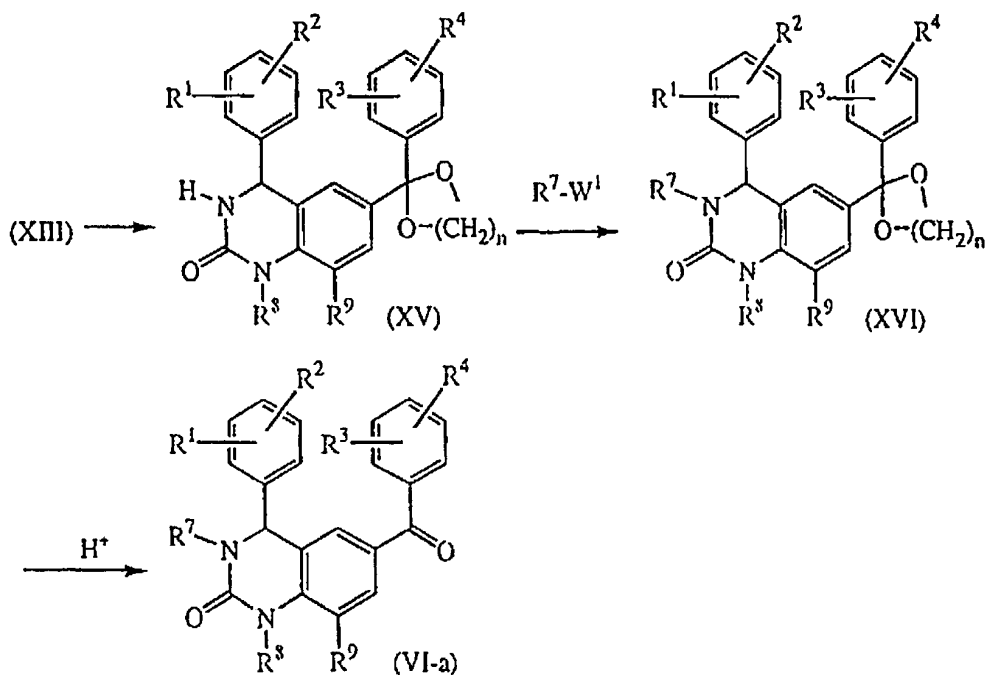
Meziprodukt obecného vzorce II-a, který je meziproduktem obecného vzorce II, kde X je kyslík a R^7 a R^8 jsou vodík, se může připravit vycházející z meziprodktu obecného vzorce VII. Uvedený meziprodukt VII, kde n je 2 nebo 3, se konvenčně připraví chráněním odpovídajícího ketonu známého ze stavu techniky jako ketal. Meziprodukt obecného vzorce VII reaguje s meziproduktem obecného vzorce VIII v přítomnosti báze, jako je hydroxid sodný, ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol. Takto získaný meziprodukt obecného vzorce IX se podrobí otevření kruhu isoxazolové části hydrogenací meziprodktu IX v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je například Raney nikl. Následnou acylací s reaktivním derivátem karboxylové kyseliny, například trichloracetylchloridem nebo trifluoracetylchloridem se získá meziprodukt obecného vzorce X, který se podrobí uzavření kruhu v přítomnosti amonné soli, například octanem amonným a vhodnou bází, jako například hexametylfosforečný triamid (HMPT). Meziprodukty obecného vzorce X se podrobí kyselým podmínkám a následně se zpracují redukčními činidly známými ve stavu techniky, jako je například borohydrid sodný, a získají se meziprodukty obecného vzorce XII. Hydroxylová skupina meziprodktu obecného vzorce XII se přemění na odcházející skupinu W reakcí meziprodktu XII s vhodným reakčním činidlem, jako je například methansulfonyloxychlor nebo halogenačním činidlem, jako je $POCl_3$ nebo $SOCl_2$, za získání meziprodktu obecného vzorce II-a.



- Meziprodukty obecného vzorce II-b, definované jako meziprodukty obecného vzorce II, kde X je O a R^7 je vodík, se mohou připravit reakcí meziproduktů obecného vzorce XI s $\text{R}^8\text{-W}^1$, kde W^1 je vhodná odcházející skupina, jako je chlor, brom, methansulfonyloxy nebo benzensulfonyloxy; použitím shora uvedeného N-alkylačního postupu. Následnou redukcí například s borohydridem sodným ve vhodném rozpouštědle, například s borohydridem sodným ve vhodném rozpouštědle, například methanolu a hydrolýzou při kyselých podmínkách, se získají meziprodukty obecného vzorce XIV. Konverze hydroxyskupiny meziproduktu XIV na odcházející skupiny W, například methansulfonyloxychloridem nebo halogenačním činidlem, jako je SOCl_2 , POCl_3 poskytuje meziprodukty obecného vzorce II-b.

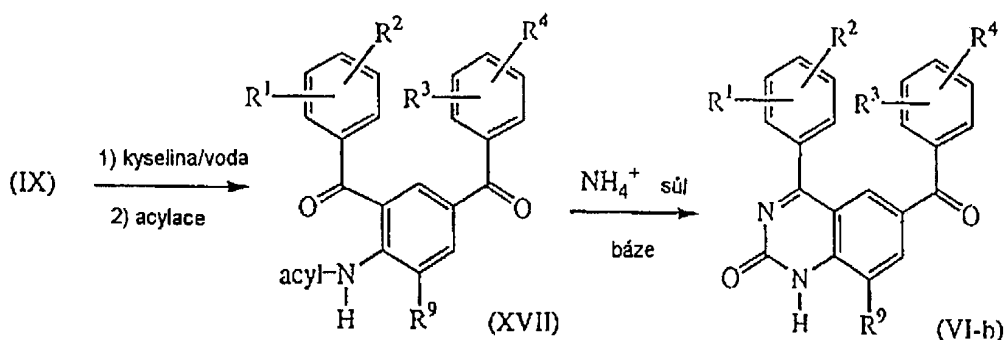


Meziprodukty obecného vzorce VI-a, definované jako meziprodukty obecného vzorce VI, kde X je O a přerušovaná čára neznámá vazba, se mohou připravit podrobením meziproduktů obecného vzorce XIII známým redukčním postupům, jako je například borohydrid sodný v rozpouštědle inertním pro reakci, například methanolu, za získání meziproduktů obecného vzorce XV. Meziprodukty XV se N-alkylují s R^7W^1 , kde W^1 je odcházející skupina, jak je popsáno shora, a následně se hydrolyzují v kyselých podmínkách na meziprodukty obecného vzorce VI-a.



Dále, meziprodukty obecného vzorce VI-b, definované jako meziprodukty obecného vzorce VI, kde X je O a přerušovaná čára znamená vazbu, se mohou připravit hydrolyzou meziproduktu obecného vzorce IX s kyselinou, jako je například $TiCl_3$, v přítomnosti vody. Následnou acylací s reaktivním derivátem karboxylové kyseliny, jako je například trichloracetylchlorid, se získá meziprodukt obecného vzorce XVII, který se podrobí uzavření kruhu v přítomnosti amonné soli,

jako je například octan amonný a vhodné báze, jako je například hexamethylfosforečný triamid (HMPT), za získání výtěžku meziproduktu obecného vzorce VI-b.



Sloučeniny podle vzorce I a některé meziprodukty mají alespoň jedno stereogenní centrum ve své struktuře. Toto stereogenní centrum může být přítomno v R nebo S konfiguraci.

Sloučeniny podle vzorce I jak jsou připraveny ve výše popsanych postupech jsou obvykle racemické směsí enantiomerů, které mohou být separovány jeden od druhého podle v oboru známých postupů rozkládání. Racemické sloučeniny podle vzorce I mohou být konvertovány na odpovídající formy diastereomerických solí reakcí s vhodnou chirální kyselinou. Uvedené formy diastereomerických solí jsou potom separovány, například selektivní nebo frakcionační krystalizací a enantiomery jsou z nich uvolněny zásadami. Alternativní způsob separace enantiomerických forem sloučenin podle vzorce I obsahuje kapalinovou chromatografii za použití chirální stacionární fáze. Uvedené čisté stereochemicky izomerické formy mohou být také odvozeny z odpovídajících čistých stereochemicky izomerických forem vhodných výchozích materiálů, což způsobí, že reakce probíhá stereospecificky. Specifické stereoizomery budou syntetizovány stereospecifickými metodami přípravy. Tyto metody mohou výhodně využívat enantiomericky čisté výchozí materiály.

Tento vynález poskytuje způsob pro inhibici abnormálního růstu buněk, včetně transformovaných buněk, podáním účinného množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Abnormální růst buněk označuje buněčný růst nezávislý nebo normálních regulačních mechanismech (např. ztrátu kontaktní inhibice). Tento zahrnuje abnormální růst: (1) nádorových buněk exprimujících aktivovaný onkogen ras; (2) nádorových buněk, u kterých je aktivován ras protein v důsledku onkogenní mutace jiného genu; (3) benigních a maligních buněk jiných proliferativních onemocnění, u kterých se vyskytuje aberantní ras aktivace. Dále, v literatuře bylo naznačeno, že ras onkogeny nezpůsobují pouze růst nádorů in vivo přímým účinkem na růst nádorových buněk, ale také nepřímo, tj. usnadněním nádorem indukované angiogeneze (Rak, J. et. al., Cancer Research, 55, 4575–4580, 1995). Proto, farmakologické zaměření mutantních ras onkogenů může výhodně potlačovat růst pevných nádorů in vivo, částečně inhibicí nádorem indukované angiogeneze.

Tento vynález také poskytuje metodu pro inhibici buněčného růstu podáním účinného množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu subjektu, např. savci (a výhodněji člověku), který potřebuje takovou léčbu. Konkrétně, tento vynález poskytuje metodu pro inhibici růstu nádorů exprimujících aktivovaný ras onkogen podáním účinného množství sloučenin podle předkládaného vynálezu. Příklady nádorů, které mohou být inhibovány, bez omezení, jsou karcinom plic (např. adenokarcinom), rakoviny slinivky břišní (např. karcinom slinivky břišní jako je, například, exkrinní karcinom slinivky břišní), rakovina tlustého střeva (např. kolorektální karcinom, jako je například adenokarcinom tlustého střeva a denom tlustého střeva), hematopoetické nádory lymfatické řady (např. akutní lymfocytární leukemie, B-buněčný lymfom, Burkittův lymfom), myeloidní leukemie (např. akutní myeloidní leukemie (AML)), folikulární karcinom štítné žlázy, myelodysplastický syndrom (MDS), nádory mesenchymového původu (např. fibrosarkomy a rhabdomyosarkomy), melanomy, teratokarcinomy, neuroblastomy, gliommy, benigní nádory

kůže (např. keratoaantomy), karcinom prsu, karcinom ledvin, karcinom vaječníku, karcinom močového měchýře, a epidermální karcinom.

Tento vynález také poskytuje metodu pro inhibici proliferativních onemocnění, jak maligních, tak benigních, u kterých jsou ras proteiny aberantně aktivovány v důsledku onkogenní mutace v genech, tj. ras gen sám o sobě není aktivován mutací na onkogenní mutaci na onkogenní formu, kde uvedená inhibice je provedena podáním účinného množství sloučenin zde popsaných subjektu, který potřebuje takovou terapii. Například, benigní proliferativní onemocnění neurofibromatóza, nebo nádory, u kterých je ras aktivován v důsledku mutace nebo nadměrné exprese tyrosin kinázových onkogenů, mohou být inhibovány sloučeninami podle předkládaného vynálezu.

Proto, předkládaný vynález popisuje sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako léčiva, stejně jako použití těchto sloučenin obecného vzorce I pro výrobu léčiva pro léčbu jednoho nebo více z výše uvedených onemocnění.

Z pohledu jejich farmakologických vlastností mohou být sloučeniny, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, formulovány do různých farmaceutických forem za účelem podávání. Pro přípravu farmaceutických kompozic podle předkládaného vynálezu je účinné množství určité sloučeniny, ve formě bazické nebo kyselé adiční soli, jako aktivní složka, kombinováno v dokonalé směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, kde nosič může mít mnoho forem v závislosti na formě přípravku požadovaném pro podání. Tyto farmaceutické kompozice jsou výhodně v jednotkové dávkové formě vhodné pro orální, rektální, perkutánní nebo parenterální podání. Například, při přípravě kompozic v orální dávkové formě může být použito jakékoliv z obvyklých farmaceutických médií, jako je například voda, glykoly, oleje, alkoholy a podobně v případě orálních tekutých přípravků jako jsou suspenze, sirupy, elixíry, a roztoky; nebo pevných nosičů jako jsou škroby, cukry, kaolin, lubrikans, pojiva, dezintegrující činidla a podobně v případě prášků, pilulek, kapslí a tablet. Vzhledem ke snadnému podávání, představují tablety a kapsle nejvýhodnější orální dávkovou jednotkovou formu, která je v případě pevných farmaceutických nosičů obvykle použita. Pro parenterální kompozice bude nosič obvykle zahrnovat sterilní vodu, alespoň z větší části, ačkoliv mohou být zahrnuty i jiné přísady, například pro dosažení rozpustnosti. Mohou být připraveny například injikovatelné roztoky, ve kterých nosič zahrnuje fyziologický roztok, roztok glukózy, nebo směs fyziologického roztoku a roztoku glukózy. Také mohou být připraveny injikovatelné suspenze, ve kterých mohou být využity kapalné nosiče, suspendující činidla a podobně. V kompozicích vhodných pro perkutánní podávání nosič volitelně obsahuje penetraci zvyšující činidlo a/nebo vhodné zvlhčující činidlo, případně v kombinaci s vhodnými přísadami jakéhokoliv charakteru v malých podílech, kde tyto přísady nezpůsobují významné poškození kůže. Uvedené přísady mohou usnadňovat podání na kůži a/nebo mohou být užitečné pro přípravu požadovaných kompozic. Tyto kompozice mohou být podávány mnoha způsoby, například jako transdermální náplasti, jako „spot-on“, jako masti. Je zejména výhodné formulovat výše uvedené farmaceutické kompozice v dávkové jednotkové formě pro snadné podávání a s jednotnou dávkou. Dávkové jednotkové formy, jak je použito v přihlášce a patentových nárocích, označují fyzikálně definovanou jednotku vhodnou jako definovaná dávka, kde každá jednotka obsahuje předem určené množství aktivní složky vypočítané pro požadovaný terapeutický účinek v asociaci s požadovaným farmaceutickým nosičem. Příklady takových jednotkových dávkových forem jsou tablety (včetně popsaných nebo potažených tablet), kapsle, pilulky, balíčky prášku, oplatky, injikovatelné roztoky nebo suspenze, plné čajové lžičky, plné polévkové lžíce a podobně, a jejich segregované násobky.

Odborníci v oboru snadno určí účinné množství z výsledků testů zde prezentovaných. Obecně se předpokládá, že účinné množství bude od 0,01 mg/kg do 100 mg/kg tělesné hmotnosti, a zejména od 0,05 mg/kg do 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Může být vhodné podat požadovanou dávku rozděleně od dvou, tří, čtyř nebo více dávek ve vhodných intervalech během dne. Uvedené rozdělené dávky mohou být formulovány jako jednotkové dávkové formy obsahující například 0,05 až 500 mg, zejména 0,01 až 200 mg aktivní složky na jednotkovou dávkovou formu.

Příklady provedení vynálezu

A. Příprava a meziprodukty

Zde „THF“ znamená tetrahydrofuran, „DIPE“ znamená diizopropylether, „DCM“ znamená dichlormethan a „DMF“ znamená N,N-dimethylformamid a „ACN“ znamená acetonitril.

U některých sloučenin obecného vzorce I nebyla pokusně určena absolutní stereochemická konfigurace. V těchto případech je stereochemicky izomerní forma, která byla izolována první označen jako „A“ a druhá „B“ bez dalšího odkazu na akutní stereochemickou konfiguraci.

Příklady provedení vynálezu

Příklad A.1

a) Směs (4-chlorfenyl)(4-nitrofenyl)methanonu (0,0382 mol), 2-ethandiolu (0,0764 mol) a 96% monohydrátu 4-methylbenzensulfonové kyseliny (0,19 mol) v methylbenzenu (150 ml) se míchá a zahřívá při zpětném toku za použití Dean-Starkovy aparatury po dobu 24 hodin. Směs se promyje K_2CO_3 (10%) a potom vodou. Organická vrstva se suší, filtruje a odpaří. Produkt se použije bez dalšího čištění a získá se 11,42 g (98 %) 2-(4-chlorfenyl)-2-(4-nitrofenyl)-1,3-dioxolanu (meziprodukt 1).

b) Hydroxid sodný (0,818 mol) a potom 3-chlorbenzenacetonitril (0,294 mol) se přidají k roztoku meziprodktu 1 (0,164 mol) v methanolu (200 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Směs se potom ochladí vodou a extrahuje se DCM. Organická vrstva se suší, filtruje a odpaří se do sucha. Zbytek se rekrystaluje z DIPE a získá se 47,3 g (70 %) 3-(3-chlorfenyl)-5-[2-(4-chlorfenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-2,1-benzisoxazolu (meziprodukt 2).

c) Meziprodukt 2 (0,0381 mol) v methanolu (200 ml) se hydrogenuje Raney niklem (15 g) jako katalyzátorem při teplotě místnosti během 5 hodin při tlaku 3×10^5 Pa v Parrově aparatuře. Po spotřebě vodíku se katalyzátor filtruje a filtrát se odpaří do sucha. Produkt se použije bez dalšího čištění a získá se 15,7 g [2-amino-5-[2-(4-chlorfenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]fenyl] (3-chlorfenyl)methanonu (meziprodukt 3).

d) Směs meziprodktu 3 (0,098 mol) v DCM (400 ml) se míchá při 5 až 10 °C. Po kapkách se přidá během 15 minut a při teplotě mezi 5 až 10 °C trichloracetylchlorid (0,12 mol). Po kapkách se přidá během 20 minut při teplotě 5 až 10 °C triethylamin (0,12 mol). Reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 5 až 10 °C. Přidá se voda a míchání pokračuje 5 minut. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí přes silikagel na skleněném filtru (eluent: DCM). Požadované frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se míchá v ACN, filtruje se a suší a získá se 46,5 g (85 %) trichlor-N-[2-(3-chlorfenyl)-4-[2-(4-chlorfenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]fenyl]acetamidu (meziprodukt 4).

e) Směs meziprodktu 4 (0,078 mol) a acetonu amonného (0,156 mmol) v hexamethylfosforečném triamidu (HMPT) (300 ml) se míchá po dobu 3 hodin při 100 °C. Reakční směs se ochladí, vlije se do ledové vody (1500 ml) a získá se sraženina. Sraženina se odfiltruje a promyje se vodou. Produkt se rozpustí v DCM. Organická vrstva se izoluje, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí třikrát přes silikagel na skleněném filtru (eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 97/3, potom 95/5). Žádané frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se míchá pod zpětným tokem v izopropanolu (200 ml). Směs se ochladí a vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se

s DIPE, a suší se a získá se 26 g (76 %) 4-(3-chlorfenyl)-6-[2-(4-chlorfenyl)-1,3-dioxan-2-yl]-(1H)-chinazolinonu (meziprodukt 5, teplota tání 219,5 °C).

5 f) Směs meziproduktu 5 (0,052 mol) v kyselině chlorovodíkové, 3 N (250 ml) a methanolu (250 ml) se míchá a zahřívá pod zpětným tokem 2 hodiny. Reakční směs se ochladí. Přidá se voda a vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se vodou, izopropanolem a DIPE, suší se a získá se 19,4 g (94,4 %) 6-(4-chlorbenzoyl)-4-(3-chlorfenyl)-2(1H)chinazolinonu (meziprodukt 6; teplota tání 256,4 °C).

10 g) Směs meziproduktu 6 (0,005 mol) v methanolu (50 ml) se míchá a chladí v ledové lázni (5 až 10 °C). Přidá se borohydrid sodný (0,007 mol), po částech v průběhu 15 minut (nejprve dochází k rozpouštění; po 15 minutách počne srážení). Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Směs se okyslí 1 N HCl. Sraženina se odfiltruje, promyje se DIPE, potom se suší a získá se 1,6 g (80 %) (+)-4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)hydroxymethyl]-3,4-dihydro-2(1H)-
15 chinazolinonu (meziprodukt 7; teplota tání 231,4 °C).

h) Směs meziproduktu 7 (0,013 mol) v DMC (60 ml) se míchá při teplotě místnosti. Po kapkách a během 15 minut se přidá thionylchlorid (0,065 mol). Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Došlo k rozpuštění. Rozpouštědlo se odpaří. Přidá se toluen a azeotropuje se na rotační odpařovače a získá se 5,5 g (+)-6-[chlor(4-chlorfenyl)methyl]-4-(3-chlorfenyl)-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinonu (meziprodukt 8).

Příklad A.2

25 a) Směs meziproduktu 5 (0,0455 mol) v DMF (500 ml) se míchá pod proudem N₂ při teplotě místnosti. Po částech se přidá disperze hydridu sodného (50%) v minerálním olej (0,0455 mol). Reakční směs se míchá dokud se nezastaví vývoj plynu. Po kapkách se přidá jodmethan (0,0455 mol) a vzniklá reakční směs se míchá 14 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se
30 odpaří. Přidá se toluen a azeotropuje se na rotační odpařovače. Surový olej se míchá v DCM (300 ml), promyje se vodou (2x250 ml), suší se, filtruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent : DCM). Požadované frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří a získá se 16,7 g (80 %) 4-(3-chlorfenyl)-6-[2-(4-chlorfenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-1-methyl-2(1H)-chinazolinonu (meziprodukt 9).

35 b) Směs meziproduktu 9 (0,037 mol) v methanolu (300 ml) se míchá při teplotě místnosti. Po kapkách se přidá kyselina chlorovodíková (0,75 mol) a vzniklá reakční směs se míchá a zahřívá pod zpětným tokem po dobu 1 hodiny a potom se ochladí na teplotu místnosti a extrahuje se s DCM (2 x 250ml). Oddělená organická vrstva se suší, filtruje se a rozpouštědlo se odpaří.
40 Zbytek se trituruje v DIPE. Sraženina se odfiltruje, promyje se s DIPE (100 ml) a suší se (vakuum; 60 °C; 14 hodin) a získá se 12,6 g (83 %) 6-(4-chlorbenzoyl)-4-(3-chlorfenyl)-1-methyl-2(1H)-chinazolinonu (meziprodukt 10).

45 Příklad A.3

a) Suspenze meziproduktu 10 (0,031 mol) v methanolu (150 ml) se míchá při teplotě místnosti. Po částech se přidá borohydrid sodný (0,062 mol) (maximální zvýšení teploty 5 °C). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou (50 ml)
50 izopropanolem (100 ml) a DIPE (100 ml) a potom se suší (vakuum; 50 °C) a získá se 11,5 g (90 %) (±)-4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)hydroxymethyl]-3,4-dihydro-1-methyl-2(1H)-chinazolinonu (meziprodukt 11).

b) DCM (0,0556 mol) se přidá po kapkách ke směsi meziprojektu 11 (0,028 mol) v DCM (100 ml). Reakční směs se míchá a zahřívá pod zpětným tokem 2 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří. Přidá se toluen a azeotropuje se na rotační odpařovače a získá se 12,09 g ($\pm$)–6–[chlor(4–chlorfenyl)methyl]–4–(3–chlorfenyl)–3,4–dihydro–1–methyl–2(1H)–chinazolinonu (meziprojekt 12).

Příklad A.4

a) Roztok meziprojektu 9 (0,0122 mol) v methanolu (50 ml) se ochladí na 5 °C. Po částech se přidá borohydrid sodný (0,0122 mol) a směs se nechá stát při 5 °C po dobu 30 minut. Směs se vlije do ledové vody. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a suší se a získá se 5,4 g (98 %) ($\pm$)–4–(3–chlorfenyl)–6–[2–(4–chlorfenyl)–1,3–dioxolan–2–yl]–3,4–dihydro–1–methyl–2(1H)–chinazolinonu (meziprojekt 13).

b) Meziprojekt 13 (0,0107 mol) se rozpustí při 0 °C pod N₂ v DMF (50 ml). Přidá se disperze hydridu sodného (80%) v minerálním oleji (0,013 mol) a směs se nechá stát při 0 °C po dobu 30 minut. Po kapkách se přidá jodmethan (0,0215 mol) a směs se nechá stát při 0 °C po dobu 1 hodiny. Směs se vlije do ledové vody. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vloží se do DCM. Organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří a získá se 6,2 g ($\pm$)–4–(3–chlorfenyl)–6[2–(4–chlorfenyl)–1,3–dioxolan–2–yl]–3,4–dihydro–1,3–dimethyl–2(1H)–chinazolinonu (meziprojekt 14).

c) Směs meziprojektu 14 (0,0259 mol) v kyselině octové (75 ml), ve vodě (20 ml) a THF (10 ml) se míchá a zahřívá se pod zpětným tokem přes noc a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se převede do DCM a promyje se s K₂CO₃ (10%). Organická vrstva se dekantuje, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří a získá se 1 g (100 %) produktu. Vzorek krystaluje ze směsi 2–propanon/-DIPE. Sraženina se filtruje a suší a získá se 1,5 g ($\pm$)–6–(4–chlorbenzoyl)–4–(3–chlorfenyl)–3,4–dihydro–1,3–dimethyl–2(1H)–chinazolinonu (meziprojekt 15).

Příklad A.5

a) Směs meziprojektu 5 (0,0175 mol) v DMF (80 ml) se ochladí v ledové lázni pod proudem dusíku. Po částech se přidá hydrid sodný (80% v oleji, 0,0228 mol) a směs se míchá při nízké teplotě po dobu 30 minut a potom při teplotě místnosti 1 hodinu. Směs se ochladí na 5 °C a přidá se chlormethylethylether (0,0228 mol). Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut a potom se hydrolyzuje. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a převede se do DCM, suší se, filtruje a rozpouštědlo se odpaří do sucha. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikage-
lu (eluent : CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1) a získá se 2,9 g (33,3 %) 4–(3–chlorfenyl)–6–[2–(4–chlorfenyl)–1,3–dioxolan–2–yl]–1–(ethoxymethyl)–2(1H)–chinazolinonu (meziprojekt 16).

b) Směs meziprojektu 16 (0,0058 mol) v methanolu (50 ml) se ochladí v ledové lázni. Po částech se přidá borohydrid sodný (0,0058 mol). Směs se míchá při nízké teplotě 30 minut a potom se vlije do ledové vody a extrahuje se DCM. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří do sucha a získá se 2,9 g (100 %) ($\pm$)–4–(3–chlorfenyl)–6–[2–(4–chlorfenyl)–1,3–dioxolan–2–yl]–1–(ethoxymethyl)–3,4–dihydro–2(1H)–chinazolinonu (meziprojekt 17).

c) Směs meziprojektu 17 (0,0058 mol) v DMF (30 ml) se ochladí v ledové lázni pod proudem dusíku. Přidá se hydrid sodný (80% v olej, 0,007 mol) a směs se míchá při nízké teplotě po dobu 30 minut. Po kapkách se přidá methyljodid (0,007 mol). Směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu, potom se nechá ohřát na teplotu místnosti, hydrolyzuje se a přidá se voda. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou, převede se do DCM, suší se, filtruje se a rozpouštědlo se odpaří do

sucha a získá se $(\pm)$ -4-3-(chlorfenyl)-6-[2-(4-chlorfenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-1-(ethoxymethyl)-3,4-dihydro-3-methyl-2(1H)-chinazolinon (meziprodukt 18).

d) Směs meziproduktu 18 (0,0058 mol) v HCl (30 ml) a THF (30 ml) se míchá při teplotě místnosti a zahřívá se pod zpětným tokem přes noc, ochladí se přidáním ledu, alkalizuje se NH_3 (vodný) a extrahuje se s DCM. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje se a rozpouštědlo se odpaří do sucha. Zbytek se přenesse do 2-propanonu a DIPE. Sraženina se odfiltruje, promyje a suší a získá se 2,2 g (91,6 %) $(\pm)$ -6-(4-chlorbenzoyl)-4-(3-chlorfenyl)-3,4-dihydro-3-methyl-2(1H)chinazolinonu (meziprodukt 19).

10

e) Borohydrid sodný (0,0053 mol) se přidá ke směsi meziproduktu 19 (0,0053 mol) v methanolu (20 ml) a THF (20 ml), předem ochlazené na ledové lázni (5 °C). Směs se míchá při 5 °C po dobu 30 minut, vlije se do ledové vody a extrahuje se s DCM. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří do sucha a získá se 2,2 g (100 %) $(\pm)$ -4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)hydroxymethyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2(1H)chinazolinon (meziprodukt 20).

15

f) Thionylchlorid (10 ml) se přidá po kapkách ke směsi meziproduktu 20 (0,005 ml) v DCM (50 ml), předem ochlazené v ledové lázni (5 °C). Směs se míchá při teplotě místnosti 1 noc. Rozpouštědlo se odpaří do sucha. Produkt se použije bez dalšího čištění a získá se kvantitativně $(\pm)$ -6-[chlor(4-chlorfenyl)methyl]-4-(3-chlorfenyl)-3,4-dihydro-3-methyl-2(1H)-chinazolinu (meziprodukt 21).

20

B. Příprava finálních produktů

25

Příklad B.1

Směs meziproduktu 8 (0,013 mol), imidazolu (0,039 mol) a uhlčitanu draselného (0,04 mol) v ACN (75 ml) se míchá a zahřívá pod zpětným tokem 3 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se míchá ve vodě a tato směs se extrahuje DCM. Oddělená organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí přes silikagel na skleněném filtru (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Žádané frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/2, 5/2,5). Čistá frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se míchá v diethyletheru (50 ml), odfiltruje se, suší se a získá se 2,6 g (44,5 %) $(\pm)$ -4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)-1H-imidazol-1-yl-methyl]-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinonu (sloučenina 8); teplota tání 177,1 °C.

35

Příklad B.2

40

Směs 1-methylimidazolu (0,073 mol) v THF (110 ml) se ochladí pod proudem N_2 na -70 °C. Potom se po kapkách přidá n-butyllithium v hexanech (1,6 M) (45,6 ml). Směs se míchá při -70 °C po dobu 30 minut. Přidá se chlortriethylsilan (0,073 mol). Směs se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti a potom se ochladí na -70 °C. Po kapkách se přidá roztok n-butyllithia v hexanu (1,6 M) (45,6 ml). Směs se míchá při teplotě -70 °C potom se upraví na -15 °C a ochladí se na -70 °C. Přidá se směs meziproduktu 10 (0,061 mol) v THF (100 ml). Směs se míchá při -70 °C po dobu 30 minut, potom se upraví na 0 °C, hydrolyzuje se a extrahuje se ethylacetátem a dekantuje. Organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří do sucha. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 93/7/0,5) a získá se 9,5 g produktu. Tento produkt se rekrystaluje ze směsi 2-propanon/ACN. Sraženina se filtruje, promyje se diethyletherem a suší se a získají se 2 g monohydrátu $(\pm)$ -4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)hydroxy(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1-methyl-2(1H)-chinazolinonu (sloučenina 4).

50

Příklad B.3

Směs sloučeniny 8 (0,045 mol) a oxidu manganického (0,05 mol) v DCM (50 ml) se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Směs se filtruje přes dikalit. Dikalit se promyje s $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10. Filtrát se odpaří. Zbytek se čistí přes silikagel na skleněném filtru (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Žádané frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií přes silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5) a rekrystaluje z ACN (25 ml). Sraženina se odfiltruje, promyje se s DIPE a suší se a získá se 1 g (50 %) ($\pm$)-4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-2(1H)-chinazolinonu (sloučenina 1; teplota tání 255,1 °C).

Příklad B.4

Borohydrid sodný (0,003 mol) se přidá po částech při teplotě 5 °C ke směsi sloučeniny 4 (0,003 mol) v methanolu (30 ml). Směs se míchá při 5 °C po dobu 30 minut, potom se hydrolyzuje, extrahuje se DCM a dekantuje. Organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií přes silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$). Čisté frakce se krystalují z diethyletheru. Sraženina se odfiltruje, suší a získá se 1 g ($\pm$)-4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)hydroxy(1-methyl)-1H-imidazol-5-yl)methyl]-3,4-dihydro-1-methyl-2(1H)-chinazolinonu (sloučenina 13).

Příklad B.5

Disperze hydridu sodného v minerálním oleji (60%) (0,0047 mol) se přidá po částech pod proudem N_2 ke směsi sloučeniny 9 (0,0043 mol) v DMF (40 ml). Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Přidá se roztok jodomethanu (0,0047 mol) v DMF (10 ml) a vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se vlije do vody (200 ml) a tato směs se extrahuje toluenem (3 x 100 ml). Oddělená organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: ethylacetát/ $\text{CH}_3\text{OH}/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/5/5). Čisté frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Tato frakce se znovu čistí sloupcovou chromatografií přes silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, s úpravou během 20 minut na 90/10; 125 ml/min.). Čisté frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří a získá se 0,370 g (18 %) ($\pm$)-4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-3,4-dihydro-1,3-dimethyl-2(1H)-chinazolinonu (sloučenina 10).

Příklad B.6

Disperze hydridu sodného v minerálním oleji (60%) (0,01122 mol) se přidá po částech pod proudem N ke směsi sloučeniny 1 (0,0051 mol) v DMF (25 ml). Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Po kapkách se přidá roztok hydrochloridu 4-(chlormethyl)pyrimidinu (0,00561 mol) v DMF (5 ml) a vzniklá směs se míchá přes víkend při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do vody a tato směs se extrahuje toluenem. Oddělená organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/5/5). Žádané frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Frakce se přečistí HPLC přes Kromasil RP-18 (100 Å, 10 μm , 5 cm DAC; eluent: (0,5% NH_4OAc v H_2O)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ 47/25/28 obj./obj.). Čisté frakce se seberou a organické rozpouštědlo se odpaří. Vodný zbytek se extrahuje DCM. Oddělená organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří a získá se 0,900 g (32,8 %) ($\pm$)-4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-1-(4-pyrimidinylmethyl)-2(1H)-chinazolinonu (sloučenina 3; teplota tání 61,4 °C).

Příklad B.7

Směs sloučeniny 4 (0,0069 mol) ve formamidu (34 ml) a kyselině octové (68 ml) se míchá při teplotě 160 °C po dobu 24 hodin, potom se vlije do ledové vody a alkalizuje se koncentrovaným vodným roztokem NH₃. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a přenes se do DCM. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odstraní do sucha. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií přes silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,2). Čistě frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystaluje z 2-propanonu/DIPE. Sraženina se filtruje a suší a získá se 0,85 g (±) 4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-methyl]-3,4-dihydro-1-methyl-2(1H)-chinazolinonu (sloučenina 14).

Příklad B.8

Sloučenina 4 (0,01 mol) se přidá při nízké teplotě k thionylchloridu (50 ml). Směs se míchá při 40 °C po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se odpaří do sucha. Produkt se použije bez dalšího čištění, získá se 5,46 g monohydrochloridu (±)-6-[chlor(4-chlorfenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-methyl]-4-(3-chlorfenyl)-1-methyl-2(1H)-chinazolinonu (sloučenina č. 6).

Příklad B.9

Hydroxid amonný (50 ml) se ochladí na 5 °C. Potom se přidá roztok sloučeniny 6 (0,01 mol) v THF (50 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny a potom při 60 °C po dobu 30 minut a ochladí se. Přidá se ethylacetát. Směs se dekantuje. Organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří do sucha. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: toluen/izopropanol/NH₄OH 75/25/2). Čistě frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystaluje z DCM a diethyletheru. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 1,1 g (±)-6-[amino(4-chlorfenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorfenyl)-1-methyl-2(1H)-chinazolinonu (sloučenina 7).

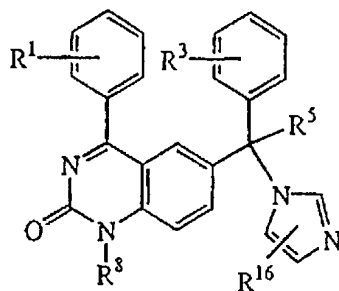
Příklad B.10

a) Směs meziprojektu 21 (0,0146 mol), 2-fenylimidazolu (0,0219 mol) a uhličitany draselného (0,0438 mol) v ACN (80 ml) se míchá a zahřívá při zpětném toku po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odpaří do sucha. Zbytek se přenes do DCM a vody. Organická vrstva se oddělí, suší se, filtruje a rozpouštědlo se odpaří do sucha. Produkt se použije bez dalšího čištění a získá se směs (+)-4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)(2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-2-methoxychinazolinu (meziprojekt 22) a (+)-4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)(2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-2-methoxychinazolinu (meziprojekt 23).

b) Směs meziprojektů 22 a 23 (0,0146 mol) v HCL (3 N, 100 ml) a THF (100 ml) se nechá a zahřívá pod zpětným tokem 3 hodiny a potom se vlije do ledové vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří do sucha. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,5). Dvě čisté frakce se seberou a jejich rozpouštědlo se odpaří. První frakce se krystaluje z ACN, 2-propanolu a DIPE a získá se 1,2 g (15,8 %) (+)-4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)(2-fenyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-2(1H)-chinazolinonu (sloučenina 19, teplota tání 170 °C). Druhá frakce se rozpustí v 2-propanonu a DIPE a konvertuje se do soli ethandiové kyseliny (1:1) a získá se 0,8 g (8,7 %) (+)-4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)(2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-2(1H)-chinazolinonu ethandioátu (1:1). monohydrátu (sloučenina 20, teplota tání 197 °C).

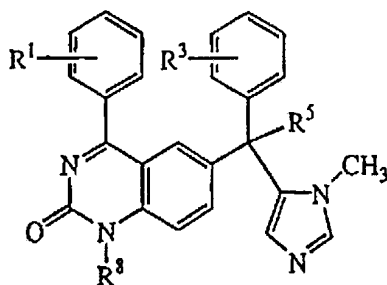
Tabulky F-1 až F-4 uvádějí sloučeniny, které byly připraveny podle jednoho ze shora uvedených příkladů.

5 Tabulka F-1



Sl. č.	Př. č.	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁸	R ¹⁶	Fyz. data
1	B.3	3-Cl	4-Cl	H	H	H	tt. 255,1 °C
2	B.3	3-Cl	4-Cl	H	CH ₃ -	H	tt. 123,3 °C
3	B.6	3-Cl	4-Cl	H		H	tt. 61,4 °C
19	B.10	3-Cl	4-Cl	H	H	2-fenyl	tt. 170 °C

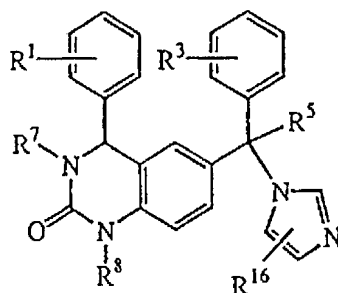
Tabulka F-2



10

Sl. č.	Př. č.	R ¹	R ³	R ⁵ R	R ⁸	Fyz. data
4	B.2	3-Cl	4-Cl	OH	CH ₃	.H ₂ O(1:1)
5	B.3	3-Cl	4-Cl	H	CH ₃	.ethandioát (1:1).H ₂ O(1:2)
6	B.8	3-Cl	4-Cl	Cl	CH ₃	.HCl (1:1)
7	B.9	3-Cl	4-Cl	NH ₂	CH ₃	-

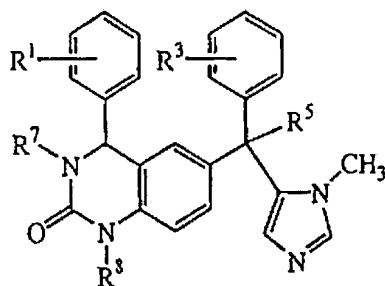
Tabulka F-3



Sl. č.	Př. č.	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ¹⁶	Fyz. data
8	B.1	3-Cl	4-Cl	H	H	H	H	tt. 177,1 °C
9	B.1	3-Cl	4-Cl	H	H	CH ₃	H	tt. 111,5 °C
10	B.5	3-Cl	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	–
11	B.5	3-Cl	4-Cl	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	tt. 115,8 °C
18	B.1	3-Cl	4-Cl	H	CH ₃	H	2-fenyl	tt. 236 °C

5

Tabulka F-4



Sl. č.	Př. č.	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁷	R ⁸	Fyz. data
12	B.2	3-Cl	4-Cl	OH	CH ₃	CH ₃	–
13	B.4	3-Cl	4-Cl	OH	H	CH ₃	–
14	B.7	3-Cl	4-Cl	H	H	CH ₃	–
15	B.7	3-Cl	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	–
16	B.8	3-Cl	4-Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl (1:1)
17	B.9	3-Cl	4-Cl	NH ₂	CH ₃	CH ₃	(A)

C. Farmakologický příklad

10

Příklad C.1: „Reverzní test ras-transformovaného buněčného fenotypu“

15 Inzerce aktivovaných onkogenů jako je mutantní ras gen do myších NIH 373 buněk konvertuje buňky na transformovaný fenotyp. Tyto buňky se stanou tumorigenními, vykazují na ukotvení nezávislý růst v semi-pevném médiu a vykazují ztrátu kontaktní inhibice. Ztráta kontaktní inhibice produkuje buněčné kultury, které netvoří dále uniformní monovrstvy. Dále, buňky se shlukují do monobuněčných uzlů a rostou do velmi vysokých saturačních hustot na plastových tkáňových kultivačních plotnách. Činidla, jako jsou inhibitory farnesyl protein transferázy, která reverterují ras farnesyl protein transferázy, která reverterují ras transformovaný fenotyp, obnovují uniformní monovrstevný charakter růstu u buněk v kultuře. Tuto reverzi je možné snadno monitorovat počítáním počtu buněk v tkáňových kultivačních plotnách. Transformované buňky mohou dosahovat vyššího počtu buněk než buňky, které reverterovaly na netransformovaný feno-

20

typ. Sloučeniny, které revertují transformovaný fenotyp, by měly produkovat protinádorové účinky u tumorů majících ras mutace.

Metoda:

5

Sloučeniny jsou vyšetřovány v tkáňové kultuře NIH 373 buněk transformovaných T24 aktivovaným lidským H-ras genem. Buňky jsou umístěny v počáteční hustotě 200000 buněk na jamku (povrch 9,6 cm²) na šestijamkových tkáňových kultivačních plotnách. Testované sloučeniny jsou okamžitě přidány do 3,0 ml buněčného kultivačního média v 3,0 µl objemu DMSO, s konečnou koncentrací DMSO v buněčném kultivačním médiu 0,1 %. Testované sloučeniny jsou použity v koncentracích 5, 10, 50, 100 a 500 nM spolu s vehikulem ošetřovaným DMSO jako kontrolou. (V případě, že je vysoká aktivita pozorována při 5 nM, pak je testovaná sloučenina testována i při nižších koncentracích). Buňky se nechají proliferovat po dobu 72 hodin. Potom se buňky oddělí v 1,0 ml tripsin-EDTA buněčném disciačním médiu a počítají se na Coulterově počítači částic.

15

Měření:

Počty buněk vyjádřené jako buňky na jamku se měří za použití Coulterova počítače částic.

20

Všechny počty buněk se korigují pro počáteční vstupní hustotu buněk odečtením 200000.

Kontrolní počet buněk = [počet buněk inkubovaných s DMSO vehikulem – 200000].

25

Počet buněk s testovanými sloučeninami = [počet buněk inkubovaných s testovanou sloučeninou – 200000].

% inhibice testovanou sloučeninou =

30

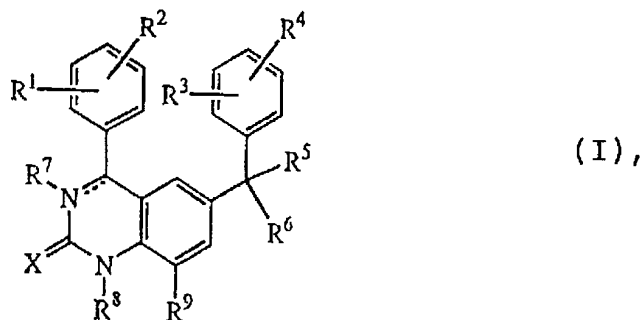
$$\left[1 - \frac{\text{počet buněk s testovanou sloučeninou}}{\text{kontrolní počet buněk}} \right] \times 100 \%$$

Sloučeniny 5, 7, 14, a 15 mají IC₅₀ menší než 500 nM.

35

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Chinazolinon obecného vzorce I



5

kde

přerušená čára znamená případnou vazbu;

10 X je kyslík nebo síra;

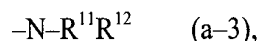
R¹ a R² každý nezávisle znamená vodík, hydroxy, halogen, kyan, C₁₋₆alkyl, trihalogenmethyl, trihalogenmethoxy, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, hydroxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxykarbonyl, aminoC₁₋₆alkoxy, mono- nebo di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkoxy, Ar¹, Ar¹-C₁₋₆alkyl, Ar¹-oxy nebo Ar¹-C₁₋₆alkoxy;

15

R³ a R⁴ každý nezávisle znamená vodík, halogen, kyan, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, Ar¹-oxy, C₁₋₆alkylthio, di(C₁₋₆alkyl)amino, trihalogenmethyl nebo trihalogenmethoxy;

R⁵ je vodík, halogen, C₁₋₆alkyl, kyan, halogenC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, kyanC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylthioC₁₋₆alkyl, aminokarbonylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxykarbonylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxykarbonyl, mono- nebo di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, Ar¹, Ar¹-C₁₋₆alkoxy-C₁₋₆alkyl; nebo skupina vzorce a-1, a-2 nebo a-3

25



30 kde

R¹⁰ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, Ar¹, Ar¹-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxykarbonylC₁₋₆alkyl nebo skupina vzorce -Alk-OR¹³ nebo -Alk-NR¹⁴R¹⁵;

35 R¹¹ je vodík, C₁₋₆alkyl, Ar¹ nebo Ar¹-C₁₋₆alkyl;

R¹² je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkoxykarbonyl, C₁₋₆alkylaminokarbonyl, Ar¹, Ar¹-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl, Ar¹-karbonyl, Ar¹-C₁₋₆alkylkarbonyl, aminokarbonylkarbonyl, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkylkarbonyl, hydroxy, C₁₋₆alkoxy, aminokarbonyl, di(C₁₋₆alkyl)amino-C₁₋₆alkylkarbonyl, amino, C₁₋₆alkylamino, C₁₋₆alkylkarbonylamino nebo skupina vzorce -Alk-OR¹³ nebo -Alk-NR¹⁴R¹⁵; kde Alk je C₁₋₆alkandyl;

40

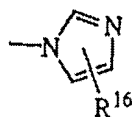
R¹³ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, Ar¹ nebo Ar¹-C₁₋₆alkyl;

R^{14} je vodík, C_{1-6} alkyl, Ar^1 nebo Ar^1-C_{1-6} alkyl;

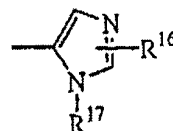
R^{15} je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, Ar^1 nebo Ar^1-C_{1-6} alkyl;

5

R^6 je skupina obecného vzorce b-1 nebo b-2



(b-1),



(b-2),

kde R^{16} je vodík, halogen, Ar^1 , C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy,
 C_{1-6} alkylthio, amino, C_{1-6} alkoxykarbonyl, C_{1-6} alkylthio C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylS(O) C_{1-6} alkyl
 10 nebo C_{1-6} alkylS(O) $_2$ C_{1-6} alkyl; R^{17} je vodík, C_{1-6} alkyl nebo di(C_{1-6} alkyl)aminosulfonyl;

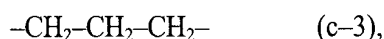
R^7 je vodík nebo C_{1-6} alkyl, když přerušovaná čára neznamená vazbu, a chybí, když přerušovaná
 čára znamená vazbu;

15 R^8 je vodík, C_{1-6} alkyl nebo Ar^2CH_2 nebo Het^1CH_2 ;

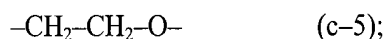
R^9 je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy nebo halogen; nebo

R^8 a R^9 společně tvoří dvojvaznou skupinu vzorce c-1 až c-5

20



25



Ar^1 je fenyl; nebo fenyl substituovaný 1-2 substituenty nezávisle vybranými z halogenu,
 C_{1-6} alkylu, C_{1-6} alkoxy a trifluormethylu;

30 Ar^2 je fenyl; nebo fenyl substituovaný 1-2 substituenty nezávisle vybranými z halogenu,
 C_{1-6} alkylu, C_{1-6} alkoxy a trifluormethylu; a

Het^1 je pyridyl; pyridyl substituovaný 1-2 substituenty nezávisle vybranými z halogenu,
 C_{1-6} alkylu, C_{1-6} alkoxy a trifluormethylu;

35

jeho farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli a stereochemicky izomerní formy.

2. Chinazolinon podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle vybrány z vodíku,
 halogenu C_{1-4} alkylu; R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány z vodíku, halogenu a C_{1-4} alkylu; R^5 je
 40 vodík, hydroxy, halogen nebo amino; R^6 je skupina vzorce b-1 nebo b-2, kde R^{16} je vodík nebo
 C_{1-4} alkyl a R^{17} je C_{1-4} alkyl; R^7 je vodík nebo C_{1-4} alkyl v případě, že přerušovaná čára neznamená
 vazba; R^8 je vodík C_{1-4} alkyl nebo Het^1CH_2 , kde Het^1 má význam uvedený v nárok 1; a R^9 je
 vodík.

45 3. Chinazolinon podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde X je kyslík, R^1 je 3-chlor, R^2 je
 vodík, R^3 je 4-chlor, R^4 je vodík, R^5 je vodík, C_{1-2} alkyl, halogen nebo amino; R^6 je skupina vzor-
 ce b-1 nebo b-2, kde R^{16} je vodík a R^{17} je C_{1-2} alkyl; a R^7 je vodík nebo C_{1-2} alkyl v případě, že

5

5

10

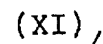
10

15

15

20

20

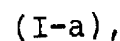


25

25

30

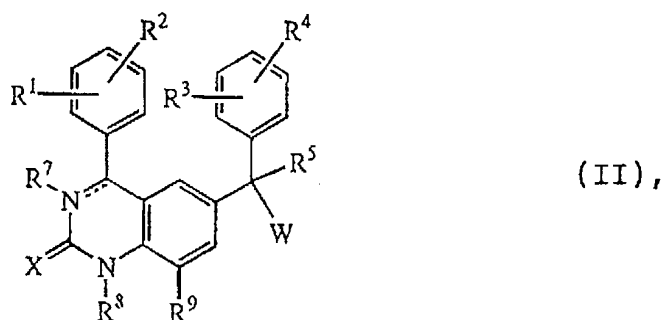
30



kde přerušovaná čára, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁶ mají význam uvedený v nároku 1, se meziprodukt obecného vzorce III



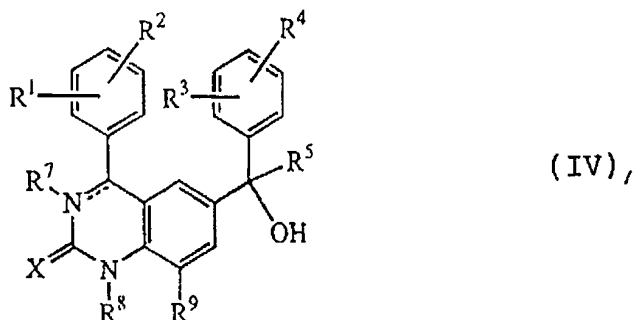
kde R¹⁶ má význam uvedený v tomto nároku, N-alkyluje meziproduktem obecného vzorce II



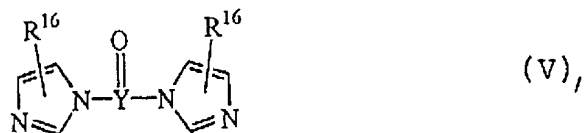
5

kde přerušovaná čára, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ a R⁹ mají význam uvedený v tomto nároku a W představuje odstupující skupinu, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, případně v přítomnosti vhodné báze; nebo

- 10 b) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I-a definované v tomto nároku, se meziprodukt obecného vzorce IV



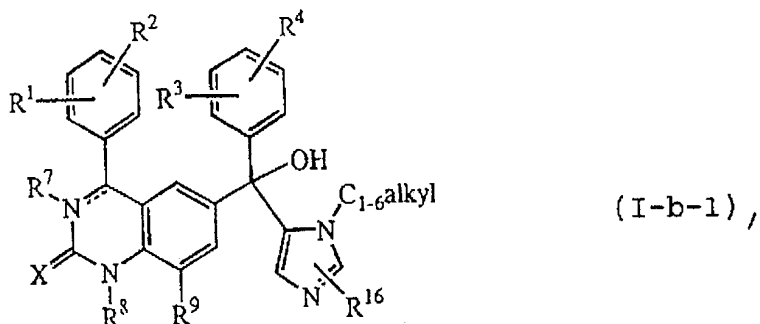
kde přerušovaná čára, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ a R⁹ mají význam uvedený v tomto nároku, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



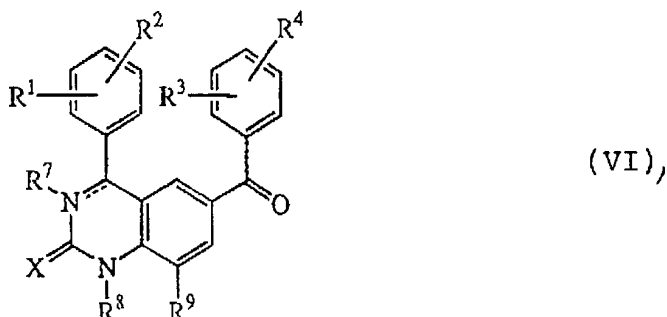
15

kde R¹⁶ má význam uvedený v tomto nároku a Y znamená uhlík nebo síru, nebo

c₁) pro přípravu sloučeniny obecného I-b-1



kde přerušovaná čára, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁶ mají význam uvedený v tomto nároku, se intermediární keton obecného vzorce VI



5

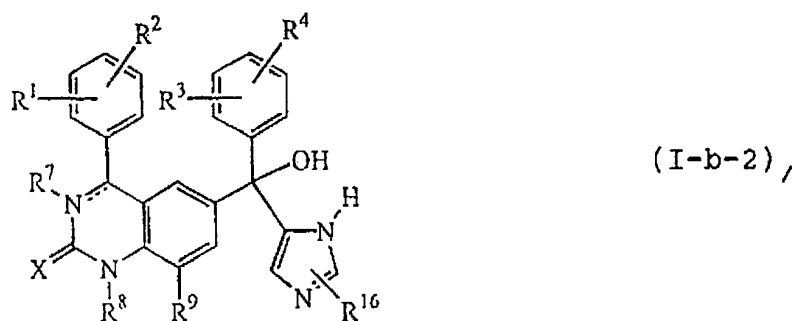
kde přerušovaná čára X, R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁶ mají význam uvedený v tomto nároku, nechá reagovat s meziproduktem obecného vzorce III-1



10

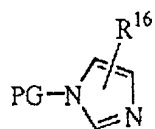
kde R¹⁶ má význam uvedený v tomto nároku, za přítomnosti vhodné silné báze a vhodného silanového derivátu, nebo

c₂) pro přípravu sloučeniny obecného I-b-2



15

kde přerušovaná čára, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁶ mají význam uvedený v tomto nároku, se intermediární keton obecného vzorce IV definovaný v tomto nároku nechá reagovat s meziproduktem obecného vzorce III-2



(III-2) ,

kde R^{16} má význam uvedený v tomto nároku a PG znamená chránicí skupinu, za přítomnosti vhodné silné báze a vhodného silanového derivátu, načež se popřípadě ze získaného produktu odstraní chránicí skupina PG;

5

přičemž získaný chinazolinon obecného vzorce I připravený některým z výše popsanych způsobů se popřípadě převede na svou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, nebo se získaná adiční sůl chinazolinonu obecného vzorce I s kyselinou převede působením alkálie na příslušnou volnou bázi, nebo se připraví stereochemicky izomerní forma chinazolinonu obecného vzorce I.

10

15

 Konec dokumentu
